

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FRECUENCIA DE MENINGITIS  
BACTERIANA EN LACTANTES Y PREESCOLARES.**

**HOSPITAL PARA EL NIÑO, IMIEM**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD  
EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA:  
MC. ILSE LOVERA PÉREZ**

**DIRECTORES DE TESIS:  
ESP.EN.PED: JOAQUIN RINCÓN ZUNO  
DR.EN C.S. GUSTAVO GABRIEL MENDIETA ALCÁNTARA**

**REVISORES:  
ESP.EN PED. SILVIA JOSEFINA CUEVAS ÁLVAREZ  
ESP.EN PED. JOSE LUIS SÁNCHEZ CASTILLO  
ESP.EN PED.FAUSTO MANUEL PINAL GONZÁLEZ  
M.EN I.C BEATRIZ XIOMARA PASCO VELAZQUEZ**

**TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2015.**

## **AGRADECIMIENTOS:**

“Observar sin pensar es tan peligroso como pensar sin observar  
Santiago Ramón y Cajal”

El éxito del perseverante es alcanzar sus metas sin sacrificar sus principios, hace 10 años inicié mi meta que hoy he alcanzado, soy muy feliz gracias a ello, sin embargo es importante mencionar que este logro no es solo mío, es gracias al gran apoyo que mis padres me han brindado, es el mejor regalo que he recibido.

“Procuremos agradar e instruir; nunca asombrar”; es por esto que agradezco las enseñanzas que me han transmitido mis maestros.

Gracias por la sonrisa que los niños nos regalan, es admirable su fuerza y el amor que le tienen a la vida.

El tiempo pasa y afortunadamente a mi lado está una persona comprensiva que me alienta a seguir adelante, Jair te agradezco por la paciencia que me has tenido a lo largo de estos años.

**I. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FRECUENCIA DE  
MENINGITIS BACTERIANA EN LACTANTES Y  
PREESCOLARES.**

## ÍNDICE

I.	Título	3
II.	Resumen	5
III.	Introducción	7
IV.	Marco Teórico	9
V.	Planteamiento del problema	31
VI.	Justificación	31
VII.	Objetivos	31
VIII.	Hipótesis	32
IX.	Metodología	32
X.	Análisis estadístico	33
XI.	Organización	33
XII.	Implicaciones Éticas	33
XIII.	Variables	34
XIV.	Resultados	36
XV.	Gráficas y cuadros	38
XVI.	Discusión	53
XVII.	Conclusiones y sugerencias	56
XVIII.	Anexos:	
	Hoja de recolección de datos	58
	Fuentes de información	59

## II. RESUMEN:

**Introducción:** La meningitis también llamada aracnoiditis o leptomeningitis, es una inflamación de las membranas (meninges) que rodean el cerebro y la médula espinal, es un importante problema que ocasiona secuelas neurológicas que resultan de la destrucción neuronal, debido a una respuesta inflamatoria más que a la acción del agente infeccioso.<sup>1</sup> La meningitis bacteriana es un proceso infeccioso agudo, se caracteriza por un número anormal de células (leucocitos) en líquido cefalorraquídeo (LCR) , proteinorraquia e hipogluorraquia aunado a ello la evidencia de algún patógeno bacteriano en LCR más el cuadro clínico de meningitis." 7-8

**Objetivos:** Describir las características clínicas y la frecuencia de meningitis bacteriana de la población pediátrica (lactantes y preescolares) que ingresa al Hospital Para el Niño con este diagnóstico.

**Material y métodos:** Se revisó el archivo clínico electrónico para obtener el listado de los pacientes con meningitis bacteriana del Hospital Para el Niño Toluca, IMIEM en el periodo comprendido de marzo 2012 a febrero 2014 y se analizaron expedientes y reportes adicionales del laboratorio (libreta) para recabar datos clínicos y paraclínicos, los datos se vaciaron en la hoja de recolección, posteriormente se tabularon dichos datos y se realizó el análisis estadístico.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se presentaron 23 casos de meningitis en niños lactantes, preescolares y escolares de los cuales 12 cumplieron con los criterios de inclusión, con predominio del género masculino (10) 83% y femeninos (2) 17%, lo que genera una relación 4:1 hombre: mujer. Con respecto a la frecuencia por cada 1000 ingresos al Hospital ingresan 5 niños con este diagnóstico. De acuerdo a los grupos etarios los lactantes ocuparon un 83%(10), preescolares (2) 17%. En cuanto a etiología se reporta *Staphylococcus aureus* (2) 50%, *Streptococcus pneumoniae* (1) 25% y uno para *Pseudomonas aureginosa* 25%. En cuanto a presentación clínica se reporta, síndrome febril 92% (11), rigidez de nuca 42%(5), síndrome convulsivo 67% (8), irritabilidad y disminución de ingesta en los alimentos en 100% de ambos casos, vómito 33%(4), fontanela abombada. 20% (2). En cuanto a las características del LCR se reporta: agua de roca 42%, xantocrómico 33%, traumático 25%, hipogluorraquia en el 25% de los casos, proteinorraquia 50% y pleocitosis 83%. La tinción gram se reportó 100% negativa. Las secuelas reportadas son epilepsia 42% (5), retraso en el desarrollo psicomotor 33% (4) y pacientes sin secuelas neurológicas 25% (3). Tratamiento administrado con cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) y glicopéptido (vancomicina) 67% y 27% respectivamente. La duración del tratamiento depende del agente etiológico, *S. aureus* con ceftriaxona y vancomicina se llevó un caso a 14 días y otro a 21 días, *S. pneumoniae* cefotaxima 14 días, *pseudomonas* con cefotaxima 9 días y vancomicina 17 días. Como tratamiento adyuvante se administró dexametasona en el 52% de los pacientes. Con respecto a la mortalidad en 2 años se reporta el 8% en los casos.

## SUMMARY:

**Introduction:** Meningitis also called arachnoiditis or leptomeningitis, is an inflammation of the membranes (meninges) surrounding the brain and spinal cord, it is a major problem that causes neurologic sequelae resulting from the neuronal destruction, due to one inflammatory response rather than the action of the agent infectious.<sup>1</sup> bacterial meningitis is an acute infectious process, characterized by an abnormal number of cells (leukocytes) in cerebrospinal fluid (CSF) protein levels and hipogluorraquia in addition to this clinical meningitis evidence of some bacterial CSF pathogen more."<sup>7-8</sup>

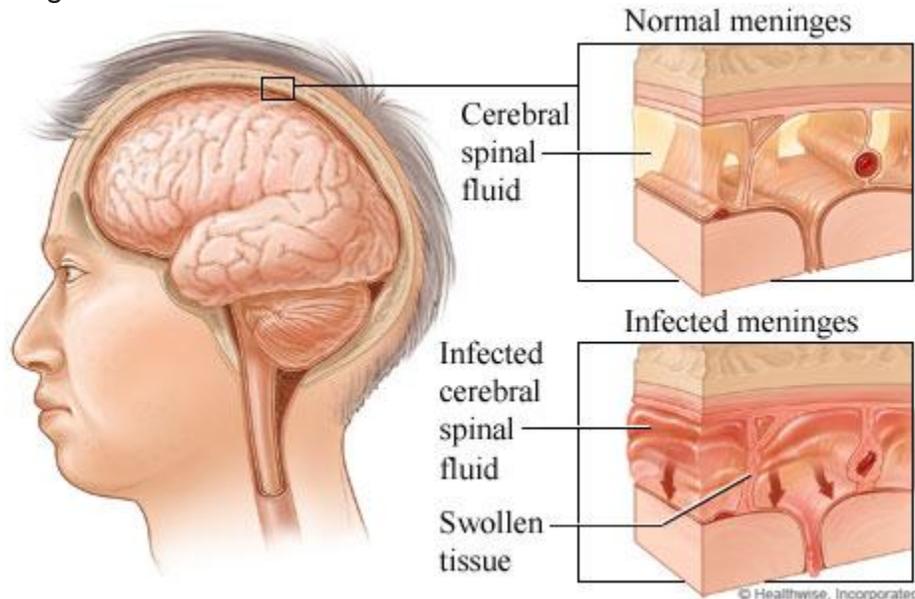
**Objectives:** Describe the clinical characteristics and frequency of bacterial meningitis in the pediatric population (infants and preschoolers) entering the hospital for children with this diagnosis.

**Material and methods:** Was revised electronic clinical file to obtain the list of patients with bacterial meningitis of the Hospital for child Toluca, IMIEM in the period from March 2012 to February 2014 and records were analyzed and additional reports of the laboratory (book) to collect data for clinical and paraclinical, data were emptied in the collection sheet. Were later tabulated data and statistical analysis was performed.

**Results:** During the study period were 23 cases of meningitis in infants, pre-school and school children, of which 12 fulfilled the inclusion criteria, with a predominance of the male gender (10) 83% and female (2) 17%, resulting in a relationship 4:1 male, female. With respect to the frequency for each 1000 Hospital admissions, they enter 5 children with this diagnosis. According to the groups age infants occupied 83% (10), preschoolers (2) 17%. *Staphylococcus aureus* is reported in terms of etiology (2) 50%, *Streptococcus pneumoniae* (1) 25% and one for *Pseudomonas aureginosa* 25%. 33% in terms of clinical presentation is reported, syndrome febrile 92% (11), stiff neck 42% (5), syndrome seizure 67% (8), irritability and decreased food intake by 100% of both cases, vomiting (4), fontanelle abombada. 20% (2). The characteristics of CSF reports: water from rock 25% 42%, 33%, traumatic xantocromico. hipogluorraquia in 25% of cases, 50% protein levels and pleocytosis 83%. Gram stain is reported 100% negative. The reported sequelae are epilepsy 42% (5), delay in developing psychomotor 33% (4) and patients without sequelae neurological 25% (3). Treatment administered with cephalosporin third generation (ceftriaxone, or cefotaxime) and glycopeptide (vancomycin) 67% and 27%, respectively. The duration of the treatment depends on the Etiologic Agent, *S. Aureus* with ceftriaxone and Vancomycin took a case to 14 days and another 21 days, *S. pneunoniae* cefotaxime 14 days, *pseudomona* with cefotaxime, vancomycin and 9 dias 17 days. As adjuvant treatment was given dexamethasone in 52% of of patients. With respect to the mortalidad 2 years reported cases 8 %

### III. INTRODUCCIÓN:

A pesar de los avances logrados en el campo de las inmunizaciones y de los nuevos antimicrobianos contra los patógenos responsables de la meningitis bacteriana; ésta es un importante problema clínico caracterizado por una intensa reacción inflamatoria del espacio subaracnoideo y ventricular, ruptura de la barrera hematoencefálica y subsiguiente edema cerebral y vasculitis de los vasos cerebrales con las consecuentes secuelas neurológicas que resultan de la destrucción neuronal, debido a una intensa respuesta inflamatoria más que a la acción del agente infeccioso.<sup>1</sup>



Cuando la meningitis bacteriana no es tratada con antibióticos altamente efectivos, la enfermedad es fatal (del 5 al 40%) y causa secuelas neurológicas dentro del 30% de los sobrevivientes.<sup>2,3</sup>

En 1986, en Estados Unidos de Norteamérica la causa más común de meningitis bacteriana fue *Haemophilus influenzae* tipo b (*Hib*) en un 45%; seguido por *Streptococcus pneumoniae* 18% y *Neisseria meningitidis* 14%. En ese mismo año, el porcentaje de mortalidad para cada uno de los organismos fue de 3 y 19% para *Haemophilus influenzae* tipo b y *S. pneumoniae*, respectivamente.<sup>4</sup>

Durante quince años, los expertos han presenciado enormes cambios en la epidemiología de la meningitis bacteriana. La principal y más dramática transformación fue la virtual desaparición de la enfermedad invasiva causadas por Hib, en países donde se instrumentan programas de inmunización a lactantes con vacunas conjugadas contra Hib, como Finlandia, Islandia, Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Suecia, Dinamarca, Noruega, Holanda, Reino Unido, Francia, Alemania, Chile y Uruguay. Sin embargo, esto no sucede con *S. pneumoniae*, ésta contribuye a una alta tasa de morbilidad y mortalidad tanto en niños.<sup>5</sup>

La identificación temprana e inicio rápido de la antibioticoterapia son cruciales para reducir la mortalidad y morbilidad de la meningitis. Recientemente, el manejo de la meningitis ha sido complicado por la emergencia de un alto porcentaje de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y el incremento en cepas de Hib resistentes a ampicilina y cloranfenicol. En los últimos 40 años el tratamiento contra *S. pneumoniae* se basó en penicilina G, pero la resistencia a ésta, en la década de los 80, condujo al uso de cefalosporinas de espectro extendido como terapia empírica para meningitis bacteriana aguda. Sin embargo, en los últimos años han sido reportadas cepas de *S. pneumoniae* resistentes a las cefalosporinas de espectro amplio, condicionando falla clínica y retraso en la esterilización del líquido cefalorraquídeo (LCR). No obstante los antibióticos de tercera generación, como ceftriaxona y cefotaxima, continúan considerándose en muchos de los países desarrollados y en algunos en vías de desarrollo los estándares de elección para iniciar el manejo de tratamiento de la meningitis.

Tomando en cuenta esta importante gama de acontecimientos epidemiológicos, el objetivo de la tesis es evaluar características clínicas y de los pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana estudiados en la población pediátrica del Hospital Para el Niño IMIEM, en el periodo comprendido de marzo 2012 a febrero 2014.

#### IV. MARCO TEÓRICO. DEFINICIONES:

La meningitis también llamada aracnoiditis o leptomeningitis, es una inflamación de las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal, por lo tanto implica la aracnoides, piamadre y Líquido Cefalorraquídeo (LCR). El proceso inflamatorio se extiende a lo largo del espacio subaracnoideo alrededor del cerebro, médula espinal, y los ventrículos.<sup>6</sup>

La meningitis se ha dividido en meningitis bacteriana y meningitis aséptica:

- La meningitis bacteriana o piógena es una inflamación meníngea aguda secundaria a una infección bacteriana que generalmente incrementa polimorfonucleares como respuesta en el LCR.
- La meningitis aséptica se refiere a una inflamación meníngea sin evidencia de infección bacteriana piógena en la tinción de Gram o cultivo, por lo general acompañado por una pleocitosis mononuclear. La meningitis aséptica se subdivide en dos categorías: Infecciones no bacterianas de las meninges (típicamente viral o la meningitis fúngica), y no infecciosa de enfermedades sistémicas (sarcoidosis), enfermedad neoplásica (carcinomatosis leptomeníngeo o meningitis neoplásica), o secundaria a drogas.<sup>6</sup>

La **meningitis bacteriana** es un proceso infeccioso agudo, caracterizado por la inflamación de las meninges que rodean al cerebro y médula espinal. Dicha inflamación se caracteriza por presencia de un número anormal de células (leucocitos) en líquido cefalorraquídeo (LCR), aunado a ello, la evidencia de algún patógeno bacteriano en LCR más el cuadro clínico de meningitis."<sup>7-8</sup>

#### **Consideraciones de definición de caso:**

**Caso confirmado.** Cuadro clínico sugestivo de meningitis más LCR compatible con cultivo positivo para un germen. Se considerará también caso confirmado sin cultivo positivo, a aquel paciente cuyo cuadro clínico sea sugestivo de meningitis con un LCR compatible más Gram positivo y/o coagulación positiva.<sup>7-8</sup>

**Caso probable.** Se considerará a todo paciente con cuadro clínico sugestivo de meningitis más LCR compatible, pero sin cultivo positivo.<sup>7-8</sup>

**Caso sospechoso.** Todo paciente que presente síndrome infeccioso, más cualquiera de los siguientes síndromes: encefálico, de hipertensión endocraneana y/o meníngeo. Y en quien no es posible realizar los procedimientos diagnósticos. En este rubro es conveniente incluir a todo recién nacido que presente cuadro

de sepsis, ya que las posibilidades de su relación con meningitis bacteriana siempre serán altas (>30%). Por tal motivo en este grupo de edad es importante (cuando las condiciones del paciente lo permitan) realizar una punción lumbar (PL) cuando exista un cuadro de sepsis neonatal, pero no cuando haya sospecha de sepsis (factores de riesgo pero sin cuadro clínico de sepsis).<sup>7-8</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA:

A pesar de una terapia antibiótica efectiva, la meningitis es aún una enfermedad seria, con una mortalidad que excede al 20%; entre las complicaciones en la fase aguda de meningitis bacteriana y que contribuyen al seguimiento clínico desfavorable están el edema cerebral y el incremento de la presión intracraneal.

Desde la introducción de la vacuna conjugada de Hib, la meningitis por *S. pneumoniae* ha sido la causa más común de meningitis bacteriana en niños de 1 a 23 meses de edad en Estados Unidos; sin embargo, en países donde la vacuna de Hib no forma parte del programa de inmunización infantil, éste continúa siendo el agente causal más frecuente en menores de cinco años de edad.<sup>9-10</sup>

En los lactantes y niños pequeños en todo el mundo, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae tipo b* (Hib) son las causas más comunes de meningitis bacteriana.<sup>11</sup>

La incidencia de meningitis por Hib ha disminuido notablemente en las áreas del mundo en el que se utilizan rutinariamente vacunas conjugadas contra Hib,<sup>12</sup> sin embargo no se ha producido con los otros tipos capsulares (tipos de *H. influenzae* A-F) después del uso generalizado de la vacuna contra Hib.<sup>13</sup>

*Haemophilus influenzae tipo b* (Hib) y *Streptococcus pneumoniae*, se consideran las prioridades de salud pública.<sup>14</sup> Aunque hay seis serotipos de *Haemophilus influenzae* se sabe que el tipo b es responsable de más del 90% de Meningitis en niños.<sup>15</sup> De hecho, antes de la utilización generalizada de las vacunas conjugadas contra Hib, este organismo fue la causa más común de infecciones invasivas graves en los niños, lo que resulta en aproximadamente 300 000 y 500 000 muertes anualmente en todo el mundo. En los EE.UU, con el advenimiento de la vacuna conjugada Hib, los casos en niños menores de 5 años de edad se redujo en un 99% desde 1986 hasta 1995; esta disminución también ocurrió en otros países ricos en recursos.<sup>16</sup>

Con estos cambios dinámicos en la epidemiología de la meningitis en muchas áreas del mundo resultan en la disminución de número de casos debido a Hib, y ahora *S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* se han convertido en las causas predominantes de la meningitis en los niños de 1 mes o más.<sup>17</sup>

Estimaciones de la OMS han sugerido que aproximadamente 1,6 millones de personas mueren de enfermedad neumocócica cada año, incluyendo 0,7-1 millón

de niños menores de 5 años de edad, la mayoría de los cuales son de países con pocos recursos.<sup>14</sup>

En México la meningitis bacteriana sigue siendo una causa importante de morbilidad, secuelas neurológicas, y mortalidad. Sin embargo, son limitados datos epidemiológicos y microbiológicos sobre esta enfermedad en niños. En particular, existen datos limitados para evaluar el impacto de la vacunación infantil de rutina contra el Hib, que se inició en 1998.

Del año de 1993 al 2003 se realizó un estudio retrospectivo para describir la epidemiología, y características clínicas de niños mexicanos con meningitis bacteriana en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, con los siguientes resultados:<sup>18</sup>

De un total de 218 casos, 131 eran hombres y 87 eran mujeres que corresponde a 60% y 40% respectivamente. Se identificaron 85 casos en lactantes entre 1 y 6 meses de edad, 56 casos entre 6 meses y 12 meses de edad, 61 casos en niños de edades comprendidas entre los 1 y 5 años, y 16 casos en niños de mayor edad de 5 años.

Durante el período de estudio inicial (1993-1998), había 159 (73%) casos de meningitis bacteriana, mientras que en el segundo período (1999-2003) hubo 59 (27%). En general, Hib fue el patógeno más común (por cultivo y/o coagulación) que produce el 50% de los casos; *S. pneumoniae* se aisló en 31% de los casos y *N. meningitidis* en sólo el 2% durante el estudio de dos períodos. Se encontraron en 6% de los casos otros patógenos, en particular bacterias gram-negativo. En 11% de los casos, no se identificó ningún agente patógeno, pero el paciente reunió criterios clínicos para el meningitis bacteriana.

En la institución del estudio, la ocurrencia de meningitis por Hib ha disminuido con el tiempo, mientras que la de *S. pneumoniae* se ha mantenido constante.

Con respecto a las manifestaciones clínicas de meningitis bacteriana, 45 de los 218 pacientes (21%) presentaron al ingreso la tríada clínica de fiebre, alteración del estado mental, y rigidez de nuca. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre en 92%, vómito 55%, irritabilidad 54%, y focalizaciones neurológicas 36% de los pacientes. La fiebre fue altamente prevalente en todos los grupos de edad. Las focalizaciones neurológicas fueron más comunes en niños mayores de 5 años de edad. Las convulsiones estuvieron presentes en el 54% de los pacientes, y se observa con mayor frecuencia en niños de 6 a 12 meses. La rigidez de cuello y meningismos aumentaron de manera directamente proporcional con la edad, y estos fueron más frecuentes en los niños mayores de 5 años de edad. Una fontanela abombada fue identificada en el 27% de los niños de menos de 6 meses.

Con respecto a los valores de laboratorio: La leucocitosis estuvo presente en el 70% de los pacientes. Los cultivos de sangre fueron positivos en el 6% de un total de 203 pacientes.

La punción lumbar se realizó en 201 de los 218 casos; este procedimiento estaba contraindicado en los casos restantes debido a un alto riesgo de hernia cerebral. En el LCR se encontró como hallazgo en común pleocitosis identificada en el 96% de los pacientes. El nivel de proteínas en el LCR fue elevada en el 95% de casos, y el nivel de glucosa se consideran bajos en el 78% de los casos. La tríada clásica de pleocitosis del LCR, el aumento total de proteínas, y un nivel bajo de glucosa estuvo presente en el 78% de los casos. Sólo en el 50% de los pacientes fue positiva la tinción de Gram, la coagulación fue clínicamente útil para confirmar el diagnóstico en los casos en que el cultivo del LCR fue reportado como negativo (56%).

Un total de 36(16%) murieron como resultado de la meningitis bacteriana y sus complicaciones. La complicación más común identificada fue el trastorno de convulsiones en 37% de los pacientes, seguido por empiema subdural en el 26%, y choque en el 24% de los casos. Una recuperación completa se produjo en 82 pacientes (38%). De los restantes 100 (46%) de los pacientes que sobrevivieron, las secuelas neurológicas más comunes fueron persistentes las convulsiones que se producen en el 37%, seguido de la pérdida de audición (32%).

### ETIOLOGÍA:

La etiología de la meningitis bacteriana se relaciona con la edad del paciente. Los principales agentes etiológicos en los diferentes grupos etarios se encuentran en el siguiente cuadro:

Grupo Etario	Agente Bacteriano
<b>1 mes a los 3 meses</b>	<i>Enterobacterias: E.coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus Sp, Streptococo del grupo B, Listeria monocytogenes, Enterococcus spp,</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae tipo B</i> <i>Neisseria meningitidis</i>
<b>2 meses a los 5 años</b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae tipo B</i> <i>Neisseria meningitidis</i>

En los lactantes y niños pequeños, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, y *H influenzae tipo b* (raro en zonas de rutina para vacunación contra Haemophilus) son los patógenos meníngeos más comunes en este grupo de edad. En hospederos inmunodeprimido y en pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos, la meningitis puede ser causada por especies *Staphylococcus*, bacilos entéricos gram negativos, o *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>19</sup>

Las cepas encapsuladas de *H. influenzae* se clasifican por tipos de polisacáridos capsulares A-F; Sin embargo, más del 95% de las enfermedades invasivas son causados por cepas de tipo b. Con el uso rutinario de las vacunas conjugadas contra la cepa tipo b en muchos países, la enfermedad causada por este subtipo casi ha desaparecido, sin sustitución por otros tipos capsulares.<sup>19</sup>

Aunque más de 90 serotipos de neumococos se han identificado sobre la base de sus polisacáridos capsulares, pocos son comúnmente asociados con la enfermedad invasiva y con meningitis. Casi todas las cepas de neumococos resistentes a la penicilina que causan meningitis pertenecen a los serotipos 6, 9, 14, 18, y 23.<sup>19</sup>

De acuerdo con las normas recomendadas por la OMS para vigilancia de la meningitis bacteriana, se clasifica como meningitis neumocócica basado en la identificación de *S. pneumoniae*, ya sea por cultivo de LCR o aglutinación de látex de los pacientes con sospecha clínica de meningitis y un examen de LCR alterado.

Algunos estudios que describen la frecuencia de serotipos del neumococo en América Latina y México antes de la implementación de la vacunación antineumocócica muestran que los serotipos más prevalentes fueron el 23F, 19F, 6B y 14. En la actualidad la mayor parte de los serotipos prevalentes son 19A, 35B, 6A, y 19F es posible que esta distribución observada se deba a la vacuna antineumocócica conjugada contra 7 serotipos (PVC7).<sup>20</sup>

### **FACTORES DE RIESGO.**

La meningitis puede ocurrir a cualquier edad y en individuos previamente sanos. Hay algunos factores de riesgo que predisponen a esta enfermedad y se pueden agrupar en cuatro categorías: Edad, factores demográficos / socioeconómicos, la exposición a patógenos, y la inmunosupresión.<sup>6</sup>

**La edad y la demografía.** Los factores demográficos y socioeconómicos son: sexo masculino, raza afroamericana, clase socioeconómica baja, y el hacinamiento.

**Pacientes inmunocomprometidos.** Existe una asociación entre inmunosupresión y una mayor condición de adquirir meningitis, incluyen: diabetes, enfermedad hepática, asplenia o postesplenectomía, trastornos hematológicos (por ejemplo, enfermedad de células falciformes, talasemia mayor), malignidad, trastornos

inmunológicos (Deficiencia del complemento o de inmunoglobulinas), VIH y terapia con medicamentos inmunosupresores.

**Mecanismo de entrada en el sistema nervioso central.** Existen varios mecanismos por los cuales los organismos entran al LCR, comúnmente a través de diseminación hematógena, diseminación contigua y con poca frecuencia mediante entrada directa. Los factores que favorecen la entrada al LCR incluyen:

- Colonización reciente
- Contacto cercano con un paciente con diagnóstico de meningitis
- Infección contigua (Sinusitis, mastoiditis, otitis media)
- Vía hematógena al LCR ( Drogas por vía intravenosa, endocarditis bacteriana)
- La interrupción de la duramadre (Procedimientos de anestesia)
- Neurocirugía
- Traumatismo penetrante del SNC
- Defectos congénitos

### **PATOGENIA:**

El origen de la meningitis puede ser por: **1.**Secundario a bacteriemia primaria a partir de la colonización nasofaríngea y facilitada por una infección viral previa, **2.** Por extensión directa desde focos parameningeos. La sinusitis es ejemplo típico de este tipo de fisiopatogenia que suele presentarse con abscesos cerebrales, empiema subdural o epidural en lugar de meningitis, **3.** Perdida de la continuidad entre el SNC y el medio externo en cuyo caso estaría representado por el trauma craneoencefálico con fistula de LCR donde las etiologías más frecuentes son *S. Pneumoniae* y las cirugías de SNC. El desarrollo de meningitis bacteriana se presenta a través de 4 fases que son <sup>21</sup>:

#### **1. Invasión bacteriana.**

**Colonización nasofaríngea e invasión de la vía sanguínea.** Los componentes de superficie de los agentes patógenos meníngeos como polisacárido capsular, fimbrias o pilis, y la producción de enzimas bacterianas son cruciales para la adherencia del epitelio no ciliado nasofaríngeo. Las bacterias pueden atravesar o penetrar entre las células del epitelio mucoso y membrana brial con invasión subsecuente de pequeños vasos. Existen unas células epiteliales especializadas llamadas "*Células epiteliales membranosas*" sobre los folículos linfoides subepiteliales. Algunos virus y bacterias penetran la barrera mucosa de estas células, las cuales endocitan y transportan antígenos y microorganismos dentro del tejido linfoide vinculado. Es ahí donde los organismos patógenos inician una reacción inmunitaria e inducen la enfermedad.

**Supervivencia intravascular.** Los principales mecanismos para evadir la respuesta inmune y permitir su supervivencia en el torrente sanguíneo son:

a). El bloqueo de la activación, por la vía alterna del complemento debido a la presencia del ácido siálico, en la pared bacteriana del *S. Pneumoniae*, *S. Agalactiae* tipo III, *E. Coli K1* y *N. Meningitidis grupo B y C*

b).La incapacidad de los neutrófilos para fagocitar las bacterias capsuladas en ausencia de anticuerpos específicos.

**Invasión meníngea.** El punto de partida es la adhesión a las células endoteliales de la microvasculatura cerebral lo cual es facilitado por receptores para microorganismos patógenos meníngeos encontrados en el endotelio de los plexos coroides y capilares cerebrales. Posteriormente migran al espacio subaracnoideo

## **2. Multiplicación bacteriana en el LCR.**

Debido a que neutrófilos, células plasmáticas, componentes del complemento e inmunoglobulinas están ampliamente excluidas por la barrera hematoencefálica (BHE), la bacteria puede multiplicarse dentro del LCR casi tan eficazmente como como lo pueden hacer *in vitro* alcanzando títulos de poco más de 10<sup>9</sup> UFC/ml (unidades formadoras de colonias) y pueden diseminarse sobre el total de la superficie del cerebro y médula espinal.

**Inducción de la inflamación.** Productos bacterianos son liberados a partir de la multiplicación bacteriana en el LCR y son causa del desencadenamiento de la respuesta inflamatoria en el espacio subaracnoideo. El lipopolisacárido, el ácido teicoico y los peptidoglicanos son formidables estimulantes para la liberación de citocinas del huésped. En reacción a citocinas, quimiocinas y otros estímulos quimiotácticos los neutrófilos penetran la microvasculatura de la membrana basal, con lo cual se produce la importante pleocitosis característica de meningitis bacteriana<sup>22</sup>.

## **3. Progresión de la inflamación.**

**Especies reactivas de oxígeno (ERO) y óxido nítrico (ON).** Las ERO son una familia de moléculas derivadas de la reducción parcial de las moléculas de oxígeno. Debido a sus radicales libres naturales, las ERO son químicamente muy reactivas son moléculas orgánicas y citotóxicas, son constantemente producidas en concentraciones bajas como parte del metabolismo normal. En condiciones normales las células del huésped son protegidas de los efectos tóxicos de las ERO por antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos.

Sin embargo durante la meningitis bacteriana, derivado de la interacción de los productos bacterianos con el sistema inmune, hay un marcado incremento de la producción de ERO, fenómeno que abruma a los mecanismos de defensa corporal y permite la oxidación celular y daño tisular. El cerebro es vulnerable al daño oxidativo. El proceso inflamatorio favorece vasoespasmo y trombosis focal con subsecuente déficit de perfusión cerebral.

El óxido nítrico es un vasodilatador y un agente citotóxico para las células endoteliales directamente o a través de la formación de metabolitos tóxicos. El ON

es producido por células endoteliales cerebrales, granulocitos, astrocitos, neuronas y células de microglia, tiene efectos dañinos al contribuir a la pleocitosis del LCR, alteración en la permeabilidad de la BHE, hipertensión endocraneana, edema cerebral y alteración del metabolismo cerebral.

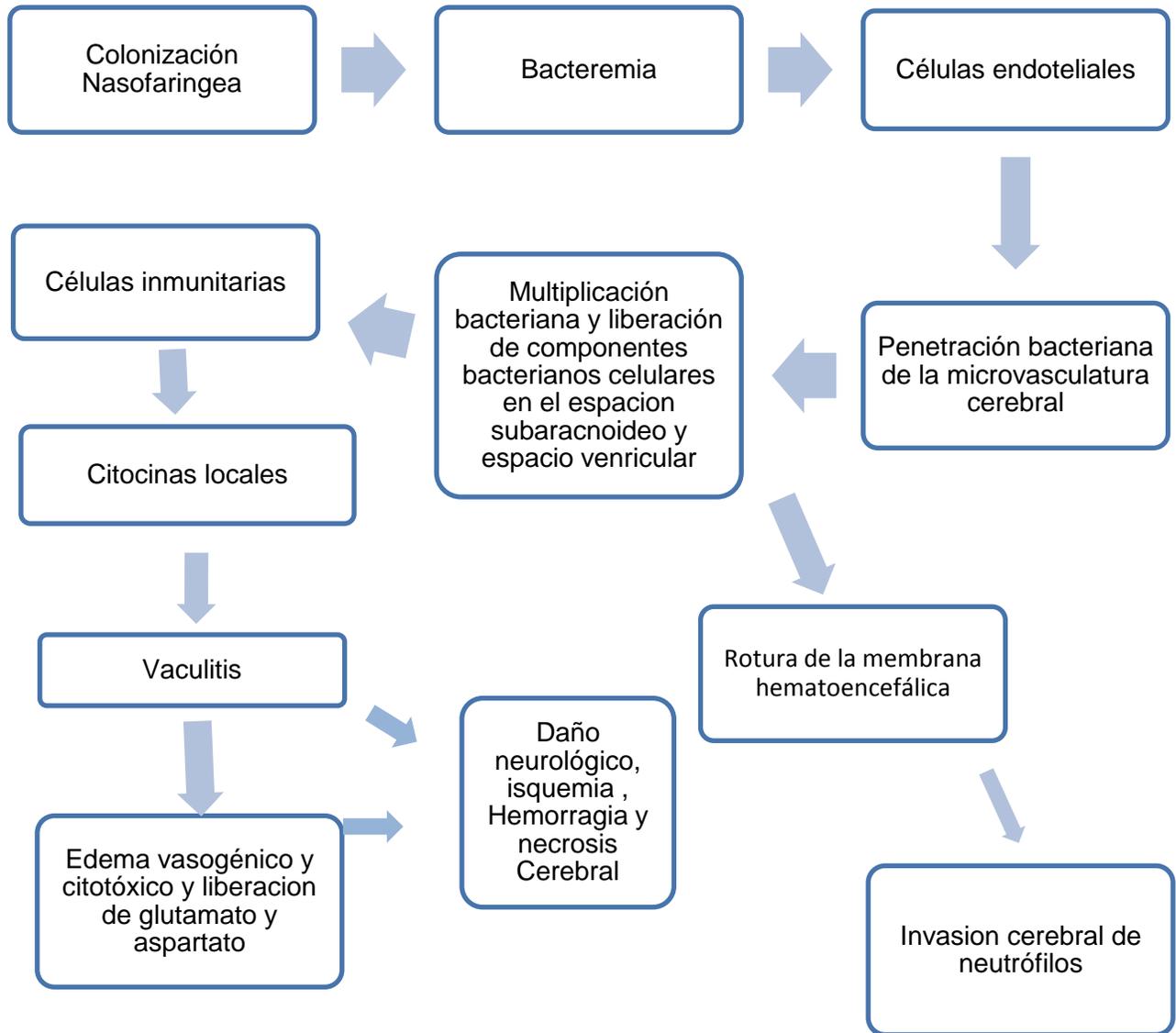
#### **4. Desarrollo de daño neuronal**

**Patología de la meningitis.** El daño al parénquima cerebral es la consecuencia más importante de meningitis bacteriana. La muerte neuronal puede estar dada por tres vías:

- a) Muerte celular programada por medio de la vía clásica de la caspasa 3
- b) Muerte celular independiente de la caspasa 3, ocasiona una condensación irreversible de la cromatina en el núcleo de la célula que está teniendo apoptosis.
- c) Necrosis, muerte no natural de células y tejido vivo a través de edema celular, digestión de la cromatina y disrupción de la membrana plasmática y organelos celulares.

El desarrollo de inflamación dentro del espacio subaracnoideo es seguido por un proceso que involucra el parénquima cerebral; la infiltración inflamatoria de grandes y pequeñas arterias y venas puede resultar en trombosis. La necrosis focal es frecuentemente hallada y en algunos casos infartos mayores pueden ocurrir debido a la oclusión de grandes arterias. El daño al parénquima cerebral es evidenciado por la presencia de edema cerebral, áreas de infarto cerebral resultantes de la isquemia y por cambios histológicos, los cuales muestran pérdida neuronal se observa particularmente en el giro dentado del hipocampo.

## ALGORITMO DE LA CASCADA DE EVENTOS FISIOPATOLÓGICOS QUE FACILITAN EL DAÑO NEURONAL DURANTE LA MENINGITIS BACTERIANA



## MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

El cuadro clínico de la meningitis bacteriana aguda depende principalmente de la edad del paciente. Las manifestaciones clásicas observadas en niños mayores y adultos no suelen estar presentes en los lactantes. En general, cuanto más joven es el paciente, más sutiles y atípicos son los signos y síntomas. En la meningitis clásica en los niños por lo general inicia con fiebre, escalofríos, vómitos, fotofobia y cefalea.<sup>19</sup>

De vez en cuando, el primer signo de la enfermedad es un convulsión que puede repetirse durante la progresión de la enfermedad, también puede desarrollarse irritabilidad, delirio, somnolencia, letargo, y coma. A medida que la respuesta inflamatoria se intensifica el hallazgo físico consistente, en niños escolares es la presencia de rigidez de nuca asociada con signos de Brudzinski y Kernig.

Estos signos y síntomas son comunes a todos los tipos de meningitis. Sin embargo otras manifestaciones están asociadas con infecciones específicas. Las Petequias y erupciones purpúricas son generalmente indicativos de meningococemia, aunque puede estar presente en meningitis por *H influenzae*.

Las erupciones muy raramente ocurren con infecciones neumocócicas, el rápido desarrollo de múltiples erupciones hemorrágicas en asociación con un estado choque es casi patognomónica de meningococemia (síndrome Waterhouse Friderichsen).<sup>19</sup>

La implicación de las articulaciones sugiere la infección con meningococos o *H influenzae*, y puede surgir en fase temprana (artritis supurativa) o tardía (artritis reactiva) en la enfermedad. La historia de trauma craneoencefálico con o sin fractura de cráneo es más probable que se asocie con meningitis neumocócica.

### Síndrome Meníngeo:

La rigidez de nuca es causada por una irritación meníngea con resistencia al cuello pasiva de la flexión. Aunque este hallazgo es un signo clásico de la meningitis, puede estar presente sólo el 30% del tiempo. Los signos de Kernig y Brudzinski positivos son identidad de la meningitis, generalmente se buscan en pacientes adultos y sólo la mitad de los adultos con meningitis los presentan.<sup>(6)</sup>

El signo de Kernig se explora con el paciente en decúbito dorsal y se flexiona el muslo de éste sobre su abdomen. Si se despierta dolor al extender pasivamente la pierna, existe irritación meníngea. El signo de Brudzinski se explora con el paciente en decúbito dorsal y se reporta positivo si existe una flexión espontánea de cadera y rodillas al flexionar el cuello.

### Síndrome Encefálico:

El estado de confusión sugiere una posible meningitis, al igual que el estado mental anormal, acompañados de fiebre. La meningitis también debe estar en el diagnóstico diferencial cuando se produce la combinación de fiebre y convulsiones.

### **Síndrome Convulsivo.**

Las convulsiones son el síntoma de presentación en un tercio de los pacientes pediátricos que tienen meningitis bacteriana. En la infancia las convulsiones ocurren con mayor frecuencia con *S pneumoniae* y *H. influenzae B* que con meningitis meningocócica.<sup>(6)</sup>

### **Síndrome Febril:**

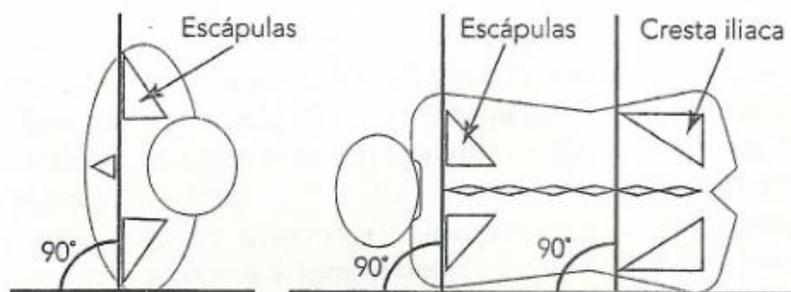
La meningitis debe ser considerada siempre en cualquier lactante con temperatura mayor de 38.2° C, sin un sitio obvio de infección y que además muestre en la exploración física: Letargia, somnolencia, rigidez de nuca, exantema, petequias, fontanela plena, convulsiones, alteración en el estado de alerta, o inestabilidad hemodinámica<sup>21</sup>.

<b>Edad</b>	<b>Características</b>
<b>De 1-3meses</b>	No hay datos específicos de irritación meníngea se puede presentar fiebre, vómito, irritabilidad, somnolencia, fontanela tensa y abombada, crisis convulsivas. Si el lactante cursa con sepsis: Choque, Hipotensión
<b>De 3-18 meses</b>	Los signos cardinales son alteración alternada con letargia que pueda progresar a coma, confusión, vomito, rechazo del alimento, llanto agudo, rigidez de nuca, fontanela abombada, hiperreflexia, signos de Kerning y de Brudzinski y crisis convulsivas.
<b>Mayores de 18meses</b>	Signos más evidentes de Kerning y de Brudzinski, cefalea, rigidez de nuca, vómito fiebre, fotofobia, crisis convulsivas y parálisis de pares craneales.

## DIAGNÓSTICO:

El cuadro clínico es la mejor herramienta de diagnóstico, en caso de que se sospeche de un cuadro de meningitis aguda la más importante prueba diagnóstica es la punción lumbar (PL).<sup>21</sup>

TÉCNICA. La técnica adecuada en la toma de este producto permitirá la extracción del líquido cefalorraquídeo sin contaminación de sangre (Traumática), situación que complica el diagnóstico y tratamiento.<sup>21</sup>



La regla de los tres ángulos rectos para una adecuada punción lumbar.

Los principales parámetros que se deben evaluar en una PL, para valoración del LCR deben ser:<sup>21</sup>

- 1. Cuenta total de leucocitos.** La cuenta normal de leucocitos es diferente con la edad del paciente, las mayores diferencias son las encontradas en el recién nacido pretérmino, en los cuales es normal encontrar hasta 32 células/mm<sup>3</sup>.
- 2. Cuenta absoluta de neutrófilos.** En 95% de los niños de más de 3 meses no se presentan polimorfonucleares en LCR por lo que con la presencia de uno solo ya no es posible excluir por completo la presencia de meningitis bacteriana.
- 3. Concentración de glucosa.** En la meningitis bacteriana hay concentraciones bajas en el LCR y en general la relación plasma/LCR es menor de 0.6. Se presenta debido al aumento del metabolismo en el espacio subaracnoideo (Bacterias, leucocitos endoteliales) este es el parámetro que se ve más afectado por el tratamiento con antibióticos por ejemplo en meningitis por *H. Influenzae* tipo B, 48hrs después de un tratamiento adecuado se observa su normalización. Otras causas de hipoglucorraquia son virus de Herpes Simple, Parotiditis, Rabia y meningitis tuberculosa.
- 4. Concentración total de proteínas.** Se ven elevadas en proceso inflamatorio de cualquier etiología, habitualmente en meningitis

bacteriana se obtienen valores arriba de 175mg/100ml en el recién nacido y de más de 80mg/100ml en el lactante.

5. **Tinción Gram del sedimento.** Es de utilidad en la evaluación clínica del
6. paciente puesto que da una idea del probable agente etiológico, la sensibilidad de la prueba dependerá del inóculo bacteriano, por lo tanto se ve muy afectada en pacientes que llegan tratados.
7. **Aglutinación látex** (Detección de antígenos capsulares de *S. Pneumoniae*, *H. influenzae*, tipo B, *N. meningitidis*, *E. coli*, *S. agalactiae*). Su detección es útil puesto que puede ser positiva incluso hasta 7 días después de haberse iniciado el tratamiento antibiótico. Otra prueba de diagnóstico rápido es la Reacción en Cadena a Polimerasa (PCR), actualmente solo están disponibles en centros de investigación y aún falta tiempo para que sea un método de diagnóstico habitual.
8. **Cultivo de LCR.** Es el estándar de oro para el diagnóstico de meningitis bacteriana, siempre hay que tomarlo puesto que, de resultar positivo, permite tener la sensibilidad del agente etiológico in vitro y dirigir mejor el tratamiento.

Condición	Presión (mmH2O)	Leucocitos /mm <sup>3</sup>	Proteínas (mg/dl)	Glucosa (mg/dl)	Hallazgos específicos
Normal >1mes	180 <sup>+</sup> - 70	0-5 predominio de linfocitos	Menos de 40	2/3 de sérica. Relación LCR sérica > o igual 0.4	Sin microorganismos en tinción Gram Cultivos negativos
Meningitis bacteriana aguda	Usualmente elevada >300	Usualmente >100 hasta miles. Predominio de Polimorfonucleares (PMN)	Usualmente de 100-500. Ocasionalmente más de 1000	<40 en 50% de los casos o < 2/3 de la glucosa sérica	Microorganismos en la tinción Gram (25-97%) Cultivo (+) (60-90%) Conglutinación (+) (70-90%)

Valores normales de los parámetros de LCR de acuerdo a la edad.

Edad	Leucocitos/ mm <sup>3</sup>	Cuenta diferencial	Proteínas (mg/100ml)	Glucosa(mg/100ml)	Relación de glucosa de LCR/Suero
>4-8 Semanas	0-6	0-2.1	10-45	29-62	0-6-0.9
Lactantes y mayores	0-6	0-0.68	15-45	45-65	0-6-0.9

Si algún parámetro del LCR está alterado se debe mantener hospitalizado al niño con tratamiento empírico, mientras se observa evolución y se tiene resultado del cultivo. La ausencia de meningitis se puede predecir con un valor predictivo negativo de 99% y especificidad de 98% si se cumplen todos los siguientes puntos<sup>21</sup>:

- Ausencia de Historia de crisis convulsivas o su presencia mediante su evolución
- Cuenta absoluta de neutrófilos en sangre periférica menor de 10 000
- Ausencia de bacterias en la tinción del Gram del LCR
- Neutrófilos absolutos menor a 1000 en LCR
- Proteínas en LCR menor a 80mg/dl

**La punción lumbar tiene dos contraindicaciones absolutas:**

- Infección cutánea en el sitio de punción
- Inestabilidad Hemodinámica<sup>23</sup>

**Contraindicaciones relativas:**

- Hipertensión intracraneana: Signos de focalización, Papiledema, cambios retinianos, anisocoria, reflejos pupilares alterados, postura de descerebración o de decorticación, patrón respiratorio anormal, hipertensión arterial sistémica + bradicardia. Estatus epiléptico.<sup>23</sup>
- Trastorno Hematológico: Cuenta plaquetaria menor a 50 000/mm<sup>3</sup><sup>21</sup>
  - Neonatos: Trombocitopenia y prolongación de tiempos de sangrado.<sup>23</sup>
  - En mayores de 1 mes: Trombocitopenia severa (<30,000).<sup>23</sup>
  - Historia o signos de sangrado (ejemplo: hemofilia).<sup>21</sup>

**Indicaciones para repetir la Punción Lumbar:**

- Después de un resultado negativo en una PL inicial, en un paciente que presente deterioro clínico y en quien se tenga la fuerte sospecha de meningitis.
- Paciente que no presenta respuesta clínica adecuada después de 48 a 72 horas de iniciada una terapia antimicrobiana efectiva.

- A las 48-72hrs en niños con meningitis por *S. pneumoniae* resistente a penicilina o cefalosporina, principalmente si recibieron manejo con esteroides.
- Meningitis en neonatos hasta comprobar la esterilización de LCR.<sup>23</sup>

### **Contraindicaciones de la punción lumbar *antes* de un estudio de imagen.**

- a. Signos de incremento en la presión intracraneana.
- b. Déficit neurológico focal.<sup>23</sup>

### **DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES:**

La integración de signos y las alteraciones de los parámetros del LCR significan entidad patológica infecciosa a nivel de SNC de las cuales deben diferenciarse en <sup>21</sup>.

- 1. Meningitis Tuberculosa.** Debe buscarse el antecedente epidemiológico, el análisis del LCR mostrará clásicamente pleocitosis (50-50 000), con predominio de mononucleares, glucosa baja y proteínas aumentadas. Se deben solicitar cultivos del LCR y PCR.
- 2. Meningitis Viral.** En esta entidad patológica predominan los signos encefálicos sobre los meníngeos, puede haber signos de focalización en la meningitis herpética. Hay pleocitosis (50-200) con predominio de mononucleares en el LCR y la glucorraquia habitualmente es normal. Las proteínas pueden encontrarse entre 50-80mg/dl. Hay PCR que detectan genoma de Herpes Simple tipo 1 y 2, adenovirus y enterovirus.
- 3. Meningitis micótica.** Habitualmente su evolución es lenta con una cronicidad relativa, el LCR muestra una pleocitosis que rara vez excede 200 con predominio de mononucleares, las proteínas se hallan ligeramente elevadas y la glucosa es normal.
- 4. Causas no infecciosas.** La hemorragia subaracnoidea, accidentes cerebrovasculares y tumoraciones pueden dar datos neurológicos similares al de la meningitis bacteriana, en estos casos habitualmente hay datos de focalización por lo que una Tomografía de Cráneo (TAC) o una imagen de Resonancia Magnética (RM) ayudan al diagnóstico diferencial.
- 5. Infecciones parameníngeas.** Hay estructuras que por su cercanía pueden irritar las meninges como los senos paranasales, mastoides y espacio retrofaríngeo.

## TRATAMIENTO:

El enfoque de tratamiento inicial del paciente con sospecha de meningitis bacteriana aguda depende del reconocimiento temprano del síndrome de meningitis, la evaluación de diagnóstico rápido, y el uso de antibioticoterapia y terapia adyuvante. Una vez que haya sospecha de meningitis bacteriana aguda, se deben obtener hemocultivos y una punción lumbar realizada inmediatamente para determinar si el LCR es consistente con el diagnóstico clínico. En algunos pacientes, no se puede llevar a cabo de forma urgente la punción lumbar (por ejemplo, secundaria a la incapacidad de obtener LCR) o por presentación clínica de una probable lesión de masa en el SNC u otra causa de aumento de presión intracraneal y por lo tanto se debe solicitar una tomografía computarizada de cráneo antes de la punción lumbar.

En aquellos pacientes en los que la punción lumbar se retrasa se debe iniciar el tratamiento adecuado ya que el retraso en el inicio de la terapia introduce la posibilidad de aumento de la morbilidad y la mortalidad. La elección del tratamiento antibiótico empírico en esta situación debe regirse por la edad del paciente y por diversos trastornos que pueden haber predisposición del paciente a la meningitis <sup>24</sup>

Los cultivos de LCR y tinción de Gram del LCR puede ser afectado por la terapia antimicrobiana por lo que se deben observar los hallazgos del LCR: Recuento de leucocitos elevado, concentración de glucosa disminuida y concentración elevada de proteínas) ya que es probable el diagnóstico de meningitis bacteriana. <sup>24</sup>

La interpretación de la Tinción Gram del LCR depende de la persona que lo lee. Sin embargo un resultado de Gram del LCR positivo puede modificar este enfoque mediante la adición de otro agente (por ejemplo ampicilina por la presencia de bacilos gram-positivos). Si el resultado de la tinción de Gram es negativa, la terapia antimicrobiana se da con opciones de agentes basados en la edad del paciente y ciertas condiciones predisponentes <sup>24</sup>.

### **¿Cuán rápido debe ser administrado el Tratamiento antimicrobiano a pacientes con sospecha de meningitis bacteriana?**

No existen datos clínicos prospectivos sobre la relación entre el momento de la administración de agentes antimicrobianos para el resultado clínico en pacientes con meningitis bacteriana. Todos los estudios existentes examinaron sólo la duración de los síntomas, no la duración de la meningitis antes de la administración de antimicrobianos. Sin embargo, la mayoría de los médicos estarían de acuerdo en que intuitivamente mayor la duración de los síntomas en pacientes con meningitis bacteriana, es más probable la posibilidad de experimentar un resultado adverso, aunque no hay datos definitivos para apoyar esta creencia. Este concepto está apoyado por los resultados de estudios que muestran que un mal resultado se asocia con mayores cantidades de antígeno o un mayor número de microorganismos en muestras de LCR obtenidos antes de la iniciación de la terapia antimicrobiana y que retrasó la esterilización del LCR

después de 24 h de tratamiento antimicrobiano, es además un factor de riesgo para posteriores secuelas neurológicas <sup>24</sup>.

**Con respecto a la duración del tratamiento en las guías de meningitis bacterianas Hospital Infantil de México recomienda la siguiente duración <sup>(23)</sup>.**

Microorganismo	Duración de terapia
<i>Neisseria meningitidis</i>	7
<i>Haemophilus influenzae</i>	7-10
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-14
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14-21
Bacilos aerobios gram negativos	21
<i>Listeria monocytogenes</i>	21
<i>Staphylococcus aureus</i>	21

**Manejo del paciente con Meningitis Bacteriana Aguda <sup>(25)</sup>**

Grupo de Edad	1ª Elección	2ª Elección	Observaciones	Duración
<b>1 a 3 meses</b>	Ampicilina +Ceftriaxona ò Cefotaxima	Meropenem o Imipenem	Modificar Manejo, con base a reporte de germen y/o de susceptibilidad	14 días o 21 en caso de un bacio gram negativo
<b>3 meses a 5 años</b>	Ceftriaxona o Cefotaxima	Vancomicina + Ceftriaxona**	Modificar manejo con base a reporte de germen y/o de su susceptibilidad	10-14 días

\*\*Deberà ser de primera eleccion si se sospecha de S. Pneumoniae. Incluso en niños mayores de 1 mes de edad.

Una vez que el diagnóstico de meningitis bacteriana se establece mediante el análisis del LCR, la terapia antimicrobiana debe iniciarse. La terapia antimicrobiana específica se basa en patógenos presuntos identificados por tinción de Gram del LCR, la combinación de vancomicina más ceftriaxona o cefotaxima se utiliza para lactantes, preescolares y escolares. La terapia antimicrobiana empírica se inicia ya sea cuando la punción lumbar se retrasa o para pacientes con meningitis purulenta y un resultado positivo en la tinción Gram del LCR. La elección de agentes antimicrobianos específicos para la terapia dirigida o empírico se basa en el conocimiento actual de los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de estos patógenos. Para la terapia inicial, la suposición debe ser que la resistencia a los antimicrobianos es probable. <sup>24</sup>

### Tratamiento con base al patógeno aislado (25)

Bacteria	Terapéutica de Elección	Terapéutica Alternativa	Duración
<b>Haemophilus influenzae tipo B</b>	Ceftriaxona o cefotaxima	Cloranfenicol, meropenem, quinolonas	10 días
<b>Streptococcus pneumoniae</b>	Ceftriaxona o cefotaxima + Vancomicina o incluso+ rifampicina ** Penicilina GSC	Ceftriaxona o cefotaxima o meropenem o meropenem o fluoroquinolonas	10-14 días
<b>Neisseria meningitidis</b>	Penicilina GSC	Ampicilina o ceftriaxona o cefotaxima	7-10 días
<b>Listeria monocytogenes</b>	Ampicilina+ Aminoglucosido	Vancomicina+ Aminoglucosido	14-21 días
<b>Streptococcus agalactiae (Grupo B)</b>	Penicilina +Gentamicina	Ampicilina +Gentamicina	21 días
<b>Escherichia coli</b>	Cefotaxima o ceftriaxona + aminoglucosido***	Meropenem o imipenem o cefepima	21 días
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	Ceftazidime+ Aminoglucosido	Meropenem o imipenem o cefepima	21 días
<b>Otras enterobacterias</b>	Ceftriaxona o cefotaxima con o sin aminoglucosido	Meropenem o imipenem o cefepima	21 días

\*\*Solo cuando es resistente a ceftriaxona

\*\*\*Amikacina, gentamicina o netilmicina

### Dosis de antimicrobianos para el tratamiento de meningitis en pediatría (mg/kg/día) <sup>(14)</sup>

Fármaco	Lactantes y niños
Amikacina	20-30 en 3 dosis
Ampicilina	200-300 en 4 dosis
Cefotaxime	300 en 3 a 4 dosis
Ceftriaxona	80-100 en 1 -2 dosis
Ceftazidime	150 en 3 dosis
Cloranfenicol	75-100 en 4 dosis
Gentamicina	7.5 en 3 dosis
Penicilina G	300 000 en 4-6 dosis
Rifampicina	10-20 en 1 o 2 dosis
Tobramicina	7.5 en 3 dosis
Vancomicina	60 en 4 dosis

**Dexametasona como coadyuvante en el tratamiento de meningitis bacteriana.** Se debe considerar la administración de dexametasona en ciertos pacientes con sospecha de meningitis bacteriana o con diagnóstico definitivo. La atenuación de la respuesta inflamatoria puede ser eficaz en la disminución de las consecuencias fisiopatológicas de la meningitis bacteriana, como el edema cerebral, aumento de la presión intracraneal, flujo sanguíneo cerebral alterado, vasculitis cerebral y lesión neuronal, mediada por expresión de citoquinas proinflamatorias.<sup>24</sup>

La evidencia disponible apoya el uso de dexametasona en lactantes y niños con *H. influenzae* tipo b. La dexametasona se debe iniciar 10-20 min antes de, o al menos concomitante con, la primera dosis antimicrobiana, en 0,15 mg/kg cada 6 h durante 2-4 días. La dexametasona no se debe administrar a pacientes que ya han recibido tratamiento antibiótico, ya que la administración en esta circunstancia es poco probable que mejore el resultado del paciente.

En los lactantes y niños con meningitis neumocócica, existe controversia sobre el uso de la terapia con dexametasona. La declaración de 2003 por el Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría sobre el uso de esteroides para la meningitis neumocócica es la siguiente: "Para los niños de 6 semanas de edad y mayores, la terapia adyuvante con dexametasona puede ser considerado después de sopesar el potencial de los beneficios y los posibles riesgos. Los expertos varían en recomendar el uso de corticosteroides en la meningitis neumocócica; los datos no son suficiente para demostrar beneficio claro en los niños"<sup>26</sup>

### **COMPLICACIONES:**

Las complicaciones de la meningitis bacteriana aguda pueden desarrollar temprano en el curso de la enfermedad, ya sea antes de diagnóstico o varios días después de comenzar el tratamiento. Problemas circulatorios sistémicos suelen surgir durante el primer día en el hospital con meningitis bacteriana aguda. El colapso circulatorio periférico es una de las complicaciones más sorprendentes y graves de meningitis. Se asocia más frecuentemente con meningococemia, pero puede acompañar a otros tipos de infecciones. El choque séptico generalmente se desarrolla temprano en el curso de la enfermedad, si no se trata progresa rápidamente a un desenlace fatal. La coagulación intravascular diseminada puede ser un hallazgo asociado. La gangrena de las extremidades distales puede ocurrir en pacientes con meningitis meningocócica hemorrágica fulminante. En algunos pacientes, el tratamiento con antibióticos inicialmente puede agravar estos problemas sistémicos, probablemente como resultado de la liberación de los componentes inflamatorios, como la endotoxina de las paredes celulares o de los microorganismos lisados rápidamente<sup>19</sup>.

En el pasado, se creía que muchos pacientes con meningitis bacteriana al tener secreción inadecuada de la hormona antidiurética, requerirían la restricción de líquidos en el tratamiento inicial de los pacientes con neuroinfección. Sin embargo, los resultados de las investigaciones experimentales y clínicas en la última década

han sugerido que la concentración elevada de la hormona antidiurética en el suero es una respuesta del huésped apropiada a la hipovolemia no reconocida y que el uso liberal de líquidos parenterales puede ser beneficiosos. Este conocimiento es importante, porque la presión arterial sistémica debe mantenerse a niveles suficientes para evitar el compromiso de la perfusión cerebral.

Hallazgos neurológicos focales como hemiparesia, tetraparesia, parálisis facial, y defectos del campo visual surgen en alrededor del 10-15% de los pacientes con meningitis, y pueden correlacionarse con anomalías neurológicas persistentes en las evaluaciones de seguimiento a largo plazo.

Presencia de signos focales se puede asociar con necrosis cortical, vasculitis oclusiva, o trombosis de las venas corticales. La extensión del proceso inflamatorio meníngeo puede implicar daño al segundo, tercero, sexto, séptimo y octavo par craneal, la inflamación del acueducto coclear y nervio auditivo puede conducir a la sordera reversible o permanente en el 5-30% de los pacientes.

La hidrocefalia comunicante o tipo obstructivo, se observa ocasionalmente en pacientes en los que el tratamiento se ha retardado y surge con más frecuencia en los lactantes más pequeños.

En raras ocasiones, los abscesos cerebrales pueden complicar el curso de la meningitis, especialmente en recién nacidos infectados con *Citrobacter* o especies de *Proteus*.

Las convulsiones ocurren antes o durante los primeros días del diagnóstico, en el hospital hasta un tercio de los pacientes con meningitis presentan crisis convulsivas. Aunque la mayoría de estos episodios son generalizados, las convulsiones focales son más propensas para un resultado neurológico adverso. Además, las convulsiones que son difíciles de controlar o que persisten más allá del cuarto día en el hospital, y las convulsiones que se presentan por primera vez a finales de curso hospitalario del paciente tienen una mayor probabilidad de estar asociado con secuelas neurológicas.

Los derrames subdurales generalmente no se asocian con signos y síntomas, habitualmente se resuelven espontáneamente, están presentes en más de un tercio de los pacientes con meningitis, y por lo general no están asociados con anomalías neurológicas permanentes. Estas colecciones son menos frecuentes en meningitis meningocócica que con *H. influenzae* o neumocócica. Surgen principalmente en niños menores de 2 años de edad. Las articulaciones pueden ser afectadas inicialmente o durante el curso de la meningitis bacteriana. La invasión directa de la articulación por lo general se da por *H influenzae tipo b*, mientras que la artritis que se desarrolla a partir del cuarto día de tratamiento se piensa que es un evento de inmunocompromiso que afecta varias articulaciones y se ve más frecuentemente con infecciones meningocócicas <sup>(19)</sup>.

## **MORTALIDAD:**

La mortalidad anual de meningitis bacteriana en los Estados Unidos fue de alrededor de 6000 antes del uso rutinario de la vacuna antineumocócica conjugada, con cerca de dos tercios de todos los casos que ocurren en pacientes pediátricos menores o iguales a 18 años de edad. Un reciente informe señala que la mitad de todos los casos de meningitis bacteriana aguda son en niños y lactantes. En los Estados Unidos en el año 2003, la tasa anual de mortalidad de la meningitis bacteriana fue menos 1000 (708 muertes). A pesar de que la incidencia global de la meningitis bacteriana en los Estados Unidos está disminuyendo, especialmente en pacientes pediátricos, la proporción de pacientes en grupos de riesgo va en aumento. Las tasas de letalidad de la meningitis bacteriana es reportados del 4% al 10% en la población pediátrica. Las tasas de letalidad se estiman de un 3% a 7% para *H influenzae*, *N meningitidis* o estreptococos del grupo B, del 20% al 25% para *S pneumoniae*, y hasta de un 30% a un 40% para *L. monocytogenes*<sup>6</sup>.

El pronóstico varía dependiendo de varios factores: Edad, presencia de comorbilidad, el patógeno responsable, severidad de la presentación, presentación neurológica al ingreso. La gravedad o grado de deterioro neurológico en el momento de la presentación es un factor pronóstico. La tasa de mortalidad aumenta con los siguientes parámetros clínicos<sup>6</sup>:

- Disminución del nivel de conciencia al ingreso
- Signos de hipertensión intracraneal
- Convulsiones dentro de las 24 horas de la admisión
- Edad (neonatos)
- Comorbilidad
- Necesidad de ventilación mecánica
- El retraso en el inicio del tratamiento

## **PROFILAXIS:**

### **Vacunas**

Fue en 1906 que investigadores encontraron que los caballos podrían utilizarse para crear anticuerpos contra la bacteria meningococo. Esto fue desarrollado por el científico estadounidense Simon Flexner y se descubrió disminución de mortalidad por la enfermedad meningocócica.

A finales del siglo XX la introducción de las vacunas contra " Haemophilus" llevó a una disminución en la meningitis por esta etiología.

En América Latina, en 1994, Uruguay se convirtió en el primer país en incluir la vacuna contra Hib en su programa de inmunización de rutina. Siguiendo el ejemplo de Uruguay, Chile también introdujo la vacuna Hib, ya que muchos

ensayos clínicos para evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna Hib se llevaron a cabo en este país.<sup>18</sup>

La meningitis bacteriana por Hib ha disminuido significativamente en estos dos países a raíz de la introducción de la vacuna Hib. En 1998, con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en más de 15 países de América Latina y el Caribe integran la vacuna contra Hib en sus programas de inmunización sistemática.<sup>16, 18</sup>

En 1999, México fue el primer país en introducir la vacuna Hib utilizando la vacuna pentavalente de combinación en un esquema de tres dosis sin una dosis de refuerzo. La decisión de utilizar esta vacuna combinada se alcanzó después de documentar que las altas concentraciones de anticuerpos anti-PRP se alcanzaron 1 mes después de la vacunación, en un 100% del grupo de los sujetos seroprotegidos con la vacuna combinada.<sup>27</sup> Ese año la vacuna DTP-HB/Hib se había distribuido a 87% de los niños mexicanos menores de 1 año de edad. A finales de 1999, más de 800 000 dosis de vacuna pentavalente se administraron en México.

Es de destacar que en el período de estudio después de la introducción de la vacuna de Hib el 75% de los casos con meningitis Bacteriana estaban en los niños que no se habían recibido la vacuna Hib anterior porque nacieron antes del inicio de la vacunación universal.<sup>18</sup>

En 2006, el gobierno de México presentó la vacuna conjugada antineumocócica valente (PCV7) en el marco del programa nacional de vacunación, con dos dosis a los 2 y 4 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 12 y 15 meses inicialmente para los niños que vivían en las regiones más pobres del país seguido de la vacunación universal para todos los niños mexicanos a partir de 2008. Desde 2010, se implementaron tres dosis con PCV10 para los niños afiliados con el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), que cubre las necesidades de salud de aproximadamente la mitad de la población, y con la PCV7 para el resto de la población (niños afiliados con el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. (ISSSTE)).<sup>20</sup>

En octubre de 2010 la cobertura para el calendario de tres dosis con la vacuna PCV7 en niños entre 12 y 23 meses de edad fue 72,2%. Desde Abril de 2011, todos los niños mexicanos menores de 2 años de edad tienen recibido un calendario de tres dosis de PCV13 para poblaciones del ISSSTE y PCV10 a los niños de 2, 4 y 12 meses de edad para la población del IMSS. La introducción de la vacunación con PCV13 se introdujo gradualmente durante 2011.<sup>20</sup>

## **V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

¿Cuál es la presentación clínica y frecuencia de la meningitis bacteriana en pacientes lactantes y preescolares atendidos en el Hospital para el Niño del IMIEM del periodo comprendido de marzo 2012 a febrero 2014?

## **VI. JUSTIFICACIÓN:**

En el Hospital para el niño existe poca información estadística sobre la meningitis bacteriana por lo que se consideró importante hacer una investigación sobre la presentación clínica en lactantes y preescolares de los pacientes con dicha patología. Esta información permite dar un diagnóstico oportuno evitando el desarrollo de posibles secuelas o agravamiento durante el curso de la meningitis bacteriana que pueda poner en peligro la vida del paciente

## **VII. OBJETIVOS**

**I.- GENERAL:** Describir las características clínicas y la frecuencia de meningitis bacteriana de la población pediátrica (Lactantes y Preescolares) que ingresa al hospital para el niño con este diagnóstico.

### **II.ESPECIFICOS**

- a) Determinar edad y género
- b) Determinar la etiología más frecuente de meningitis bacteriana en el hospital para el niño
- c) Identificar las principales manifestaciones clínicas de meningitis bacteriana con las que llegan los pacientes al hospital para el niño
- d) Identificar los principales hallazgos del líquido cefalorraquídeo de los pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana
- e) Determinar las complicaciones del paciente con diagnóstico de meningitis
- f) Determinar las secuelas clínicas del paciente con diagnóstico de meningitis
- g) Describir el uso del manejo antibiótico

## **VII. HIPÓTESIS.**

Por ser trabajo descriptivo no planteo hipótesis.

**Límite de Espacio:** Hospital Para el Niño

**Límite de Tiempo:** Expedientes electrónicos (Histoclin) de marzo del 2012 a febrero del 2014.

## **IX. METODOLOGÍA**

Se presentó el protocolo de investigación al comité de enseñanza e investigación posterior a la aprobación se acudió al archivo clínico electrónico para obtener el listado de los pacientes con meningitis bacteriana y se revisaron expedientes y reportes adicionales del laboratorio (Libreta) para recabar datos clínicos y paraclínicos, los datos se vaciaron en la hoja de recolección. Posteriormente se tabularon dichos datos y se realizó el análisis estadístico.

**Tipo de estudio:** Observacional, transversal, descriptivo.

**Universo de trabajo:** Expedientes electrónicos del Hospital Para el Niño IMIEM

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana del HPN IMIEM.
- Expedientes completos
- Citológico y cultivo de LCR compatible con diagnóstico de meningitis bacteriana.
- Pacientes lactantes y preescolares

## **X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó en base a frecuencias y porcentajes que se presentan en cuadros, tablas y gráficas en Excel.

Como medida de frecuencia epidemiológica se obtuvo la prevalencia de meningitis bacteriana del total de los egresados del hospital y del servicio de infectología con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Número de pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana}}{\text{Número total de egresos hospitalarios}} \times 1000$$

$$\frac{\text{Número de pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana}}{\text{Número total de egresos en infectología}} \times 1000$$

## **XI. ORGANIZACIÓN:**

Tesista: Ilse Lovera Pérez encargada de recabar la información, vaciarla en la base de datos y participación en el análisis de dicha información.

Director de Tesis: Esp En Ped E Infec: Joaquín Rincón Zuno. Encargado de analizar los diagnósticos y supervisar la concentración de la información

Director Metodológico: Dr. En C.S: Gustavo Gabriel Mendieta Alcántara. Encargado de realizar el análisis estadístico y de coadyuvar en la realización de discusión y conclusiones.

## **FUENTE DE FINANCIAMIENTO:**

Recursos propios de los Investigadores

## **XII. IMPLICACIONES ÉTICAS:**

Al ser un estudio de expedientes no tiene mayor implicación ética más que la confidencialidad de los datos, sólo se guardarán los resultados en forma grupal

### XIII. VARIABLES:

SANO: 0 ENFERMO: 1

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
EDAD	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Meses	Numérica Continua
GÉNERO	Características biológicas de un varón y una mujer	0 Femenino 1 Masculino	Nominal dicotómica
FIEBRE	Incremento de la temperatura corporal mayor a 38°C	1 Presente 0 Ausente	Nominal dicotómica
RIGIDEZ DE NUCA	Contracción de los músculos del cuello	1 Presente 0 Ausente	Nominal dicotómica
CONVULSIONES	Descarga sincrónica excesiva de un grupo neuronal	1 Presente 0 Ausente	Nominal dicotómica
VÓMITO	La expulsión forzada del contenido gástrico por la boca.	1 Presente 0 Ausente	Nominal dicotómica
IRRITABILIDAD	Llanto o alguna forma de expresar dolor o disconfort por parte del niño	1 Presente 0 Ausente	Nominal dicotómica
FONTANELA ABOMBADA	Incremento de volumen en la fontanela	1 Presente 0 Ausente	Nominal dicotómica
POBRE ALIMENTACIÓN	Poca ingesta de alimentación en comparación con la habitual	1 Presente 0 Ausente	Nominal dicotómica
CITOQUÍMICO DE LCR	Estudio de líquido cefalorraquídeo donde se observan características químicas	0 NL 1 Alterada	Nominal /dicotómica
CULTIVO	Es un examen que se utiliza para detectar la presencia de microorganismos (bacterias, virus y hongos) en el líquido cefalorraquídeo causantes de infección	1 Positivo 0 Negativo  Tipo de bacteria	Dicotómica  Nominal
TINCIÓN GRAM	Frotis de LCR usada para clasificar bacterias sobre la base de sus formas, tamaños, morfologías Tipo celulares	1 Positivo 0 Negativo  Tipo de bacteria	Dicotómica  Nominal
DURACIÓN DE TRATAMIENTO	Tiempo necesario para dar manejo médico a una enfermedad	Días	Discreta

MUERTE	Fin del ciclo vital de cualquier ser vivo	1 Presente 0 Ausente	Nominal dicotómica  Nominal
TRATAMIENTO	Antimicrobiano de acuerdo a etiología	Ceftriaxona + Vancomicina  Cefotaxima +Vancomicina	Nominal
SECUELAS	Epilepsia, retraso psicomotor, sordera neurosensorial	1 Presente 0 Ausente	Nominal dicotómica Nominal

#### XIV. RESULTADOS:

Durante el periodo de estudio se presentaron 23 casos de meningitis en niños lactantes, preescolares y escolares en el Hospital para el niño IMIEM del periodo comprendido de marzo del 2012 a febrero del 2014, de los cuales 12 cumplieron con los criterios de inclusión, en la tabla y gráfica 1 se observa la distribución de acuerdo a género, con predominio del género masculino (10) 83% y femeninos (2) 17%, lo que genera una relación 4:1 hombre: mujer. De acuerdo a los grupos etarios los Lactantes ocuparon un 83% (10) del total de los casos, los Preescolares ocuparon el 17% (2) (tabla y gráfica 2).

La frecuencia de meningitis bacteriana del total de los egresos hospitalarios es de 2.1 por lo tanto por cada 1000 ingresos al Hospital ingresan 2 niños con diagnóstico de meningitis bacteriana, en el servicio de infectología es de 5, por lo tanto por cada 1000 ingresos al servicio de infectología ingresan 5 niños con diagnóstico de meningitis bacteriana.

En cuanto a etiología se encontraron positivos 4 cultivos de LCR, (tabla y gráfica 3). Para *Staphylococcus aureus* se obtuvo un porcentaje del 50% (2), *Streptococcus pneumoniae* 25%(1) y *Pseudomonas auroginosa* representa el 25% (1)

La presentación clínica de la meningitis bacteriana depende de la edad de cada caso, generalmente caracterizado por síndrome febril, convulsivo, encefálico y meníngeo, en este estudio se reporta: Síndrome febril (tabla y gráfica 4) que corresponde a un 92% (11), síndrome meníngeo representado por rigidez de nuca (tabla y gráfica 5) 42%(5), síndrome convulsivo (tabla y gráfica 6) 67% (8). Y con respecto a otras manifestaciones clínicas se encontró irritabilidad y disminución de la ingesta en los alimentos en 100% de ambos casos (tabla y gráfica 8 y 10 respectivamente), vómito (gráfica 7) 33%(4), fontanela abombada 20% (2).

En cuanto a las características del LCR se reportan los siguientes porcentajes con respecto a los al aspecto de la punción lumbar (gráfica y tabla 12): Agua de roca 42%, xantocrómico 33%, traumático 25%. En el citológico de la PL se reporta en la gráfica 13 el porcentaje de pacientes que presentaron LCR característico de meningitis bacteriana reportando hipoglucorraquia (Menor de 45mg/dl) en el 25% de los casos, proteinorraquia (Mayor de 45mg/dl) en el 50% y pleocitosis en el 83% (Células Mayor de 6mm<sup>3</sup>).

En el 100% de los casos se solicitó cultivo de LCR, en 4 de ellos se logró identificar agente bacteriano correspondiente al 33% del total de los casos (Gráfica 14). La tinción gram se reportó en el 100% negativa (Tabla y gráfica 15), viéndose afectada en pacientes que llegaron tratados <sup>(21)</sup> y en este estudio el 31% de los pacientes recibió tratamiento previo antes de la punción lumbar (Grafica 11).

Las secuelas reportadas son epilepsia (tabla y gráfica 17) representando un 42% (5), retraso en el desarrollo psicomotor 33% (4) y los pacientes que actualmente continúan en seguimiento sin secuelas neurológicas representan el 25% (3)

Con respecto al tratamiento (gráfica 18) se reporta uso de cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) y un glucopéptido (vancomicina) que representan a un 67% y 27% respectivamente. La duración del tratamiento es variable (tabla y gráfica 17) para *S. aureus* el esquema de antibiótico fue a base de ceftriaxona y vancomicina que se llevó en un caso a 14 días y en otro a 21 días, para *S. pneumoniae* se dio monoterapia con cefotaxima con duración de 14 días, para *P. auroginosa* la duración del tratamiento fue con cefotaxima 9 y vancomicina 17.

Como tratamiento adyuvante se administró dexametasona (gráfica 20) en el 52% de los casos, no se determinaron los efectos con o sin dexametasona puesto que no es un objetivo del estudio.

Con respecto a la mortalidad en 2 años se reporta el 8% de los casos.

## XV. RESULTADOS EPIDEMIOLOGÍA:

Gráfica 1: Distribución de género

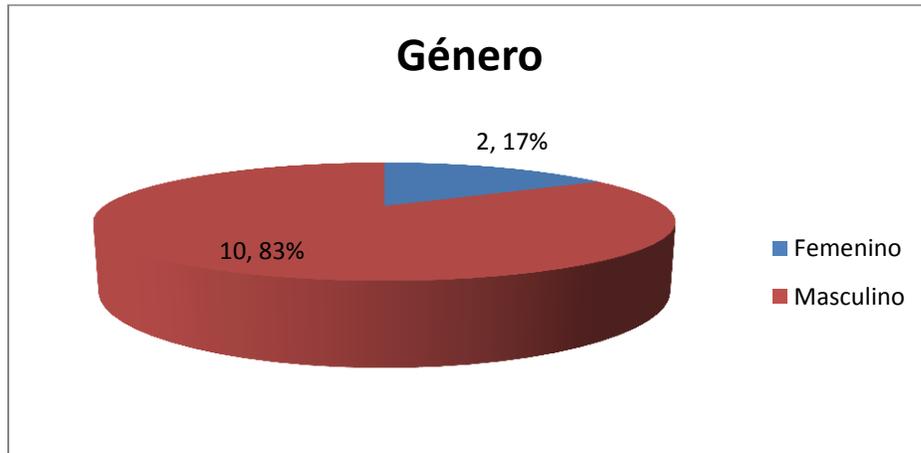


Tabla 1: Distribución de género

Sexo	Pacientes (n)	Porcentaje
Femenino	2	17%
Masculino	10	83%
Total	12	100

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

Gráfica 2: Grupos etarios

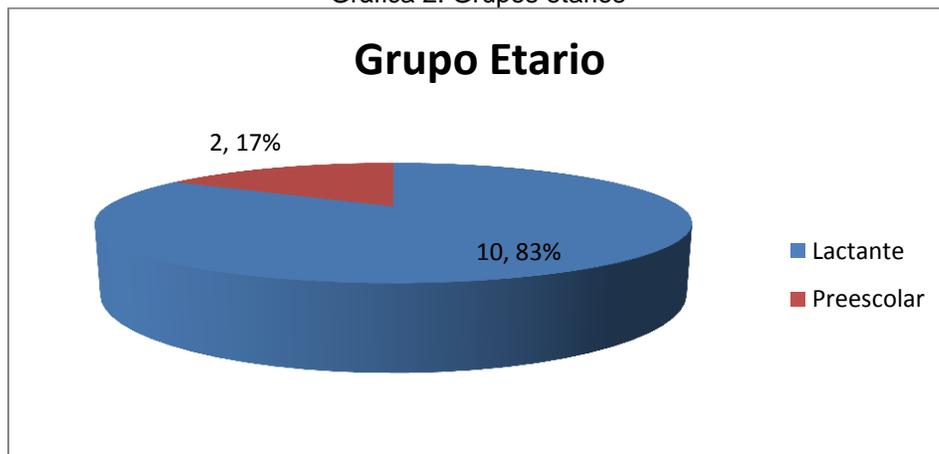


Tabla 2: Grupos etarios

Grupo Etario	Pacientes (n)	Porcentaje
Lactante	10	83%
Preescolar	2	17%
Total	12	100%

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

Gráfica 3: Agentes aislados en los cultivos del LCR

## Etiología

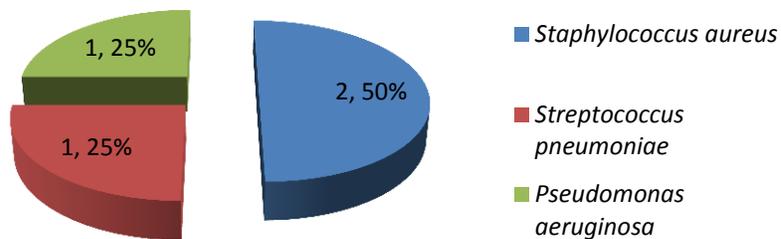


Tabla 3: Agentes aislados en los cultivos del LCR

Etiología	Pacientes (n)	Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	50%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	25%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	25%
Total	4	100

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

## RESULTADOS MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Gráfica 4: Síndrome febril

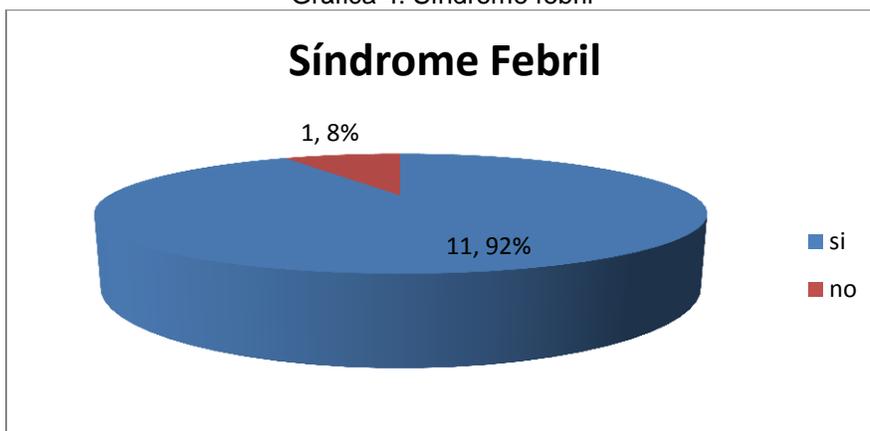


Tabla 4: Síndrome febril

Fiebre	Pacientes (n)	Porcentaje
Febril	11	92%
Afebril	1	8%
Total	12	100

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

Gráfica 5: Síndrome meníngeo



Tabla 5: Síndrome meníngeo

Rigidez de nuca	Pacientes (n)	Porcentaje
Rigidez de nuca	5	42%
Sin rigidez de nuca	7	58%
Total	12	100%

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

Gráfica 6: Síndrome convulsivo

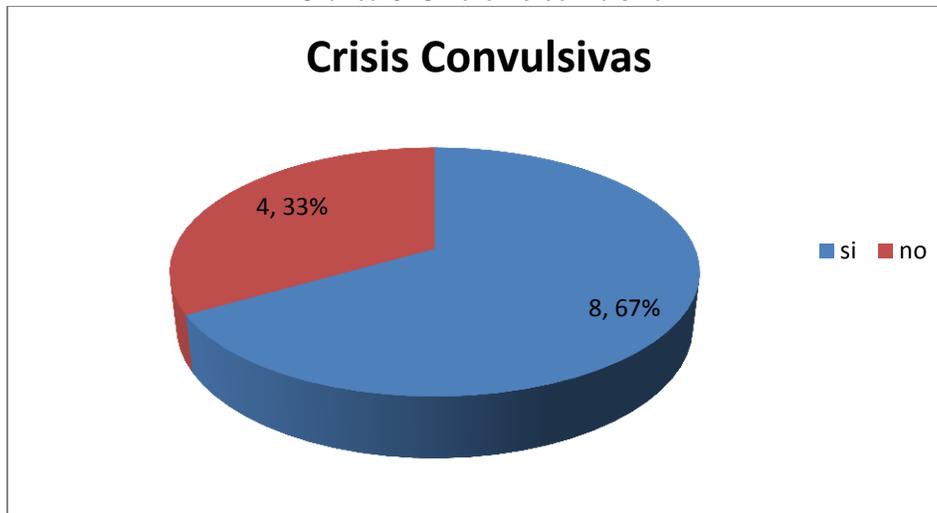


Tabla 6: Síndrome convulsivo

Crisis convulsiones	Pacientes (n)	Porcentaje
Crisis convulsiones	8	67%
Sin crisis convulsiones	4	33%
Total	12	100%

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

Gráfica 7: Vómito.

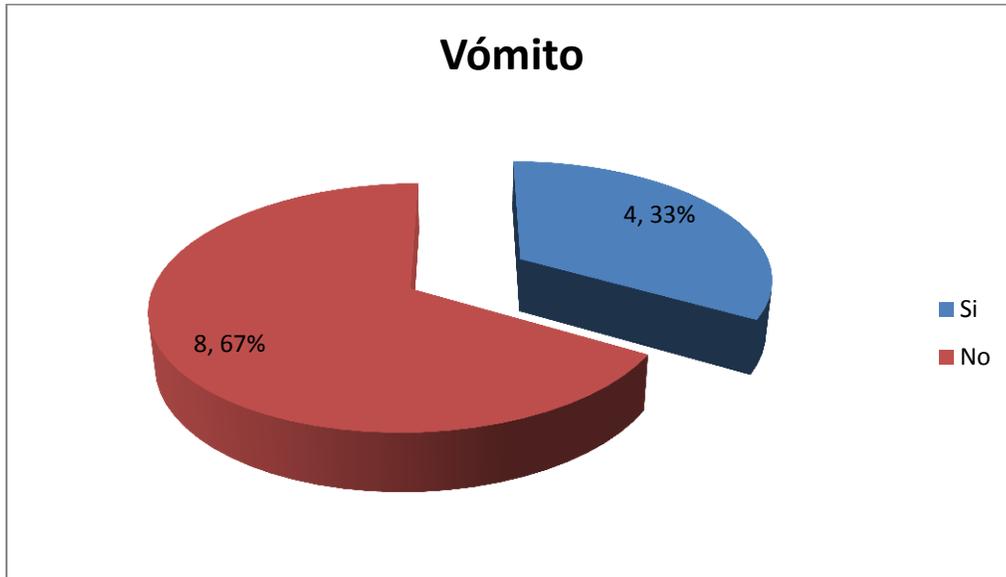


Tabla 7: Vómito.

Vomito	Pacientes (n)	Porcentaje
Presencia de Vómito	4	33%
Sin vómito	8	67%
Total	12	100%

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

Gráfica 8: Irritabilidad



Tabla 8: Irritabilidad

	Pacientes (n)	Porcentaje
Irritabilidad	12	100%

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

Gráfica 9: Fontanela abombada

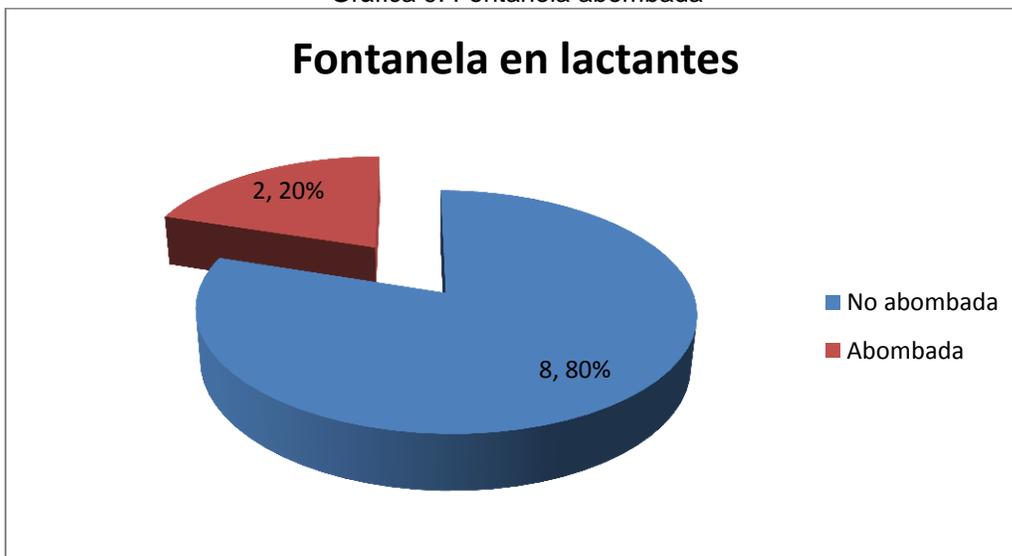


Tabla 9: Fontanela Abombada

Fontanela	Pacientes (n)	Porcentaje
No Abombada	8	80%
Abombada	2	20%
Total	10	100%

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

Gráfica 10: Disminución de la ingesta de alimentos



Tabla 10: Disminución de la ingesta de alimentos

Alimentación	Pacientes (n)	Porcentaje
Disminución de la ingesta	12	100%
Total	12	100%

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

## CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR) EN LA PUNCIÓN LUMBAR

Gráfica 11: Alteraciones del citoquímico, citológico y cultivo del LCR con tratamiento previo a la punción lumbar

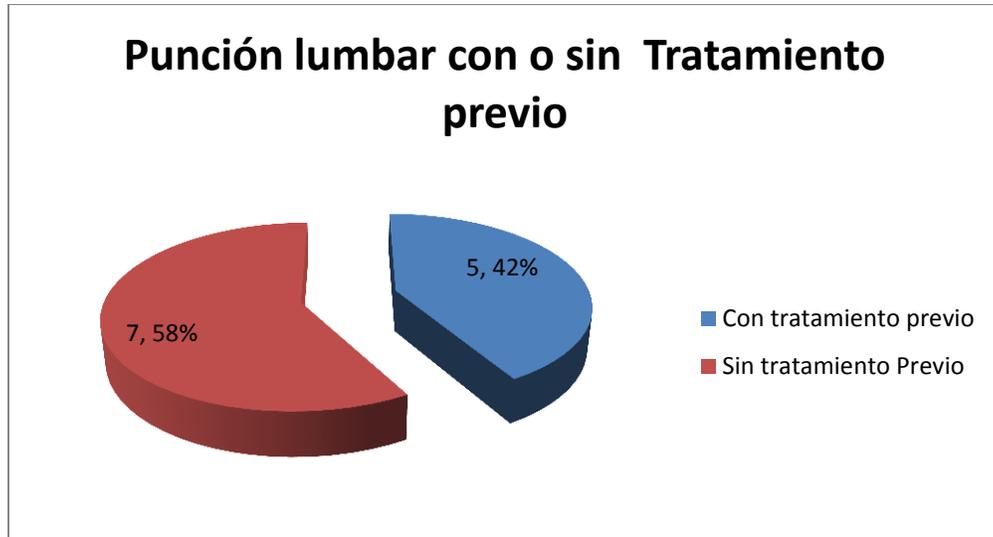


Tabla 11: Alteraciones del citoquímico, citológico y cultivo del LCR con tratamiento previo a la punción lumbar

Tratamiento	Pacientes (n)	Porcentaje
Con tratamiento previo	5	42%
Sin tratamiento previo	7	58%
Total	12	100%

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

Gráfica 12: Aspecto del LCR

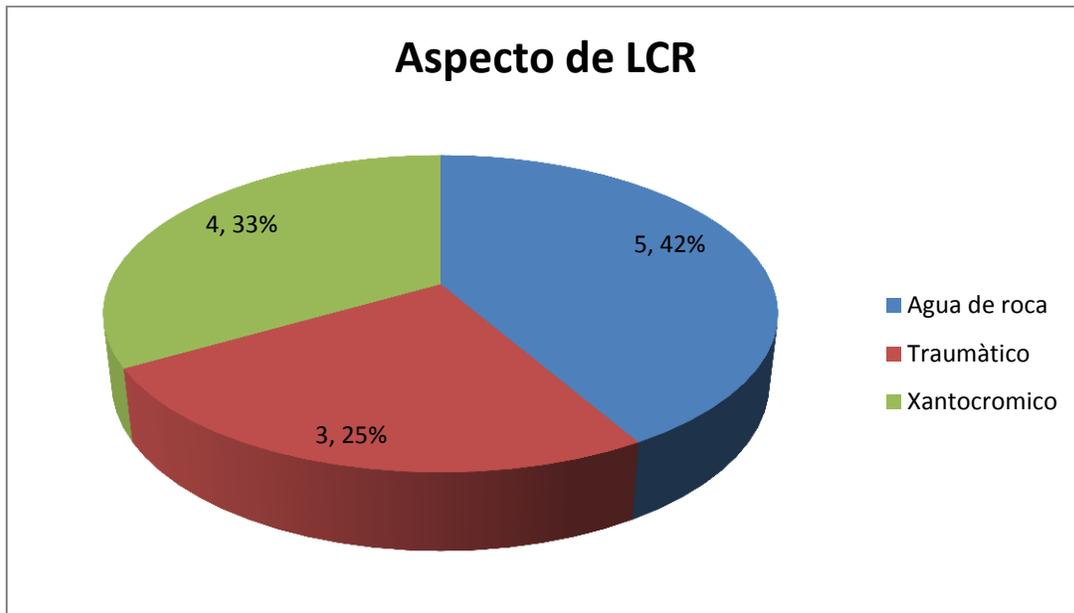


Tabla 12: Aspecto del LCR

Aspecto de la punción lumbar	Pacientes (n)	Porcentaje
Agua de roca	5	42%
Traumático	3	25%
Xantocromico	4	33%
Total	12	100%

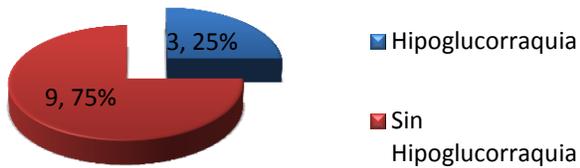
Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

Tabla 13: LCR patológico

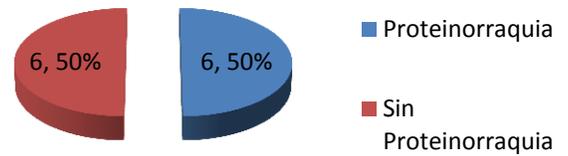
Citológico del LCR	Pacientes (n)	Porcentaje
Hipogluorraquia (Menor de 45mg/dl)	3 de 12	25%
Proteinorraquia (Mayor de 45mg/dl)	6 de 12	50%
Pleocitosis (Mayor de 6mm3)	10 de 12	83%

Graficas 13 Hipogluorraquia, proteinorraquia y pleocitosis

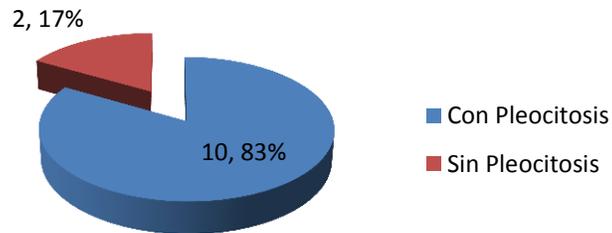
### Glucosa en LCR



### Proteinas



### Pleocitosis



Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

Grafica 14: Cultivo de LCR



Tabla 14: Cultivo de LCR

Cultivo	Pacientes	Porcentaje
Positivo	4	33%
Negativo	8	67%
Total	12	100%

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

Gráfica 15: Tinción Gram

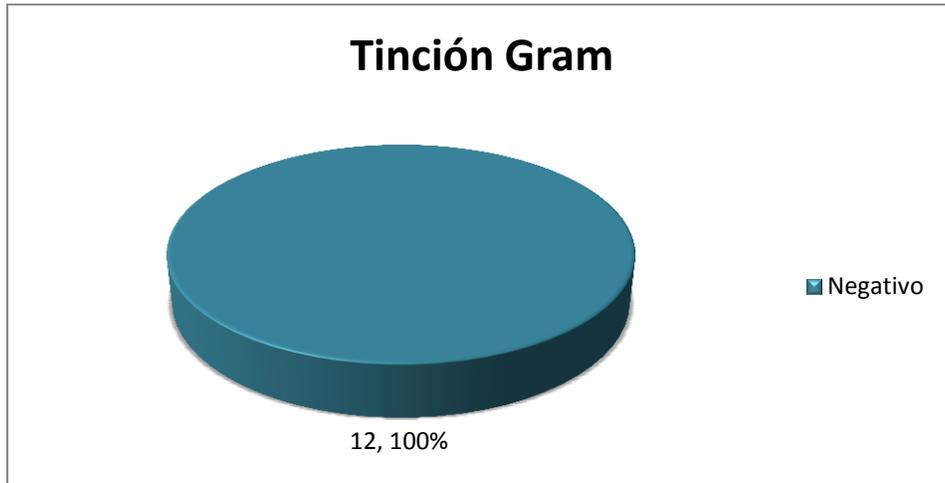


Tabla 15: Tinción Gram

Tinción Gram	Pacientes (n)	Porcentaje
Negativo	12	100%

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

## COMPLICACIONES DEL PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS BACTERIANA

Gráfica 16: Mortalidad

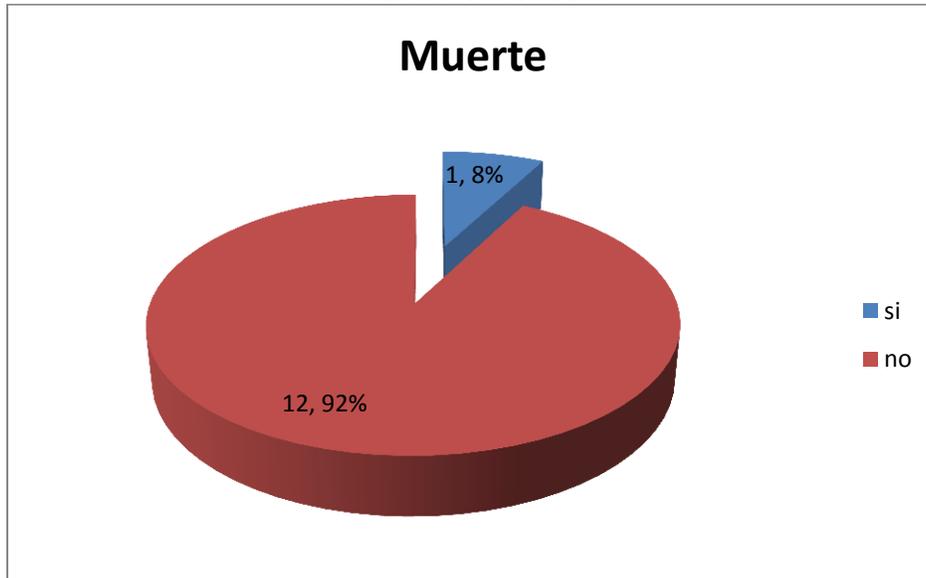


Tabla 16: Mortalidad

	Pacientes (n)	Porcentaje
Mortalidad	1	8%

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

Grafica 17: Secuelas Neurológicas

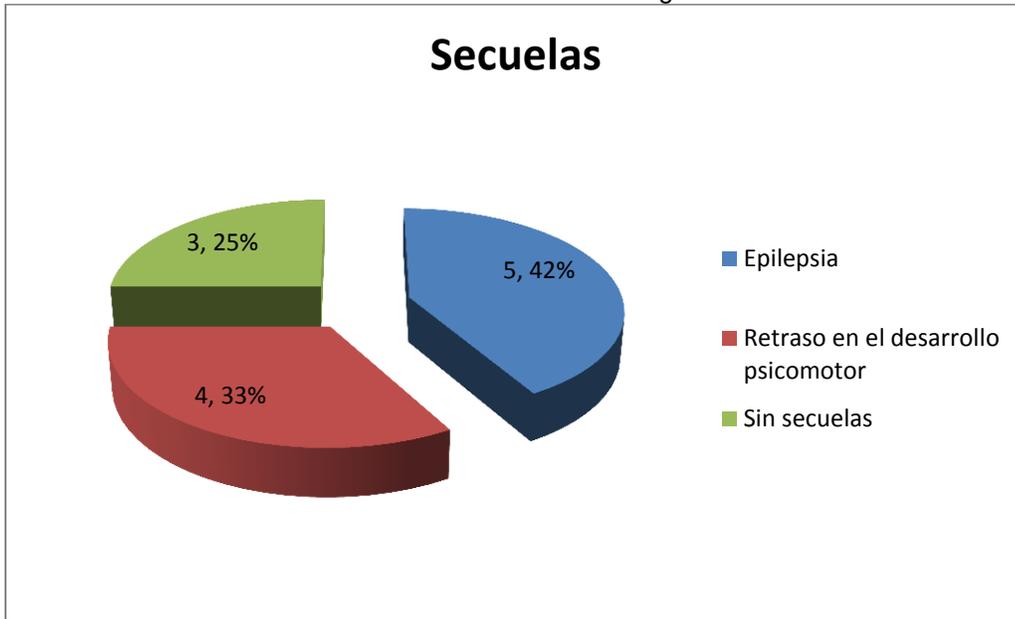


Tabla 17: Secuelas Neurológicas

Secuelas	Pacientes (n)	Porcentaje
Epilepsia	5	42%
Retraso en el desarrollo psicomotor	4	33%
Sin secuelas	3	25%
Total	12	100%

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

## TRATAMIENTO

Grafica 18: Tratamiento

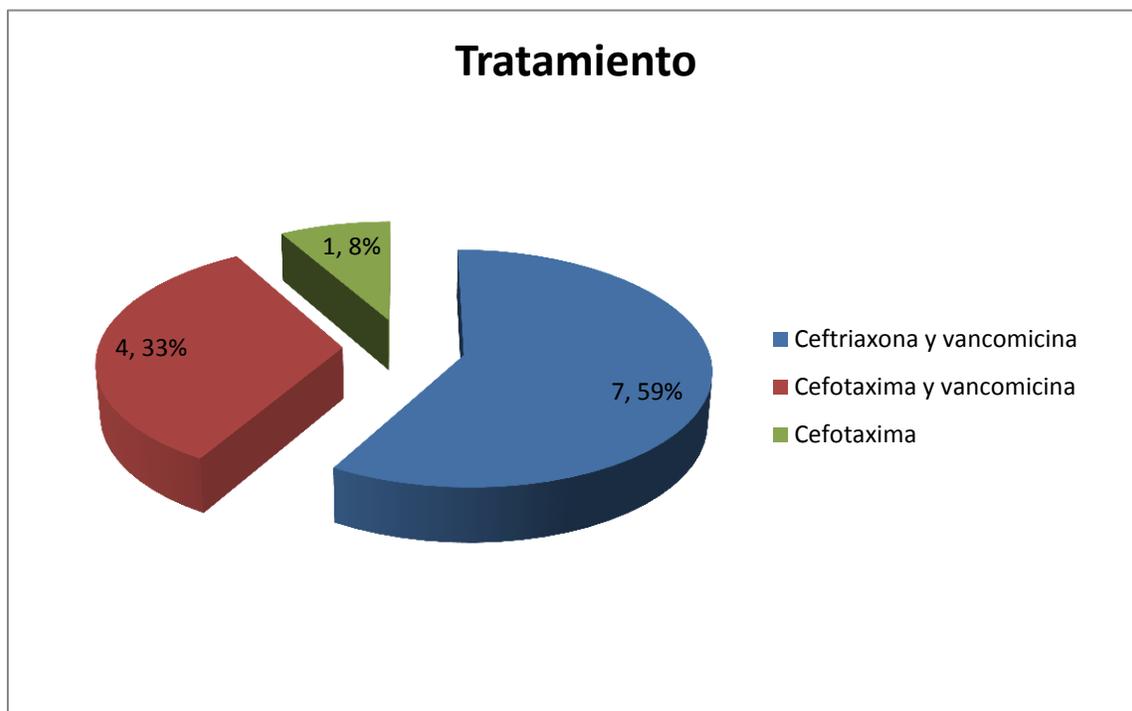


Tabla 18: Tratamiento

Antibiótico	Pacientes (n)	Porcentaje
Ceftriaxona y vancomicina	7	59%
Cefotaxima y vancomicina	4	33%
Cefotaxima	1	8%
Total	12	100%

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

Gráfica 19 Duración del tratamiento por agente etiológico:  
*S.aureus*

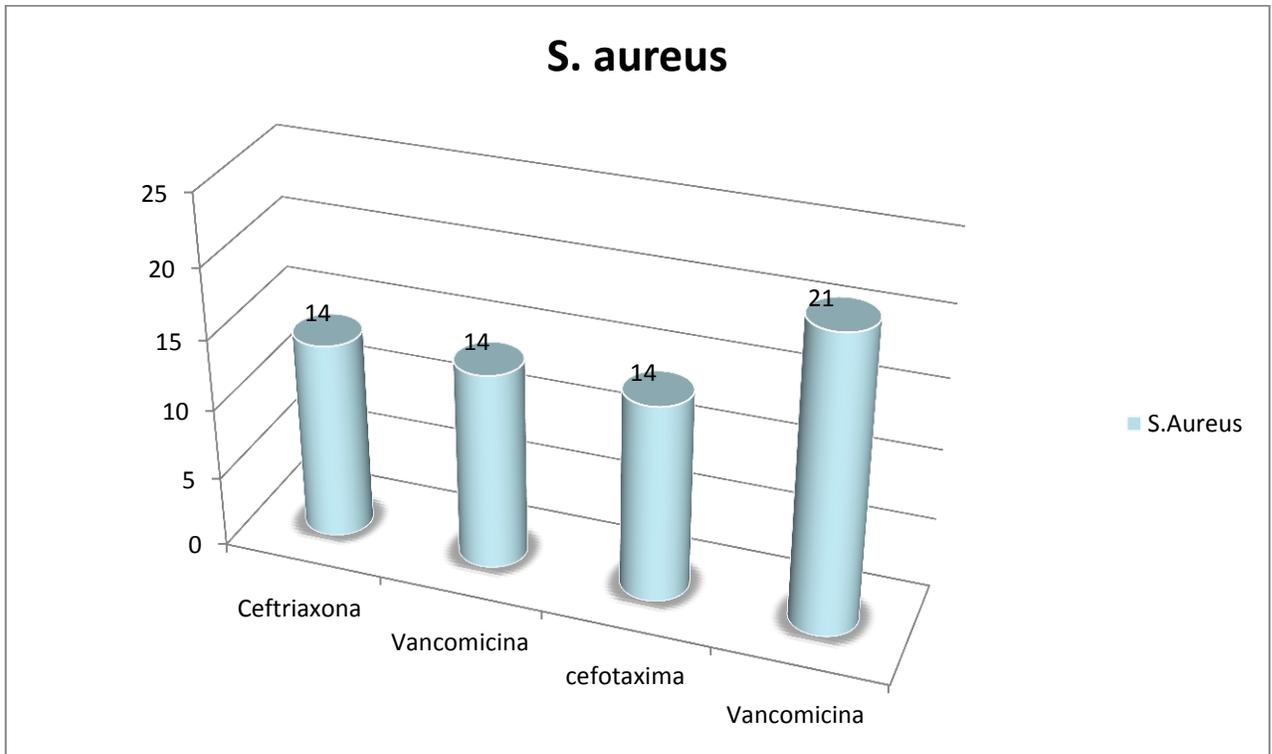


Tabla 19 Tratamiento para *S. aureus*

Agente Etiológico.	Antibiótico	Duración de tratamiento
<i>S. aureus</i>	Ceftriaxona	14 días
	Vancomicina	14 días
<i>S. aureus</i>	Cefotaxima	14 días
	Vancomicina	21 días

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

Gráfica 19.1 Duración del tratamiento por agente etiológico:  
*S.pneumoniae*

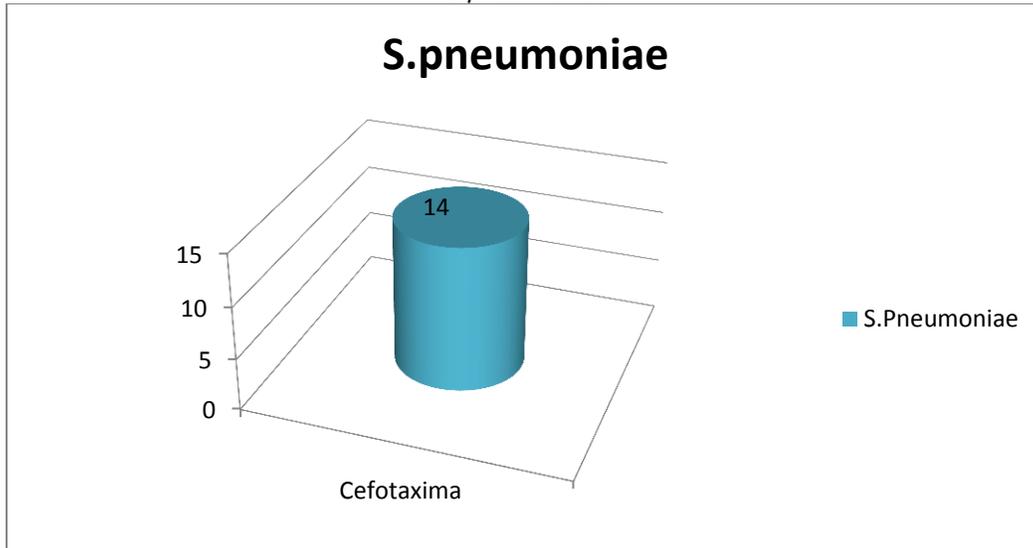


Tabla: 19.1 Duración del tratamiento por agente etiológico:  
*S.pneumoniae*

Agente etiológico	Antibiótico	Duración
<i>S. pneumoniae</i>	Cefotaxima	14 días

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

Gráfica 19.1 Duración del tratamiento por agente etiológico:  
*P.aureginosa*

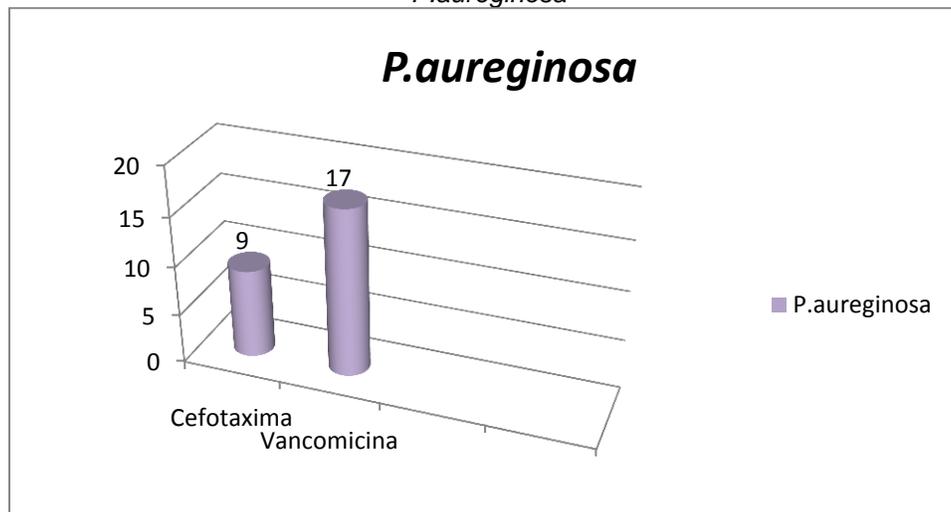


Tabla 19.1 Duración del tratamiento por agente etiológico:  
*P.aureginosa*

Agente Etiológico	Antibiótico	Duración del tratamiento
<i>P. aureginosa</i>	Cefotaxima	9
	Vancomicina	17

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)  
Gráfica 20: Uso de dexametasona

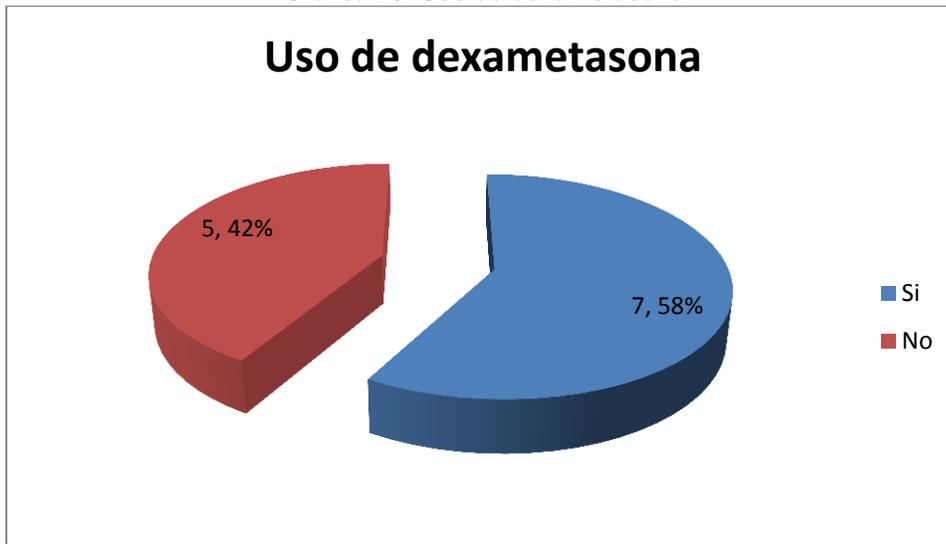


Tabla 20: Uso de dexametasona

Uso de dexametasona	Pacientes (n)	Porcentaje
Si	7	58%
No	5	42%
Total	12	100%

Fuente: Archivo clínico del Hospital Para el Niño (IMIEM)

## XVI. DISCUSIÓN:

A pesar de los notables avances en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas en las últimas 3 décadas, las meningitis bacterianas permanecen como uno de los problemas más importantes de salud pública en todo el mundo, encontrándose dentro de las 10 principales causas de muerte por enfermedades infecciosas.

La frecuencia de meningitis bacteriana del total de los egresos hospitalarios es por cada 1000 ingresos al Hospital ingresan 2 niños con diagnóstico de meningitis bacteriana, en el servicio de infectología por cada 1000 ingresos al servicio de infectología ingresan 5 niños con diagnóstico de meningitis bacteriana.

Durante el periodo de estudio se presentaron 23 casos de meningitis en niños lactantes, preescolares y escolares en el Hospital Para el Niño IMIEM, de los cuales solo 12 cumplieron con los criterios de inclusión, en la tabla y gráfica 1 se observa la distribución de acuerdo a género, la literatura menciona predominio de género masculino en un 60% <sup>(18)</sup>, en el Hospital Para el Niño IMIEM se observó el predominio del mismo con una relación 4:1, hombre:mujer correspondiente al género masculino en 83%.

En este estudio se hace notar la alta frecuencia de esta patología en el grupo de lactantes lo que coincide con la literatura descrita en México <sup>(18)</sup>. De acuerdo a los grupos etarios los lactantes ocuparon un 83% (10) del total de los casos, los preescolares ocuparon el 17% (2), de acuerdo a la literatura dos terceras partes de los casos ocurren en niños menores de 5 años de edad, siendo el pico de mayor incidencia entre los 6 y los 8 meses de edad, debido a que a los 6 meses de edad la inmunidad pasiva adquirida por los anticuerpos maternos disminuyen notablemente <sup>(21)</sup>

En el estudio realizado se encontraron positivos solo 4 cultivos de LCR, en la tabla y gráfica 3 se observa el porcentaje solo de estos.

Para *Staphylococcus aureus* se obtuvo un porcentaje del 50% (2), se aisló un caso para *Streptococcus pneumoniae* que representa al 25% de los cultivos positivos, en un estudio realizado en el año 2003 en el Hospital Infantil de México se reportó un porcentaje de 38% para *Streptococcus pneumoniae*, sin embargo fue hasta el año 2005 que se inició la vacunación masiva con la vacuna conjugada de neumococo 7 valente <sup>21</sup>, por lo que se espera una disminución del porcentaje, se desconocen esquemas de vacunación en este estudio.

Se encontró un cultivo positivo para *Pseudomonas* que representa el 25% de los cultivos positivos, este último con un factor predisponente (sistema de derivación ventriculoperitoneal), en la literatura se menciona a este agente como uno de los principales causantes de meningitis bacteriana asociada a sistema de derivación ventriculoperitoneal. <sup>23</sup>

Con respecto a las manifestaciones clínicas se reporta lo siguiente: La meningitis debe ser considerada siempre en cualquier lactante con temperatura mayor de

38.2° C, sin un sitio obvio de infección y que además muestre en la exploración física: Letargia, somnolencia, rigidez de nuca, exantema, petequias, fontanela plena, convulsiones, alteración en el estado de alerta, o inestabilidad hemodinámica <sup>14</sup>. En el Hospital Para el Niño se encontró en pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana un porcentaje alto de pacientes con síndrome febril que corresponde a un 92% (11). Con respecto a la rigidez de nuca puede estar presente sólo en el 30% del tiempo, con mayor predominio en pacientes escolares y adolescentes <sup>6</sup>. En la tabla y gráfica 5 se observa que en el 42% (5) de los pacientes presentaron síndrome meníngeo que en comparación con la literatura es menor al porcentaje esperado, porque el grupo de edad de predominio en el estudio corresponde a lactantes y preescolares.

Las convulsiones son el síntoma de presentación en un tercio de los pacientes pediátricos que tienen meningitis bacteriana. En la infancia las convulsiones ocurren con mayor frecuencia con *S pneumoniae* y *H. influenzae B* que con meningitis meningocócica <sup>7</sup>. En la gráfica 6 se observa el predominio de las crisis convulsivas en un 67% (8) del total que en comparación con la literatura es mayor al porcentaje conocido.

En un estudio realizado del año 1999 al 2003 en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” se reporta con respecto a las manifestaciones clínicas de Meningitis Bacteriana presencia de vomito en un 55% e irritabilidad en 54% del total <sup>18</sup>, en nuestro estudio en la gráfica 7 se observa la presencia de vomito en el 33% (4) de los pacientes que es más bajo al referido en literatura, en la gráfica 8 se observan irritabilidad en el 100% de los pacientes (12) que es mayor al esperado en la literatura; se reporta fontanela abombada en un 27% del total en los lactantes menores de 6 meses en el Hospital Infantil de México, en nuestro estudio en la gráfica 9 se observan un porcentaje del 20% (7) que es similar al presentado en la literatura. En la gráfica y tabla 10 se observa el 100% de disminución de ingesta de los alimentos encontrado en los pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana.

El cuadro clínico es la mejor herramienta de diagnóstico, en caso de que se sospeche de un cuadro de meningitis aguda la más importante prueba diagnóstica es la punción lumbar (PL).<sup>21</sup>

La técnica adecuada en la toma de este producto permitirá la extracción del líquido cefalorraquídeo sin contaminación de sangre (traumática), situación que complica el diagnóstico y tratamiento <sup>21</sup>. En la gráfica y tabla 12 se observa el aspecto de LCR en la punción lumbar, en 3 pacientes que corresponde al 25% del total se encuentra una punción lumbar traumática que dificulta la diferencial manual de las células razón por la que no se graficó el predominio celular.

Con respecto al líquido cefalorraquídeo, sabemos que el diagnóstico se basa en la determinación de pleocitosis, hipoglucorraquia y proteinorraquia, siendo el estándar de oro para el diagnóstico el cultivo del LCR. En la gráfica 11 se determinó el porcentaje de pacientes que presentaron LCR característico de

meningitis bacteriana reportando hipoglucorraquia en el 25% de los casos, proteinorraquia 50% y pleocitosis 83%,

En el 100% de los casos se solicitó cultivo de LCR, sin embargo solo se logró identificar 4 agentes bacterianos correspondiente al 33% del total de los casos, tanto los citoquímicos y cultivos del LCR se encuentran alterados ya que en el 42% de los casos se realizó la punción lumbar posterior al inicio del tratamiento y con respecto a la tinción gram el 100% se reportó negativo.

La literatura menciona que sólo en el 50% de los pacientes tiene positiva la tinción de Gram<sup>18</sup>, sin embargo es de utilidad en la evaluación clínica del paciente puesto que da una idea del probable agente etiológico, la sensibilidad de la prueba dependerá del inóculo bacteriano, por lo tanto se ve muy afectada en pacientes que llegan tratados<sup>21</sup> y en este estudio el 42% de los pacientes recibió tratamiento previo antes de la punción lumbar (Gráfica 11)

A pesar de que la incidencia global de la meningitis bacteriana en los Estados Unidos está disminuyendo, especialmente en pacientes pediátricos, la proporción de pacientes en grupos de riesgo va en aumento. La tasa de letalidad de la meningitis bacteriana es reportada de 4% al 10% en la población pediátrica<sup>6</sup>. La gráfica 16 representa el porcentaje de mortalidad en 2 años de pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana el cual corresponde al 8%.

En cuanto a las complicaciones de la meningitis bacteriana se reportan como temprana un caso de choque séptico con desenlace fatal, las complicaciones mediatas corresponden al 42% de los casos presentando crisis convulsivas y como complicaciones tardías se reportó encefalopatía fija y retraso en el desarrollo psicomotor.

La literatura reporta una recuperación completa en 38% de los pacientes, 37% presenta secuelas neurológicas siendo la más común las convulsiones, seguido de la pérdida de audición 32%.<sup>18</sup> En nuestro estudio en la gráfica 17, se determinó el porcentaje de secuelas siendo el más alto la epilepsia representando un 42% (5), retraso en el desarrollo psicomotor 33% (4) y los pacientes que actualmente continúan en seguimiento sin secuelas neurológicas representan el 25% (3).

El enfoque de tratamiento inicial del paciente con sospecha de meningitis bacteriana aguda depende del reconocimiento temprano del diagnóstico, uso de antibioticoterapia emergente y terapia adyuvante<sup>24</sup>. De acuerdo a las guías de manejo de meningitis bacteriana el tratamiento antibiótico está basado de acuerdo a la edad del paciente y a la etiología de la meningitis bacteriana, la gráfica 18 representa el porcentaje total de tratamiento que se llevó a cabo con los pacientes del estudio, con predominio de una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) y un glucopéptido (vancomicina) que representan a un 67% y 27% respectivamente.

La duración del tratamiento depende del agente etiológico que se aísla en el cultivo del LCR, para *S. aureus* la duración del tratamiento es de 21 días, en la tabla y la gráfica 17 se observa aislamiento de este germen con esquema de antibiótico a base de ceftriaxona y vancomicina que se llevó en un caso a 14 días y en otro a 21 días. Para *S. pneumoniae* la duración del tratamiento debe ser de 10-14 días, en este estudio en el caso aislado la duración del tratamiento fue de 14 días. En el caso reportado de *Pseudomonas* la duración del tratamiento fue de 17 días, en la literatura la duración para este agente es de 21 días sin embargo la respuesta terapéutica para este caso fue adecuada puesto que no presentaron complicaciones.

Es referido en las Guías Prácticas de Manejo de meningitis Bacteriana (IDSA) que en los pacientes con meningitis causada por *H. Influenzae* tipo b, la dexametasona reduce la discapacidad auditiva global (IC 95%), mientras que en los pacientes con meningitis neumocócica, la dexametasona sugiere protección para la pérdida de audición severa si se administra temprano es de (IC 95%)<sup>24</sup>

En nuestro estudio en la gráfica y tabla 20 se observa que el 52% de los pacientes recibió dexametasona como coadyuvante en el tratamiento.

## **XVII. CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS:**

En el presente estudio los datos clínicos de meningitis bacteriana encontrados en el estudio fueron el síndrome febril, irritabilidad y disminución de ingesta de los alimentos por tanto son los datos más sensibles para el diagnóstico de meningitis bacteriana en lactantes y preescolares.

La meningitis bacteriana es una urgencia infectológica que requiere de una detección oportuna y manejo para evitar complicaciones en el paciente.

Se sugiere el seguimiento y registro de complicaciones como agudeza auditiva ya que no hay registro del mismo.

Se sugiere registrar en un apartado especial del expediente electrónico el esquema de vacunación corroborando con la cartilla de vacunación, para el paciente con diagnóstico de meningitis bacteriana es imprescindible.

## **XVIII. ANEXOS:**

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

<b>Variable</b>			
<b>Edad</b>	Lactante	Preescolar	
<b>Género</b>	Hombre	Mujer	
<b>Fiebre</b>	Febril	Afebril	
<b>Rigidez de nuca</b>	Presente	Ausente	
<b>Crisis convulsivas</b>	Presente	Ausente	
<b>Vómito</b>	Presente	Ausente	
<b>Irritabilidad</b>	Presente	Ausente	
<b>Fontanela abombada</b>	Presente	Ausente	
<b>Alimentación</b>	Adecuada	Disminución de la ingesta	
<b>Citoquímico de LCR</b>	Proteinorraquia >45mg/dl	Hipoglucorraquia <45mg/dl	Pleocitosis >6células/mm <sup>3</sup>
<b>Cultivo de LCR</b>	Positivo	Negativo	
<b>Tinción Gram</b>	Positivo	Negativo	
<b>Tratamiento</b>	Cetriaxona+vancomicina	Cefotaxima+vancomicina	
<b>Duración de tratamiento</b>	7-14días	21 días	
<b>Secuelas</b>	Epilepsia	Retraso en el desarrollo psicomotor	Ausente
<b>Defunción</b>	Si	No	

## FUENTES DE INFORMACIÓN:

1. Magdalena Correa Vega, Goyo Rivas, Beatriz Nieves, Beatriz Quintero, Enza Spadola, Damaris Sánchez, Ángel Flores, José de Jesús Coria Lorenzo, Artículo Original: Aspectos Epidemiológicos y microbiológicos de la meningitis bacteriana en pediatría. *Revista de enfermedades infecciosas en Pediatría*, Vol. XVII, Numero 65, Julio-Septiembre 2003. *Hospital Infantil De México*.
2. Leib S, Leppert D, Clements J, Táuber M. Matrix metalloproteinases contribute to brain damage in experimental pneumococcal meningitis. *Infection and Immunity* 2000; 68(2):615-20.
3. Gold R. Epidemiology of bacterial meningitis. *Infectious disease. Clinics of North America* 1999;13(3):515-25.
4. Phillips FC. Epidemiology of bacterial meningitis. *Pediatr Ann*1994; 23(2):67-68.
5. Garpenthol O, Silfuerdal S, Hugosson S, et al. The impact of *Haemophilus Influenza* type b vaccination in Sweden. *Scan J Infect Dis* 1996; 28:165.
6. Sharon E. Mace, MD, FACEP, FAAP, Acute Bacterial Meningitis. Elsevier. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 38 (2008) 281–317.
7. Coria JL, Espinoza MO, Gómez DB, Meningitis Bacteriana conceptos prácticos en su abordaje, *Rev Mex Pediatr* 2000; 67: 133-141
8. Coria JL, Gómez DB, Morales JA. Actualidades en el tratamiento de la meningitis Bacteriana Aguda. *Bol Med Hosp Infant Mèx* 2000; 57: 292-303
9. Weiss DP, Coplan P, Guess H. Epidemiology of bacterial meningitis among children in Brazil, 1997-1998. *Rev Saude Pública* 2001;35(3):249-55.
10. Uduman SA, Adeyemi E, El-Khadir A, José K, Benedict S, Bener A. *Haemophilus influenzae* type b still remains a leading cause of meningitis among unvaccinated children a prospective CSF analysis study. *J Trop Pediatr* 2000;46(6):331-4.
11. Susana Chávez-Bueno, MD\*, George H. McCracken, Jr, MD. Bacterial Meningitis in Children. Elsevier. *Pediatrc Clinics of North América* 52 (2005) 795– 810.
12. Martin M, Casellas JM, Madhi SA, et al. Impact of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in South Africa and Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23: 842– 7.

13. Kelly DF, Moxon ER, Pollard AJ. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *Immunology* 2004; 113:163 - 74.
14. Levine OS, O'Brien KL, Knoll M, Adegbola RA, Black S, Cherian T, et al. Pneumococcal vaccination in developing countries. *Lancet* 2006;367: 1880-2.
15. Adegbola RA, Secka O, Lahai G, Lloyd-Evans N, Njie A, Usen S, et al. Elimination of Haemophilus influenzae type b (Hib) disease from The Gambia after the introduction of routine immunization with a Hib conjugate vaccine: a prospective study. *Lancet* 2005; 366: 144-59.
16. Clemens J, Jodar L. Hib vaccines for all the world's children. *Lancet* 2005;366: 101-2.
17. Peltola H, Salo E, Saxen H. Incidence of Haemophilus influenzae type b meningitis during 18 years of vaccine use: observational study using routine hospital data. *BMJ* 2005;330: 18-9.
18. Carlos Franco-Paredes, Lorena Lammoglia, Isabel Hernández, José Ignacio Santos-Preciado. Published by Elsevier, *International Journal of Infectious Diseases: Epidemiology and outcomes of bacterial meningitis in Mexican children: 10-year experience (1993—2003)*. Received 25 June 2007; accepted 18 September 2008.
19. *Xavier Sáez-Llorens, George H McCracken Jr*. Bacterial meningitis in children. *The Lancet*. Vol. 361 • June 21, 2003. University of Panama School of Medicine, Hospital del Niño, Panama City, Panama (X Sáez-Llorens MD); and University Of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas (G H McCracken Jr MD)
20. Aurora Bautista-Márquez, M. Noemí Carnalla-Barajas, Lucila Martínez Medina, Ivette Anchondo Martínez, Israel Zarate, Vesta Richardson, Oscar Ortiz Orozco, Gabriela Echaniz Avilés, Ana María Montalvo Vázquez, Juan Carlos Tinoco Favila, José Antonio Girón, Hernández, M. Lourdes Guerrero, María Edila Luna-Cruz, Miriam Bobadilla-del Valle, Norma de la Re-Montano, Gerardo Martínez Aguilar, José Sifuentes Osornio, and Guillermo M. Ruiz-Palacios. ORIGINAL ARTICLE. Prevalence of Pneumococcal Disease, Serotype Distribution, and Antimicrobial Susceptibility in Mexican Children Younger than 5 Years of Age. Elsevier. *Archives of Medical Research*, 44(2013)142-150.

21. Demóstenes Gómez Barreto, Rodolfo Norberto Jiménez Juárez, Alejandro Jiménez Velásquez, Jorge de Jesús Field Cortazares, Meningitis Bacteriana, Cap 66, pàg 333-343. Sección VI, Infectología.
22. Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister HW. Pathophysiology of Bacterial Meningitis: Mechanism(s) of Neural Injury. *JID* 2002; 186(Sppl): 225-233
23. Hospital infantil de México. Federico Gómez. Guía para el tratamiento de la meningitis bacteriana aguda. Revisión 2011.
24. Allan R. Tunkel, Barry J. Hartman, Sheldon L. Kaplan, Bruce A. Kaufman, Karen L. Roos, W. Michael Scheld, and Richard J. Whitley. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:1267–84.
25. Dr. José de Jesús Coria Lorenzo, Dr. Demóstenes Gómez Barreto, Dra. Mari Cruz Juárez-Escobar, Dr. Raúl Cantenco Serrano, Dr. Wilfrido Coronel Rodríguez, Dr. Víctor Hugo Velasco Álvarez. Manejo del paciente con Meningitis Bacteriana Aguda. Terapéutica en Pediatría. *Departamento de Infectología y Epidemiología, México, DF, Bol. Medico Hospital Infantil De México, Vol.59, Octubre 2002.*
26. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, ed. Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003:490–500.
27. Santos JI, Martin A, De Leon T, Rivera L, Gaitán ME, Del Rio C, et al. DTPw—HB and Hib primary and booster vaccination: combined versus separate administration to Latin American children. *Vaccine* 2002;20 (13-14):1887-93.