

***MENINGITIS AGUDAS EN NIÑOS:  
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL  
ENTRE MENINGITIS  
BACTERIANAS Y VÍRICAS Y SUS  
IMPLICACIONES***

**Trabajo fin de Máster**

**Máster en “Condicionamientos genéticos, nutricionales  
y ambientales del crecimiento y desarrollo”**

**Universidad de Zaragoza**

**Tutor: Feliciano J. Ramos Fuentes**

**Autor: Jesús González Pérez**

**DNI: 72791943-W**

## *ÍNDICE*

<i>Resumen</i>	3
<i>Introducción</i>	5
<i>Objetivos</i>	43
<i>Material y métodos</i>	44
<i>Resultados:</i>	
❖ Estadística Descriptiva	48
❖ Estadística Analítica	73
<i>Discusión</i>	91
<i>Conclusiones</i>	98
<i>Abreviaturas</i>	99
<i>Bibliografía</i>	100

## **RESUMEN: MENINGITIS AGUDAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE MENINGITIS BACTERIANAS Y VÍRICAS Y SUS IMPLICACIONES**

*Objetivo:* Realizar un estudio descriptivo de casos diagnosticados de meningitis aguda, así como evaluar la utilidad de la escala de Boyer, proteína C reactiva y procalcitonina en el diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y vírica.

*Material y métodos:* Se revisan retrospectivamente 74 casos clasificados en 23 pacientes menores de un mes y 51 pacientes mayores de un mes que permanecieron ingresados con diagnóstico de meningitis aguda en el Hospital Materno-Infantil Miguel Servet de Zaragoza entre las fechas de enero de 2009 y junio de 2012. A partir del diagnóstico microbiológico de meningitis bacteriana o vírica se realiza un estudio descriptivo y analítico para correlacionar valores e intervalos de PCR, procalcitonina y escala de Boyer con las dos variables etiológicas.

*Resultados:* Se observa un predominio de casos en varones, destacando como agente etiológico en los dos grupos de edad el Enterovirus. Todos los parámetros muestran su significación estadística para el diagnóstico diferencial entre bacteriana y viral. La escala de Boyer y la procalcitonina muestran elevada sensibilidad para detectar casos de meningitis bacteriana. La PCR muestra una sensibilidad inferior que aumenta si repetimos la determinación a las 24-48 horas.

*Conclusiones:* Las meningitis víricas por Enterovirus son las más frecuentes en la actualidad aunque son entidades infradiagnosticadas. A pesar de la disminución de la incidencia de estos agentes, S.Pneumoniae y N.Meningitidis siguen predominando en las meningitis bacterianas en niños mayores de un mes y S.Agalactiae junto con E.Coli en neonatos. La escala de Boyer, PCR y procalcitonina son herramientas útiles para el diagnóstico diferencial entre meningitis bacterianas y víricas. La valoración conjunta de los 3 parámetros y la edad del paciente, ofrece un mejor valor diagnóstico a estos test.

## SUMMARY: ACUTE MENINGITIS IN CHILDREN: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN BACTERIAL AND VIRAL MENINGITIS AND THEIR CONSEQUENCES

*Objective:* To carry out a descriptive study about acute meningitis' diagnosed cases, as well as evaluate the utility of Boyer's score, reagent C protein and procalcitonin in the differential diagnosis between bacterial and viral meningitis.

*Material and methods:* 74 cases are retrospectively revised, and they are classified in 23 patients under 1 month and 51 over 1 month that were admitted with acute meningitis diagnosis in Maternity and Children's Hospital Miguel Servet, in Zaragoza, between January 2009 and June 2012. Based on microbiological diagnosis of bacterial and viral meningitis, a descriptive and analytic study is made, to correlate PCR levels and intervals, procalcitonin and Boyer's score with both etiologic variables.

*Results:* Predominance in male cases is observed, being stressed the Enterovirus as the etiologic agent in both age groups. All parameters show their statistical importance to differential diagnosis between the bacterial and viral. Boyer's score and procalcitonin show a high sensitivity by detecting bacterial meningitis cases. PCR show a lower sensitivity that rises if we repeat the determination in 24/48 hours.

*Conclusions:* Viral meningitis caused by Enterovirus are the most frequent currently, though they are infradiagnosed diseases. Despite this agents decrease, S.Pneumoniae and N.Meningitidis keep in predominance in bacterial meningitis in children over 1 month and S.Agalactiae together with E.Coli in newborns. Boyer's score, procalcitonin and PCR are useful tools to differential diagnosis between bacterial and viral meningitis. Joint evaluation of this three parameters and the patient's age offer us a better diagnosis level to this tests.

# 1. INTRODUCCIÓN

## **1.1. CONCEPTO**

La meningitis es un proceso inflamatorio agudo del sistema nervioso central causado por microorganismos que afectan a las leptomeninges.

El sistema nervioso puede infectarse por diferentes microorganismos, incluyendo bacterias, virus, hongos, protozoos y helmintos. La presentación clínica de estas infecciones puede ser aguda, subaguda o crónica dependiendo de la etiología, la virulencia del microorganismo y la localización del proceso infeccioso. En ocasiones se afecta un único órgano o compartimento como en el caso del absceso cerebral o la meningitis, y en otros se afectan varios de ellos como en las encefalomiELITIS o las meningoencefalitis.

Un 80% ocurre en la infancia, especialmente en niños menores de 10 años. En la última década, con la introducción de nuevas vacunas frente a los gérmenes causales más frecuentes (*Haemophilus influenzae b*, *Neisseria meningitidis C* y *Streptococcus pneumoniae*) y con el desarrollo de antibióticos más potentes y con buena penetración hematoencefálica, ha disminuido la incidencia y ha mejorado el pronóstico de la infección, pero las secuelas y la mortalidad no han sufrido grandes cambios <sup>(1)</sup>.

## **1.2. ETIOLOGÍA**

Según la etiología podemos clasificar las meningitis en bacterianas, víricas y tuberculosas.

### **1.2.1. BACTERIANA (5%)**

La sospecha etiológica es clave para el inicio precoz de la antibioterapia empírica. Para ello debemos considerar la edad del niño, enfermedades de base que pueda padecer y su estado inmunitario (Tablas I-III).

Las bacterias más frecuentes en el periodo neonatal son *Streptococcus agalactiae* (en relación con la colonización materna en el canal del parto), *E.coli* y *Listeria monocytogenes*. En los niños entre 1 y 3 meses de vida pueden aislarse los patógenos neonatales y los propios de mayores de 3 meses. En niños mayores de 3 meses los microorganismos más frecuentes son meningococo B y neumococo, aunque en este último la enfermedad invasiva ha disminuido con la introducción de la vacuna. Actualmente *H. influenzae* b (Hib) y meningococo C causas excepcionales por la introducción de las vacunas conjugadas frente a estas bacterias <sup>(1-5)</sup>.

**Etiología meningitis bacteriana en la infancia según edad (tabla I)<sup>(4)</sup>**

<b>&lt; 1 mes</b>	<b>1-3 meses</b>	<b>&gt; 3 meses</b>
S. agalactie	S. agalactie	N. meningitidis
E. coli	S. pneumoniae	S. pneumoniae
L. monocytogenes	N. meningitidis	

**Etiología meningitis bacteriana: situaciones especiales (tabla II, III) <sup>(13)</sup>**

<b>Problemas neuroquirúrgicos</b>	<b>Agentes etiológicos</b>
Válvulas de derivación ventrículo-peritoneal	S. aureus, S. epidermidis, S. pneumoniae, pseudomona aeruginosa, Bacilos gram negativos.
Mielomeningocele, sinus dérmicos sacros	S. aureus, S. pneumoniae, Bacilos gram negativos
Heridas penetrantes en cráneo o neurocirugía.	S. aureus, Pseudomona aeruginosa, Bacilos gram negativos
Fístulas de LCR, implantes cocleares	S. pneumoniae

<b>Inmunodeficiencias</b>	<b>Agentes etiológicos</b>
Déficit de linfocitos T, trasplante de órgano sólido.	S. pneumoniae, N. meningitidis, Hib, L. monocytogenes, Bacilos gram negativos
Déficit de inmunoglobulinas, VIH	S. pneumoniae, N. meningitidis, Hib
Déficit de complemento	S. pneumoniae, N. meningitidis
Asplenia	S. pneumoniae, N. meningitidis, Salmonella sp

En la meningitis bacteriana aguda, la rápida progresión de los síntomas y los potenciales efectos devastadores hacen que sea necesario un reconocimiento rápido de la enfermedad así como la instauración de un tratamiento inmediatamente después de tomadas las muestras para el diagnóstico. A pesar de los progresos diagnósticos y terapéuticos, la mortalidad sigue siendo muy elevada, sin que haya podido ser reducida de forma significativa en los últimos años. Además la posibilidad de transmisión de estos patógenos con marcada virulencia, tiene importantes implicaciones de salud pública, tanto a la hora de trabajar con los contactos, como en la identificación de brotes o epidemias.

Por lo tanto, la vigilancia epidemiológica es fundamental, más si cabe en el momento actual, en el que la introducción de vacunas frente a los tres microorganismos principales ha modificado sustancialmente la dinámica de la enfermedad tal y como la hemos contemplado durante años.

## EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de la enfermedad ha cambiado sustancialmente en las dos últimas décadas. La meningitis bacteriana aguda era una enfermedad predominantemente infantil. Sin embargo, la introducción de las vacunas

conjugadas en los calendarios de vacunación infantil y la circulación de clones nuevos han desdibujado esta situación, observándose en muchos lugares y en números absolutos, más casos en la población mayor de 14 años que en menores de esta edad.

*N. meningitidis* es la primera causa de meningitis bacteriana en el mundo. En España, como en otros países desarrollados, la enfermedad meningocócica es endémica, con tasas de incidencia anual inferiores a 5 casos por 100.000 habitantes. La meningitis meningocócica es la entidad clínica más común, constituyendo la única forma de meningitis bacteriana que causa epidemias. La sepsis meningocócica grave, aunque es menos frecuente, tiene peor pronóstico que la meningitis, siendo habituales los casos en los que ambas formas, sepsis y meningitis, concurren. La mortalidad de la enfermedad meningocócica es alta, entre el 3%-15%, casi toda ella a causa de la sepsis. En adolescentes y adultos, la mortalidad de la meningitis meningocócica en sí misma no excede del 2%. A pesar de la vacunación, la incidencia más elevada se sigue observando en niños, adolescentes y adultos jóvenes, sin embargo en determinadas zonas el número absoluto de casos es mayor a partir de los 25 años. Aunque todas las personas son susceptibles, las que tienen déficits de factores del complemento, las que reciben tratamiento inmunosupresor y las esplenectomizadas tienen un mayor riesgo. En situación de endemia, aproximadamente el 10% de la población es portador faríngeo asintomático de meningococo. <sup>(40)</sup>

De los trece serogrupos capsulares descritos, cinco (A, B, C, W135 e Y) son los que causan la inmensa mayoría de los episodios de enfermedad. Actualmente se dispone de vacunas útiles frente a cepas de los grupos capsulares A, C, W135 e Y, pero no se dispone de una vacuna eficaz frente al meningococo del grupo B, que es el causante de la mayoría de los casos (>60%) en los países desarrollados. Desde la vacunación sistemática de los niños a partir del año 2000 con la vacuna conjugada frente a meningococo C, los episodios causados por este serogrupo han disminuido considerablemente, pero sin llegar a desaparecer.



*S. pneumoniae* es un colonizador habitual de la faringe. Entre el 5%-10% de los adultos y el 20%-50% de los niños son portadores asintomáticos (en niños que asisten a guarderías es común un porcentaje de portadores superior al 80%).<sup>(40)</sup> La incidencia de enfermedad neumocócica invasiva, que generalmente se presenta en forma de meningitis o septicemia es más elevada en los extremos de la vida. Al igual que sucede con el meningococo y otras bacterias capsuladas, las personas con trastornos inmunitarios, especialmente déficit de factores del complemento, de la respuesta de anticuerpos o pacientes esplenectomizados, tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad neumocócica invasiva. La diabetes, la malnutrición y el alcoholismo también son factores de riesgo. La mortalidad en la meningitis neumocócica es alta pudiendo superar el 20%, y además el riesgo de secuelas neurológicas (hipoacusia, otros déficits sensoriales y convulsiones) es muy elevado. La administración precoz de dexametasona ha disminuido la alta mortalidad que la meningitis neumocócica tenía en el adulto, persistiendo, no obstante, en alrededor del 15%. En las dos últimas décadas se ha observado un incremento global en la incidencia de la infección neumocócica invasiva, y en algunos lugares, el neumococo representa la primera causa de meningitis bacteriana aguda. El empleo de la vacuna conjugada heptavalente en los niños ha modificado la epidemiología de la enfermedad. En España la vacunación no ha reducido de forma significativa la incidencia global de la enfermedad invasiva, pero sí ha podido disminuir la tendencia creciente observada en los años precedentes, observándose una llamativa disminución de los serotipos vacunales en los episodios que afectan a la población infantil.

La introducción de la vacuna conjugada frente a *H. influenzae* tipo b en los años 90 ha dado lugar a una desaparición casi absoluta de los portadores faríngeos asintomáticos y de la incidencia de meningitis y otras infecciones invasivas causadas por este agente, de forma que actualmente en nuestro entorno es excepcional la aparición de episodios invasivos. Antes de la introducción de la vacuna, *H. influenzae* tipo b era una causa frecuente de meningitis en niños menores de 5 años. Más del 90% de los episodios asociados a *H. influenzae* estaban causados por este serotipo, mientras que las cepas no capsuladas y las pertenecientes a los otros cinco serotipos

descritos causaban infecciones oportunistas en ancianos, o en personas con enfermedades predisponentes. Tras la introducción de la vacuna, los datos recogidos en Europa entre 1995 y 2006 muestran que la incidencia ha disminuido drásticamente, la mayor parte de los escasos episodios de meningitis que se producen están causados por cepas no capsuladas, y afectan sobre todo a adultos, con una mortalidad superior al 10%.<sup>(40)</sup>

## ETIOPATOGENIA

La patogénesis de la meningitis bacteriana aguda es el resultado de la combinación de una serie de factores propios del microorganismo y de los mecanismos de defensa del huésped.

El proceso comienza con la colonización de la nasofaringe del huésped. Los tres microorganismos principalmente implicados, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, se transmiten por vía respiratoria y se adhieren al epitelio a ese nivel, lo que genera el estado de portador asintomático. Este estado es extraordinariamente frecuente de forma que entre el 10%-50% de la población tiene la faringe colonizada por alguno de ellos. Sin embargo, sólo algunas cepas con capacidad virulenta, atravesarán la pared faríngea, invadirán el torrente circulatorio, y evadiendo los mecanismos de defensa del huésped causarán enfermedad invasiva, en forma de sepsis y/o meningitis. En el caso de *L. monocytogenes*, la vía de entrada habitualmente es la digestiva.

Con menor frecuencia los microorganismos pueden alcanzar directamente el sistema nervioso central tras una sinusitis, otitis media (neumococo), malformaciones, fístulas, traumatismos o lesiones neuroquirúrgicas (neumococo, bacilos gramnegativos y estafilococos). En estos microorganismos la cápsula polisacárida es uno de los principales factores implicados en la virulencia mientras que los anticuerpos anticapsulares, la activación del complemento, la mucosa epitelial y los niveles de IgA secretora son los mecanismos del huésped que se oponen a la infección.

Las citoquinas desempeñan un papel fundamental en la respuesta inflamatoria y el daño neuronal. Es característico encontrar niveles elevados de

TNF-alfa, interleukina 1, interleukina 6 e interleukina 8 en el LCR de pacientes con meningitis aguda.

El desarrollo de vacunas que utilizan como inmunógeno el polisacárido capsular ha cambiado radicalmente la epidemiología de la meningitis bacteriana aguda, sobre todo, tras la introducción de vacunas conjugadas que son inmunógenas incluso desde el primer año de vida, inducen memoria inmunológica y previenen no sólo la infección invasiva sino también la colonización faríngea.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de las meningitis son diferentes según la edad del niño; cuanto menor es, más sutil e inespecífica es la sintomatología.

En el recién nacido resulta las manifestaciones clínicas resultan indistinguibles de la sepsis: fiebre o hipotermia, irritabilidad o letargia, rechazo de tomas, vómitos o polipnea. Es posible que presente convulsiones, parálisis de pares craneales, pausas de apnea o fontanela “llena o a tensión”.

En los lactantes los signos y síntomas suelen ser más sutiles, siendo frecuente que la meningitis se manifieste como un cuadro febril aislado o acompañado de síntomas inespecíficos como irritabilidad, rechazo del alimento, vómitos o polipnea. Es posible que presenten convulsiones, parálisis de pares craneales, pausas de apnea o fontanela “llena o a tensión”. En ocasiones presentan rigidez de nuca. A partir de los 8-10 meses posibilidad de signos meníngeos: Kernig (dolor de espalda con la extensión pasiva de la rodilla estando los muslos flexionados) y Brudzinsky (flexión espontánea de los miembros inferiores al flexionar pasivamente el cuello).

La mayoría de los pacientes mayores de un año con meningitis bacteriana aguda presentan alguno de los síntomas típicos de la meningitis, incluyendo fiebre, cefalea y rigidez de nuca. Además pueden aparecer vómitos, fotofobia o

disfunción mental, que varía desde la somnolencia hasta el coma. Otros signos y síntomas neurológicos como la focalidad neurológica, el compromiso de los pares craneales o el edema de papila son menos frecuentes. A su vez en la exploración física podemos objetivar como positivos los signos meníngeos (Kernig y Brudzinsky)

En ocasiones el cuadro meníngeo viene precedido por una infección respiratoria alta que es interrumpida por la aparición súbita de los signos y síntomas meníngeos. En la presentación aguda, que es la más habitual, los síntomas son de aparición brusca, y son rápidamente progresivos. En ocasiones, la presentación puede ser subaguda, con un inicio más paulatino, donde alguno de los síntomas puede estar presente de forma más tórpida durante los 7 días previos.

Aunque no es posible diferenciar clínicamente las meningitis causadas por los distintos microorganismos implicados, algunos datos pueden resultar muy orientativos:

- La aparición de manchas cutáneas en forma de petequias es muy sugestiva de infección meningocócica. Las petequias suelen comenzar en las extremidades inferiores y pueden extenderse por todo el cuerpo dando lugar a grandes equimosis, y son un signo del cuadro séptico y del trastorno de la coagulación que acompaña habitualmente a la meningitis meningocócica.
- El antecedente de otitis o sinusitis los días previos al inicio del cuadro meníngeo, y el antecedente de fractura de la base del cráneo acompañada de rinorrea u otorrea de LCR secundaria a la presencia de fístulas, sugiere la etiología neumocócica.
- La presencia de *H. influenzae* no capsulado o de episodios de meningitis neumocócica de repetición, debe alertar de la presencia de una fístula anatómica a nivel de base de cráneo (fosa anterior, *tegmen timpani* o mastoides), sea de origen congénito o "espontáneo" sea como secuela de un traumatismo craneal o cirugía otorrinolaringológica, aún muy lejanos en el tiempo.

- Por último, un pequeño porcentaje de casos puede estar causado por bacilos gramnegativos o *Staphylococcus aureus*. El aislamiento de estos microorganismos en el LCR casi siempre está relacionado con procedimientos neuroquirúrgicos o traumatismo previo.

### 1.2.2. VÍRICA (95%)

Los virus son la causa más frecuente de meningitis, encefalitis y meningoencefalitis por delante de bacterias, hongos y parásitos.

Una característica de los síndromes neurológicos catalogados como infecciosos por criterios clínicos y de analítica general, es que en un importante porcentaje de ellos (en torno al 40-60% para las meningitis y el 70% para las encefalitis) no se llega a identificar ningún agente causal. Los virus que se detectan con más frecuencia en meningitis aséptica son los enterovirus (EV), seguidos de virus herpes simple (VHS) y varicela zoster (VZV). Entre los muchos tipos de EV causantes de brotes de meningitis, destacan Echovirus 30, 13, 6, 11 y 9, Coxsackie B5 y Coxsackie A9. Los EV son también la causa principal de meningitis y sepsis neonatal. <sup>(40)</sup>

El virus de la parotiditis solía compartir con los EV el papel de primera causa de meningitis aséptica antes de la inclusión de la vacuna triple vírica en el calendario obligatorio, pero actualmente su papel es muy limitado, aunque no se puede olvidar que se siguen produciendo brotes de parotiditis que afectan a población vacunada, en el transcurso de los cuales se producen casos de meningitis aséptica.

El principal agente causal de encefalitis víricas es el VHS mientras que los EV rara vez causan encefalitis. La encefalitis también puede aparecer como complicación de enfermedades víricas que usualmente cursan sin implicación neurológica. Puede ser el caso de la propia varicela o de la gingivo-estomatitis herpética, pero también de otras como el sarampión o en menor medida de la

parotiditis, el exantema súbito o la gripe, existiendo publicados casos asociados a otras muchas enfermedades y agentes víricos.

## EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de la importancia clínica de estos síndromes, existe la percepción de que no se tiene un conocimiento adecuado de su etiología y por consiguiente de su epidemiología, en parte debido a la ausencia de definiciones de caso armonizadas y de métodos de diagnóstico estandarizados. Dentro del complejo elenco de virus causantes de enfermedad neurológica, hay agentes con patrones de circulación epidemiológica endémica, epidémica y endemo-epidémica.

Aunque existe una base constante de casos de meningitis linfocitaria causada por VHS, VZV y ciertos EV de patrón endémico, se producen con frecuencia picos epidémicos causados por diversos EV que suelen ser más frecuentes en primavera-verano. Durante estos brotes los casos de meningitis linfocitaria que llegan al hospital no son más que la punta del iceberg de una circulación masiva entre la población infantil causando cuadros febriles leves o asintomáticos. El serotipo implicado cambia con el tiempo y suele causar brotes concomitantes en países circundantes. <sup>(40)</sup>

Antes de la vacunación con la vacuna triple vírica se observaban también brotes de meningitis asociados a los de parotiditis, pero el escaso tamaño de los actuales en la población vacunada no parece producir un aumento significativo en los casos de meningitis, aunque sí que se siguen produciendo.

En el caso de la encefalitis, sin embargo, no se observan brotes, ya que la mayoría se producen por reactivaciones de infecciones latentes por VHS y VZV.

## ETIOPATOGENIA

En meningitis y encefalitis víricas se pueden distinguir cuatro mecanismos patogénicos alternativos.

1. El más general sería la colonización del sistema nervioso central (SNC) a través de diseminación hematológica del virus durante la primoinfección vírica.
2. En el caso de los alfa herpesvirus un segundo mecanismo, cuyo ejemplo más típico sería la encefalitis herpética, consistiría en la invasión del SNC tras reactivación de la infección latente desde los ganglios nerviosos regionales a través de las fibras nerviosas.
3. En el caso de la rabia, el virus infecta las neuronas motoras en el lugar de la mordedura del animal, alcanzando el sistema nervioso central tras un lento proceso de transporte neuronal.
4. Finalmente, en las encefalitis post-infecciosas como la que ocurre después del sarampión o la varicela, el daño neuronal se produce por mecanismos inmunopatogénicos inducidos por la respuesta inmune al virus y no directamente por el efecto de su replicación en células nerviosas.

En los pacientes inmunodeprimidos los herpesvirus linfotropos y muy particularmente el citomegalovirus son causa importante de meningoencefalitis y mielitis. La invasión del SNC, en este caso, sobreviene por diseminación hematológica tras la reactivación de los virus desde su reservorio linfóide.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las meningitis de carácter vírico suelen tener un curso más insidioso, con escasa afectación del estado general, fiebre de intensidad generalmente moderada (en ocasiones ausente) y cefalea que puede ser intensa. La punción lumbar puede generar un alivio transitorio de los

síntomas. Puede presentar previo o durante la enfermedad, síntomas característicos del agente causal (dolor abdominal o torácico, mialgias, rash cutáneo). La duración e intensidad de las manifestaciones son inversamente proporcionales a la edad de los pacientes afectados

En el caso de la meningoencefalitis vírica, se describe una triada clásica: fiebre, cefalea y alteración conciencia. El compromiso de la conciencia puede ser muy variado, desde desorientación, trastorno conductual o del lenguaje, hasta signos focales o difusos como hemiparesia o convulsiones. Estos elementos ayudan a distinguirla de una meningitis en la que generalmente no hay alteración sensorial o signos focales. Las manifestaciones clínicas reflejan la progresión del compromiso encefálico y las áreas comprometidas están determinadas por el tropismo viral por diferentes tipos de células (en el caso del VHS las neuronas corticales del lóbulo temporal)

### **1.2.3. TUBERCULOSA.**

La meningitis es una forma clínica poco habitual aunque muy grave de la enfermedad tuberculosa. Puede representar alrededor del 1% de todas las formas y es más frecuente en población de países subdesarrollados, niños y pacientes infectados por el VIH. Es rara en nuestro medio, aunque está resurgiendo con el incremento de la inmigración en estos últimos años.

La localización meníngea puede producirse por vía hematógica durante la primoinfección o la reactivación, o bien por ruptura al espacio subaracnoideo de un foco parameningeo ya existente. En cualquier caso se produce una inflamación granulomatosa de las meninges basales y pequeños focos tuberculosos (focos de Rich) en las meninges, el cerebro o la médula espinal.

Esto se traduce en una clínica que puede ser poco específica y de comienzo insidioso. Los síntomas más frecuentes son fiebre y cefalea de curso subagudo o crónico, vómitos, decaimiento, rechazo de las tomas, añadiéndose posteriormente disminuciones del nivel de conciencia y/o alteraciones de la conducta, otros síntomas y signos de hipertensión intracraneal, afectación de



los pares craneales (III,VI,VII), hidrocefalia, y diferentes formas de alteraciones neurológicas focales.

Las características del LCR nos pueden orientar en su diagnóstico (Tabla IV). La radiografía de tórax puede presentar alteraciones en más de la mitad de los casos y el Mantoux suele ser positivo en el 75% de ellos. La RM cerebral presenta alteraciones en la mayoría, sobre todo hidrocefalia, y en menor medida ventriculitis, tuberculomas e infartos cerebrales<sup>(5)</sup>. Para el diagnóstico definitivo se debe identificar el bacilo en el LCR mediante cultivo o PCR.

El tratamiento consiste en la asociación de 4 tuberculostáticos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomina) y corticoides, y debe mantenerse durante 12 meses<sup>(1)</sup>.

### **1.3. DIAGNÓSTICO**

Ante la sospecha clínica de meningitis se debe realizar analítica general, hemocultivos y punción lumbar. Si el paciente presenta inestabilidad hemodinámica, signos de hipertensión intracraneal, trombopenia (< 50.000 plaquetas), alteraciones de la coagulación o infección en el lugar de punción, se iniciará antibioterapia empírica, posponiendo la punción lumbar hasta que el paciente se recupere.

#### 1.3.1. ANALÍTICA SANGUÍNEA

a) Hemograma: Leucocitosis con desviación a la izquierda y/o neutrofilia en las meningitis bacterianas. En las meningitis víricas es posible cualquier recuento. Un recuento leucocitario normal o disminuido en un niño que impresione de infección bacteriana suele constituir un signo de mal pronóstico.

#### b) Reactantes de fase aguda:

- Proteína C reactiva (PCR): Su elevación se produce a las 6-8 horas de iniciado el proceso refleja los acontecimientos actuales. Siempre se debe valorar en función de la clínica que presente el paciente.<sup>(7)</sup>
- La PCT Su elevación se produce a las 4 horas de evolución. Es el parámetro inicial más fiable y rápido en el diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y vírica (S: 99% y E: 83%). Se puede repetir a las 48-72 horas como monitorización de respuesta al tratamiento.<sup>(7)</sup>
- La VSG se eleva a las 24 horas de evolución y permanece elevado durante más tiempo que el resto de marcadores a pesar de la resolución del cuadro.<sup>(7)</sup>

c) Bioquímica: Solicitar un ionograma para detectar lo antes posible la presencia de síndrome de secreción inadecuada de ADH<sup>(5)</sup>. También se debe solicitar una glucemia y valoración de creatinina sanguínea.

d) Estudio de coagulación: realizar estudio de coagulación completo si existe púrpura u otros signos de coagulación intravascular diseminada (CID).

#### 1.3.2. HEMOCULTIVO

Detecta bacteriemia en un 50-60% de los casos no tratados previamente a su extracción. Es positivo con más frecuencia en los casos de meningitis neumocócicas (56%) que en las meningocócicas (40%)<sup>(1)</sup>.

#### 1.3.3. PUNCIÓN LUMBAR

Debe realizarse ante toda sospecha clínica de meningitis, tras examinar el fondo del ojo. Con la muestra obtenida de LCR se realiza un estudio bioquímico y microbiológico. En caso de sospecha de meningitis tuberculosa deben investigarse micobacterias y determinación de ADA.

Considerar realizar previamente TAC o RMN urgente si existen signos de focalidad neurológica, hipertensión intracraneal o el paciente está inmunodeprimido.

>> Valorar siempre realización de TAC previo ante sospecha de:

- Meningitis subaguda o crónica.
- Meningitis complicada o con signos de hipertensión endocraneal, de focalidad neurológica o de encefalopatía aguda.
- Encefalitis.
- Paciente inmunodeprimido (ojo los tratamientos corticoideos a largo plazo en síndrome nefrótico, vasculitis...) por riesgo de absceso, parasitosis intracraneal...

>> Posponer punción lumbar:

- Inestabilidad hemodinámica.
- Insuficiencia respiratoria.
- Diátesis hemorrágica (<100.000 plaquetas)
- Hipertensión intracraneal confirmada
- Infección superficial en el lugar de la punción.

Si la punción lumbar se debe posponer o debe realizarse un TC previamente, el tratamiento antibiótico empírico debe administrarse, en caso de ser necesario, inmediatamente después de haber obtenido los hemocultivos.

Al realizar la punción lumbar se puede observar una presión de salida del LCR elevada y un líquido turbio o claramente purulento.

En la meningitis parcialmente tratada la antibioterapia oral previa dificulta el diagnóstico etiológico al negativizar los cultivos. Sin embargo, no modifica las características citoquímicas del LCR, aunque en algunos casos las proteínas

pueden estar discretamente disminuidas<sup>(5)</sup>.

Hay que realizar un estudio del LCR, tanto citoquímico como microbiológico, que es de gran utilidad para el diagnóstico diferencial con otros posibles agentes etiológicos (Tabla IV)<sup>(2-8)</sup>.

**Diagnóstico diferencial según características del LCR (tabla IV)**

	Céls/mm <sup>3</sup>	Tipo céls	Prot.(mg/dl)	Glucosa (mg/dL)
Normal	< 10	MMN	< 45	35-100
M. bacteriana	> 1000	PMN	↑↑	↓↓
M. vírica	< 300	Inicial: PMN Post: MMN	Normal o ↑	Normal
M. Tuberculosa	< 1000	MMN/PMN	↑↑↑	↓

- *Análisis citoquímico del LCR:*

- Meningitis bacterianas: El recuento de leucocitos suele ser > 1.000/μl, con claro predominio de polimorfonucleares (PMN). Puede haber recuentos celulares bajos en las fases iniciales de la meningitis meningocócica y en la meningitis neumocócica establecida, siendo en este caso un signo de mal pronóstico. Un 10% de meningitis bacterianas presentan predominio de linfocitos, sobre todo en la época neonatal y en la meningitis por *Listeria monocytogenes*. Suele haber hipoglucorraquia (< 40 mg/dl) como resultado de la hipoxia cerebral secundaria a inflamación. Se considera una cifra anormal por debajo de 2/3 de la glucosa basal obtenida simultáneamente en sangre. También hay hiperproteinorraquia, generalmente por encima de 100 mg/dL.<sup>(2)</sup>

- Meningitis víricas: El recuento de leucocitos suele ser  $<300/\text{mm}^3$  con un predominio inicial de los PMN destacando posteriormente lo monomorfonucleares (MMN). Las proteínas están dentro de valores normales o discretamente elevadas y existe una normogluorraquia o hipergluorraquia.
- Meningitis tuberculosa: Observamos leucocitos  $<1000/\text{mm}^3$  con celularidad variable entre PMN y MMN. Existe una hiperproteinorraquia muy marcada con hipogluorraquia intensa.
- *Análisis microbiológico del LCR en meningitis bacterianas:* se busca el diagnóstico etiológico mediante:
  - **Tinción de Gram:** Ha de realizarse siempre en el LCR y se recomienda también en muestras de lesiones cutáneas petequiales. Cocos gram-positivos (sospechar neumococo o *S. agalactiae*), cocos gram-negativos (sospechar meningococo) o bacilos gram-negativos (sospechar Hib). Es positivo en el 75-90% de los casos sin antibioterapia previa.
  - **Detección rápida de antígenos bacterianos capsulares** de meningococo, neumococo, Hib, *S. agalactiae* y *E. coli*. Es muy útil cuando la tinción de Gram, el cultivo del LCR o los hemocultivos son negativos. La técnica más empleada es la aglutinación en látex, aunque en el caso del antígeno de neumococo se puede emplear la inmunocromatografía(9).
  - **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):** Para la detección de meningococo y neumococo: técnica muy prometedora y con excelente sensibilidad y especificidad, pero no está disponible en muchos centros<sup>(1)</sup>

- **Cultivo:** Nos da el diagnóstico etiológico definitivo en el 70-85% de los casos que no han recibido tratamiento antibiótico previo. Al igual que el hemocultivo es positivo con más frecuencia en los casos de meningitis neumocócicas (85%) que en las meningocócicas (70%)<sup>(1)</sup>
- *Análisis microbiológico del LCR en meningitis víricas:* se busca el diagnóstico etiológico mediante:
  - **Técnicas de detección directa. Cultivo.** Las cargas víricas en el LCR suelen ser bastante bajas y además, el propio LCR es un medio poco adecuado para la conservación de la infectividad, especialmente para virus envueltos, por esta razón, sólo el cultivo de EV ofrece una sensibilidad adecuada para el diagnóstico. Pueden también obtenerse aislamientos en un número significativo de casos asociados a virus de la parotiditis o Toscana, pero el rendimiento es casi nulo para VHS y VZV.
  - **Técnicas de detección directa. Amplificación genómica.** Existen actualmente equipos diagnósticos comerciales con marcado CE disponibles para amplificación genómica de los patógenos más relevantes como EV, HSV y VZV, la mayoría basados en PCR a tiempo real y algunos altamente automatizados, estando en este momento la oferta comercial en expansión.
  - **Técnicas serológicas.** Cuando la toma de muestra se retrasa puede ocurrir que ya no haya virus viable ni genoma del mismo en el LCR, quedando el diagnóstico serológico como única alternativa. En síndromes post-infecciosos de patogenia inmunitaria como la encefalitis post-varicela o post-sarampión debido a la propia naturaleza del mecanismo patogénico, el diagnóstico de la infección aguda mediante detección de IgM en el suero es la técnica de elección.<sup>(40)</sup>

En ausencia de antecedentes clínicos o epidemiológicos relevantes que apunten claramente hacia un determinado agente, debería de hacerse cribado para EV, VHS y VZV. Si se desea hacerlo de forma secuencial se debería de comenzar por los EV en las meningitis y por VHS y VZV en las encefalitis y

meningoencefalitis. En pacientes inmunodeprimidos procedería incluir en el cribado al citomegalovirus y al virus de Epstein-Barr, agentes para los que también existe oferta comercial de equipos de diagnóstico.

La interpretación de un resultado positivo en el LCR es muy fácil, ya que cualquier hallazgo debe de considerarse significativo. Sin embargo, hay que considerar que las cargas víricas suelen ser muy bajas, frecuentemente cercanas a los umbrales de detección de las técnicas. Por esta razón, para obtener un rendimiento diagnóstico aceptable en el líquido cefalorraquídeo, es imprescindible combinar una amplificación genómica de exquisita sensibilidad con un alto rendimiento en la extracción de ácidos nucleicos, por lo que al seleccionar unas u otras técnicas es imprescindible comprobar que han sido evaluadas específicamente para este uso. En cualquier caso, a los valores negativos no hay que concederles un valor predictivo elevado.<sup>(40)</sup>

### **>> Punción lumbar de control**

No se recomienda la realización de punción lumbar de control, excepto en<sup>(12)</sup>:

- Personas que hayan mantenido contacto frecuente y continuado con el niño.
- Meningitis neonatal.
- Meningitis por enterobacterias.
- Meningitis por neumococo a las 36-48 h de iniciada la antibioterapia si es resistente a la penicilina o se ha instaurado dexametasona.
- Sospecha fracaso terapéutico (no mejora en 48 h, mala evolución clínica o aparición de complicaciones).
- En fiebre prolongada o secundaria.

#### **1.3.4. PRUEBAS DE IMAGEN:**

Tanto la tomografía computarizada (TC) como la ecografía transfontanelar no han de realizarse de forma sistemática. Son medios no

cruentos para el diagnóstico preciso de algunas de las complicaciones intracraneales. La TC es de utilidad en la detección de colecciones subdurales, trombosis vascular cerebral, abscesos cerebrales y dilatación ventricular. Se considera de poca utilidad en pacientes que presentan únicamente fiebre persistente.

En el caso, poco frecuente, de que el niño llegue al hospital con signos neurológicos focales o edema de papila, debe realizarse de forma urgente una TAC previo a la punción lumbar para descartar una masa intracraneal y evitar el riesgo de herniación cerebral. Mientras se espera el resultado debe iniciarse tratamiento empírico.

La resonancia magnética nuclear (RMN) se realizará en situaciones en las que se sospechen defectos anatómicos, complicaciones intracraneales que requieren estudio diferente al TC y en encefalitis/meningoencefalitis tanto para el diagnóstico como para el diferencial.

#### **1.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

El diagnóstico diferencial de la meningitis aguda se debe realizar con:

- Otras meningitis y meningoencefalitis (fúngica, leptospira, amoeba)
- Encefalitis viral
- Absceso cerebral, espinal, epidural (cervical)
- Infección parameningea (osteomielitis craneal, empiema subdural)
- Meningitis asépticas (SLE, Bechet, sarcoidosis)
- Meningitis química (tras tratamiento con Ig iv humana o hemorragia subaracnoidea).

#### **1.5. CRITERIOS DE INGRESO EN UCI- PEDIÁTRICA**

*Se precisa ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCI-P) en las siguientes situaciones <sup>(5)</sup>:*



- *Shock* (hipotensión, oliguria, hipoperfusión, taquicardia, acidosis metabólica)
- Púrpura o datos analíticos de CID
- Focalidad neurológica
- Crisis convulsivas
- Signos de aumento de presión intracraneal (bradicardia, hipertensión, cefalea)
- Obnubilación o coma
- Hiponatremia severa (Na < 120 mEq/L)

## **1.6. TRATAMIENTO**

### **1.6.1. Tratamiento de meningitis bacterianas**

#### **1. Medidas generales:**

- Monitorizar constantes: Entre ellas destacan la tensión arterial, control de la diuresis, valoración del nivel de conciencia y presencia o no de focalidad neurológica.
- Administración de líquidos: El objetivo es tratar de disminuir la hipertensión intracraneal (mediante analgesia o mantener la cabecera de la cama elevada). Evitar la restricción de líquidos y las soluciones hipotónicas que pueden disminuir la presión de perfusión cerebral. Únicamente se recomienda una restricción moderada de líquidos en los casos en los que el suero sérico sea inferior a 130 mEq/L hasta excluir una secreción inadecuada de ADH.
- Antitérmicos.
- Valorar ingreso en UCI-P.

#### **2. Antibioterapia:**

La situación ideal sería una rápida identificación del microorganismo y un

tratamiento dirigido, en la mayoría de las ocasiones no es posible y ha de iniciarse de forma empírica ya que no se debe posponer bajo ningún concepto(12-16).

- **Antibioterapia empírica:** Según edad y etiología más probable (Tabla VI).
- **Antibioterapia específica:** Según el resultado de los cultivos y del antibiograma (Tabla VII,VIII,IX)

**Tratamiento antimicrobiano empírico (tabla VI)** <sup>(12-13)</sup>

< 1 mes		Cefotaxima + ampicilina
1 - 3 meses		Cefotaxima + ampicilina o vancomicina
> 3 meses	Alto riesgo de neumococo*	Cefotaxima/ceftriaxona + vancomicina
	Bajo riesgo de neumococo	Cefotaxima/ceftriaxona
Patología neuroquirúrgica		Vancomicina + cefepime o meropenem
Inmunodeprimido		Ampicilina + cefepime +/- vancomicina

\*Alto riesgo de neumococo: < 2 años, asplenia, drepanocitosis, fístula del LCR, otitis media aguda, meningitis sin púrpura.

**Tratamiento antimicrobiano según el germen aislado (tabla VII)** <sup>(12-15)</sup>

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	CMI a cefalosporinas	≤ 0,5 µg/dl 1-2 µg/dl ≥ 2 µg/dl	Cefotaxima/ceftriaxona Cefotaxima/ceftriaxona + vancomicina Cefotaxima/ceftriaxona + vancomicina + rifampicina
<i>Neisseria meningitidis</i>	CMI a penicilina	< 0,1 µg/dl 0,1-1 µg/dl	Ampicilina/penicilina G Cefotaxima/ceftriaxona
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Betalactamasa	Negativo Positivo	Ampicilina Cefotaxima/ceftriaxona
<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilin	Sensible Resistente	Cloxacilina +/- rifampicina Vancomicina + rifampicina o linezolid
<i>Escherichia coli</i> y otras enterobacterias			Cefotaxima/ceftriaxona
<i>Listeria monocytogenes</i>			Ampicilina/penicilina G
<i>Streptococcus agalactiae</i>			Ampicilina/penicilina G
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			Cefepime/ceftazidima + amikacina/tobramicina

### **Duración del tratamiento antibiótico (tabla VIII) <sup>(13-16)</sup>**

Neumococo	10-14 días
Meningococo	5-7 días
Hib	7-10 días
<i>S. agalactiae</i> o <i>Listeria</i>	14-21 días
Bacilos gramnegativos	21 días

### **Dosis de antibióticos (tabla IX) <sup>(13)</sup>**

Ampicilina	200-300 mg/kg/día cada 6 h
Cefotaxima	200-300 mg/kg/día cada 6-8 h
Ceftriaxona	100 mg/kg/día cada 12-24 h
Cefepime	150 mg/kg/día cada 8 h
Ceftazidima	150 mg/kg/día cada 8 h
Meropenem	120 mg/kg/día cada 8 h
Rifampicina	20 mg/kg/día cada 12 h
Vancomicina	60 mg/kg/día cada 6 h

### **3. Corticoterapia:**

En la meningitis por *Haemophilus Influenza* tipo b y en la meningitis neumocócica, en niños mayores de 6 semanas, se recomienda terapia inmunomoduladora con dexametasona intravenosa 0,15 mg/kg/dosis cada 6 horas (máx. 10 mg) durante 2-4 días, 30 minutos antes de iniciar tratamiento antibiótico.

La terapia con corticoides disminuye significativamente la mortalidad en adultos y la incidencia de secuelas, sobre todo sordera grave en niños.

Sin embargo, disminuye la penetración de vancomicina en el LCR, por lo que su uso obliga a realizar una segunda punción lumbar a las 24-48 h para comprobar la esterilización del líquido, especialmente si el neumococo presenta algún grado de resistencia a penicilina<sup>(17-19)</sup>.

La terapia con dexametasona durante dos días parece ser tan eficaz y menos tóxica que los cursos más largos.

Contraindicaciones del tratamiento con dexametasona:

- No indicada en niños menores de seis semanas.
- No indicada en niños con defectos congénitos del SNC.
- No indicada en meningitis parcialmente tratadas.
- No indicada si sospecha de meningitis tuberculosa.

### **1.6.2. Tratamiento de meningitis víricas**

Se realiza ingreso y tratamiento sintomático consistente en la mayoría de casos en reposo, analgesia y mantenimiento hídrico. Si aparece secreción inadecuada de ADH, deben restringirse los líquidos. Si hay afectación muscular (enterovirus), se debe limitar la actividad física.

## **1.7. PROFILAXIS**

El objetivo es erradicar *N. meningitidis* y *H. influenzae* de la nasofaringe de las personas que han estado en contacto íntimo con el enfermo y prevenir casos secundarios. Se les aplicará lo antes posible, preferentemente en las primeras 24 h posteriores al diagnóstico del caso índice.

## **Meningitis meningocócica**<sup>(20)</sup>

### *Indicaciones:*

- Convivientes en el domicilio del enfermo o que hayan dormido en la habitación del niño en los 10 días precedentes a su hospitalización.
- Personas que hayan mantenido contacto frecuente y continuado con el niño. Se aplicará a todo el establecimiento escolar de niños menores de 2 años cuando hayan aparecido dos casos en la misma clase.

### *Tratamiento de elección:* Rifampicina vía oral 2 días

- Adultos: 600 mg/ dosis cada 12 h.
- Niños > 1 mes: 10 mg/kg/dosis cada 12 h.
- Niños < 1 mes: 5 mg/kg/dosis cada 12 h.

### *Contraindicaciones:*

Hipersensibilidad a la rifampicina, embarazo, enfermedad hepática grave, alcoholismo.

### *Alternativas:*

- Ceftriaxona intramuscular dosis única: adultos y niños > 12 años: 250 mg; niños < 12 años: 125 mg.
- Ciprofloxacino vía oral dosis única: adultos: 250 mg/dosis. Contraindicada en embarazadas (administrar ceftriaxona i.m.).

## **Meningitis por *H. Influenzae***<sup>(1)</sup>

### *Indicaciones:*

- Todos los convivientes en domicilio del enfermo siempre que residan

niños menores de 5 años.

- Contactos habituales del enfermo con edad menor de 5 años.

*Tratamiento de elección:* Rifampicina vía oral 4 días

- Adultos: 600 mg/ dosis cada 24 h
- Niños > 1 mes: 20 mg/kg/dosis cada 24 h
- Niños < 1 mes: 10 mg/kg/dosis cada 24 h

*Alternativa:*

Ceftriaxona intramuscular dosis única: adultos 250 mg y niños 125 mg.

## **1.8. PRONÓSTICO**

La meningitis bacteriana tiene una mortalidad que alcanza un 4,5% en los países desarrollados, siendo más frecuente en las producidas por neumococo y meningococo. Las complicaciones más habituales son <sup>(21,22)</sup>:

- Cardiovasculares: sepsis, *shock*, CID.
- Secreción inadecuada de hormona antidiurética.
- Neurológicas: convulsiones o parálisis de pares craneales (sospechar empiema subdural).
- Fiebre persistente o recurrente: La fiebre suele persistir durante 4-5 días después del comienzo del tratamiento (menos tiempo si se ha empleado dexametasona). Si se mantiene más de 10 días se considera fiebre persistente o prolongada (sospechar causa intracraneal como absceso cerebral, ventriculitis, higroma o empiema subdural...) y si reaparece después de un mínimo de 24 horas de temperatura normal se considera fiebre recurrente o secundaria (sospechar causa extracraneal como artritis, infección nosocomial, fiebre medicamentosa...). Ambas situaciones pueden deberse a un fracaso terapéutico.

Puede haber secuelas hasta en una cuarta parte de los niños afectados, tan graves como la epilepsia o el retraso psicomotor, siendo la sordera neurosensorial la secuela más frecuente.

## **1.9. MENINGITIS NEONATALES**

### **INTRODUCCIÓN**

Algunas infecciones que afectan al recién nacido como la meningitis bacteriana son la manifestación postnatal de un proceso patológico iniciado antes del parto. La meningitis neonatal ocurre en un 0,3 por 1.000 nacidos vivos y está estrechamente asociada a sepsis, que es hasta cinco veces más frecuente.

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La clínica de la sepsis y meningitis neonatal es inespecífica y superponible a la de otros procesos patológicos graves, sobre todo en la población de recién nacidos prematuros. Los análisis de la respuesta biológica (reactantes de fase aguda) y hematológica (cifra de leucocitos, recuento diferencial, cifra de plaquetas, etc.) no son suficientemente sensibles ni específicos para identificar de manera segura al recién nacido infectado. Ello conduce a menudo a una utilización innecesaria de antibióticos en el recién nacido durante los dos o tres primeros días del ingreso en la Unidad Neonatal. En la actualidad, un 24–31% de los recién nacidos han recibido antibióticos por vía transplacentaria o durante los primeros minutos de vida.

### **ETIOPATOGENIA**<sup>(40)</sup>

Desde el final de la década de los ochenta, el microorganismo más frecuentemente aislado en el espectro etiológico de las sepsis y meningitis neonatales es *S. agalactiae* o estreptococo beta-hemolítico del grupo B de Lancefield (EGB). En 1984, Boyer y Gotoff demostraron que la administración

intravenosa de antibióticos intraparto reducía la transmisión materno-fetal del EGB y por tanto la colonización e infección neonatal por este microorganismo. Desde entonces numerosas publicaciones han confirmado la eficacia de esta política. En Estados Unidos, los *Centers for Disease Control*, conjuntamente con la *American Academy of Pediatrics* y el *American College of Obstetricians and Gynecologists*, publicaron en 1996 las guías para la prevención de esta infección (*Guidelines for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective*). En España, la Sociedad Catalana de Obstetricia y Ginecología, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y la Sociedad Española de Pediatría realizaron una reunión de consenso y elaboraron unas recomendaciones que fueron editadas en 1997. *Pediatría Catalana*. Posteriormente, en 1998 las Sociedades Españolas de Obstetricia y Ginecología (SEGO), de Neonatología (SEN) y de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) publicaron sus recomendaciones en la revista oficial de la SEGO. Desde entonces se ha generalizado en España el estudio sistemático de la colonización vagino-rectal en las gestantes (entre 35-37 semanas de edad gestacional) y la administración de antibióticos intraparto a las mujeres colonizadas. En nuestro medio la tasa de colonización vagino-rectal por EGB en las gestantes de 35-37 semanas es de alrededor del 20% (15-25%). Se aplica, además, profilaxis antibiótica a los recién nacidos pretérmino cuya colonización materna no ha sido estudiada por poseer una edad gestacional <35 semanas (7% de los partos).

*E. coli*, sigue siendo el segundo agente etiológico de sepsis y meningitis neonatales. Las situaciones clínicas relacionadas con la infección neonatal por esta bacteria son distintas a las del EGB. Se relaciona de forma especial con la prematuridad, el bajo peso al nacer, la prolongación del embarazo tras la rotura prematura de membranas, la exposición previa a los antibióticos y las infecciones urinarias maternas por esta bacteria durante el embarazo. Se han descrito diversos factores de virulencia asociados a este microorganismo, principalmente adhesinas, cápsula, resistencia al suero, toxinas, sistemas quelantes de hierro y proteínas relacionadas con la invasión del endotelio.



El tercer agente más común es *L. monocytogenes*. A diferencia de los dos anteriores, que suelen transmitirse al feto durante el parto, su paso también puede ser transplacentario. Aunque esto último es muy poco frecuente, las consecuencias son muy graves, frecuentemente con muerte fetal.

## DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS EN EL NEONATO

El aislamiento del microorganismo a partir de una muestra clínica significativa como el LCR, o la sangre en caso de que haya también bacteriemia, es el método de referencia y el más idóneo para establecer el diagnóstico.

La frecuente administración de antibióticos a la madre no siempre es capaz de evitar el proceso infeccioso del recién nacido, pero con frecuencia inhibe el crecimiento del microorganismo y por tanto es causa de negatividad de los cultivos.

La amplificación de ADN mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) u otra técnica facilita la detección de microorganismos presentes en cantidades muy bajas o de difícil crecimiento en los medios usuales así como en aquellos casos en los que el paciente ha recibido tratamiento antibiótico.

No existen técnicas comercializadas diseñadas específicamente para el diagnóstico de la meningitis neonatal que cubran el diagnóstico de los tres principales agentes bacterianos. Sin embargo, numerosos autores han descrito varios procedimientos. Una aproximación atractiva es la que escoge como diana para la amplificación el gen que codifica el 16S ARNr, común en las bacterias. Cualquier bacteria presente en el LCR dará un resultado positivo, y la identificación de la especie se puede hacer mediante PCR en tiempo real con tres sondas fluorescentes para regiones internas con variabilidad específica para *S. agalactiae*, *E. coli* y *L. monocytogenes*, o bien por secuenciación. Obviamente, esta estrategia de amplificar una región bacteriana común solo puede realizarse en muestras habitualmente estériles, y su principal inconveniente es que presenta menor sensibilidad que las amplificaciones dirigidas que utilizan iniciadores específicos.

## DETECCIÓN DE PORTADORAS DE S.AGALACTIAE

Como medida de prevención de la sepsis y meningitis neonatal por *S. agalactiae*, se recomienda estudiar la colonización vaginal y rectal en todas las embarazadas durante las semanas 35 a 37 de gestación. Los métodos pueden consultarse en el Procedimiento nº 13 de la SEIMC (2ª edición): "Microbiología de la infección perinatal".

Actualmente están comercializados métodos de amplificación de ácidos nucleicos por PCR en tiempo real que permiten detectar a portadoras de forma muy sencilla y rápida. Una posible indicación sería aquellas gestantes no controladas durante su embarazo y en las que se tiene que hacer un diagnóstico durante el parto.

La técnica Xpert GBS (Cepheid, Sunnyvale, CA) automatiza todo el proceso, extracción de ácidos nucleicos incluida, de forma que la manipulación técnica es mínima y los resultados están disponibles en menos de dos horas. Cuenta con el marcado CE y tiene unos valores de sensibilidad del 94,6% y de especificidad del 94,8% respecto al cultivo. A pesar de su sencillez, el coste del material y la necesidad de implementar la técnica en la sistemática de urgencias hace difícil su uso generalizado.

### **1.10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE MENINGITIS BACTERIANAS Y VÍRICAS: ESCALA DE BOYER<sup>(25,41)</sup>**

El diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y meningitis vírica no siempre es fácil de realizar antes de obtener el resultado de los cultivos.

Es frecuente que al comienzo de la enfermedad tanto los datos clínicos como los de laboratorio sean comunes a ambos tipos de agentes causantes: virus y bacterias. Sin embargo, en la práctica clínica, es fundamental intentar clasificar etiológicamente las meningitis en un sentido o en otro, ya que de ello

dependerán importantes decisiones terapéuticas, además de consecuencias sociales y económicas.

En este sentido, en los últimos años se han realizado numerosos estudios con el fin de establecer parámetros objetivos que faciliten el diagnóstico diferencial de las meningitis; uno de los que más aceptación ha tenido en Europa es la puntuación propugnada por Thomé y Boyer en 1980 (también llamada score de Boyer), en el que la decisión de tratar con antibióticos está en función de la puntuación obtenida.

### **Escala de Boyer**

Signos/síntomas	Puntuación		
	0	1	2
Temperatura	< 39,5 °C	> 39,5 °C	
Petequias/púrpura	Ausentes		Presentes
Obnubilación/coma/ convulsiones/focalidad	Ausentes	Presentes	
Proteinorraquia (g/l)	< 0,9	0,9-1,4	> 1,4
Glucorraquia (g/l)	> 0,35	0,2-0,35	< 0,2
Leucocitos/ $\mu$ l en LCR	< 1.000	1.000-4.000	> 4.000
PMN (%) en LCR	< 60	> 60	
Leucocitos/ $\mu$ l en sangre	< 15.000	> 15.000	
<b>Valoración de la puntuación</b>			
Mayor de 5 puntos	Tratamiento antibiótico inmediato		
3-4 puntos	Tratamiento antibiótico inmediato o si el estado clínico es bueno esperar el resultado de cultivos		
0, 1, 2 puntos	No tratar con antibióticos		

LCR: líquido cefalorraquídeo; PMN: polimorfonucleares.

Posteriormente, otros autores han publicado estudios en los que a esta escala de valoración se le han añadido, de forma aislada, otros parámetros analíticos con el fin de mejorar su eficacia.

### **Puntuación asignada a los valores de las variables de laboratorio**

Variables de laboratorio	Puntuación		
	0	1	2
PMN (%) en LCR			
> 2 años	< 60 %	> 60 %	
< 2 años	< 60 %		> 60 %
Cayados en sangre (%)	< 6	6-14	> 14
Cayados/PMN totales en sangre	< 0,12	> 0,12	
PCR (mg/l) a las 12 de evolución	< 4	4-9	> 9

LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: proteína C reactiva; PMN: polimorfonucleares.

En la siguiente tabla se muestra los resultados obtenidos en diversos estudios en los que complementando la escala de Boyer con diversos parámetros de laboratorio se mejora la sensibilidad y especificidad de la prueba.

### **Sensibilidad y especificidad de la escala de Boyer al complementarla con las pruebas de laboratorio**

Prueba de laboratorio	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Escala de Boyer	90	99
Complementada con:		
PCR	97	98
Cayados (%)	97	99
PMN < 2 años	98	99
Cayados/neutrófilos totales	97	99
Todos los parámetros estudiados	100	98

PCR: proteína C reactiva; PMN: polimorfonucleares.

## **1.11. REACTANTES DE FASE AGUDA EN PEDIATRÍA: PCR Y PROCALCITONINA**

La reacción inflamatoria aguda es una respuesta inespecífica del organismo a las agresiones infecciosas, traumáticas, inmunológicas y malignas. La búsqueda de un estado inflamatorio agudo en el niño a menudo se sitúa en el marco del diagnóstico de una infección. Ningún marcador biológico de inflamación, actualmente dosificable en la práctica cotidiana, permite la localización de una infección bacteriana con una fiabilidad suficiente.

En neonatología, dos exámenes fáciles de realizar, el recuento de leucocitos y la determinación de la Proteína C-reactiva (PCR), repetidos en el tiempo, son herramientas esenciales. La disponibilidad de dos parámetros, la interleucina-6 y la procalcitonina, (PCT) permitirán un diagnóstico más precoz y probablemente más específico.

Aunque la reacción inflamatoria aguda no sea específica de la infección, la rapidez y la intensidad de las variaciones observadas son buenos elementos de orientación. Además, la naturaleza del agente infeccioso, bacteria, virus o parásito, influye en las características de la respuesta inflamatoria. Esto es así porque, en circunstancias bien definidas, ciertas proteínas como la PCR o más recientemente la procalcitonina, PCT, se han propuesto como marcadores que permiten diferenciar infecciones bacterianas y virales.

### **Generalidades sobre los marcadores biológicos en pediatría**

La elección de un marcador biológico en pediatría depende de la calidad de su determinación, precisión, volumen de la muestra, facilidad y rapidez de ejecución, costo, sensibilidad y especificidad. Estos marcadores son complementos de la clínica y deben ayudar a distinguir entre las infecciones bacterianas y virales, a valorar la gravedad inicial de la infección, a preverla y a seguir su evolución. La gravedad potencial y la rapidez de evolución de ciertas infecciones neonatales explican los numerosos trabajos para encontrar el marcador biológico de la infección que sea al mismo tiempo sensible,

específico y precoz.

Hoy día, el marcador disponible en la práctica cotidiana son las variaciones de los leucocitos y el aumento de las proteínas de la inflamación, citocinas o la PCT.

## **Leucocitos**

En respuesta a la infección bacteriana, y principalmente bajo la influencia de la Interleucina 8, se observa una neutropenia, luego una mieleemia y finalmente una polinucleosis neutrófila. La neutropenia, debido a la adhesión de los polinucleares al endotelio vascular y a su marginación, es precoz y transitoria. Hay que distinguirla de la neutropenia clásicamente atribuida a las infecciones virales. En el niño, un número de neutrófilos circulantes superior a 15.000/mm<sup>3</sup> es un marcador de la infección bacteriana de buena sensibilidad, pero de más débil especificidad.

En período neonatal, siguiendo los estudios, la sensibilidad de este marcador se encuentra entre el 29 y 61% y su especificidad entre el 44 y el 63%. <sup>(42)</sup>

## **Proteínas de la fase aguda**

Bajo la principal influencia del aumento de la IL-6, aumenta mucho la síntesis hepática de ciertas proteínas llamadas proteínas de la fase aguda, o Acute Phase Proteins, (APP). Al mismo tiempo, otras proteínas como la albúmina o la transferrina, ven disminuir su concentración: son las APP negativas. Una APP se define por una variación de más del 25% de su concentración plasmática en los 7 días siguientes al principio de un proceso inflamatorio agudo. Entre estas numerosas proteínas (más de 30 identificadas actualmente) menos de diez pueden ser utilizadas en la práctica clínica cotidiana: la PCR, cuya concentración aumenta de 300 a 1000 veces de modo muy precoz (en 2 a 4 horas), la alfa-1-glicoproteína ácida, la haptoglobina, la  $\alpha$ 1-antitripsina y el fibrinógeno, cuya concentración aumenta de 2 a 4 veces en un lapso de 2 a 4 días.

## **Velocidad de sedimentación globular (VSG)**

La velocidad de sedimentación globular (VSG), es una medida indirecta y grosera de la variación de las APP, las de mayor concentración y, en particular, el fibrinógeno. Este parámetro está muy influenciado por el número, el tamaño y la forma de los hematíes y por otros constituyentes del plasma como las inmunoglobulinas.

Así, la VSG aumenta tardíamente y refleja con retraso las variaciones del estado del paciente. Mantiene su interés como indicador grosero de una modificación plasmática o eritrocitaria, pero la determinación de las APP es más específica. Teniendo en cuenta la vida media plasmática de las diferentes APP, la determinación conjunta de la PCR, de la alfa-1-glicoproteína ácida y de la haptoglobina es la asociación más interesante para explorar precozmente la aparición de un síndrome inflamatorio, para seguir su evolución bajo terapia y eventualmente poner en evidencia otros fenómenos patológicos adjuntos como una hemólisis intravascular.

## **Proteína C Reactiva (PCR)**

Es la APP más utilizada como marcador de la infección bacteriana, de modo particular en el período neonatal. La PCR no pasa la placenta y su concentración en el recién nacido no está influenciada por la de su madre. El retraso en el aumento de la síntesis hepática de la PCR inducida por la IL-6 explica que al principio de toda infección se pueda observar una concentración normal de PCR. Así el valor predictivo de la PCR aumenta con el tiempo y es máximo a las 24-48 horas desde el principio de la infección. Por ello, se recomiendan determinaciones repetidas .

En las infecciones bacterianas sistémicas, las concentraciones de la PCR están muy elevadas, del orden de 10 mg/dL y pueden alcanzar 30 mg/dL. Los valores umbrales varían con la edad. En el niño de 2 a 12 años, con un valor umbral de 2,2 mg/dL, la eficacia diagnóstica [(especificidad + sensibilidad)/2] se ha establecido en el 90%. En el recién nacido, el valor umbral habitual es de 1 mg/dL. Los valores usuales de la PCR en los recién

nacidos clínicamente sanos se han establecido al nacimiento y a las 24 y 48 horas de vida. Los valores a los percentiles 95 fueron respectivamente de 0,5 mg/L, 1,4mg/dL y 0,97 mg/dL. La sensibilidad para el diagnóstico de infección neonatal varía del 43 al 100% y la especificidad del 41 al 92%, según los estudios.

La sensibilidad aumenta muy claramente con la realización de un segunda determinación entre las 24 y las 48 posteriores a una primera determinación negativa.

Trabajos recientes han confirmado el interés de la determinación de la PCR para evaluar la eficacia de la antibioticoterapia. Además, la concentración inicial de la PCR se correlaciona con la duración del tratamiento <sup>(34)</sup>.

La determinación de la PCR también es informativa en el niño en el diagnóstico de las meningitis bacterianas, pero no mucho más que la determinación de la proteinorraquia. Con un umbral de 4 mg/dL, la PCR, presenta una buena especificidad para diferenciar las meningitis bacterianas de las meningitis virales, pero la sensibilidad baja a cerca del 80%. En las infecciones urinarias, la PCR permite distinguir las pielonefritis de las infecciones urinarias de vías bajas sólo en el 44 al 83% de los casos.

### **Interleucinas (IL)**

Ciertas interleucinas como el TNF $\alpha$ , la IL-6 y la IL-8 se han evaluado como marcadores precoces de la inflamación y la infección neonatal. La vida in vivo del TNF $\alpha$  y su estabilidad in vitro son demasiado breves para poder utilizar este parámetro en la práctica corriente. La asociación IL-6 y PCR, a causa de la precocidad del aumento de la IL-6 (con un pico a las 2-3 horas), debería permitir un diagnóstico precoz y duradero en el recién nacido. Sin embargo, los valores usuales de las concentraciones de IL-6 parecen ser superiores en los recién nacidos prematuros con relación a los recién nacidos a término. Un estudio ha mostrado que la IL-8 es un buen marcador de la infección bacteriana neonatal, en particular cuando la PCR aún no ha aumentado (< 10 mg/L) en una primera determinación (96% de sensibilidad).<sup>(42)</sup>



## Procalcitonina (PCT)

La procalcitonina (PCT) ha sido objeto de numerosos trabajos desde la publicación de Assicot et al. En 1993 describiendo un aumento de la PCT de un niño con una infección bacteriana.

La PCT es una proteína de 14 KDa conocida desde 1984. Su semivida plasmática es de unas 25 horas y su concentración en el sujeto sano es  $< 0,5 \mu\text{g/L}$ . Aumenta hasta 10.000 veces en caso de infección bacteriana. Su aumento se produce después del de la IL-6 y antes del de la PCR.

La mayor parte de los estudios en el adulto, el niño y el recién nacido han mostrado una mejor especificidad de la PCT respecto a la PCR en las infecciones bacterianas. Sin embargo, la existencia de un pico de PCT el primer día de vida a unos  $4 \mu\text{g/L}$  necesita adaptar los valores umbral límite en función de la edad del recién nacido. Además, se han publicado <sup>(38)</sup> aumentos de la PCT en los prematuros con crisis respiratorias o circulatorias y se han descrito <sup>(39)</sup> choques sépticos documentados sin elevación de PCT.

El aporte de la PCT en la ayuda al diagnóstico de las meningitis bacterianas se ha evaluado en bastantes estudios. Los recién nacidos y niños afectados de meningitis bacteriana presentaron una concentración media de PCT de  $50 \mu\text{g/L}$  ( $5-110 \mu\text{g/L}$ ) y los afectados de meningitis viral una concentración media de  $0,32 \mu\text{g/L}$  ( $0-1,7 \mu\text{g/L}$ ). Sin embargo, se han descrito dos casos de falsos negativos (meningitis por *Salmonella virehow* y *Neisseria meningitidis*) <sup>(37)</sup>. Hay estudios que demuestran que se trata del mejor marcador biológico para distinguir entre meningitis viral y bacteriana. El punto de corte para diferenciar entre bacteriana y vírica sería  $> 0,5 \text{ ng/ml}$  con una sensibilidad del 99% y una especificidad del 83%.

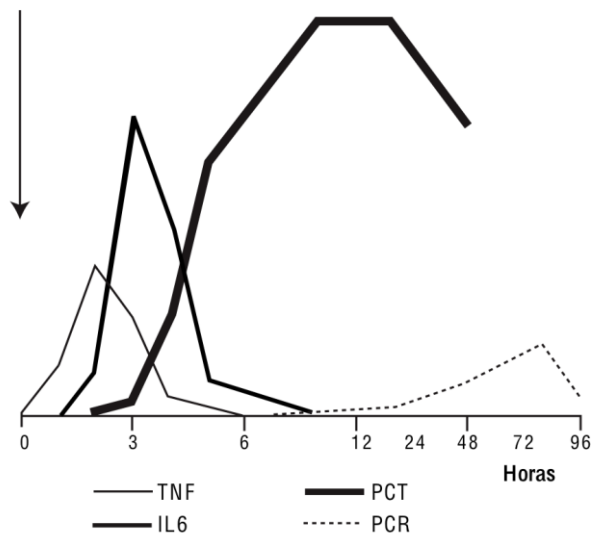


Figura 1. Variaciones de las citocinas, de la PCT y de la PCR después de una inyección intravenosa de endotoxina.

## Conclusión

En conclusión, ningún marcador biológico de la inflamación actualmente dosificable en la práctica cotidiana permite la detección de una infección bacteriana con una fiabilidad suficiente. En neonatología, dos exámenes fáciles de realizar, el recuento de leucocitos y la determinación de la PCR repetidas en el tiempo, son las herramientas esenciales. La aparición de la PCT, permite un diagnóstico más precoz y más específico (en el caso de las meningitis agudas siendo el mejor parámetro biológico en el diagnóstico diferencial etiológico). En el niño, la PCR es el marcador de elección que puede completarse con la alfa-1-glicoproteína ácida para el seguimiento terapéutico. En este caso también, el aporte de la determinación de las citocinas y la PCT, debería aumentar la fiabilidad del diagnóstico.

## 2. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

1. Realizar un estudio descriptivo de los casos diagnosticados de meningitis en el Hospital Universitario Materno Infantil Miguel Servet desde Enero 2009 a Junio 2012.
2. Evaluar la utilidad de la escala de Boyer en el diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y vírica.
3. Determinar la validez de los marcadores biológicos PCR y PCT para discernir entre etiología vírica y bacteriana de las meningitis de manera independiente y en conjunto con la escala de Boyer.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### **Población de estudio:**

La muestra de este estudio está compuesta por un total de 23 pacientes menores de un mes (14 varones y 9 mujeres) y 51 pacientes mayores de un mes (32 varones y 19 mujeres) que permanecieron ingresados con diagnóstico de meningitis aguda en los servicios de Neonatología, Infecciosos, UCI neonatal y UCI pediátrica del Hospital Materno-Infantil Miguel Servet de Zaragoza entre las fechas de enero de 2009 y junio de 2012.

\*Se excluyen de la muestra aquellos pacientes que presentaban enfermedades de base que pudieran modificar los resultados de nuestro estudio, pacientes que portaran dispositivos de derivación del LCR o que fueran intervenidos de patología neuroquirúrgica. A su vez se excluyeron aquellos pacientes a los que no se podía acceder a los datos clínicos del paciente referentes a su ingreso.

Hemos recogido los datos de la historia clínica desde el momento de la atención del paciente en Urgencias hasta el alta del ingreso por este motivo. Se obtuvieron a partir de la solicitud en el servicio de Archivos del Hospital Miguel Servet siguiendo la codificación del CIE-10 para meningitis aguda.

**Edad:** cálculo de la edad cronológica en meses en mayores de un mes y en días en menores de un mes.

**Hemograma y bioquímica sanguíneas:** fueron revisadas las primeras analíticas realizadas al ingreso en todos los casos posibles para su valoración. Se han seleccionado para el estudio los siguientes parámetros:

- 1.- Leucocitos: expresado en  $10^3/\text{mcl}$ . Rango valores normales: 3,9-11,1  $10^3/\text{mcl}$
- 2.- Neutrófilos: expresado en  $10^3/\text{mcl}$ . Rango valores normales: 1,8-7,4  $10^3/\text{mcl}$
- 3.- PCR: expresado en mg/dl. Rango de valores normales: <0,75 mg/dl
- 4.- PCT: expresado en ng/ml. Rango de valores normales: <0,50 ng/ml

**Citoquímica del LCR:** Se analizaron los datos correspondientes a la citoquímica del LCR de aquellas punciones lumbares que se realizaron con fines diagnósticos. Se seleccionaron para el estudio los siguientes parámetros:

1. Leucocitos: expresado en céls/mm<sup>3</sup>. Rango de valores normales: <10 cels/mm<sup>3</sup>
2. Porcentaje de segmendos: expresado en tanto por ciento. Rango de valores normales
3. Proteinorraquia: expresado en mg/dl. Rango de valores normales: <45 mg/dl.
4. Glucorraquia: expresado en mg/dl. Rango de valores normales: 35-130 mg/dl

Tanto la proteinorraquia como la glucorraquia fueron revisados como parte de la escala de Boyer que se realizó.

**Escala de Boyer:** La puntuación obtenida en la escala de Boyer es una de las variables utilizadas y forma parte del objetivo de este estudio. Aquí se aporta la tabla correspondiente a la escala de Boyer utilizada:

Signos/síntomas	Puntuación		
	0	1	2
Temperatura	< 39,5 °C	> 39,5 °C	
Petequias/púrpura	Ausentes		Presentes
Obnubilación/coma/ convulsiones/focalidad	Ausentes	Presentes	
Proteinorraquia (g/l)	< 0,9	0,9-1,4	> 1,4
Glucorraquia (g/l)	> 0,35	0,2-0,35	< 0,2
Leucocitos/μl en LCR	< 1.000	1.000-4.000	> 4.000
PMN (%) en LCR	< 60	> 60	
Leucocitos/μl en sangre	< 15.000	> 15.000	
<b>Valoración de la puntuación</b>			
Mayor de 5 puntos	Tratamiento antibiótico inmediato		
3-4 puntos	Tratamiento antibiótico inmediato o si el estado clínico es bueno esperar el resultado de cultivos		
0, 1, 2 puntos	No tratar con antibióticos		

LCR: líquido cefalorraquídeo; PMN: polimorfonucleares.

A su vez, tras la obtención de la puntuación se clasificó en 3 grupos en función de la sospecha etiológica y la actuación en lo referente al tratamiento posterior tal y como recoge la tabla.

**Signos meníngeos:** Se trata de una variable correspondiente a la exploración física del paciente. Han sido valorados de la siguiente manera:

- Positivos: Si queda registrado en la historia clínica presencia de rigidez de nuca, signo de Brudzinsky, Kernig o fontanela a tensión.
- Dudosos: Si queda registrado como signos dudosos o fontanela llena
- Negativos: Si figura como signos claramente negativos o fontanela normotensa.

**Microbiología:** Fueron revisados los estudios por parte del servicio de Microbiología de los pacientes de nuestra muestra.

Los fluidos biológicos estudiados fueron la sangre y el LCR y los resultados obtenidos a partir de microorganismos aislados mediante:

1. Hemocultivo: Crecimiento de microorganismo en sangre compatible con patogenia de nuestra patología (fueron excluidos aquellos que fueron valorados por el servicio de Microbiología como contaminación)
2. Cultivo del LCR: En este caso hay que hacer la siguiente distinción:
  - Tinción de Gram y cultivo para bacterias.
  - Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y cultivo para virus.

**Pruebas de imagen:** Hemos registrado aquellas pruebas de imagen realizadas por el servicio de Radiología durante el ingreso del paciente por meningitis aguda bien sea con fines diagnósticos de meningitis aguda como de sus posibles complicaciones durante su hospitalización. Las pruebas realizadas fueron:

1. Ecografía transfontanelar: En aquellos pacientes en los que la fontanela anterior permanece abierta
2. TC: Tomografía computarizada
3. RMN: Resonancia magnética nuclear.

**Antibioterapia:** Analizamos si se instauró tratamiento antibiótico o no y en qué casos se suspendió antes de completar la duración establecida según protocolo.

**Dexametasona:** Se valoró si se instauró tratamiento con dexametasona complementario al tratamiento antibiótico según el protocolo establecido para meningitis aguda en el Hospital Infantil Miguel Servet.

**UCI:** Ingreso o no en los servicios de UCI neonatal y UCI pediátrica durante algún momento durante el proceso.

**Complicaciones:** Aquellas complicaciones que presentaron los pacientes como consecuencia de la meningitis aguda y del proceso diagnóstico terapéutico llevado a cabo durante su ingreso.

**Ordenador:** para el tratamiento de los datos obtenidos se han usado los siguientes programas informáticos:

- Microsoft Word.
- SPSS 20.0 versión en español.
- Microsoft Excel.

**Método estadístico:**

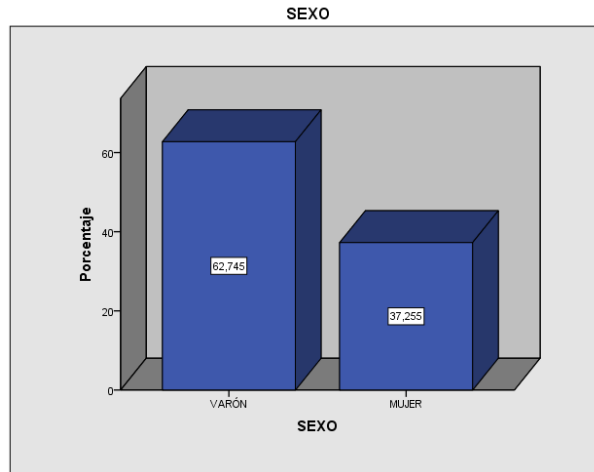
- *Base de datos:* se ha utilizado el programa SPSS versión en español.
- *Tipos de variables:* cuantitativas y cualitativas.
- *Expresión gráfica de los datos:* mediante la realización de diagramas de barras, diagramas de sectores.
- *Estadística descriptiva:*
  - Medidas de tendencia central: media.
  - Medidas de dispersión: desviación estándar, máximo y mínimo.
  - *Pruebas de normalidad:* mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.
  - *Test paramétricos:* *T de student para comparación de medias.*
  - *Test no paramétricos:* *U de Mann-Withney.*

### 3. RESULTADOS

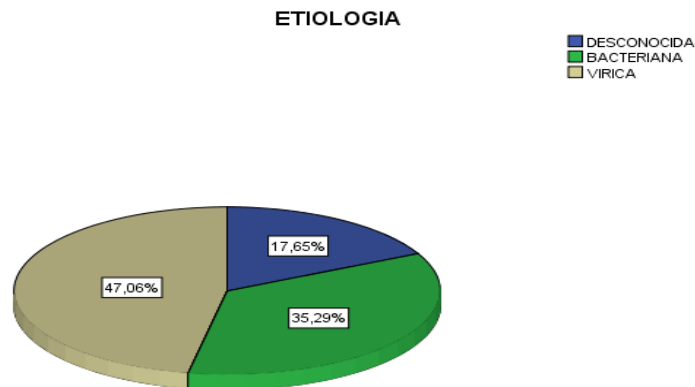
#### 3.1. Niños mayores de un mes

##### SEXO

La muestra obtenida estaba compuesta por un total de 51 niños mayores de un mes de los cuales 32 eran varones (62,7%) y 19 mujeres (37,3%).



##### ETIOLOGÍA

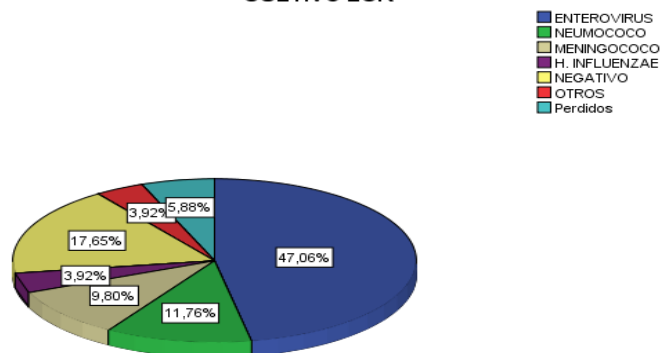


El diagnóstico de certeza para conocer cual es el agente etiológico lo obtenemos a partir del estudio microbiológico tanto de LCR como sangre. Así pudimos observar que 18 pacientes (35,29%) presentaban meningitis bacterianas, 24 pacientes (47,1%) meningitis víricas y en 9 casos los estudios microbiológicos resultaron negativos.



## ESTUDIO MICROBIOLÓGICO DEL LCR

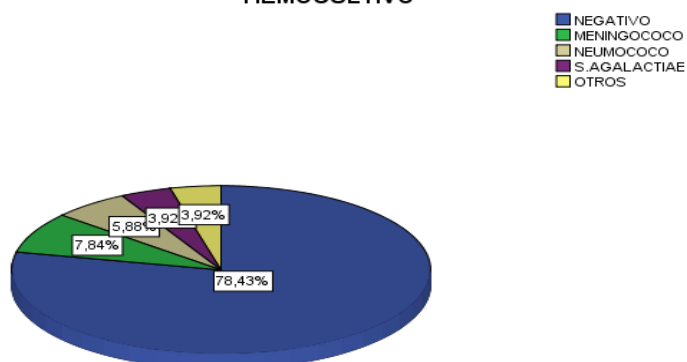
CULTIVO LCR



El agente que más predominó era vírico y fue el denominado Enterovirus donde se objetivó en 24 casos (47,06%). A continuación el S.Pneumoniae causó enfermedad en 6 pacientes (11,76%), seguido de N. Meningitidis tipo B con 5 casos (9,80%). Hubo 2 casos de meningitis por H. Influenzae y un único caso por Salmonella enteritidis tipo B y Lysteria Monocytogenes. En 9 pacientes (17,65%) el estudio microbiológico del LCR resultó negativo y hubo 3 casos etiquetados en el gráfico como perdidos en los cuales no se realizó punción lumbar debido a la gravedad del estado general del paciente.

## HEMOCULTIVO

HEMOCULTIVO



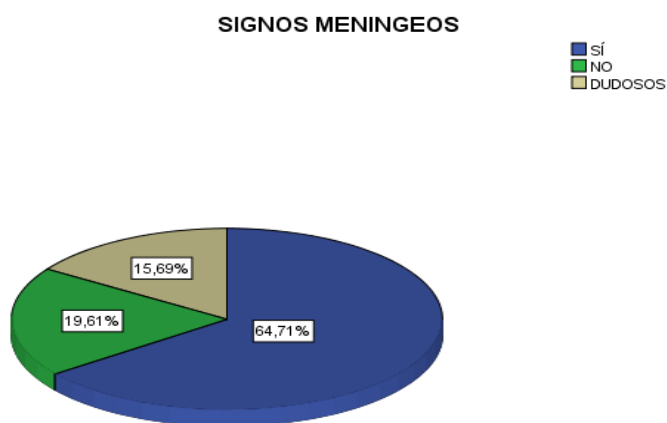
El hemocultivo se realizó en el 100% de los pacientes de los cuales resultó negativo en 40 casos (78,43%). Hubo aislamiento de N.Meningitidis en 4 casos y 3 de S.Pneumoniae. En 2 pacientes de los que no se pudo realizar por mal estado general la punción lumbar se aisló S.Agalactiae. Únicamente un paciente presentó hemocultivo positivo para H.Influenzae.

## SIGNOS MENÍNGEOS

Se estudiaron la constancia y resultado de los signos meníngeos en la exploración física que se realiza al paciente durante el proceso diagnóstico. Los clasificamos en 3 grupos de la siguiente manera:

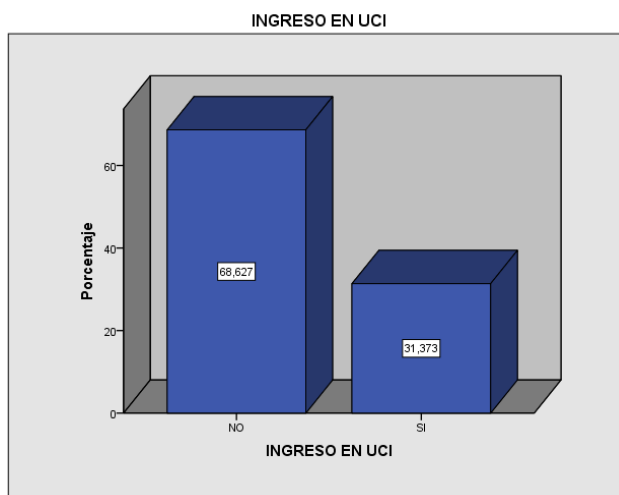
- Positivos: Si queda registrado en la historia clínica presencia de rigidez de nuca, signo de Bruzinsky, Kernig o fontanela a tensión.
- Dudosos: Si queda registrado como signos dudosos o fontanela llena
- Negativos: Si figura como signos claramente negativos o fontanela normotensa.

Los resultados obtenidos muestran que en 33 pacientes fueron positivos (64,71%), en 8 de ellos fueron unos signos meníngeos dudosos (15,69%) y en 10 de ellos negativos (19,61%).



## INGRESO EN UCI

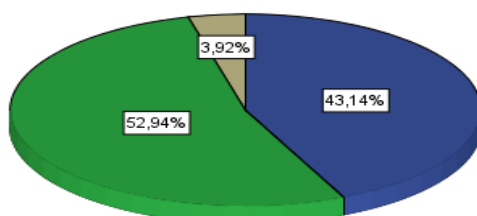
De los 51 pacientes, 16 (31,4%) requirieron ingreso durante el curso de la enfermedad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos.



## ANTIBIOTERAPIA

### ANTIBIOTERAPIA

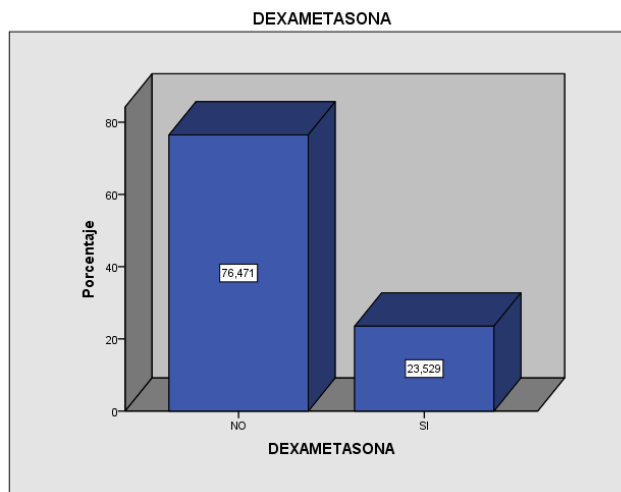
■ NO  
■ SÍ  
■ SÍ Y RETIRADA



Se registró como variable si los pacientes recibieron tratamiento antibiótico durante la evolución. Hubo 27 niños (52,9%) que recibieron tratamiento antibiótico completando la duración establecida según protocolo. En 22 casos (43,1%) no precisaron este tipo de tratamiento, mientras que hubo 2 casos en los que se instauró tratamiento antibiótico de urgencia y se suspendió tras recibir los estudios microbiológicos positivos para Enterovirus.

## TRATAMIENTO CON DEXAMETASONA

Se valoró que casos de meningitis aguda recibían tratamiento corticoideo con Dexametasona, observándose en 12 casos (23,53%). En todos los casos se trataba de meningitis aguda de etiología bacteriana.



## REALIZACIÓN DE PRUEBAS DE IMAGEN

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	NINGUNA	38	74,5
	ECO	1	2,0
	ECO+TAC	1	2,0
	ECO+TAC+RM	1	2,0
	TAC+RM	1	2,0
	TAC	9	17,6
	Total	51	100,0

Otro parámetro analizable era la realización de pruebas de imagen durante el proceso diagnóstico del paciente y como prueba complementaria en el diagnóstico de posibles complicaciones de las meningitis agudas que presentaban. En 38 casos (74,5%) no fue necesaria la realización de ninguna

prueba de imagen. En 9 casos (17,6%) se realizó una tomografía computarizada craneal únicamente como prueba de imagen y en casos aislados como figura en la tabla diferentes combinaciones de pruebas.

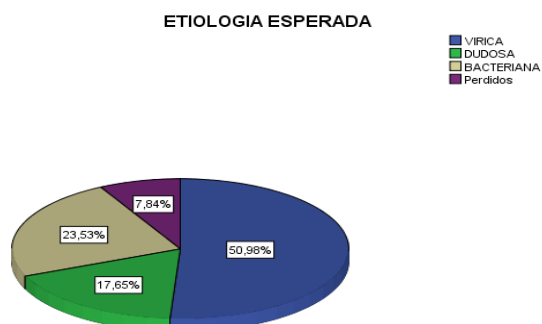
De los 9 TAC craneales realizados en 7 de ellos se trataba de meningitis bacteriana (5 de ellos por Neumococo) y la realización iba relacionada con el diagnóstico de posible complicaciones intracraneales. En 2 casos de meningitis por Enterovirus se realizó TAC craneal por traumatismo craneal previo al inicio de la sintomatología.

## COMPLICACIONES

Las complicaciones predominaron en la meningitis bacterianas habiendo sólo únicamente un caso de meningitis vírica que presentó una sinovitis transitoria de cadera como complicación.

El neumococo fue el agente que más presentó destacando en 4 casos la coagulopatía, convulsiones, encefalopatía postinfecciosa y SIADH. Hubo dos casos de hipoacusia bilateral severa como consecuencia de H. Influenzae y N. Meningitidis. Este último agente causó en el mismo paciente una parálisis del VI y VII par craneal. El S. Agalactiae provocó en un caso crisis convulsiva y en otro daño cerebral difuso. El paciente afecto de meningitis aguda por L.Monocytogenes precisó posteriormente una válvula de derivación ventrículo peritoneal por hidrocefalia triventricular.

## ESCALA DE BOYER: ETIOLOGÍA ESPERADA



La escala de Boyer la clasificamos según la puntuación obtenida en 3 grupos:

- Probable etiología vírica: Puntuación 0,1 o 2.
- Etiología dudosa: Puntuación 3,4.
- Probable etiología bacteriana: Puntuación >4

En 26 casos (51%) nos sospechaba una etiología vírica, en 12 casos (23,53%) bacteriana y en 9 casos (17,65%) una etiología dudosa. A su vez hubo 4 casos en los que no se pudo realizar la escala de Boyer por no conocer los valores de citoquímica del LCR.

### >>> Etiología bacteriana:

De los 18 pacientes confirmados microbiológicamente como meningitis bacterianas, 10 de ellos (55,6%) la escala de Boyer los reconoció como bacterianos, 4 casos (22,2%) como etiología dudosa y en 4 casos (22,2%) no se pudo realizar por no tener citoquímica de la punción lumbar. No hubo ningún caso de meningitis bacteriana que la escala de Boyer lo pronosticara como vírica.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	DUDOSA	4	22,2
	BACTERIANA	10	55,6
	Total	14	77,8
Perdidos	Sistema	4	22,2

### >>> Etiología vírica:

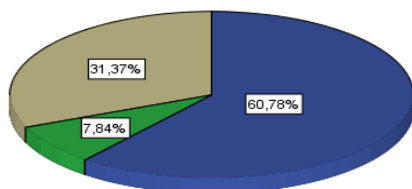
De los 24 pacientes confirmados microbiológicamente como meningitis víricas, 21 de ellos (87,5%) la escala de Boyer los reconoció como víricos y en 3 casos (12,5%) como etiología dudosa. No hubo ningún caso de meningitis vírica que la escala de Boyer lo pronosticara como bacteriana.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	VIRICA	21	87,5
	DUDOSA	3	12,5
	Total	24	100,0

## ETIOLOGÍA SEGÚN VALORES DE PCR

### INTERVALOS PCR

■ ETIOLOGÍA VÍRICA (< 4 mg/dl)  
■ ETIOLOGÍA DUDOSA (4-9 mg/dl)  
■ ETIOLOGÍA BACTERIANA (>9 mg/dl)



Al igual que con la escala de Boyer hemos valorado un reactante de fase aguda como es la PCR como marcador etiológico de las meningitis agudas. Así clasificamos los resultados de PCR en tres grupos:

- <4 mg/dl: Probable etiología vírica
- 4-9 mg/dl: Etiología dudosa.
- >9 mg//dl: Probable etiología bacteriana.

Así observamos que la PCR nos indica 31 casos (60,78%) de probable etiología vírica, 16 casos (31,37%) de probable etiología bacteriana y 4 casos (7,84%) de etiología dudosa.

### >>> Etiología bacteriana:

De los 18 pacientes confirmados microbiológicamente como meningitis bacterianas, 13 de ellos (72,2%) la PCR los reconoció como bacterianos, 1 caso (5,6%) como etiología dudosa y en 4 casos (22,2%) como etiología vírica.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	ETIOLOGÍA VÍRICA (< 4 mg/dl)	4	22,2
	ETIOLOGÍA DUDOSA (4-9 mg/dl)	1	5,6
	ETIOLOGÍA BACTERIANA (>9 mg/dl)	13	72,2
	Total	18	100,0

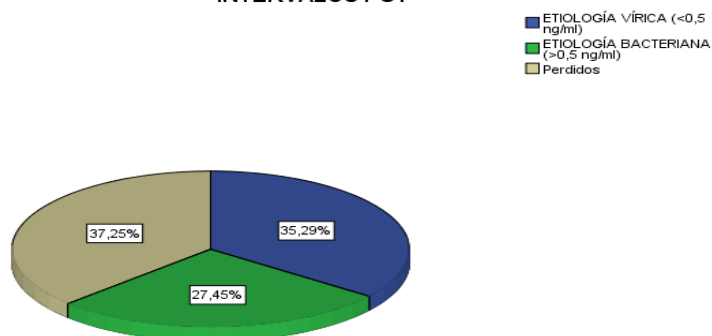
### >>> Etiología vírica:

De los 24 pacientes confirmados microbiológicamente como meningitis víricas, todos ellos la PCR los reconoció como víricos.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	ETIOLOGÍA VÍRICA (< 4 mg/dl)	24	100,0

### ETIOLOGÍA SEGÚN VALORES DE PCT

INTERVALOS PCT



Como anteriormente con la PCR, hemos considerado otro reactante de fase aguda como es la PCT como marcador etiológico de las meningitis



agudas. Así clasificamos los resultados de PCT en dos grupos:

- <0,5 ng/ml: Probable etiología vírica
- >0,5 ng/ml: Probable etiología bacteriana.

Así observamos que la PCT nos indica 18 casos (35,29%) de probable etiología vírica, 14 casos (27,45%) de probable etiología bacteriana y en 19 de nuestros pacientes (37,3%) no existe constancia de PCT urgente en unos casos debido a la no accesibilidad a la prueba y en otros a la no petición por parte del profesional responsable de la atención.

### >>> Etiología bacteriana:

De los 18 pacientes confirmados microbiológicamente como meningitis bacterianas, 11 de ellos (61,1%) la PCT los reconoció como bacterianos, 1 caso (5,6%) como vírico y en 6 casos (33,3%) no tenían realizado PCT de urgencia.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	ETIOLOGÍA VÍRICA (<0,5 ng/ml)	1	5,6
	ETIOLOGÍA BACTERIANA (>0,5 ng/ml)	11	61,1
	Total	12	66,7
Perdidos	Sistema	6	33,3
Total		18	100,0

### >>> Etiología vírica:

De los 24 pacientes confirmados microbiológicamente como meningitis víricas, en 16 casos (66,7%) la PCT los clasificó como víricas, en 1 caso (4,2%) como bacterianas y hubo 7 meningitis víricas a las que no se les solicitó PCT.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	ETIOLOGÍA VÍRICA (<0,5 ng/ml)	16	66,7
	ETIOLOGÍA BACTERIANA (>0,5 ng/ml)	1	4,2
	Total	17	70,8
Perdidos	Sistema	7	29,2
Total		24	100,0

## ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO PARA VARIABLES CUANTITATIVAS

>>>> La siguiente tabla muestra el análisis descriptivo para variables cuantitativas en todos los pacientes mayores de un mes con meningitis agudas.

<b>Meningitis agudas en niños mayores de 1 mes</b>					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD (MESES)	51	1	175	57,08	48,702
PUNTUACIÓN BOYER	47	0	10	3,00	2,882
PCR URGENTE	51	,02	41,00	8,1686	11,08123
PCT URGENTE	32	,06	284,00	19,0918	53,81603
LEUCOCITOS	49	3200	32300	15402,04	6870,210
NEUTROFILOS	49	1488	30390	11687,86	6642,405
Nº LEUCOCITOS LCR	47	10	10287	1110,00	2365,264
%SEGMENTADOS LCR	46	1	99	54,63	33,785

**Edad:** La edad media de los pacientes es 57,08 meses con un rango de 1 y 175 meses.

**Puntuación en la escala de Boyer:** La puntuación media es 3 con un rango de 0 y 10.

**PCR urgente:** El valor medio de PCR es de 8,16 mg/dl con un rango de 0,02 y 41 mg/dl.

**PCT urgente:** El valor medio de PCT es de 19,09 ng/ml con un rango de 0,06 y

284 ng/ml.

**Leucocitos en sangre:** El valor medio de leucocitos es de 15402  $10^3/\text{mcl}$  con un rango de 3200 y 32300  $10^3/\text{mcl}$ .

**Neutrófilos en sangre:** El valor medio de neutrófilos en sangre es de 11687  $10^3/\text{mcl}$  con un rango de 1488 y 30390  $10^3/\text{mcl}$

**Número de leucocitos en LCR:** El valor medio de leucocitos en LCR es de 1110  $\text{cels}/\text{mm}^3$  con un rango de 10 y 10287  $\text{cels}/\text{mm}^3$

**Porcentaje de segmentados en LCR:** El valor medio del porcentaje de segmentados en LCR es de 54,63% con un rango de 1 y 99%.

> La siguiente tabla muestra el análisis descriptivo para variables cuantitativas en pacientes mayores de un mes con meningitis BACTERIANAS

<b>Meningitis BACTERIANAS en niños mayores de 1 mes</b>					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD (MESES)	18	2	162	42,28	43,844
PUNTUACIÓN BOYER	14	3	10	6,50	2,245
PCR URGENTE	18	1,39	41,00	16,5728	12,34547
PCT URGENTE	12	,22	284,00	50,0533	80,54252
LEUCOCITOS	18	3200	32300	16905,56	8597,638
NEUTROFILOS	18	1488	30390	13445,89	8461,755
Nº LEUCOCITOS LCR	14	40	8800	2376,57	3070,689
%SEGMENTADOS LCR	14	46	99	83,00	15,492

> La siguiente tabla muestra el análisis descriptivo para variables cuantitativas en todos los pacientes mayores de un mes con meningitis VÍRICAS

<b>Meningitis VÍRICAS en niños mayores de 1 mes</b>					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD (MESES)	24	1	165	63,92	41,126
PUNTUACIÓN BOYER	24	0	4	1,29	1,083
PCR URGENTE	24	,02	3,81	1,3758	1,18229
PCT URGENTE	17	,06	1,00	,2211	,22112
LEUCOCITOS	22	5500	22200	13568,18	4682,428
NEUTROFILOS	22	3600	19600	10272,36	4090,487
LEUCOCITOS LCR	24	10	2040	252,75	450,736
%SEGMENTADOS LCR	24	1	92	43,04	30,848

Al analizar las variables cuantitativas por grupos según se trataran de meningitis bacterianas o víricas por confirmación microbiológica se observan las siguientes diferencias:

1. El valor medio de la puntuación de la escala de Boyer es de 6,5 en meningitis bacterianas mientras que en las víricas es de 1,29.
2. El valor medio de la PCR urgente es de 16,57 mg/dl en meningitis bacterianas mientras que en las víricas es de 1,37 mg/dl.
3. El valor medio de la PCT urgente es de 50,05 ng/ml en meningitis

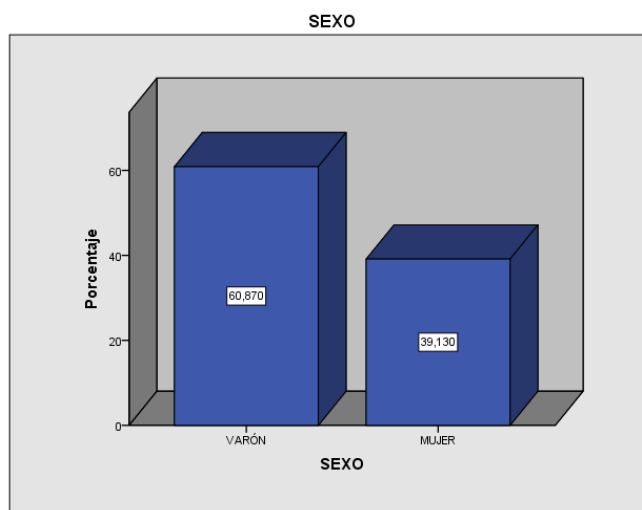
bacterianas mientras que en las víricas es de 0,22 ng/ml.

4. El valor medio de leucocitos en LCR es de 2376,57 cels/mm<sup>3</sup> en meningitis bacterianas mientras que en las víricas es de 252,75 cels/mm<sup>3</sup>.
5. El valor medio del porcentaje de segmentados en LCR es de 83% en meningitis bacterianas mientras que en las víricas es de 43%

### **3.2. Niños menores de un mes**

#### **SEXO**

La muestra obtenida estaba compuesta por un total de 23 niños menores de un mes de los cuales 14 eran varones (60,9%) y 9 mujeres (39,1%).

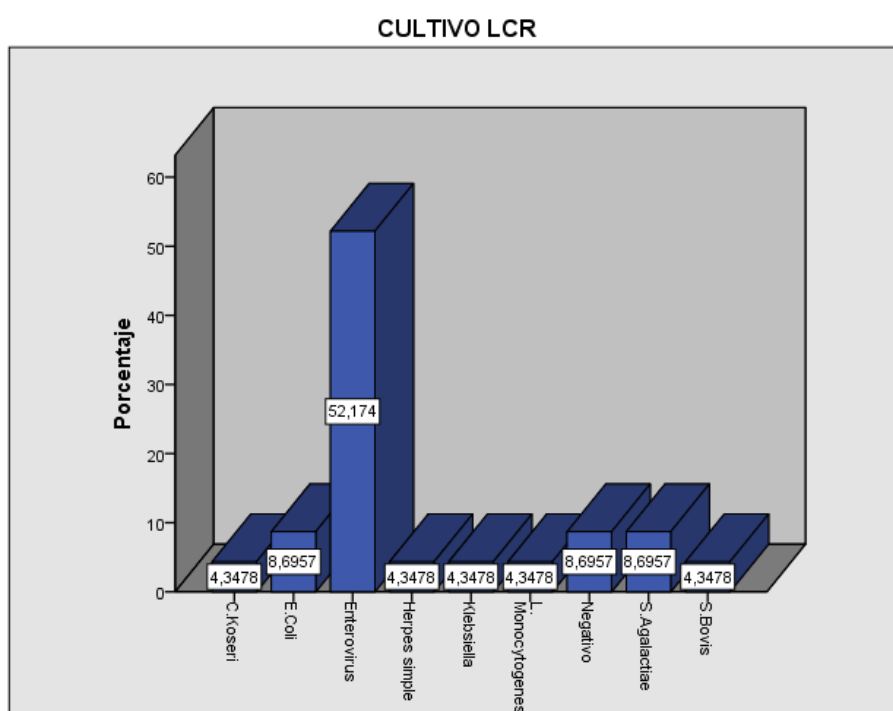


#### **ETIOLOGÍA**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	DESCONOCIDA	1	4,3
	BACTERIANA	9	39,1
	VÍRICA	13	56,5
	Total	23	100,0

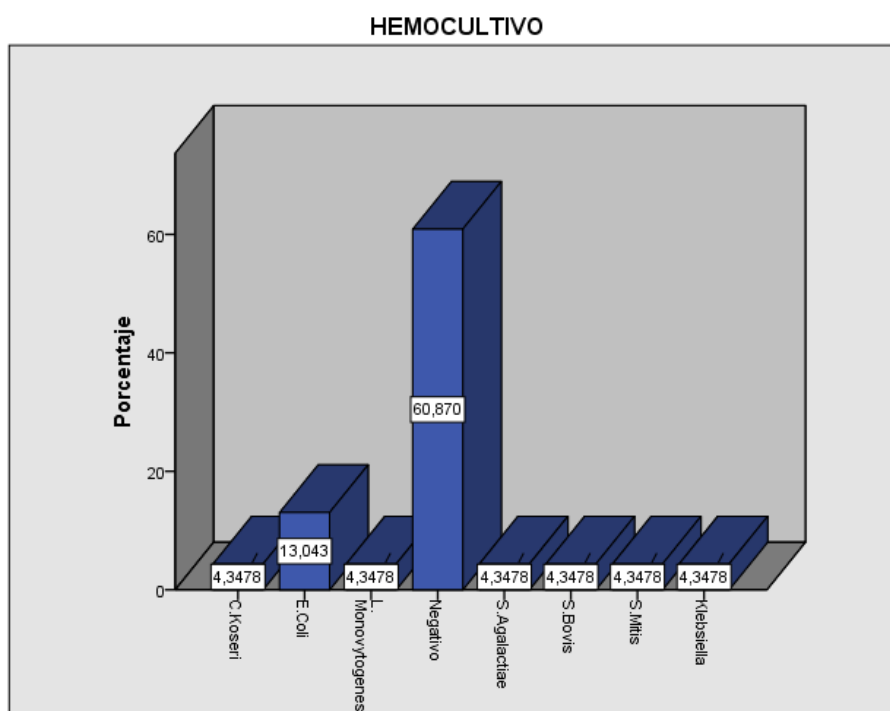
El diagnóstico de certeza para conocer cual es el agente etiológico lo obtenemos a partir del estudio microbiológico tanto de LCR como sangre. Así pudimos observar que 9 pacientes (39,1%) presentaban meningitis bacterianas, 13 pacientes (56,5%) meningitis víricas y en 1 único caso los estudios microbiológicos resultaron negativos.

## ESTUDIO MICROBIOLÓGICO DEL LCR



En el estudio microbiológico el agente que más predominó era vírico y fue el denominado Enterovirus donde se objetivó en 12 casos (52,17%). A continuación el S.Agactiae al igual que E.Coli causaron enfermedad en 2 pacientes cada uno (8,69%). Con un único suceso encontramos a Klebsiella, C.Koseri, L.Monocytogenes, S.Bovis y Herpes Simple. En 2 pacientes (8,69%) el estudio microbiológico del LCR resultó negativo.

## HEMOCULTIVO



El hemocultivo se realizó en el 100% de los pacientes de los cuales resultó negativo en 14 casos (60,87%). Hubo aislamiento de E.Coli en 3 casos (13,04%). Klebsiella, S.Mitis, S.Bovis, S.Agactiae, L.Monocytogenes, C.Koseri presentaron un hemocultivo positivo respectivamente.

## SIGNOS MENÍNGEOS

Se estudiaron la constancia y resultado de los signos meníngicos en la exploración física que se realiza al paciente durante el proceso diagnóstico. Los clasificamos en 3 grupos de la siguiente manera:

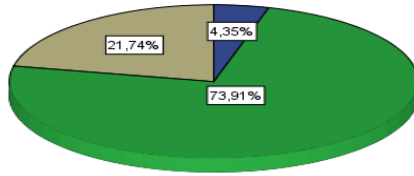
- Positivos: Si queda registrado en la historia clínica presencia de fontanela a tensión.
- Dudosos: Si queda registrado como fontanela llena
- Negativos: Si figura como fontanela normotensa.

Los resultados obtenidos muestran que en 1 paciente fueron positivos (4,35%), en 5 de ellos fueron unos signos meníngicos dudosos (21,74%) y en 17 de ellos negativos (73,91%).



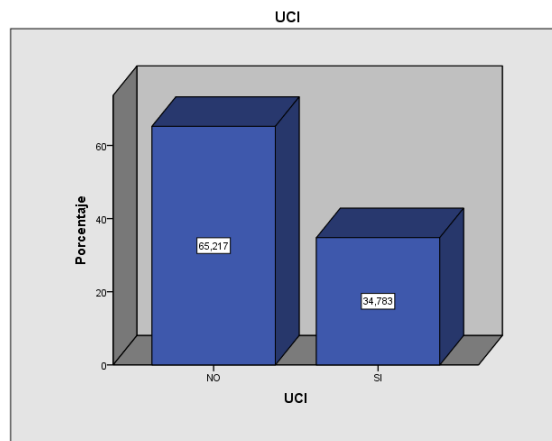
### SIGNOS MENÍNGEOS

■ A TENSIÓN  
■ NORMOTENSA  
■ LLENA



### INGRESO EN UCI

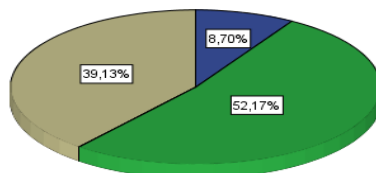
De los 23 pacientes, 8 (34,78%) requirieron ingreso durante el curso de la enfermedad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos.



### ANTIBIOTERAPIA

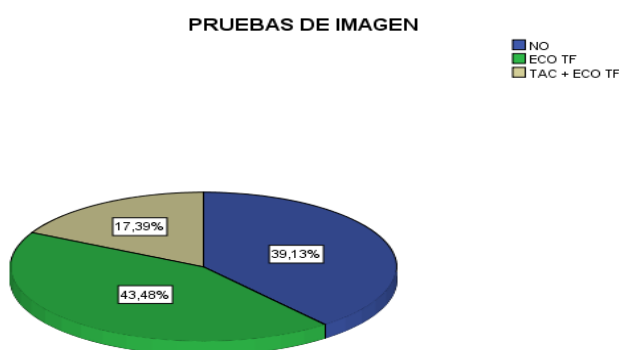
#### ANTIBIOTERAPIA

■ NO  
■ SI  
■ SI Y RETIRADA



Se registró como variable si los pacientes recibieron tratamiento antibiótico durante la evolución. Hubo 12 niños (52,17%) que recibieron tratamiento antibiótico completando la duración establecida según protocolo. En 2 casos (8,7%) no precisaron este tipo de tratamiento, mientras que hubo 9 casos (39,13%) en los que se instauró tratamiento antibiótico de urgencia y se suspendió tras recibir los estudios microbiológicos positivos para Enterovirus y cultivos bacterianos negativos.

## REALIZACIÓN DE PRUEBAS DE IMAGEN



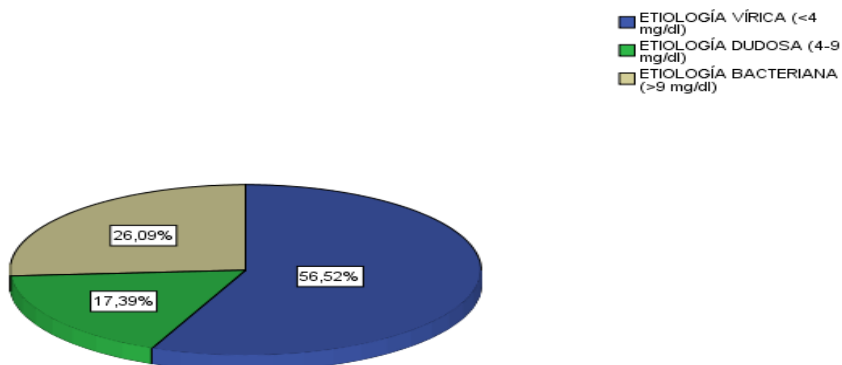
Otro parámetro analizable era la realización de pruebas de imagen durante el proceso diagnóstico del paciente y como prueba complementaria en el diagnóstico de posibles complicaciones de las meningitis agudas que presentaban. En 9 casos (39,13%) no fue necesaria la realización de ninguna prueba de imagen. En 10 casos (43,48%) se realizó una ecografía transfontanelar únicamente como prueba de imagen y en 4 casos (17,39%) se realizó una TC craneal posteriormente a la ecografía transfontanelar.

## COMPLICACIONES

Las complicaciones en este grupo de edad fueron escasas destacando las crisis convulsivas en pacientes afectados por *S. Agalataiae*, *S. Bovis* y *E. Coli*. Hubo un caso de secreción inadecuada de hormona antidiurética en paciente con *E. Coli*. No hubo complicaciones en afectados por meningitis víricas.

## ETIOLOGÍA SEGÚN VALORES DE PCR

INTERVALOS PCR



En este apartado hemos valorado un reactante de fase aguda como es la PCR como marcador etiológico de las meningitis agudas en neonatos. Así clasificamos los resultados de PCR en tres grupos:

- <4 mg/dl: Probable etiología vírica
- 4-9 mg/dl: Etiología dudosa.
- >9 mg//dl: Probable etiología bacteriana.

Así observamos que la PCR nos indica 13 casos (56,52%) de probable etiología vírica, 6 casos (26,09%) de probable etiología bacteriana y 4 casos (17,39%) de etiología dudosa.

### >>> Etiología bacteriana:

De los 9 pacientes confirmados microbiológicamente como meningitis bacterianas, 6 de ellos (66,7%) la PCR los reconoció como bacterianos, 3 casos (33,3%) como etiología dudosa y no hubo ningún caso en el que la PCR informara como vírica una meningitis bacteriana.

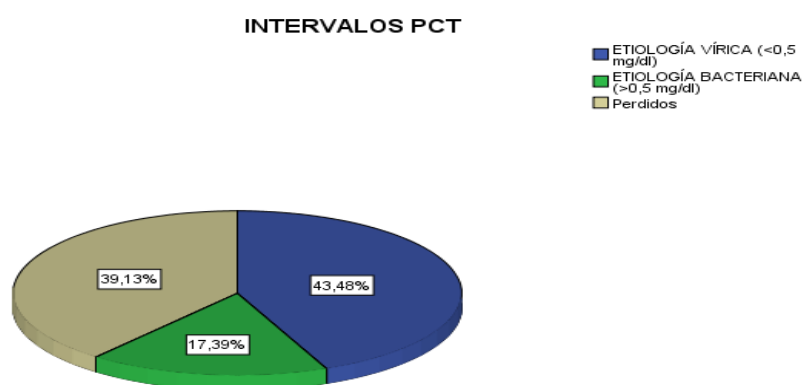
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	ETIOLOGÍA DUDOSA (4-9 mg/dl)	3	33,3
	ETIOLOGÍA BACTERIANA (>9 mg/dl)	6	66,7
	Total	9	100,0

### >>> Etiología vírica:

De los 13 pacientes confirmados microbiológicamente como meningitis víricas, todos ellos la PCR los reconoció como víricos.

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos ETIOLOGÍA VÍRICA (<4 mg/dl)	13	100,0

### ETIOLOGÍA SEGÚN VALORES DE PCT



Como anteriormente con la PCR, hemos considerado otro reactante de fase aguda como es la PCT como marcador etiológico de las meningitis agudas. Así clasificamos los resultados de PCT en dos grupos:

- <0,5 ng/ml: Probable etiología vírica
- >0,5 ng/ml: Probable etiología bacteriana.

Así observamos que la PCT nos indica 10 casos (43,48%) de probable etiología vírica, 4 casos (17,39%) de probable etiología bacteriana y en 9 de nuestros pacientes (39,13%) no existe constancia de PCT urgente en unos casos debido a la no accesibilidad a la prueba y en otros a la no petición por parte del profesional responsable de la atención.

**>>> Etiología bacteriana:**

De los 9 pacientes confirmados microbiológicamente como meningitis bacterianas, 4 de ellos (44,4%) la PCT los reconoció como bacterianos. El resto de casos no tenían PCT urgente. No hubo casos de meningitis bacterianas con PCT <0,5 ng/ml

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	ETIOLOGÍA BACTERIANA (>0,5 mg/dl)	4	44,4
Perdidos	Sistema	5	55,6
Total		9	100,0

**>>> Etiología vírica:**

De los 13 pacientes confirmados microbiológicamente como meningitis víricas, en 10 casos (76,9%) la PCT los clasificó como víricas. El resto de casos no tenían PCT urgente. No hubo casos de meningitis víricas con PCT >0,5 ng/ml.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	ETIOLOGÍA VÍRICA (<0,5 mg/dl)	10	76,9
Perdidos	Sistema	3	23,1
Total		13	100,0

## ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO PARA VARIABLES CUANTITATIVAS

> La siguiente tabla muestra el análisis descriptivo para variables cuantitativas en todos los pacientes menores de un mes con meningitis agudas.

Meningitis agudas en niños menores de 1 mes					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PCR URGENTE	23	,04	26,00	6,3435	7,94717
PCT URGENTE	14	,07	247,60	23,6429	66,09993
LEUCOCITOS	18	1300	18900	10725,00	4992,649
NEUTRÓFILOS	18	442	13700	5708,11	3517,861
Nº CÉLULAS EN LCR	21	8	5400	896,05	1497,240
% SEGMENTADOS EN LCR	17	1	98	52,24	31,029
EDAD (DÍAS)	23	1	27	10,086	8,52107

**Edad:** El valor medio de edad es de 10,086 días con un rango de 1 y 27 días.

**PCR urgente:** El valor medio de PCR es de 6,34 mg/dl con un rango de 0,04 y 26 mg/dl.

**PCT urgente:** El valor medio de PCT es de 23,64 ng/ml con un rango de 0,07 y 247,6 ng/ml.

**Leucocitos en sangre:** El valor medio de leucocitos es de 10725  $10^3$ /mcl con un rango de 1300 y 18900  $10^3$ /mcl.

**Neutrófilos en sangre:** El valor medio de neutrófilos en sangre es de 5708

10<sup>3</sup>/mL con un rango de 442 y 13700 10<sup>3</sup>/mL

**Número de leucocitos en LCR:** El valor medio de leucocitos en LCR es de 896,05 cels/mm<sup>3</sup> con un rango de 8 y 5400 cels/mm<sup>3</sup>

**Porcentaje de segmentados en LCR:** El valor medio del porcentaje de segmentados en LCR es de 52,24% con un rango de 1 y 98%.

> La siguiente tabla muestra el análisis descriptivo para variables cuantitativas en todos los pacientes menores de un mes con meningitis BACTERIANAS

<b>Meningitis BACTERIANAS en niños menores de 1 mes</b>					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PCR URGENTE	9	5,05	26,00	14,4756	6,69827
PCT URGENTE	4	2,51	247,60	82,2275	111,92172
LEUCOCITOS	5	1300	18900	9360,00	8516,924
NEUTRÓFILOS	5	442	13700	6082,60	5874,864
Nº CÉLULAS EN LCR	7	355	5400	2098,57	2184,553
% SEGMENTADOS EN LCR	6	69	95	80,17	9,174

> La siguiente tabla muestra el análisis descriptivo para variables cuantitativas en todos los pacientes menores de un mes con meningitis agudas VÍRICAS

<b>Meningitis VÍRICAS en niños menores de 1 mes</b>					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PCR URGENCIAS	13	,04	1,79	,6157	,58064
PCT URGENCIAS	10	,07	,40	,2090	,10440
LEUCOCITOS	12	7300	17700	10754,17	2736,077
NEUTRÓFILOS	12	2400	10600	5202,75	2152,948
Nº CÉLULAS EN LCR	13	8	845	295,77	291,133
% SEGMENTADOS EN LCR	10	1	98	39,70	27,785

Al analizar las variables cuantitativas por grupos según se trataran de meningitis bacterianas o víricas por confirmación microbiológica se observan las siguientes diferencias:

1. El valor medio de la PCR urgente es de 14,47 mg/dl en meningitis bacterianas mientras que en las víricas es de 0,61 mg/dl.
2. El valor medio de la PCT urgente es de 82,22 ng/ml en meningitis bacterianas mientras que en las víricas es de 0,20 ng/ml.
3. El valor medio de leucocitos en LCR es de 2098 cels/mm<sup>3</sup> en meningitis bacterianas mientras que en las víricas es de 295 cels/mm<sup>3</sup>.
4. El valor medio del porcentaje de segmentados en LCR es de 80,17% en meningitis bacterianas mientras que en las víricas es de 39,7%



## **ESTUDIO ANALÍTICO DE LAS VARIABLES**

### **PCR Y ETIOLOGÍA**

Mediante un estudio analítico pretendemos relacionar los valores de PCR con la etiología de nuestras meningitis agudas: bacterianas o víricas.

Por lo tanto en este caso estamos comparando una variable cuantitativa (valores de PCR (en mg/dl) con una variable cualitativa dicotómica (bacteriana o vírica).

Lo primero que realizamos es la prueba de Kolmogorov-Smirnov para saber si nuestros datos siguen una distribución normal o no y en función de ello realizar un test paramétrico o no paramétrico.

**>>>> Niños mayores de un mes:**

<b>Descriptivos</b>					
	ETIOLOGIA		Estadístico	Error típ.	
PCR URG	BACTERIANA	Media		16,5728	2,90986
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	10,4335	
			Límite superior	22,7120	
		Media recortada al 5%		16,0592	
		Mediana		14,3300	
		Varianza		152,411	
		Desv. típ.		12,34547	
		Mínimo		1,39	

		Máximo	41,00		
		Rango	39,61		
		Amplitud intercuartil	21,25		
		Asimetría	,564	,536	
	VIRICA	Media	1,3758	,24133	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	,8766	
			Límite superior	1,8751	
		Media recortada al 5%	1,3186		
		Mediana	,9500		
		Varianza	1,398		
		Desv. típ.	1,18229		
		Mínimo	,02		
		Máximo	3,81		
		Rango	3,79		
		Amplitud intercuartil	2,17		
Asimetría	,756	,472			

Pruebas de normalidad							
	ETIOLOGIA	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
PCR URG	BACTERIANA	,161	18	,200*	,927	18	,174
	VIRICA	,169	24	,076	,886	24	,011

Hemos realizado la prueba de Kolmogorov Smirnov para un nivel de significación de  $p=0,05$  en el cual:

- $H_0$  = La variable tiene una distribución normal.
- $H_1$  = La variable no tiene una distribución normal.

Los resultados muestra una  **$p>0,05$**  por lo que aceptamos la hipótesis nula ( $H_0$ ) y así observamos que nuestra variable sigue una distribución normal.

Prueba de muestras independientes					
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias	
		F	Sig.	T	gl
PCR URG	Se han asumido varianzas iguales	41,588	,000	6,019	40
	No se han asumido varianzas iguales			5,205	17,234

		Prueba T para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
PCR URG	Se han asumido varianzas iguales	,000	15,19694	2,52501
	No se han asumido varianzas iguales	,000	15,19694	2,91985

Una vez conocido que nuestra variable sigue una distribución normal empleamos para su análisis un test paramétrico como es la t de Student, que realiza una comparación de medias, en el que con un valor de significación de  $p=0,05$ :

- $H_0$  = La media de los valores de PCR es igual en los dos grupos de la etiología.
- $H_1$  = La media de los valores de PCR es diferente en los dos grupos de la etiología.

Para saber si se han asumido o no varianzas iguales interpretamos el test de Levene que como nos muestra una  $p<0,05$  interpretamos que no se asumen las varianzas iguales y observaremos la segunda fila de la t de Student.

Los resultados muestra una  $p<0,05$  por lo que rechazamos la hipótesis nula ( $H_0$ ) y por lo tanto concluimos que la media de los valores de PCR, de una manera estadísticamente significativa, es diferente entre los grupos de meningitis bacterianas y víricas

>>>> **Niños menores de un mes:**

	ETIOLOGÍA		Estadístico	
PCR URGENTE	BACTERIANA	Media		14,4756
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	9,3268
			Límite superior	19,6243
		Mediana		15,7400
		Varianza		44,867
		Desv. típ.		6,69827
		Mínimo		5,05
		Máximo		26,00
		Rango		20,95
		Amplitud intercuartil		11,08
		Asimetría		,081
		VÍRICA	Media	
	Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior	,2915
			Límite superior	,9400
	Mediana		,4500	
	Varianza		,315	
	Desv. típ.		,56159	

		Mínimo	,04
		Máximo	1,79
		Rango	1,75
		Amplitud intercuartil	,80
		Asimetría	1,067

Pruebas de normalidad						
	ETIOLOGÍA	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk	
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	Gl
PCR URGENTE	BACTERIANA	,201	9	,200*	,939	9
	VÍRICA	,204	14	,120	,871	14

Hemos realizado la prueba de Kolmogorov Smirnov para un nivel de significación de  $p=0,05$  en el cual:

- $H_0$  = La variable tiene una distribución normal.
- $H_1$  = La variable no tiene una distribución normal.

Los resultados muestra una  $p > 0,05$  por lo que aceptamos la hipótesis nula ( $H_0$ ) y así observamos que nuestra variable sigue una distribución normal.

Prueba de muestras independientes					
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
PCR URGENTE	Se han asumido varianzas iguales	22,224	,000	7,802	21
	No se han asumido varianzas iguales			6,194	8,072

Para saber si se han asumido o no varianzas iguales interpretamos el test de Levene que como nos muestra una  $p < 0,05$  interpretamos que no se asumen las varianzas iguales y observaremos la segunda fila de la t de Student.

Prueba de muestras independientes				
		Prueba T para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
PCR URGENTE	Se han asumido varianzas iguales	,000	13,85984	1,77641
	No se han asumido varianzas iguales	,000	13,85984	2,23780

Una vez conocido que nuestra variable sigue una distribución normal empleamos para su análisis un test paramétrico como es la t de Student, que realiza una comparación de medias, en el que con un valor de significación de  $p=0,05$ :

- $H_0$  = La media de los valores de PCR es igual en los dos grupos de la etiología.
- $H_1$  = La media de los valores de PCR es diferente en los dos grupos de la etiología.

Los resultados muestra una  $p<0,05$  por lo que rechazamos la hipótesis nula ( $H_0$ ) y por lo tanto concluimos que la media de los valores de PCR, de una manera estadísticamente significativa, es diferente entre los grupos de meningitis bacterianas y víricas.

## ***PCT Y ETIOLOGÍA***

Al igual que anteriormente con la PCR, mediante un estudio analítico pretendemos relacionar los valores de PCT con la etiología de nuestras meningitis agudas: bacterianas o víricas.

Por lo tanto en este caso estamos comparando una variable cuantitativa (valores de PCT (en ng/ml) con una variable cualitativa dicotómica (bacteriana o vírica).

Lo primero que realizamos es la prueba de Kolmogorov-Smirnov para saber si nuestros datos siguen una distribución normal o no y en función de ello realizar un test paramétrico o no paramétrico.



>>>> **Niños mayores de un mes:**

Descriptivos					
	ETIOLOGIA		Estadístico	Error típ.	
PCT URG	BACTERIANA	Media	50,0533	23,2506 2	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-1,1209	
			Límite superior	101,2276	
		Media recortada al 5%	39,8248		
		Mediana	23,5550		
		Varianza	6487,098		
		Desv. típ.	80,54252		
		Mínimo	,22		
		Máximo	284,00		
		Rango	283,78		
		Amplitud intercuartil	72,59		
		Asimetría	2,599	,637	
		Curtosis	7,300	1,232	
	VIRICA	Media	,2211	,05363	

	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	,1074	
		Límite superior	,3348	
	Media recortada al 5%		,1869	
	Mediana		,2000	
	Varianza		,049	
	Desv. típ.		,22112	
	Mínimo		,06	
	Máximo		1,00	
	Rango		,94	
	Amplitud intercuartil		,15	
	Asimetría		3,030	,550
	Curtosis		10,489	1,063

Pruebas de normalidad							
	ETIOLOGIA	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
PCT	BACTERIANA	,352	12	,000	,634	12	,000
URG	VIRICA	,303	17	,000	,615	17	,000

Hemos realizado la prueba de Kolmogorov Smirnov para un nivel de significación de  $p=0,05$  en el cual:

- $H_0$  = La variable tiene una distribución normal.
- $H_1$  = La variable no tiene una distribución normal.

Los resultados muestra una  $p<0,05$  por lo que rechazamos la hipótesis nula ( $H_0$ ) y así observamos que nuestra variable no sigue una distribución normal.

### Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de PCT URG es la misma entre las categorías de ETIOLOGIA.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,000 <sup>1</sup>	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05

<sup>1</sup>Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

Una vez conocido que nuestra variable no sigue una distribución normal empleamos para su análisis un test no paramétrico como es la U de Mann-Whitney en el que con un valor de significación de  $p=0,05$ :

- $H_0$  = La distribución de valores de PCT es igual en los dos grupos de la etiología
- $H_1$  = La distribución de valores de PCT es diferente en los dos grupos de la etiología.

Los resultados muestra una  $p<0,05$  por lo que rechazamos la hipótesis nula ( $H_0$ ) y por lo tanto concluimos que existen diferencias significativas en la distribución de los valores de la PCT entre los grupos de meningitis bacterianas y víricas.

>>>> **Niños menores de un mes:**

Descriptivos				
	ETIOLOGÍA			Estadístico
PCT URGENTE	BACTERIANA	Media		82,2275
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-95,8649
			Límite superior	260,3199
		Mediana		39,4000
		Varianza		12526,471
		Desv. típ.		111,92172
		Mínimo		2,51
		Máximo		247,60
		Rango		245,09
		Amplitud intercuartil		188,92
		Asimetría		1,822
	VÍRICA	Media		,2090
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	,1343
			Límite superior	,2837

		Mediana	,2000
		Varianza	,011
		Desv. típ.	,10440
		Mínimo	,07
		Máximo	,40
		Rango	,33
		Amplitud intercuartil	,20
		Asimetría	,391

Pruebas de normalidad						
	ETIOLOGÍA	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk	
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	Gl
PCT	BACTERIANA	,365	4	.	,786	4
URGENTE	VÍRICA	,152	10	,200*	,951	10

Hemos realizado la prueba de Kolmogorov Smirnov para un nivel de significación de  $p= 0,05$  en el cual:

- $H_0$  = La variable tiene una distribución normal.
- $H_1$  = La variable no tiene una distribución normal.

Debido a que la muestra es muy pequeña ( $n < 30$ ) realizaremos un test no paramétrico como es la U de Mann-Whitney

### Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de PCT URGENTE es la misma entre las categorías de ETIOLOGÍA .	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,002 <sup>1</sup>	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

<sup>1</sup>Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

Como hemos comentado anteriormente empleamos para su análisis un test no paramétrico como es la U de Mann-Whitney en el que con un valor de significación de  $p=0,05$ :

- $H_0$  = La distribución de valores de PCT es igual en los dos grupos de la etiología
- $H_1$  = La distribución de valores de PCT es diferente en los dos grupos de la etiología.

Los resultados muestra una  $p < 0,05$  por lo que rechazamos la hipótesis nula ( $H_0$ ) y por lo tanto concluimos que existen diferencias significativas en la distribución de los valores de la PCT entre los grupos de meningitis bacterianas y víricas.

## ESCALA DE BOYER COMO MARCADOR DE ETIOLOGÍA BACTERIANA O VÍRICA

	POSITIVO	NEGATIVO	
BACTERIANA	10	4	14
VÍRICA	0	24	24
	10	28	38

Si colocamos el punto de corte de la puntuación en la escala de Boyer en 5 consideramos que una puntuación menor a 5 nos indica una posible etiología vírica y mayor o igual a 5 bacteriana. Así encontramos que con nuestros datos recogidos la escala de Boyer presenta:

- Sensibilidad: 71,42%
- Especificidad: 100%
- Valor predictivo positivo: 100%
- Valor predictivo negativo: 85,71%

	POSITIVO	NEGATIVO	
BACTERIANA	14	0	14
VÍRICA	3	21	24
	17	21	38

Si colocamos el punto de corte de la puntuación en la escala de Boyer en 3 consideramos que una puntuación menor a 3 nos indica una posible etiología vírica y mayor o igual a 3 bacteriana. Así encontramos que con nuestros datos recogidos la escala de Boyer presenta:

- Sensibilidad: 100%
- Especificidad: 87,5%
- Valor predictivo positivo: 82,35%
- Valor predictivo negativo: 100%

## PROTEÍNA C REACTIVA COMO MARCADOR DE ETIOLOGÍA BACTERIANA O VÍRICA

>>> *En niños mayores de un mes*

	POSITIVO	NEGATIVO	
BACTERIANA	13	5	18
VÍRICA	0	24	24
	13	29	42

Si elegimos el punto de corte del valor de la PCR en 9 mg/dl consideramos que un resultado menor a 9 mg/dl nos indica una posible etiología vírica y mayor o igual a 9 mg/dl bacteriana. Así encontramos que con nuestros datos recogidos la PCR presenta:

- Sensibilidad: 72,22%
- Especificidad: 100%
- Valor predictivo positivo: 100%
- Valor predictivo negativo: 82,75%

	POSITIVO	NEGATIVO	
BACTERIANA	14	4	18
VÍRICA	0	24	24
	14	28	42

Sin embargo, si elegimos el punto de corte del valor de la PCR en 4 mg/dl consideramos que un resultado menor a 4 mg/dl nos indica una posible etiología vírica y mayor o igual a 4 mg/dl bacteriana. Así encontramos que con nuestros datos recogidos la PCR presenta:

- Sensibilidad: 77,77%
- Especificidad: 100%
- Valor predictivo positivo: 100%
- Valor predictivo negativo: 85,71%



**>>> En niños menores de un mes**

	POSITIVO	NEGATIVO	
BACTERIANA	6	3	9
VÍRICA	0	13	13
	6	16	22

Si elegimos el punto de corte del valor de la PCR en 9 mg/dl consideramos que un resultado menor a 9 mg/dl nos indica una posible etiología vírica y mayor o igual a 9 mg/dl bacteriana. Así encontramos que con nuestros datos recogidos la PCR presenta:

- Sensibilidad: 66,66%
- Especificidad: 100%
- Valor predictivo positivo: 100%
- Valor predictivo negativo: 81,25%

	POSITIVO	NEGATIVO	
BACTERIANA	9	0	9
VÍRICA	0	13	13
	9	13	22

Sin embargo, si elegimos el punto de corte del valor de la PCR en 4 mg/dl consideramos que un resultado menor a 4 mg/dl nos indica una posible etiología vírica y mayor o igual a 4 mg/dl bacteriana. Así encontramos que con nuestros datos recogidos la PCR presenta:

- Sensibilidad: 100%
- Especificidad: 100%
- Valor predictivo positivo: 100%
- Valor predictivo negativo: 100%

## PROCALCITONINA COMO MARCADOR DE ETIOLOGÍA BACTERIANA O VÍRICA

### >>> *En niños mayores de un mes*

	POSITIVO	NEGATIVO	
BACTERIANA	11	1	12
VÍRICA	1	16	17
	12	17	29

Si elegimos el punto de corte del valor de la PCT en 0,5 ng/ml consideramos que un resultado menor a 0,5 mg/dl nos indica una posible etiología vírica y mayor o igual a 0,5 mg/dl bacteriana. Así, con nuestros datos recogidos la PCT presenta:

- Sensibilidad: 91,66%
- Especificidad: 94,11%
- Valor predictivo positivo: 91,66%
- Valor predictivo negativo: 94,11%

### >>> *En niños menores de un mes*

	POSITIVO	NEGATIVO	
BACTERIANA	4	0	4
VÍRICA	0	10	10
	4	10	14

Si elegimos el punto de corte del valor de la PCR en 0,5 ng/ml consideramos que un resultado menor a 0,5ng/ml nos indica una posible etiología vírica y mayor o igual a 0,5 ng/ml bacteriana. Así, la PCR presenta:

- Sensibilidad: 100%
- Especificidad: 100%
- Valor predictivo positivo: 100%
- Valor predictivo negativo: 100%

## 4. DISCUSIÓN

La meningitis es un proceso inflamatorio agudo del sistema nervioso central causado por microorganismos que afectan a las leptomeninges. Un 80% ocurre en la infancia, especialmente en niños menores de 10 años por lo que se trata de una entidad muy importante en Pediatría.

En nuestro trabajo hemos obtenido dos muestras y las hemos analizado de manera independiente. Un grupo lo representan 51 niños mayores de un mes con meningitis aguda y el otro grupo 23 niños menores de un mes. Se realizó esta distinción debido a las diferencias en cuanto al manejo hospitalario, incidencia de agentes etiológicos que pueden presentar (transmisión del *S. Agalactiae* madre-hijo), realización de pruebas diagnósticas (aumento fisiológico de la PCT durante los primeros días de vida) y la no posibilidad de realizar la escala de Boyer en menores de un mes siendo ésta una de las variables a analizar. Observamos en nuestros resultados discreto predominio de varones en ambos grupos de edad.

La etiología en los dos grupos de edad se ha distribuido de una manera similar, puesto que en mayores de un mes han existido 18 casos (42,9%) de meningitis bacteriana y 24 (57,1%) de víricas microbiológicamente confirmadas mientras que en menores de un mes bacterianas fueron 9 (40,1%) y víricas 13 (59,9%). La bibliografía habla de un claro predominio de meningitis víricas respecto del total (95%), proporción que no observamos en nuestras muestras y que nos hace pensar que en nuestro medio una gran mayoría de las meningitis víricas son infradiagnosticadas.

El cultivo del LCR y hemocultivo nos muestra en ambos grupos los agentes etiológicos que han predominado en nuestros pacientes. Cabe destacar como agente más importante el Enterovirus con 24 casos (47,05%) en niños mayores de un mes y 12 casos (52,17%) en menores de un mes. Se trata del agente vírico descrito más frecuente en la bibliografía y que aquí se correlaciona con nuestros resultados. El Hospital Infantil Miguel Servet cuenta

con la accesibilidad a la prueba de detección rápida de Enterovirus por PCR lo cual facilita su diagnóstico. Resulta llamativo como no se ha aislado ningún otro patógeno vírico a excepción de un caso de Herpes Virus en un neonato. En cuanto a los agentes bacterianos caben destacar en mayores de un año el Neumococo y el Meningococo B con 6 casos (11,76%) respectivamente. A continuación en este grupo de edad nos encontramos con los dos casos de H. Influenzae y de S. Agalactiae (este último como manifestación de una sepsis tardía tras la infección durante el canal del parto). En la última década, con la introducción de nuevas vacunas frente a los que venían siendo gérmenes causales más frecuentes (Haemophilus influenzae b, Neisseria meningitidis C y Streptococcus pneumoniae) ha disminuido la incidencia y ha mejorado el pronóstico de la infección, pero las secuelas y la mortalidad no han sufrido grandes cambios. En el grupo de neonatos destacan dos patógenos propios de su edad como son E. Coli con 3 casos (13,04%) y S. Agalactiae con 2 casos (8,69%) y por lo tanto confirman como la antibioterapia empírica que se realiza habitualmente en urgencias debe ir dirigido frente a estos agentes etiológicos cuando hablamos de este grupo de edad. Es importante destacar como existieron en total 11 casos de cultivo LCR negativos y 3 casos en los que no se pudo realizar la punción lumbar debido a la inestabilidad hemodinámica del paciente (2 casos por S. Agalactiae y un caso por Meningococo confirmados mediante hemocultivo).

Un punto fundamental a tener en cuenta en el diagnóstico de las meningitis agudas es la exploración física y aquí la valoración de los signos meníngeos es de capital importancia. En nuestro trabajo tras dividirlos en 3 grupos (positivos, negativos y dudosos) hemos observado como en neonatos sólo 1 caso presentó fontanela a tensión mientras que el 73,91% presentaba una fontanela normotensa y únicamente un 21,73% una fontanela llena sin tensión. En mayores de un mes los signos meníngeos fueron positivos en 33 casos (64,71%), dudosos en 8 (15,69%) y negativos en 10 (19,61%). De estos 10 casos la mitad tenían una edad inferior a un año. Tanto estos 5 casos de lactantes menores de un año con signos meníngeos negativos como los resultados en neonatos hablan de la importancia de sospechar una infección meníngea cuando nos encontramos con un síndrome febril sin foco en

pacientes de menor edad. A medida que aumentamos la edad los signos meníngeos presentan mayor utilidad diagnóstica y resulta fundamental valorar estos signos en un continuo en el tiempo puesto que se van modificando con la evolución de la enfermedad.

La sospecha etiológica es clave para el inicio precoz de la antibioterapia empírica. Para ello debemos considerar la edad del niño, enfermedades de base que pueda padecer y su estado inmunitario. Posteriormente con el aislamiento del microorganismo tanto en LCR como en sangre se puede realizar un tratamiento específico que se apoye en el antibiograma aportado por el departamento de Microbiología. En nuestros pacientes mayores de un mes recibieron antibioterapia 27 casos (52,9%), mientras que no la recibieron 22 casos (43,1%). A su vez hubo dos casos en los que se inició antibioterapia y se retiró tras resultados positivos para Enterovirus en LCR. En neonatos de los 23 pacientes se instauró tratamiento antibiótico en 21 de ellos de los cuales en 9 de ellos se pudo retirar tras Enterovirus positivo en LCR y cultivos bacterianos negativos. Los resultados muestran como se inicia más frecuentemente tratamiento antibiótico en neonatos que en el caso de mayores de un mes. Esto se debe a que realizar un diagnóstico de meningitis y discernir entre etiología bacteriana y vírica es más complicado en neonatos ya que la valoración clínica y analítica es más compleja. No hay que olvidar que la escala de Boyer tampoco sirve como herramienta a estas edades.

Otro parámetro analizado es el ingreso en UCI de nuestros pacientes. Las meningitis bacterianas son una entidad potencialmente grave y que habitualmente vienen acompañadas de un deterioro importante del estado general. A pesar de las nuevas antibioterapias más potentes y con mejor penetración en LCR las secuelas y mortalidad no se han visto modificadas con los años. Por lo tanto no es raro encontrar pacientes que a lo largo de la evolución del proceso requieran ingreso en la unidad de cuidados intensivos para recibir mantenimiento de sostén o manejo de sus posibles complicaciones. En nuestros pacientes requirieron ingreso en UCI 16 casos (31,4%) en mayores de un mes y 8 casos (34,78%) en neonatos, siendo en todos los casos por etiología bacteriana.

La terapia con corticoides disminuye significativamente la mortalidad en adultos y la incidencia de secuelas, sobre todo sordera grave en niños con meningitis por H.Influenzae tipo b y Neumococo. De esta manera se recomienda terapia inmunomoduladora con dexametasona intravenosa 0,15 mg/kg/dosis cada 6 horas (máx 10 mg) durante 2-4 días, 30 minutos antes de iniciar tratamiento antibiótico. En nuestro caso tal y como recomienda la bibliografía no se empleo en menores de 6 semanas y en mayores de esa edad únicamente en 12 casos viéndose influenciado en la no recomendación cuando ha sido tratada parcialmente.

La realización de pruebas de imagen viene determinada fundamentalmente por la sospecha de hipertensión endocraneal, encefalitis o complicaciones intracraneales. En nuestros resultados observamos que en mayores de un mes no se realiza prueba de imagen en 38 casos (74,5%) y en los que se realiza predomina el TAC (9 casos 17,6%). En neonatos se realizan más pruebas de imagen debido a la accesibilidad y bajo riesgo que supone la ecografía transfontanelar (14 de ellos, de los cuales a 4 se les realizó a su vez una TC craneal).

Las complicaciones predominaron casi exclusivamente en los pacientes afectados de meningitis bacterianas de aquí la importancia de realizar de manera precoz un adecuado diagnóstico etiológico. El agente que más complicaciones provocó fue el Neumococo y las más habituales fueron los trastornos hematológicos propios de una infección grave y las crisis convulsivas. Importante destacar los dos casos de hipoacusia bilateral que presentaron los pacientes afectados por H.Influenzae y N.Meningitidis. El SIADH descrito en la bibliografía y que debemos intentar prevenir con nuestras actuaciones apareció en un total de 4 casos.

Es frecuente que al comienzo de la enfermedad tanto los datos clínicos como los de laboratorio sean comunes a ambos tipos de agentes causales: virus y bacterias. Sin embargo, en la práctica clínica, es fundamental intentar clasificar etiológicamente las meningitis en un sentido o en otro, ya que de ello dependerán importantes decisiones terapéuticas, además de consecuencias sociales y económicas<sup>(41)</sup>. Para ello existen estudios con numerosas escalas que nos permitan esa clasificación: Meningi-test, escala de Boyer, escala de

Nigrovic. Uno de los objetivos de nuestro estudio era utilidad de la escala de Boyer para discernir entre meningitis bacteriana o vírica. Para ello calculamos la puntuación de la escala en aquellos pacientes que cumplían criterios para su realización y en los que se podía realizar debido a que presentaban todos los datos analíticos necesarios. Así, no se realizó en menores de un mes puesto que esta escala no tiene validez en ese rango de edad, quedaron 3 excluidos por no realización de punción lumbar y en un caso por no obtener citoquimia.

Partiendo de los casos confirmados microbiológicamente como bacterianos o víricos se realizó un cálculo de la prueba como predictor de meningitis bacterianas según el teorema de Bayes. Así se eligieron dos puntos de corte para considerarlo como positivo-bacteriano o negativo-vírico. En primer lugar un punto de corte de 5 puntos dando los casos dudosos como negativos y un segundo punto de corte de 3 puntos dando estos casos como positivos. Como era esperable al disminuir el valor a partir del cual consideramos las meningitis como bacterianas aumentamos notablemente la sensibilidad de la prueba perdiendo especificidad. Así presentamos unos resultados para un punto de corte de 3 de: Sensibilidad 100%, Especificidad 87,5%, VPP 82,355, VPN 100%. Estos resultados mejoran lo descrito en la bibliografía en cuanto sensibilidad del 90% al 100% pero disminuyen en su especificidad del 99% al 87,5%.

Tanto la PCR como la PCT son reactantes de fase aguda que también se ha intentado relacionar como marcador etiológico de las meningitis. Así valorar la utilidad de estos marcadores ha formado parte de los objetivos planteados.

Sometimos a los valores de PCR a estadística analítica realizando en primer lugar una prueba de normalidad Kolmogorov Smirnov que nos indicó que los valores en nuestras dos muestras de pacientes seguían una distribución normal. Se realiza por tanto una t de Student para comparar medias de PCR entre los grupos de meningitis bacterianas y víricas. Se obtienen resultados estadísticamente significativos con  $p < 0,05$  que nos indican que la media de nuestros valores de PCR son diferentes en función del grupo

etiológico (niños > 1 mes: Media bacterianas 16,57 mg/dl, Media víricas 1,37 mg/dl) (neonatos: Media bacterianas 14,47 mg/dl, Media víricas 0,61 mg/dl)

Realizamos análisis de la PCR para calcular la validez diagnóstica de la prueba para meningitis bacterianas con dos puntos de corte (9 y 4 mg/dl) obteniendo mejores resultados en el segundo corte:

- >1 mes: Sensibilidad 77,77% Especificidad 100% VPP 100% VPN 85,71%.
- <1mes: Sensibilidad 100% Especificidad 100% VPP 100% VPN 100%.

El escaso valor de la sensibilidad de la PCR en mayores de un mes se debe a la presencia de 4 casos en los que etiquetó como víricas a meningitis bacterianas. Estos 4 casos presentaron marcador de Boyer positivos y en los que existía PCT también positivo para meningitis bacteriana. Por lo que una evaluación global de los marcadores nos hubiera permitido orientar estos casos. El escaso valor de este marcador esta relacionado con la precocidad de la petición puesto que se realizaron antes del pico máximo de PCR y posteriormente al repetirlas a las 24-48 horas estas se positizaron.

En la bibliografía observamos como la determinación de la PCR también es informativa en el niño en el diagnóstico de las meningitis bacterianas, pero no mucho más que la determinación de la proteinorraquia. Nos comentan estudios como con un umbral de 4 mg/dL, la PCR, presenta una buena especificidad para diferenciar las meningitis bacterianas de las meningitis virales, pero la sensibilidad baja a cerca del 80%.

Al igual que anteriormente sometimos a los valores de PCT a estadística analítica realizando en primer lugar una prueba de normalidad Kolmogorov Smirnov que nos indicó que los valores en nuestras dos muestras de pacientes no seguían una distribución normal. Se realiza por tanto una U de Mann Whitney para comparar si la distribución de los valores de PCT es igual o no entre los grupos de meningitis bacterianas y víricas. Se obtienen resultados estadísticamente significativos con  $p < 0,05$  que nos indican que nuestros valores de PCT se distribuyen de manera diferente en función del grupo etiológico (niños > 1 mes: Media bacterianas 50,05 ng/ml, Media víricas 0,22 ng/ml) (neonatos: Media bacterianas 82,22 ng/ml, Media víricas 0,20 ng/ml)



Realizamos análisis de la PCT para calcular la validez diagnóstica de la prueba para meningitis bacterianas con un punto de corte (0,5 ng/ml) obteniendo los siguientes resultados:

- > 1mes: Sensibilidad 91,66% Especificidad 94,11% VPP 91,66% VPN 94,11%.
- < 1mes: Sensibilidad 100% Especificidad 100% VPP 100% VPN 100%.

En niños mayores de un mes hubo un caso que etiquetó como vírico siendo bacteriano siendo positivo en la escala de Boyer y negativo en la de PCR. A su vez hubo un caso de PCT positivo con marcador de Boyer y de PCR negativos.

En la bibliografía, hay estudios que demuestran que se trata del mejor marcador biológico para distinguir entre meningitis viral y bacteriana. En este caso refieren que el punto de corte para diferenciar entre bacteriana y vírica sería > 0,5 ng/ml con una sensibilidad del 99% y una especificidad del 83%.

## 5. CONCLUSIONES

1. Las meningitis agudas son una entidad frecuente en la edad pediátrica, estimándose que el 80% ocurren durante la infancia.
2. Las meningitis neonatales presentan características propias en cuanto a su etiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo hospitalario.
3. A pesar de la disminución de la incidencia de estos agentes, Neumococo y Meningococo siguen predominando en las meningitis bacterianas en niños mayores de un mes y *S. Agalactiae* junto con *E. Coli* en neonatos.
4. El Enterovirus es el agente etiológico más frecuente de meningitis aguda siendo la meningitis vírica una patología infradiagnosticada.
5. A menudo la sospecha diagnóstica de meningitis aguda parte del síndrome febril sin foco aparente, siendo de mayor validez los signos meníngeos a medida que el paciente tiene mayor edad.
6. Las solicitudes de pruebas de imagen en estos procesos vienen determinadas por la presencia de encefalitis o complicación intracraneal.
7. Las complicaciones aparecen casi exclusivamente en las meningitis bacterianas destacando en frecuencia las crisis convulsivas y trastornos hematológicos y en gravedad y permanencia las hipoacusias bilaterales.
8. En la práctica clínica, es fundamental intentar clasificar etiológicamente las meningitis en un sentido o en otro, ya que de ello dependerán importantes decisiones terapéuticas, además de consecuencias sociales y económicas.
9. La Escala de Boyer se trata de un marcador con una alta sensibilidad para detectar meningitis bacterianas.
10. La PCR obtiene mejores resultados como marcador etiológico en neonatos, mejorando la sensibilidad si repetimos la determinación a las 24-48 horas.
11. La PCT nos permite etiquetar a las meningitis bacterianas con una elevada sensibilidad teniendo su máxima elevación durante las primeras 24 horas del comienzo del cuadro.
12. La valoración conjunta de marcadores clínicos, analíticos y escala de Boyer es la mejor herramienta para un correcto diagnóstico etiológico de presunción de las meningitis agudas.

## 6. ABREVIATURAS

PCR: Proteína C reactiva

PCT: Procalcitonina

S.Pneumoniae: Streptococcus pneumoniae

S. Bovis: Streptococcus bovis.

N.Meningitis: Neisseria meningitidis.

L.Monocytogenes: Listeria monocytogenes

PMN: Polimorfonucleares.

MMN: Monomorfonucleares.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

APP: Proteínas de fase aguda (Acute Phase Proteins)

C.Koseri: Citrobacter koseri

S. Agalactiae: Streptococcus agalactiae.

E.Coli: Escherichia coli

H.Influenzae: Haemophilus Influenzae

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

IC: Intervalo de confianza

HTIC: Hipertensión intracraneal.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

TAC: Tomografía computarizada

RMN: Resonancia magnética nuclear

ECO TF: Ecografía transfontanelar

## 7.BIBLIOGRAFÍA

1. Baquero-Artigao F, Hernández-Sampelayo T, Navarro ML. Meningitis bacteriana. *An Pediatr Contin*. 2007; 5(1): 22-9.
2. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Meningitis. En: Gershon AA, Hotez PJ, Katz, eds. *Krugman's infectious diseases of children*. 11ª edición. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 373-90.
3. Saez-Llorens X, McCracken GH, Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet*. 2003; 361(9375): 2139-48.
4. Tzanakaki G, Mastrantonio P. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 29(6): 621-9.
5. Casado J. Meningismo. Infección meningea. En: Casado J, Serrano A, eds. *Urgencias y tratamiento del niño grave. Síntomas guía, técnicas y procedimientos*. 1ª. edición. Madrid: Ergon; 2000. p. 351-9.
6. Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister HW. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanisms of neuronal injury. *J Infect Dis*. 2002; 186: S225-33.
7. Casado J, Blanco A, Nieto M, Asensio J, Fernández C. Prognostic utility of semiquantitative procalcitonin test, neutrophil count and C-reactive protein in meningococcal infection in children. *Eur J Pediatr*. 2006; 165: 26-9.
8. Bonadio WA. The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1992; 11: 423-32.
9. Samra Z, Shmueli H, Nahum E, Paghis D, Ben-Ari J. Use of the new *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of pneumococcal meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003; 45(4): 237-40.
10. Thome J, Bovier-Lapierre M, Vercherat M, Boyer P. Bacterial or viral meningitis? Study of a numerical score permitting an early etiologic orientation in meningitis difficult to diagnose. *Pediatric*. 1980; 35(3): 225-36.
11. Pérez Martínez A, Molina Cabanero JC, Quintero Calcano V, de Vicente Aymat A, de La Torre Espi M. Utility of Boyer's score modified for the differential diagnosis of bacterial and viral meningitis. *An Esp Pediatr*. 2001; 55(1): 15-9.

12. Ruiz-Contreras J, Rojo P. Meningitis aguda. En: Arístegui J, Corretger JM, Fortuny C, Gatell JM, Mensa J, eds. Guía de terapéutica antimicrobiana en pediatría 2007- 2008. 2ª edición. Madrid: Antares; 2007.p. 149-53.
13. Garrido C. Meningitis bacteriana (v.1/2008). Guía\_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico.
14. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004; 39(9): 1267-84.
15. Woodfield J, Argent A. Evidence venid the WHO guidelines: hospital care for children: what is the most appropriate anti-microbial treatment for tuberculous meningitis? J Trop Pediatr. 2008; 54(4): 220-4.
16. Short WR, Tunkel AR. Timing of administration of antimicrobial therapy in bacterial meningitis. Curr Infect Dis Rep. 2001; 3: 360-4.
17. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (1): CD004405.
18. Mongelluzzo J, Mohamad Z, Ten Have TR, Shah SS. Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis. JAMA. 2008; 299 (17): 2048-55.
19. Sebire G, Cyr C, Echenne B. Benefit of glucocorticosteroid in the routine therapy of bacterial meningitis in children. Eur J Paediatr Neurol. 2006; 10(4): 163-6.
20. Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (1): CD004785.
21. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a metaanalysis. Pediatr Infect Dis J. 1993; 12(5): 389-94.
22. Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD. Seizures and otherneurologic sequele of bacterial meningitis in children. N Engl J Med. 1990; 323: 1651-7.
23. Wang HS, Kuo MF, Huang SC. Diagnostic approach to recurrent bacterial meningitis in children. Chang Gung Med J. 2005; 28(7): 441-52.
24. Warnecke A, Aeverbeck T, Wurster U, Harmening M, Lenarz T, Stover T. Diagnostic relevance of beta-2-Transferrin for the detection of cerebrospinal fluid fistulas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004; 130(10): 1178-84

25. A. Pérez Martínez, J.C. Molina Cabañero, V. Quintero Calcaño, A. de Vicente Aymat y M. de la Torre Espí. Utilidad del score de Boyer modificado para el diagnóstico diferencial de las meningitis bacterianas y víricas. (*An Esp Pediatr* 2001; 55: 15-19)
26. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England J Med*, 1999, Feb 11: 448-54.
27. Gendrel D, Moulin F, Raymond J, et al: Marqueurs de l'infection en pédiatrie. *Progrès en Pédiatrie – Dom éditeurs, Paris* 1998, 4: 75-89.
28. Magny JF, Rigourd V, Mitanchez D, et al. Marqueurs biologiques de l'infection néonatale. *J Pédiatr Puériculture*, 2000, 13 suppl 1: 29-34.
29. Urbach J, Lebenthal Y, Levy S, et al. Leukocyte adhesiveness/aggregation test (LAAT) to discriminate between viral and bacterial infection in children. *Acta Paediatr*, 2000, 89: 519-22.
30. Michelow IC, Nicol M, Tiemessen C, et al. Value of cerebrospinal fluid leukocyte aggregation in distinguishing the causes of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19: 66-72.
31. Nupponen I, Anderson S, Jarvenpaa AL, et al. Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics*, July 2001, 108; 1: E12.
32. Enguix A, Rey C, Concha A, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med*, 2001, 27: 211-15.
33. Chiesa C, Signore F, Assumma M, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem*, 2001, 47 6: 1016-22.
34. Philip AGS, Mills PC. Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. *Pediatrics*, 2000, 106; 1: E4.
35. Ehl S, Gering B, Bartmann P, et al. C-reactive proteína is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics*, 1997, 99 2: 216-21.

36. Franz AR, Steinbach G, Kron M, et al Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics*, 1999, 104; 3: 447-53.
37. Gervaix A, Galetto-Lacour A, Gueron T, et al. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20: 507-11.
38. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993, 341: 5 15-8.
39. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001, 38:483-93.
40. Codina MG, de Cueto M, Echevarría JE, Vicente D. En: *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central*. 2010.
41. Ramos Lizana J, Vázquez López M, de Cea Crespo JM, et al. Score para el diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y viral. *An Esp Pediatr* 1996;44:35-39.
42. Couderc R, Mary R, Veinberg F. Marcadores de inflamación en pediatría. *Acta Biochim Clin Latinoam* 2004; 38 (4): 513-7