

Universidad de El Salvador

Facultad de Medicina

Escuela de Posgrado especialidades médicas



“PERFIL CLINICO – EPIDEMIOLOGICO EN PACIENTES 0 - 12 AÑOS CON MENINGITIS BACTERIANA EN HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM, 1 - ENERO 2017 A 31 - DICIEMBRE 2021”.

Presentado por:

DR. ALIX CECILIO DÍAZ VELÁSQUEZ.

Para optar al Título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA PEDIÁTRICA

Asesor de temático:

Dr. Mario Moreno Retana

Asesor metodológico:

Dr. Saúl Noé Valdez Avalos

San Salvador, septiembre de 2023.

GLOSARIO DE SIGLAS.

EUA: Estados Unidos de América

BBB: Blood Brain Barrier (Barrera Hematoencefálica)

BLEE: betalactamasas de espectro extendido

CMI: concentración inhibitoria mínima

HiB: Haemophilus influenzae tipo B

HNNBB: Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom

INP: Instituto Nacional de Pediatría de México

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

IL: Interleucina

LCR: líquido cefalorraquídeo

MB: meningitis bacteriana

MV: meningitis viral

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: proteína C reactiva

PIC: presión intracraneal

PPD: derivado proteico purificado

RCP: reacción de cadena de polimerasa

SNC: sistema nervioso central

TC: tomografía computarizada

INDICE

| | |
|--------------------------------------|----|
| RESUMEN | 1 |
| ABSTRACT | 2 |
| INTRODUCCIÓN | 3 |
| Planteamiento del problema | 4 |
| Justificación | 5 |
| OBJETIVOS..... | 5 |
| MARCO TEÓRICO..... | 6 |
| APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS..... | 46 |
| DISEÑO Y MÉTODO | 46 |
| Presentación de los resultados | 53 |
| DISCUSIÓN..... | 71 |
| CONCLUSIONES | 72 |
| RECOMENDACIONES | 73 |
| CONSIDERACIONES ETICAS. | 75 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 77 |
| ANEXOS. | 79 |

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La meningitis bacteriana es un cuadro potencialmente mortal por tanto es una patología de gran relevancia en la población pediátrica a nivel global, no tanto por su frecuencia, más por su gravedad ya que un alto porcentaje se recuperan con riesgo de secuelas neurológicas. El abordaje oportuno de los casos son clave en el pronóstico de y sobrevida de los pacientes. Los signos claves a identificar son fiebre, cefalea y rigidez de cuello que puede estar acompañado de alteraciones neurológicas.

Para el diagnóstico la evaluación clínica es fundamental, el estudio citoquímico y cultivo del LCR son herramientas que contribuyen información esencial para orientar el tratamiento empírico y específico del agente causal.

OBJETIVO: Determinar el perfil clínico – epidemiológico de los pacientes de 0 a 12 años con meningitis bacteriana en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre 2021.

MATERIAL Y METODOS: se tomaron en cuenta todos los pacientes diagnosticados con meningitis bacteriana por clínica en el periodo de 01 de enero de 2017 a 31 de diciembre de 2021 que ingresaron al HNNBB; con la utilización de un instrumento de recolección de datos con el cual se revisó historias clínicas de todos los niños menores de 12 años a los cuales se les realizó estudio de líquido cefalorraquídeo y que recibieron tratamiento antibiótico, que cumplieron con los criterios de inclusión; recopilando un universo inicial de 150 pacientes, para una muestra final de 91 casos. Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, cuantitativo y transversal, además se utilizaron herramientas informáticas de Microsoft para el procesamiento, análisis e interpretación de los datos.

RESULTADOS: El hallazgo predominante del citoquímico del LCR fue el conteo mayor a 10 células en el 93.4% de los pacientes el cual en conjunto con la evolución clínica inicial fueron los determinantes para la cobertura antibiótica empírica.

CONCLUSIONES:

La meningitis bacteriana posee una mortalidad del 20 %, el sexo masculino fue el más afectado, la mayoría de pacientes son procedentes del área urbana. El signo clínico más frecuente fue la fiebre especialmente en los pacientes menores de 1 año de edad. La mayoría de cultivos de LCR resultaron ser negativos, sin embargo, del número total de aislamientos el 50% corresponde a *Streptococcus pneumoniae* sensible a ceftriaxona, antibioticoterapia con la que se trató empírica y específicamente a la mayoría de aislamientos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Bacterial meningitis is a potentially fatal condition, therefore it is a pathology of great relevance in the pediatric population globally, not so much because of its frequency, but more because of its severity since a high percentage recover with the risk of neurological sequelae. The timely approach to cases is key to the prognosis and survival of patients. The key signs to identify are fever, headache and neck stiffness, which may be accompanied by neurological alterations.

For the diagnosis, clinical evaluation is essential; cytochemical study and CSF culture are tools that contribute essential information to guide empirical and specific treatment of the causal agent.

OBJECTIVE: Determine the clinical-epidemiological profile of patients aged 0 to 12 years with bacterial meningitis at the Benjamín Bloom National Children's Hospital from January 1, 2017 to December 31, 2021.

MATERIAL AND METHODS: all patients diagnosed with clinical bacterial meningitis in the period from January 1, 2017 to December 31, 2021 who were admitted to the HNNBB were taken into account; with the use of a data collection instrument with which the medical records of all children under 12 years of age who underwent a cerebrospinal fluid study and who received antibiotic treatment, who met the inclusion criteria, were reviewed; compiling an initial universe of 150 patients, for a final sample of 91 cases. A retrospective, descriptive, quantitative and cross-sectional study was carried out; Microsoft computer tools were also used for the processing, analysis and interpretation of the data.

RESULTS: The predominant finding of the CSF cytochemistry was the count greater than 10 cells in 93.4% of the patients which, together with the initial clinical evolution, were the determinants for empirical antibiotic coverage.

CONCLUSIONS:

Bacterial meningitis has a mortality of 20%, the male sex was the most affected, the majority of patients are from urban areas. The most frequent clinical sign was fever, especially in patients under 1 year of age. The majority of CSF cultures turned out to be negative, however, of the total number of isolates, 50% corresponded to *Sreptococcus pneumoniae* sensitive to ceftriaxone, antibiotic therapy with which the majority of isolates were treated empirically and specifically.

INTRODUCCIÓN

La meningitis comprende un proceso inflamatorio agudo del sistema nervioso central causado por microorganismos que afectan las leptomeninges. 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. La meningitis bacteriana se debe fundamentalmente a diseminación hematogena, aunque puede ser consecuencia de un foco infeccioso contiguo. (1)

El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) es el pilar fundamental en el diagnóstico de la mayoría de las infecciones del sistema nervioso central, algunos de los diferentes tipos de estudio que se pueden realizar en las infecciones de SNC por medio del LCR como el citoquímico, cultivo entre otros se mencionaran más adelante en este estudio, así como su interpretación y abordaje posterior al resultado. Las características iniciales de del análisis citoquímico pueden orientar a un diagnóstico específico, aunque se requiere la confirmación de este por otros medios. Las manifestaciones clínicas están en relación con la edad, tiempo de evolución de la enfermedad y la magnitud de la inflamación meníngea. Se han descrito tres patrones: uno insidioso que progresa en 2 a 5 días, una forma más aguda de 1 a 2 días, y la forma fulminante que puede evolucionar tapido al choque e insuficiencia suprarrenal. (2)

Planteamiento del problema

La meningitis bacteriana constituye una urgencia médica que requiere tratamiento inmediato. Antes de que se contara con antimicrobianos, la mortalidad de estos pacientes era casi 100%, ahora la proporción es entre 5 y 30%. El tratamiento antimicrobiano inicial debe estar en relación con la edad, factores de riesgo, epidemiología, patrones de susceptibilidad antimicrobiana, penetración del antibiótico al LCR y toxicidad.

El tipo y gravedad de las complicaciones están en relación directa con el tiempo de evolución del padecimiento previo al diagnóstico e inicio del tratamiento específico, microorganismo causal y factores predisponentes del huésped.

Según un estudio realizado en cinco hospitales de referencia de Bogotá, Colombia, en el que se incluyeron en el estudio 55 niños. Predominó el género masculino, con 35 niños (63%), con una edad mínima de un mes y máxima de 14 años, con una mediana de 19 meses. Como síntomas cardinales de la enfermedad, la fiebre estuvo presente en el 93% de los pacientes, el vómito en el 78% de casos, alteración de conciencia 42%, la cefalea en el 40% y las convulsiones en el 30%. Los signos meníngeos se evidenciaron en 50% de los pacientes. El síntoma de consulta más frecuente fue la fiebre en 25 pacientes, correspondiente al 45% del total de estudiados; proponiendo así que la meningitis cursa como una emergencia médica de especial importancia en la población pediátrica. (3)

Según análisis de estudio realizado en El Salvador, se hace necesario que se evalúen en nuestro medio las variables clínicas y de laboratorio que puedan asociarse al diagnóstico empírico adecuado de la etiología bacteriana, consiguiendo así el inicio del tratamiento antibiótico de forma oportuna, de ese modo dejar de tratar la menor cantidad posible a los pacientes de manera innecesaria. (4)

Justificación

Debido a la alza de casos en los últimos meses del año de pacientes ingresados con signos y síntomas meníngeos en nuestra institución se ha vuelto de vital importancia la realización de este estudio con el cual se tiene la finalidad de describir el perfil general de los pacientes con meningitis bacteriana en la población pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom y conocer las características típicas y atípicas de la enfermedad, para poder brindar el abordaje oportuno inicial y subsiguiente; así también la importancia de la adecuada correlación clínica con la interpretación de las pruebas directas como cultivo de LCR y pruebas indirectas de sepsis que nos sirven de apoyo diagnóstico.

OBJETIVOS.

GENERAL

Determinar el perfil clínico – epidemiológico de los pacientes de 0 a 12 años con meningitis bacteriana en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre 2021.

ESPECIFICOS.

1. Representar el perfil social y demográfico de pacientes con meningitis bacteriana.
2. Describir las características clínicas más frecuentes de los pacientes con meningitis bacteriana.
3. Determinar los hallazgos citoquímicos y etiológicos en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con meningitis bacteriana.
4. Mencionar el tratamiento empírico y específico según aislamiento y sensibilidad de los pacientes con meningitis bacteriana.

MARCO TEÓRICO

Los niños con sospecha de meningitis bacteriana requieren evaluación y manejo urgentes, incluida la administración inmediata de la terapia antimicrobiana adecuada. La tasa de mortalidad de la meningitis bacteriana no tratada se acerca al 100%, incluso con una terapia óptima, puede ocurrir morbilidad y mortalidad. Las secuelas neurológicas son comunes entre los sobrevivientes.

Epidemiología

En un estudio de vigilancia basado en la población de los Estados Unidos (2006 a 2007), la incidencia anual de meningitis bacteriana en niños varió con la edad de la siguiente manera:

1. <2 meses - 81 por 100.000 habitantes
2. 2 meses a 2 años - 7 por 100.000 habitantes
3. 2 a 10 años: 0,6 por 100.000 habitantes
4. 11 a 17 años - 0.4 por 100,000 habitantes

Después de la introducción de las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y neumocócica conjugada en el calendario de vacunación infantil (que ocurrió en los Estados Unidos en 1990 y 2000, respectivamente), la incidencia de meningitis bacteriana disminuyó en todos los grupos de edad, excepto en los lactantes <2 meses de edad. La mediana de edad pasó de <5 años de aproximadamente 30 a 40 años, aunque la incidencia sigue siendo más alta entre los lactantes <2 meses de edad. (5)

Fisiopatología

La enfermedad clínica que se observa cuando las bacterias ingresan al líquido cefalorraquídeo (LCR) es el resultado de una interacción compleja de los componentes de las bacterias y la respuesta inflamatoria del huésped.

Esta interacción influye tanto en la barrera hematoencefálica como en la integridad neuronal.

Contribución de los componentes de la pared celular:

a medida que las bacterias comienzan a morir, especialmente después de la exposición a la terapia con antibióticos, los fragmentos bacterianos interactúan con los receptores de reconocimiento de patrones que desencadenan la respuesta inmune del huésped. En modelos animales experimentales, los componentes de la superficie bacteriana subcapsular son los más importantes para la inducción de la inflamación del LCR y la lesión de la barrera hematoencefálica. Como ejemplo, la pared celular neumocócica purificada, pero no el polisacárido capsular purificado, indujo una inflamación del LCR similar a la de los neumococos vivos cuando se inyectó experimentalmente en la cisterna magna de conejos. Tanto el ácido teicoico como el peptidoglicano, que son componentes de la pared celular, pudieron provocar esta respuesta inflamatoria, aunque la cinética de la respuesta fue diferente (respuesta máxima al ácido teicoico a las 5 horas y al peptidoglicano entre 5 y 24 horas). El reconocimiento inmune de estos componentes bacterianos da como resultado una fuerte respuesta inflamatoria, que conduce a un deterioro de la barrera hematoencefálica debido al reclutamiento de leucocitos, desregulación vascular, vasculitis y oclusión de vasos, que causan un aumento de la presión intracraneal. En pacientes con meningitis neumocócica, la carga elevada de la pared celular neumocócica medida por el ácido lipoteicoico en el LCR se ha correlacionado con resultados clínicos adversos.

Generación de citocinas inflamatorias:

la inhibición de muchos pasos en la cascada inflamatoria, como el reclutamiento de neutrófilos, mejora el resultado clínico en la meningitis al reducir la pérdida neuronal. La única terapia adyuvante clínicamente probada para mejorar esta respuesta inflamatoria y mejorar la mortalidad en los países de ingresos altos con meningitis neumocócica es la dexametasona. Después de la recomendación de utilizar

dexametasona como adyuvante por la Infectious Diseases Society of America en adultos con meningitis bacteriana, estudios en los Países Bajos y en los Estados Unidos han documentado una reducción significativa de la mortalidad en la meningitis neumocócica.

Los receptores tipo Toll unidos a la superficie y los receptores tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos citosólicos actúan como sensores de patrones moleculares asociados a patógenos citoplasmáticos y estimulan la respuesta inflamatoria. Las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina (IL) -6 e IL-1beta se liberan en mayores cantidades en la meningitis neumocócica que en otros patógenos meníngeos y pueden explicar con un peor pronóstico visto con este patógeno. La metaloproteinasa-9 de la matriz se libera de los leucocitos en el LCR y participa en el aumento de las citocinas proinflamatorias, la degradación de los componentes de la matriz extracelular y el reclutamiento de más leucocitos en el LCR. Los pacientes con meningitis neumocócica también muestran niveles más altos de metaloproteinasas de matriz, citocinas antiinflamatorias (p. Ej., IL-10 y factor de crecimiento transformante beta) y quimiocinas (p. Ej., IL-8, proteína inflamatoria de macrófagos 1a y proteína quimioatrayente de monocitos). Los productos de alta densidad bacteriana y degradación bacteriana que también pueden generarse después del tratamiento con antibióticos bacteriolíticos promueven concentraciones más altas de mediadores inflamatorios, lo que conduce a una mayor probabilidad de secuelas neurológicas y enfermedad grave. Estas citocinas actúan junto con los componentes de la superficie bacteriana, como los lipopolisacáridos, para inducir la síntesis de glicoproteínas adhesivas en la superficie luminal del endotelio cerebral. Estas glicoproteínas adhesivas, como las selectinas y la molécula de adhesión intercelular 1, facilitan la adhesión localizada y la diapédesis de los neutrófilos en el LCR. Alguna evidencia experimental sugiere que el uso de antibióticos no bacteriolíticos, que reducen la respuesta proinflamatoria desencadenada por componentes de la pared celular, previene el daño neuronal, aunque se necesitan más estudios.

Una vez que se inicia la inflamación, se producen una serie de lesiones en el endotelio de la barrera hematoencefálica (p. Ej., separación de uniones estrechas intercelulares) que provocan edema cerebral vasogénico, pérdida de la autorregulación cerebrovascular y aumento de la presión intracraneal. (6)

Etiología

Los agentes causales de la meningitis bacteriana varían de acuerdo con la edad, estado inmunológico del paciente e integridad anatómica del SNC, entre otros. La frecuencia relativa de diferentes patógenas causales varía según la edad y la región geográfica, además ciertos patógenos pueden ser más probables según la vía de adquisición y factores subyacentes del huésped.

Bebés < 3 meses: Estreptococo del grupo B y Escherichia coli son los patógenos más comunes en los recién nacidos y los niños pequeños. Otros bacilos gramnegativos entéricos, Streptococos neumonía y Neisseria meningitidis son menos frecuentes en este grupo de edad. Otros patógenos poco comunes incluyen enterococo, Estafilococo aureus, Listeria monocytogenes, estreptococos del grupo A y Haemophilus influenzae. La mayoría de las veces, la meningitis bacteriana neonatal se debe a una bacteriemia que se produce en caso de sepsis neonatal; cuanto mayor es el recuento de colonias en el hemocultivo, más alto es el riesgo de meningitis. La meningitis bacteriana neonatal también puede deberse a lesiones del cuero cabelludo, en particular cuando hay malformaciones que causan una comunicación entre la superficie cutánea y el espacio subaracnoideo, que predispone a tromboflebitis de las venas diploicas. Rara vez se observa extensión directa al sistema nervioso central a partir de un foco ótico contiguo (p. ej. otitis media). (7)

Bebés mayores y niños: S.neumonía y Neisseria meningitidis son los patógenos más comunes en este grupo de edad, y en conjunto representan aproximadamente del 60 al 70 por ciento de los casos. Como se analiza a continuación, las frecuencias relativas de estos dos patógenos varían un poco en diferentes regiones geográficas.

Los patógenos menos comunes en este grupo de edad incluyen estreptococos del grupo A y H. influenzae, y otros organismos gramnegativos.

En los niños de 1 a 3 meses

conocido como el periodo gris porque participan tanto los agentes causales del Periodo neonatal como los microorganismos de edades mayores (Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis y Hib).

Adolescentes: Neisseria meningitidis es el patógeno más común en adolescentes y representa más de la mitad de todos los casos.

Región geográfica:

América del Norte: en América del Norte, S. neumonía es el patógeno más frecuente, representando del 35 al 60 por ciento de los casos, seguido por Neisseria meningitidis (15 a 25%), H. influenzae (15 a 20%, predominantemente no tipo B en la era posterior a la vacuna Hib), GBS (10 a 15%) , E. coli (7 por ciento) y L. monocitogenes (2 a 3%).

En el Reino Unido y Europa: Neisseria meningitidis es más común que en América del Norte y representa aproximadamente del 30 al 50 por ciento de los casos, seguido de S. neumonía, (20 a 40 por ciento), GBS (10 a 15 por ciento), y H. influenzae (5 a 15 por ciento).

África subsahariana: en el cinturón de la meningitis en África subsahariana Neisseria meningitidis representa aproximadamente del 50 al 60 por ciento de los casos; sin embargo, S. neumonía y H. influenzae también son causas importantes en esta región. En una revisión sistemática y metanálisis de la carga mundial de meningitis bacteriana, S. neumonía representó el 41 por ciento de los casos entre los niños en toda la región africana; H. influenzae representó el 13 por ciento y N. meningitidis 7.5 por ciento. S. neumonía sigue siendo una de las causas más comunes de meningitis bacteriana en niños, aunque la incidencia general de

meningitis neumocócica en niños en los Estados Unidos disminuyó entre un 50 y un 60 por ciento después de la vacunación antineumocócica generalizada.

En México, la vacuna conjugada contra Hib se introdujo en 1998, con una disminución significativa de las enfermedades invasoras por este microorganismo. Para el año 2008 se notificaron a la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud cuatro casos de enfermedades invasoras de los cuales uno correspondió a meningitis, en contraste con 45 casos en menores de cinco años, notificados en 1997, con una tasa de incidencia de 0.05/100 000 y de 1.63/100 000 menores de un año (2).

En una serie de 135 casos de meningitis bacteriana fuera del periodo neonatal, reportada en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) de 1986 a 1988, el Hib constituyó 65% de los casos y no se encontró ningún caso después de los cinco años de edad, con una disminución significativa en los siguientes decenios y después de 2004, en el INP no se ha documentado ningún caso por este microorganismo (2). *Streptococcus pneumoniae* es en la actualidad la causa más frecuente de meningitis bacteriana en todos los grupos de edad. Durante el periodo de 1986-1988 en el INP, este microorganismo fue la segunda causa de meningitis identificado hasta en 19% de los pacientes y a partir del año 2000 esta proporción aumentó, sin que se incrementara el número de casos, es más frecuente en los menores de dos años, aunque se presenta a cualquier edad. En Latinoamérica, 13 de los 91 serotipos identificados son causa de 86% de las enfermedades invasivas en menores de seis años (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F). En México, la vacuna conjugada heptavalente cubre aproximadamente 65% de los serotipos de neumococo que causan enfermedades invasoras, lo que contrasta con los cinco serotipos (4, 6B, 9, 14, 18F, 19F y 23F) de mayor prevalencia, reportados en EUA y Europa occidental, los cuales eran responsables de más de 80% de las enfermedades invasoras en niños, con una reducción mayor de 90% de los casos después de la implementación en EUA de la vacunación universal contra neumococo con vacuna conjugada heptavalente. En México, la vacuna conjugada heptavalente contra neumococo se introdujo en el año 2005 para la población con

mayor riesgo de fallecer por enfermedad neumocócica a partir de los dos meses de edad y a toda la población en 2008 (2).

Se ha descrito que los factores genéticos son determinantes importantes para la susceptibilidad a infecciones; sin embargo, otros factores de riesgo para presentar enfermedad neumocócica son: edad menor de dos años o mayor de 65, género masculino, deficiencias inmunológicas primarias tanto humorales como celulares, defectos de fagocitosis, asplenia anatómica o funcional, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA), estado nutricional deficiente, enfermedades hematooncológicas, terapia inmunosupresora, fracturas de cráneo, procesos infecciosos de estructuras adyacentes, malformaciones congénitas de la cóclea. Los pacientes con implantes cocleares tienen hasta 30 veces más riesgo para desarrollar meningitis por neumococo y fístulas del LCR. En los países donde se aplican de manera sistemática las vacunas conjugadas contra Hib y heptavalente contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* es el agente más frecuente de meningitis bacteriana fuera del periodo neonatal; en México, por razones no determinadas, la enfermedad meningocócica es poco frecuente. Para explicar estas diferencias epidemiológicas, se ha sugerido factores genéticos, presencia de anticuerpos contra antígenos capsulares contra *E. coli* que pudieran conferir protección cruzada contra dicha bacteria y que contrastaría lo reportado por el doctor Farhat en Brasil y en otros países como EUA, en los cuales se observa mayor frecuencia el meningococo. La Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud en México, notificó 24 casos de meningitis meningocócica para el 2002, sobre todo en menores de cinco años y 72 casos en todos los grupos de edad en 2007. De los 13 serotipos identificados, cinco son los que han asociado con mayor frecuencia a enfermedad. En América Latina y el Caribe los serogrupos B (69.0%) y C (25.7%) son los más frecuentes, seguidos de los grupos Y y W que constituyen 2.4 y 2.3%, respectivamente. Se han documentado deficiencias en los componentes terminales del complemento como factor de riesgo para enfermedad meningocócica. La frecuencia observada de estos tres microorganismos (Hib, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*) en el INP es comparable a la reportada en el Hospital Infantil de México y en el Hospital de Infectología del Centro

Médico “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) (2). Es importante señalar que, a diferencia de lo reportado en otros países, en el INP se identificaron enterobacterias fuera del periodo neonatal, sin que en algunas de ellas pudiera identificar algún factor de riesgo que justificara su participación. En pacientes con malformaciones congénitas de la línea media (disrafias de línea media, seno dermoide, etc.) procedimientos neuroquirúrgicos, catéteres de derivación ventriculoperitoneal, inmunodeprimidos, incluyendo personas con desnutrición grave, deben considerarse como causa de meningitis otros microorganismos como S. aureus, S. coagulasa negativa, en particular S. epidermidis, y gram negativos, incluyendo P. aeruginosa.

Mecanismos de infección

Hay tres mecanismos principales para desarrollar meningitis:

Colonización de la nasofaringe, con posterior invasión del torrente sanguíneo seguida de invasión del sistema nervioso central (SNC).

Entrada directa de organismos en el SNC desde una de estas fuentes:

Infección contigua (p. ej., sinusitis, mastoiditis)

Traumatismo, neurocirugía o fuga de líquido cefalorraquídeo (LCR)

Dispositivos médicos (p. ej., derivaciones de LCR, implantes cocleares)

Invasión del SNC después de bacteriemia de otra fuente localizada (p. ej., endocarditis infecciosa) y/o bacteriemia por defectos inmunitarios (p. ej., disfunción inmunitaria innata)

Los factores de riesgo para la meningitis bacteriana incluyen:

Inmunodeficiencia congénita o adquirida (p. ej., asplenia, deficiencia del complemento, hipogammaglobulinemia, infección por VIH, uso de glucocorticoides, diabetes mellitus, otros defectos inmunitarios innatos)

Defectos anatómicos de la médula espinal (p. ej., seno dérmico), el cerebro o el oído interno

Defectos craneales adquiridos debido a fractura de la base del cráneo o cirugía.

Presencia de un dispositivo médico (p. ej., derivación de LCR, implante coclear)

Infecciones parameníngeas (p. ej., sinusitis, mastoiditis)

Infección reciente (especialmente infecciones respiratorias y del oído por ejemplo otitis media)

Exposición reciente a alguien con meningitis

Viaje reciente a un área con enfermedad meningocócica endémica, como el África subsahariana.

Cuadro clínico

Los niños con sospecha de meningitis bacteriana requieren evaluación y tratamiento urgentes, incluida la administración inmediata de la terapia antimicrobiana adecuada. La tasa de mortalidad de la meningitis bacteriana no tratada se acerca al 100 por ciento. Incluso con una terapia óptima, pueden producirse morbilidad y mortalidad. (8)

La meningitis bacteriana aguda tiene dos patrones de presentación:

Curso gradualmente progresivo: la mayoría de los niños con meningitis tienen una enfermedad febril anterior y luego desarrollan signos y síntomas de inflamación meníngea progresivamente durante uno o varios días.

Curso fulminante: los pacientes con meningitis aguda y fulminante presentan manifestaciones de sepsis y meningitis que se desarrollan rápidamente durante varias horas. La presentación fulminante a menudo se complica con edema cerebral severo.

La presentación característica de la meningitis es una tríada de fiebre, rigidez de nuca y estado mental anormal (p. ej., letargo, confusión, irritabilidad). Sin embargo, esta tríada ocurre en solo el 44 por ciento de los adultos afectados y en aún menos niños. La presentación en niños varía con la edad:

Infantes. En los bebés, las manifestaciones pueden incluir:

- Fiebre o hipotermia
- Letargo
- Mala alimentación
- Irritabilidad
- fontanela abultada
- vómitos
- Diarrea
- Dificultad respiratoria
- Ictericia
- convulsiones

Niños y adolescentes. En niños y adolescentes, las manifestaciones clínicas pueden incluir:

- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Rigidez en el cuello
- Fotofobia
- Náuseas vómitos
- Confusión

- Letargo
- Irritabilidad

Los síntomas de infección de las vías respiratorias superiores a menudo preceden al desarrollo de signos meníngeos. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la meningitis bacteriana son variables e inespecíficas; ningún signo es patognomónico. Los síntomas y signos dependen, en cierta medida, de la duración de la enfermedad, la respuesta del huésped a la infección y la edad del paciente. La recepción previa de antibióticos orales no afecta la presentación clínica de la meningitis bacteriana aguda.

Hallazgos clínicos:

Apariencia general: Los niños con meningitis bacteriana generalmente parecen incómodos. A menudo se presentan anomalías de los signos vitales (p. ej., taquicardia, taquipnea), sobre todo en niños pequeños. Los pacientes con presentación aguda y fulminante pueden presentar hipotensión y shock.

Signos meníngeos: Los signos meníngeos (rigidez de nuca, cefalea, fotofobia, irritabilidad) están presentes en el momento del ingreso en la mayoría de los pacientes. La rigidez de nuca se manifiesta por la incapacidad para colocar el mentón sobre el tórax, limitación de la flexión pasiva del cuello y signos de Kernig y Brudzinski.

- Signo de Kernig: el signo de Kernig está presente si el paciente, en posición supina con la cadera y la rodilla flexionadas a 90°, no puede extender la rodilla más de 135° y/o hay flexión de la rodilla opuesta.

- Signo de Brudzinski: el signo de Brudzinski está presente si el paciente, mientras está en posición supina, flexiona las extremidades inferiores durante el intento de flexión pasiva del cuello. Los signos de irritación meníngea están presentes en el momento de la presentación en aproximadamente el 60 al 80 por ciento de los niños afectados y pueden surgir en algún momento durante el curso hospitalario en >90 por ciento de los niños afectados.

La rigidez de nuca puede no ser provocada en pacientes comatosos o aquellos con déficits neurológicos focales o difusos. Además, la rigidez de nuca puede ocurrir tarde en el curso, particularmente en niños pequeños.

Hallazgos neurológicos: Las anomalías neurológicas pueden incluir estado mental deprimido o alterado (p. ej., irritabilidad, letargo, confusión, somnolencia), convulsiones, signos de presión intracraneal elevada (PIC) y otros hallazgos neurológicos focales.

Estado mental anormal: La mayoría de los pacientes afectados tienen un estado mental anormal en el momento de la presentación, que puede variar desde irritabilidad o confusión hasta letargo y coma. En una revisión de 235 niños con meningitis bacteriana, aproximadamente las tres cuartas partes estaban irritables o letárgicos, el 7 por ciento estaban somnolientos y el 15 por ciento estaban semicomatosos o comatosos en el momento de la admisión. En otro estudio de 103 pacientes pediátricos con meningitis bacteriana, el 28 por ciento tenía una puntuación en la escala de coma de Glasgow ≤ 10 puntos en el momento de la admisión. El nivel de conciencia en el momento del ingreso tiene importancia pronóstica. Los pacientes que están obnubilados, semicomatosos o comatosos en el momento de la admisión tienen más probabilidades de tener un efecto adverso.

Convulsiones: Aproximadamente del 20 al 30 por ciento de los pacientes con meningitis experimentan convulsiones antes de la presentación o dentro de las primeras 48 horas de la admisión. Las convulsiones suelen ser generalizadas. Las convulsiones focales pueden ocurrir más tarde en el curso, lo que puede indicar una lesión cerebral.

Aumento de la PIC: En los lactantes, los signos de aumento de la PIC pueden incluir fontanela abombada o diástasis de las suturas craneales. En niños mayores, los signos de aumento de la PIC pueden incluir dolor de cabeza, vómitos y alteración del estado mental. La constelación de hipertensión sistémica, bradicardia y depresión respiratoria (tríada de Cushing) es un signo tardío de aumento de la PIC. El papiledema en el examen de fondo de ojo sugiere aumento de la PIC a cualquier

edad, pero es un hallazgo poco frecuente en la meningitis bacteriana aguda. El hallazgo de papiledema debe impulsar la evaluación de oclusión del seno venoso, empiema subdural o absceso cerebral. Otros signos de aumento de la PIC que pueden ocurrir en la meningitis bacteriana incluyen parálisis del tercero, cuarto y sexto (más común) nervios craneales.

Hallazgos neurológicos focales: Los hallazgos neurológicos focales pueden incluir anomalías motoras (p. ej., hemiparesia, cuadriparesia), reflejos tendinosos asimétricos o ausentes, o parálisis de nervios craneales (p. ej., pupilar anormal). respuesta a la luz, defectos del campo visual, desviación del ojo o movimientos extraoculares anormales, asimetría facial). En una revisión de 235 niños con meningitis bacteriana, el 10 por ciento tenía hallazgos neurológicos focales en el momento de la admisión. La presencia de signos neurológicos focales en el momento del ingreso se asoció con un mayor riesgo de anomalías neurológicas persistentes y deterioro cognitivo un año después del alta. Los hallazgos neurológicos focales también pueden ocurrir como una complicación tardía de la meningitis.

Hallazgos cutáneos: Petequias y púrpura pueden ocurrir con cualquiera de los patógenos bacterianos, pero se ven más comúnmente en *Neisseria meningitidis*. Las lesiones suelen ser más pronunciadas en las extremidades y pueden ir precedidas de una erupción maculopapular eritematosa.

Hallazgos sistémicos: Los niños con meningitis bacteriana presentan con frecuencia manifestaciones sistémicas, que pueden variar desde fiebre y escalofríos hasta shock séptico, coagulación intravascular diseminada, síndrome de dificultad respiratoria aguda, derrame pericárdico y artritis séptica o reactiva. La mayoría de estas complicaciones sistémicas son consecuencia de la bacteriemia que frecuentemente acompaña a la meningitis. La artritis es más común con la enfermedad meningocócica, pero puede ocurrir con otras infecciones. Al principio del curso de la meningitis, la artritis puede estar relacionada con la invasión directa de la articulación, mientras que la artritis que se desarrolla tarde en el curso se considera un evento mediado por inmunocomplejos. Los derrames pericárdicos

también pueden desarrollarse en pacientes con enfermedad diseminada. Por lo general, se resuelven durante el curso de la terapia con antibióticos. En algunos casos, los derrames pericárdicos son la causa de la fiebre persistente y se puede requerir una pericardiocentesis o un procedimiento de drenaje abierto.

Diagnóstico

Evaluación de laboratorio

Se debe realizar una PL en todos los niños con sospecha de meningitis, a menos que existan contraindicaciones específicas para la PL. El umbral para el examen del LCR debe ser bastante bajo en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponerlos a la meningitis bacteriana. También se debe considerar la PL en niños con bacteriemia y fiebre persistente, incluso si los signos meníngeos están ausentes, ya que la bacteriemia puede progresar a meningitis.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es una solución compleja que se forma principalmente en los plexos coroideos y ventrículos laterales. Las 3 cuartas partes se localizan en el espacio subaracnoideo y el resto en los ventrículos. En el recién nacido, oscila entre 10 y 60ml, pudiéndose duplicar en niños mayores.

Indicaciones: examen del LCR por sospecha de infección o malignidad, administración de quimioterapia intratecal o determinación de presión de apertura.

Complicaciones: dolor local, infección, hemorragia, fístula de LCR, hematoma, cefalea postpunción, tumor epidérmico adquirido de médula espinal (causado por implantación de material epidérmico en canal medular si no se usa fiador en la entrada cutánea).

Precauciones y contraindicaciones:

- a. Aumento de la PIC: antes de la punción lumbar (PL), realice una exploración del fondo de ojo. La presencia de edema de papila, hemorragia retiniana o sospecha clínica de aumento de la PIC pueden ser contraindicaciones para la técnica. Una caída súbita de la presión intraespinal por extracción rápida

de LCR puede causar una herniación mortal. Si va a realizarse una PL, proceda con precaución extrema. La tomografía computarizada (TC) puede estar indicada antes de PL si se sospecha hemorragia intracraneal, lesión con efecto de masa focal o aumento de la PIC. Una TC normal no excluye un aumento de la PIC, pero suele excluir trastornos que pueden poner al paciente en riesgo de herniación. La decisión de realizar una TC no debería retrasar el tratamiento antibiótico adecuado si está indicado.

- b. Diátesis hemorrágica: antes de la PL es deseable un recuento de plaquetas $>50.000/mm^3$, y la corrección de cualquier deficiencia de factores de coagulación puede minimizar el riesgo de hemorragia y compresión subsiguiente de la médula o una raíz nerviosa.
- c. La infección de la piel suprayacente puede dar lugar a la inoculación de microorganismos en el LCR.
- d. En un paciente inestable, debería diferirse la PL e iniciarse el tratamiento adecuado, incluidos antibióticos, si están indicados. (9)

Técnica para realización de punción lumbar:

- a. Aplique crema anestésica local si se dispone de tiempo suficiente
- b. Coloque al niño en posición sentada (fig. 1) o tumbado de lado (fig. 2), con caderas, rodillas y cuello flexionados. Mantenga los hombros y las caderas alineados (perpendiculares a la mesa de exploración en posición tumbada) para evitar la rotación de la columna. No comprometa el estado cardiorrespiratorio de un lactante pequeño por la postura
- c. Localice el espacio intervertebral deseado (L3-L4 o L4-L5) dibujando una línea imaginaria entre la parte superior de las crestas ilíacas
- d. Prepare la piel de forma estéril. Cubra de forma cuidadosa, de modo que se pueda controlar al lactante. Use una aguja espinal de calibre 20-22 con fiador (4 cm para niños menores de 12 años, 9 cm para los de 12 años o más). Una aguja de menor calibre disminuirá la incidencia de cefalea postpunción y fístula de LCR.

- e. La piel suprayacente y el tejido interespinoso pueden anesthesiarse con lidocaína al 1% usando una aguja de calibre 25.
- f. Puncione la piel en la línea media inmediatamente caudal a la apófisis espinosa palpada, con un ángulo ligeramente cefálico hacia el ombligo.
- g. Si se encuentra resistencia inicialmente (si golpea hueso), retire la aguja hasta la superficie de la piel y reoriente ligeramente el ángulo.
- h. Envíe LCR para los estudios adecuados. Envíe el primer tubo para cultivo y tinción de Gram, el segundo para determinación de niveles de glucosa y proteínas, y el último para recuento celular y diferencial. Puede recogerse un tubo más para cultivos víricos, reacción en cadena de la polimerasa (RCP) o estudios metabólicos en LCR, si están indicados. Si se sospecha hemorragia subaracnoidea o punción traumática, envíe el primer y cuarto tubos para recuento celular y pida al laboratorio que examine la xantocromía del LCR.
- i. La determinación exacta de la presión del LCR solo puede hacerse con el paciente tumbado tranquilamente sobre un lado en posición no flexionada. La determinación en posición sentada no es fiable. Una vez obtenido flujo libre de LCR, fije el manómetro y mida la presión del LCR. La presión de apertura se registra como el nivel al cual está estable el LCR. (9)

El estudio del LCR debe incluir:

- Tomar la presión
- Estudio citoquímico
- Tinción de Gram
- Cultivo
- Detección de antígenos por coaglutinación o aglutinación de látex.

Los hallazgos característicos del LCR en la meningitis bacteriana incluyen:

Pleocitosis del LCR con predominio de neutrófilos

Proteína del LCR elevada

Disminución de glucosa en LCR

Tinción de Gram positiva

La glucorraquia se evalúa siempre en comparación con la glucemia; debe existir una relación de 0.5 o mayor.

Determinaciones analíticas en sangre

Determinaciones en suero

Recuento de leucocitos

Como en la mayoría de las infecciones bacterianas, es habitual encontrar una leucocitosis ($> 11.000-12.000/mm^3$) en las meningitis agudas bacterianas y dentro de estas, estudios clásicos relacionan los valores más altos en las cifras de leucocitos periféricos con marcada neutrofilia con las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*.

Proteína C reactiva

La PCR es una proteína de fase aguda de síntesis hepática principalmente como respuesta a la IL-6 y a la IL-8, aumentando en procesos tanto infecciosos (víricos y bacterianos) como inflamatorios (crónicos y agudos). Su síntesis comienza en las primeras 4-6 h del inicio del proceso, aunque su pico se registra a las 36-48 h aproximadamente y puede seguir elevado durante días a pesar de que el tratamiento sea el correcto y el proceso esté mejorando. Por el contrario, la técnica de detección es fácil, reproducible y económica. Sus valores normales (0-8 mg/l) dependen de la edad, el sexo y la raza. Su elevación en el contexto de infecciones bacterianas, entre ellas las MB, ha sido defendida en numerosos estudios, aunque su mala cinética y la elevación que se produce en otros procesos inflamatorios y

víricos hacen que su utilidad de forma independiente como BMI plantee ciertas limitaciones en pacientes oncohematológicos o con enfermedades autoinmunes y cirróticos. (10)

Lactato sérico

Considerado el mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular, está incluido en todas las recomendaciones de valoración de los pacientes con sepsis, sepsis grave y shock séptico, pero no tiene capacidad para distinguir la etiología bacteriana de la vírica ni otras causas de SRIS no infeccioso. Por tanto, su uso se recomienda como factor pronóstico de gravedad y mortalidad, y como respuesta al tratamiento. Los pacientes con lactato sérico $> 2-2,5$ mmol/l, en cualquier proceso infeccioso, tienen que ser vigilados más intensivamente porque tienen mayor mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días incluso en situaciones de estabilidad hemodinámica con o sin bacteriemia. (10)

Alteraciones en el líquido cefalorraquídeo

En la meningitis bacteriana las proteínas suelen encontrarse elevadas, lo que puede relacionarse con la gravedad del cuadro clínico. La tinción de gram es un método fácil y rápido que permite visualizar las bacterias en el LCR en 60 a 90% de los casos, con una especificidad del 100%. Su positividad se correlaciona con la concentración bacteriana, ya que cifras de 1×10^3 UFC/ml se relacionan a un 25% de observaciones positivas, mientras que recuentos de más de 1×10^5 otorgan alrededor de 97% de positividad. Las morfologías bacterianas que son sugerentes corresponden a diplococos gram positivos (*S. pneumoniae*), diplococos gram negativos (*N. meningitidis*) y bacilos gram positivos (*L. monocitogenes*). La tinción de Gram debe ser parte indispensable del estudio del LCR, ya que permite la identificación de bacterias, se reporta positivo en alrededor de 80 al 90% de los casos de meningitis bacteriana. En 72% de los niños ingresados al INP, con diagnóstico de esta enfermedad, el frotis de LCR fue positivo. Existen varias causas para obtener resultados falsos negativos, como la administración previa de antimicrobianos (con adecuada penetración al SNC y dosis adecuadas) y el número

de bacterias, ya que, por ejemplo, con 103 sólo 25% de los frotis resulta positivo, 60% con 105 y casi 100% con >106UFC/ml. (2)

El cultivo del LCR es fundamental para el diagnóstico etiológico de la meningitis bacteriana. Las causas posibles de resultados falsos negativos en el cultivo son múltiples, por ejemplo: mala técnica de cultivo, administración previa de antimicrobianos o número escaso de bacterias. Además, resultado del cultivo de LCR no se obtiene de inmediato por lo que se ha utilizado la detección en LCR de antígenos bacterianos de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tipo b por diferentes técnicas, como coagulación, aglutinación en látex o análisis de inmunoabsorbencia ligado a enzima (ELISA). La sensibilidad y especificidad de la coagulación para Hib oscila entre 85 y 95%, para neumococo varía entre el 50 y 70%, y para meningococo entre el 30 y 50%.

El estudio de la sensibilidad a antimicrobianos de las diferentes bacterias aisladas en muestras biológicas tiene 2 objetivos fundamentales: guiar al clínico en la elección del mejor tratamiento individual, y monitorizar la evolución de la resistencia bacteriana con objeto de revisar el espectro del antimicrobiano y poder actualizar los tratamientos empíricos. Este estudio se realiza mediante el antibiograma, que mide la sensibilidad de una bacteria frente a diferentes antimicrobianos *in vitro* y a partir de estos resultados predice la eficacia *in vivo*. Con un antibiograma se pueden obtener resultados cualitativos que indican si la bacteria es sensible o resistente a un antibiótico, o cuantitativos que determinan la concentración mínima (CMI) de antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano (en µg/ml o en mg/l). La interpretación de los resultados del antibiograma (sensible, intermedio o resistente) se realiza en función de los valores establecidos por diferentes comités, como el Clinical and Laboratory Standards Institute en Estados Unidos, el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing en Europa y la Mesa Española de Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos. Estos comités determinan y establecen puntos de corte basados en propiedades microbiológicas, farmacocinéticas y de eficacia clínica, para definir la sensibilidad (éxito terapéutico) o resistencia de las diferentes especies bacterianas a cada antimicrobiano.

Técnicas de estudio de sensibilidad a los antimicrobianos.

El estudio de la sensibilidad in vitro de las bacterias a los antimicrobianos se realiza mediante métodos fenotípicos (técnicas de dilución y de difusión), bioquímicos y genéticos.

Los métodos fenotípicos (antibiograma) son los más utilizados. Consisten en enfrentar un inóculo bacteriano estandarizado a una única o a diferentes concentraciones de antibiótico. La interpretación de los resultados obtenidos permite clasificar a los microorganismos en categorías clínicas: sensibles, intermedios o resistentes. Hay que tener en cuenta que no siempre un valor de CMI más bajo indica mayor actividad de este antimicrobiano, ya que las CMI que definen la sensibilidad o resistencia son diferentes para cada especie bacteriana y cada antimicrobiano. Si un microorganismo es sensible indica que con las dosis habituales se espera una evolución favorable de la infección, siempre que se alcancen valores adecuados en el lugar de la infección, lo que en ocasiones no es posible (por ejemplo, en el sistema nervioso central). Por el contrario, si el microorganismo es intermedio o resistente, es probable que la evolución sea desfavorable. La interpretación de la sensibilidad predice mejor el fracaso (cuando es resistente) que el éxito de un tratamiento.

Entre los métodos fenotípicos, las técnicas de dilución determinan la CMI utilizando un medio líquido (dilución en caldo) o un medio sólido (dilución en agar) para disolver las diferentes concentraciones del antimicrobiano. El medio estandarizado para la realización del antibiograma es el medio Mueller-Hinton, al que se le añade sangre u otros suplementos para bacterias que no crecen en él. La CMI es la dilución más baja de antimicrobiano en la que no se observa crecimiento bacteriano. La dilución en caldo suele realizarse en micrométodo (microdilución), en paneles multipocillos, y es el sistema mayoritariamente adoptado por los sistemas automáticos comerciales para determinar la sensibilidad a los antimicrobianos. En estos sistemas, la lectura de los valores de CMI y la interpretación de resultados se realizan de forma automática. (11)

Las técnicas de difusión emplean discos de papel impregnados con una solución estandarizada de antibiótico que se disponen sobre la superficie de un medio sólido previamente inoculado en su superficie con una suspensión bacteriana. Tras un período de incubación de 18 horas, el diámetro del halo formado está en relación con el grado de sensibilidad del microorganismo.

La carga del disco está ajustada para que los halos de inhibición permitan diferenciar los microorganismos sensibles de los resistentes y pueda establecerse una correlación con los valores de CMI: halos pequeños se relacionan con valores altos de CMI (resistentes) y halos grandes con CMI bajas (sensibles). Otra técnica de difusión es el E-test, que además permite la determinación directa del valor de la CMI (Fig.3). Utiliza tiras de plástico impregnadas con un antibiótico en concentraciones decrecientes.

Al contacto de la tira con el agar, el antibiótico difunde e impide el crecimiento del microorganismo. Después de la incubación se observa una zona de inhibición en forma de elipse: el valor de la CMI es el punto de intersección de la elipse con la tira y está indicado en la escala impresa sobre la superficie de la tira. Esta técnica puede utilizarse directamente sobre muestras clínicas para obtener resultados preliminares en menos de 24 horas, que siempre deben confirmarse mediante pruebas de sensibilidad estandarizadas con bacterias en cultivo puro (Fig. 4).

Los métodos bioquímicos consisten en la determinación del mecanismo por el cual una bacteria es resistente a un antimicrobiano. Los más utilizados son la detección de β -lactamasa con discos impregnados con una cefalosporina cromogénica que cambia de color cuando se hidroliza (método que se utiliza para la detección rápida de la resistencia a ampicilina en *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp. y *Moraxella* spp.), o la detección de la PBP2a responsable de la resistencia a cloxacilina en *Staphylococcus aureus*, por una técnica de aglutinación con látex. Finalmente, los métodos genéticos detectan genes de resistencia, generalmente mediante técnicas de PCR, como en el caso del gen *mecA* que codifica la producción de la PBP2a.

Del antibiograma a la práctica clínica

Como ya se ha indicado, el estudio de la sensibilidad a antimicrobianos de las diferentes bacterias aisladas en muestras biológicas tiene interés individual y epidemiológico. La realización rutinaria del antibiograma proporciona los patrones de resistencias locales y regionales que deben actualizarse periódicamente, ya que éstos pueden cambiar sustancialmente en cortos períodos. Por otra parte, el antibiograma también puede ayudar a diferenciar entre microorganismos verdaderamente patógenos o contaminantes (aislamientos sucesivos de estafilococo coagulasa negativo en hemocultivos con diferente sensibilidad indicaría contaminación cutánea) y en la evaluación inicial ante la sospecha de un brote nosocomial (aislamiento en distintos pacientes de *Klebsiella pneumoniae* productora de β -lactamasa de espectro extendido [BLEE]).

Lectura interpretada del antibiograma

El análisis de los resultados de sensibilidad es un aspecto esencial para una adecuada información del antibiograma y tiene una gran trascendencia clínica. En este sentido, la lectura interpretada del antibiograma analiza los fenotipos de sensibilidad y permite deducir posibles mecanismos de resistencia. Además, este proceso permite inferir la sensibilidad de antibióticos no estudiados en el antibiograma y la corrección, en su caso, de falsas sensibilidades observadas in vitro, como ocurre en el caso del antibiograma de una enterobacteria con una BLEE, en el que no siempre aparecen como resistentes todas las cefalosporinas, si bien, en la práctica debe evitarse su uso. Asimismo, favorece la adecuación del tratamiento, el control de las políticas de antimicrobianos, la detección de nuevos mecanismos de resistencia y el conocimiento de su epidemiología. Un requisito esencial para poder realizar una adecuada lectura interpretada es conocer la identidad del microorganismo estudiado, tanto el género como la especie, ya que sin ella el resultado puede llevar a errores en la utilización de los antimicrobianos. Así, una cepa de *S. aureus* con CMI de cloxacilina de 1 mg/l es sensible a cloxacilina

y a todos los β -lactámicos, mientras que si se trata de un estafilococo coagulasa negativa la CMI de 1 mg/l indica resistencia a cloxacilina. Otro ejemplo es que una CMI de ampicilina de 8 mg/l frente a una enterobacteria indica sensibilidad, pero frente a un estafilococo esta misma CMI indica resistencia, ya que un estafilococo es ya resistente a ampicilina con una CMI de 0,5 mg/l. De esta manera, CMI más bajas no siempre indican mayor actividad y, además, son variables dependiendo del microorganismo y del antibiótico, como se ha indicado anteriormente. También hay otros casos de microorganismos que, aunque pertenecen al mismo género, presentan mecanismos de resistencia diferentes, como es el caso de *Proteus vulgaris* que es siempre resistente a ampicilina, mientras que *Proteus mirabilis* es generalmente sensible; o el de *Citrobacter freundii* que siempre es resistente a ampicilina, amoxicilina-clavulánico y a cefalosporinas de primera y segunda generación, mientras que *Citrobacter koseri* es siempre resistente a ampicilina pero no a amoxicilina-clavulánico.

Otro requisito para poder realizar correctamente la lectura interpretada del antibiograma es conocer el fenotipo de sensibilidad de un microorganismo, ya que hay bacterias que siempre son resistentes a determinados antibióticos y otras que siempre son sensibles, y la desviación de estos patrones indica si el patrón del antibiograma corresponde a un fenotipo habitual, raro o imposible. Los fenotipos habituales son los aislamientos con mecanismos de resistencia cuya presencia es epidemiológicamente normal en el medio donde se realiza el antibiograma. Un ejemplo de ello son la resistencia a penicilina y sensibilidad a cloxacilina en un aislado de *S. aureus*. Los fenotipos raros son los que presentan resistencias poco habituales, bien porque han sido recientemente caracterizadas o porque son muy poco frecuentes en nuestro medio. Un ejemplo de los primeros es la resistencia a imipenem en *Enterobacter cloacae*, y de los segundos las cepas de enterococo resistentes a la vancomicina. Finalmente, los fenotipos imposibles no responden a mecanismos de resistencia conocidos y, por tanto, es necesaria su comprobación. Estos fenotipos imposibles, en muchas ocasiones, representan un error en la identificación del microorganismo o bien problemas técnicos en la realización del antibiograma, pero también hay que tener en cuenta que la repetición de estos

fenotipos en bacterias correctamente identificadas puede suponer un nuevo mecanismo de resistencia, tal es el caso de la resistencia a linezolid en enterococos (11).

En el INP la sensibilidad de la coagulación en el LCR para el Hib es de 85%, y para neumococo de 75%. Estos estudios pueden detectar antígenos bacterianos hasta tres días después de haber recibido tratamiento antimicrobiano adecuado.

Se han reportado resultados falsos positivos en la detección de antígenos de Hib por la técnica de coagulación en los casos de meningitis por *Mycobacterium tuberculosis* y de *N. meningitidis* en casos de meningitis por *Escherichia coli*. La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda utilizado como un marcador inespecífico de inflamación, y algunos estudios han sugerido que puede ser útil en el diagnóstico de meningitis bacteriana. En un metaanálisis se encontró que los pacientes con concentraciones séricas elevadas de proteína C reactiva tienen mayor riesgo de presentar meningitis bacteriana vs. meningitis viral; sin embargo, este estudio es considerado sensible pero poco específico; no obstante, una proteína C reactiva normal en el LCR tiene un alto valor predictivo negativo para descartar el diagnóstico de meningitis bacteriana.

Esta prueba se ha utilizado para valorar la evolución clínica, principalmente cuando se presentan complicaciones neurológicas como higroma subdural. Otros exámenes que pueden ser de utilidad para diferenciar entre una etiología viral y bacteriana es la determinación de concentración de lactato y procalcitonina en el LCR. Cifras de lactato mayores a 4.2 mmol/L se consideran sugestivas de meningitis bacteriana. Su determinación está indicada principalmente en meningitis asociada a procedimientos quirúrgicos. La concentración elevada de procalcitonina (> 0.5 ng/ml) en el LCR tiene una especificidad de 89% pero menor sensibilidad.

Durante la evolución del proceso infeccioso y su tratamiento ocurren cambios en los parámetros en el estudio del LCR. Se presenta un viraje de los polimorfonucleares hacia mononucleares.

Glucosa: En general, su concentración en el LCR aumenta a las 24 h de iniciado el tratamiento antimicrobiano. Es el segundo parámetro en normalizarse.

Proteínas: Disminuyen en las primeras 24 h, aunque su normalización depende del grado de edema cerebral y de la presencia o no de complicaciones (como ventriculitis, higroma o hidrocefalia).

Frotis: Es el primer parámetro en modificarse. En 95% de los casos se negativiza en las primeras 24 h de tratamiento antimicrobiano cuando se trata de meningitis por *Haemophilus influenzae* de tipo b o *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, a las 48 h, prácticamente 100% de los frotis resulta negativo. En el caso de microorganismos gramnegativos como especie de *Klebsiella*, *Escherichia coli*, etc.), la negativización del frotis es de 24 a 72 horas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La presentación característica de la meningitis es una tríada de fiebre, rigidez de nuca y estado mental anormal (p. ej., letargo, confusión, irritabilidad). Muchas otras condiciones pueden presentarse con manifestaciones similares. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) y los cultivos bacterianos diferencian la meningitis bacteriana de otras causas:

Enfermedad febril: Los niños con otras afecciones infecciosas pueden presentar una constelación de síntomas que simulan la meningitis. En una revisión de 650 niños (de 0 a 12 años de edad) que se sometieron a una punción lumbar (PL) para evaluar una posible meningitis, los hallazgos del LCR fueron normales en el 57 % de los pacientes. Las indicaciones para LP incluían fiebre; dolor de cabeza; vómitos; rigidez de nuca; primer episodio de convulsiones con fiebre; y apariencia encefalopática, tóxica o séptica.

Las condiciones comunes entre los niños con hallazgos normales en el LCR incluyeron:

- Neumonía del lado derecho

- Otitis media que se presenta con fiebre e irritabilidad
- Faringitis/amigdalitis
- Infección de las vías respiratorias altas con adenopatía cervical
- Infección viral/herpangina

En la meningitis viral existe fiebre de bajo grado, y en ocasiones hay menor afección del estado general; el paciente no luce tóxico ni séptico y puede presentar más datos encefálicos que meníngeos. Sin embargo, no siempre es fácil diferenciarla de una meningitis bacteriana principalmente en las primeras 24 h de evolución. La biometría hemática puede resultar normal o mostrar leucocitosis con linfocitosis o leucopenia. El citoquímico del LCR puede ser normal o mostrar ligero aumento de células, que por lo general no rebasa cifras de 200 a 500 células/mm³, con predominio de mononucleares, y ligero aumento de proteínas de 50 a 200 mg/100 mm³, en tanto que la glucorraquia permanece normal o ligeramente baja. El cultivo viral es positivo en el 15 al 50% de los casos y no se realiza en la mayoría de los laboratorios, ya que no es costo efectivo como estudio de rutina; además, se requieren varias semanas para su crecimiento, lo que representa una limitante en el diagnóstico. En la actualidad, el diagnóstico rápido a través de técnicas como la PCR para los diferentes virus tienen una sensibilidad global de 75%, con una especificidad mayor a 90%, y en el caso de encefalitis por herpes simple tipo I la especificidad es cercana a 100%.

En el caso de meningitis tuberculosa, el cuadro clínico suele ser de instalación subaguda de 1 a 3 semanas, es más frecuente en mayores de un año, en el 50 al 85% de los casos la radiografía del tórax puede ser compatible con tuberculosis pulmonar, 50% de los pacientes es reactor a la prueba tuberculínica (PPD), y también en 50% de los casos puede encontrarse el contacto epidemiológico de tuberculosis (Combe). El citoquímico del LCR muestra elevación leve de células, por lo general < 500 cél/mm³ con predominio de mononucleares, aumento de las proteínas e hipoglucorraquia. La TAC contrastada de cráneo puede mostrar hidrocefalia con o sin aracnoiditis basal.

La meningitis de etiología micótica es poco frecuente, también tiene una evolución subaguda y a menudo se presenta en pacientes inmunodeprimidos o con desnutrición crónica. El estudio citoquímico del LCR es indistinguible del de una meningitis tuberculosa, lo que obliga a solicitar cultivos para hongos en LCR y en sangre, así como pruebas serológicas o detección de antígenos en suero y LCR, dependiendo de cada caso en particular. La triquinosis es relativamente rara. Cuando está presente, es posible obtener el antecedente de ingestión de carne de cerdo sin control sanitario apropiado y cocida o cruda, El cuadro clínico se caracteriza por miositis, edema palpebral, edema de miembros superiores e inferiores, alteraciones del estado de conciencia y cefalalgia importante. El LCR puede resultar normal en 50% de los casos o mostrar pleocitosis con predominio de linfocitos. La presencia de eosinofilia en sangre o en el LCR, puede orientar al diagnóstico. Las reacciones serológicas específicas y una biopsia de músculo confirman la etiología.

La cisticercosis por lo general se presenta en niños mayores de cinco años; la evolución es lenta; no hay ataque al estado general ni fiebre, y pueden ocurrir crisis convulsivas y datos intercurrentes de hipertensión intracraneal (cefalalgia, vómito, papiledema), que conllevan deterioro del estado de conciencia o lipotimias. Sin embargo, el cuadro puede ser muy extraño. La IRM y la TAC de cráneo pueden demostrar calcificaciones, edema cerebral y datos de hipertensión endocraneal.

TRATAMIENTO

Principios de Terapia

Muchos factores influyen en la elección de un agente antimicrobiano en el tratamiento de la meningitis bacteriana. Uso de modelos animales de infección ha permitido la cuantificación de la penetración relativa del fármaco en CSF, los efectos de la meningitis en este parámetro de entrada, y relativa eficacia bactericida (definida como la tasa de erradicación bacteriana) dentro LCR purulento. El primer factor se relaciona con la penetración del agente antimicrobiano en LCR, que

depende, en gran medida, del estado del BBB. Por ejemplo, los antibióticos β -lactámicos como la penicilina penetran en el LCR. pobremente (alrededor de 0,5% a 2,0% de las concentraciones séricas máximas) cuando la BBB es normal. En presencia de inflamación meníngea, penetración de LCR del antibiótico se mejora debido al aumento de la permeabilidad a través la BBB, quizás como resultado de la separación de uniones estrechas intercelulares y un mayor número de vesículas de pinocitosis en microvasculares cerebrales células endoteliales. La entrada de antimicrobianos disminuye a medida que cede la inflamación, indicando que las dosis parenterales máximas de agentes antimicrobianos deben continuarse a lo largo del curso de la terapia para mantener una adecuada concentración en LCR. La entrada de antibióticos en el LCR también se ve potenciada por los fármacos con una alta liposolubilidad, bajo peso molecular, bajo grado de proteína unión en suero y bajo grado de ionización a pH fisiológico. El segundo factor es la actividad bactericida del antimicrobiano. dentro del líquido cefalorraquídeo purulento. Debido a la acumulación de lactato en el LCR durante la meningitis bacteriana, el pH del LCR disminuye, inhibiendo así la actividad bactericida de los aminoglucósidos; Este es probable que haya contribuido a la mala respuesta observada con aminoglucósidos en el tratamiento de la meningitis en animales de experimentación modelos y en pacientes. Las concentraciones elevadas de proteínas en el LCR pueden disminuir la eficacia de los agentes antimicrobianos que son altamente proteicos obligado porque se necesita medicamento libre para el efecto antibacteriano. Drogas que penetra en el LCR puede ser eliminado por transporte activo sistema que existe en el plexo coroideo (como para las penicilinas y cefalosporinas), o puede convertirse en un metabolito inactivo. En, Además, otros medicamentos pueden influir en la actividad antibiótica dentro de los purulentos. LCR. En modelos animales experimentales de meningitis, el antagonismo ha se ha demostrado cuando se coadministra un agente bactericida con un antibiótico bacteriostático (p. ej., cloranfenicol más gentamicina). Sin embargo, en otros casos, la combinación de antibióticos puede ser sinérgica, como en la combinación de penicilina o ampicilina con gentamicina en Meningitis por *L. monocytogenes* y la de ampicilina más gentamicina contra *S. agalactiae*.

Un tercer factor se refiere a la importancia de la actividad bactericida en LCR para una terapia óptima en la medida en que la meningitis bacteriana representa una infección en un área de defensa deteriorada del huésped. Múltiples estudios en Los modelos animales experimentales han demostrado que la muerte bacteriana rápida es observada in vivo solo cuando las concentraciones de β -lactámicos o aminoglucósidos en el LCR superan la concentración bactericida mínima (MBC) por alrededor de 10 a 20 veces. La importancia de la eliminación rápida de bacterias ha también se ha examinado en pacientes con meningitis bacteriana. Un estudio que comparó los resultados en bebés y niños con meningitis bacteriana que tenían cultivos de LCR negativos o positivos de 18 a 36 horas después del inicio de la terapia antimicrobiana revelaron una mayor tasa de complicaciones neurológicas (es decir, ataxia, hemiparesia, retraso en el desarrollo, deficiencia auditiva de moderada a grave) en el grupo en el que se produjo lael organismo aún podría recuperarse después de este intervalo. Un factor final que puede contribuir a la respuesta a la terapia antimicrobiana en la meningitis bacteriana es la farmacodinámica, que se ocupa con el curso temporal de la terapia antimicrobiana en el sitio de la infección y es importante para determinar un régimen de dosificación para una eficacia óptima. En actividad antimicrobiana dependiente del tiempo, como se observa con β -lactámicos agentes, la actividad bactericida de un agente antimicrobiano depende del tiempo durante el cual su concentración excede la MIC como una proporción del intervalo de dosificación. Como se indicó anteriormente, las concentraciones de β -lactámicos en el LCR necesita exceder el MBC por lo menos 10 a 20 veces para el máximo efecto bactericida que se va a obtener, aunque pico CSF antimicrobiano concentraciones y el tiempo durante el cual las concentraciones antimicrobianas superan el MBC están interrelacionados y el tiempo mayor que el MBC aumentó en paralelo con las concentraciones máximas en LCR. Esto explica por qué el efecto bactericida no mejoró con dosis mayores de antimicrobianos. El segundo patrón de actividad antimicrobiana depende de la concentración y se caracteriza por matar a una amplia gama de antimicrobianos y un período de recuperación prolongado (es decir, efecto postantibiótico) después de que las concentraciones del fármaco caen por debajo de la MIC; esto se ve con

los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas. Aunque en monodosis la terapia con gentamicina fue tan efectiva como los regímenes de dosis divididas en un modelo animal experimental a pesar de diferentes tiempos para los cuales LCR concentraciones de gentamicina excedieron el MBC, para la aplicabilidad de estos es necesario establecer los hallazgos para los humanos. La farmacodinámica Las características de las fluoroquinolonas son muy similares a las de los aminoglucósidos, aunque las características de dependencia del tiempo y se ha demostrado dependencia de la concentración con las fluoroquinolonas en modelos animales de meningitis. También ha habido investigaciones para determinar si la infusión continua de antimicrobianos mejora el resultado en pacientes con meningitis bacteriana. en un estudio de 723 niños africanos con meningitis bacteriana asignados al azar recibir bolos o infusión continua de cefotaxima durante las primeras 24 horas de terapia, 272 niños murieron, pero el modo de administración no cambió significativamente la proporción de niños que murieron o estaban gravemente discapacitados en el momento del alta hospitalaria; sin embargo, en un análisis de subgrupos planificado, niños con meningitis neumocócica recibieron una infusión continua de cefotaxima fueron significativamente menos propensos a morir o tener secuelas.

Terapia antimicrobiana específica

Haemophilus influenzae

La terapia para la meningitis causada por H. influenzae tipo b ha sido marcadamente alterada por la emergencia de cepas productoras de β -lactamasas. Resistencia de H. influenzae a cloranfenicol también se ha descrito, aunque más comúnmente en áreas como España (> 50% de los aislamientos) que el Estados Unidos (<1% de los aislados). En Brasil, la prevalencia de β -lactamasa cepas productoras de H. influenzae fue del 18,4 % (rango, 6,6 %–57,7 %), con casi el 17% de las cepas también son resistentes al cloranfenicol. La resistencia al cloranfenicol es motivo de especial preocupación en los países en desarrollo del mundo, donde a menudo se

usa como tratamiento de primera línea para casos sospechosos meningitis bacteriana. En un estudio observacional con carácter retrospectivo grupo de control realizado en Papua Nueva Guinea, donde el cloranfenicol se utilizó como tratamiento empírico seguido de ceftriaxona cuando in vitro se encontró resistencia al cloranfenicol en *H. influenzae*, hubo invariablemente un resultado muy malo (es decir, muerte o secuelas neurológicas graves) en pacientes con enfermedad resistente al cloranfenicol (71% vs. 9% cuando se usó cloranfenicol como terapia de primera línea). Incluso en pacientes con aislados sensibles al cloranfenicol, un estudio prospectivo encontró que el cloranfenicol es bacteriológica y clínicamente inferior a la ampicilina, ceftriaxona o cefotaxima en el tratamiento de la bacteria infantil meningitis causada predominantemente por *H. influenzae* tipo b. Además, el uso de cloranfenicol puede ser problemático debido a su metabolismo impredecible en bebés pequeños y sus interacciones farmacológicas con otros fármacos administrados concomitantemente, como fenobarbital, rifampicina, fenitoína y paracetamol, que aumentan la probabilidad de toxicidad.

Varios estudios han documentado la eficacia de la tercera generación cefalosporinas (particularmente cefotaxima o ceftriaxona) para ser similares a la de la combinación de ampicilina más cloranfenicol para bacterias meningitis. Con base en estos hallazgos, las cefalosporinas de tercera generación se recomiendan como terapia antimicrobiana empírica para niños con meningitis bacteriana.

Neisseria meningitidis

La penicilina G y la ampicilina son los agentes antimicrobianos de elección para meningitis causada por *N. meningitidis*. Sin embargo, estas recomendaciones pueden ser necesario modificarlo en el futuro debido a las tendencias en la susceptibilidad antimicrobiana de los meningococos. Cepas meningocócicas que son de susceptibilidad intermedia a la penicilina G y tienen un rango de MIC de 0.1 a 1.0 µg/mL han sido reportados en varias áreas (particularmente España). Por ejemplo, de 3264 cepas de *N. meningitidis* aisladas de sangre y LCR en España durante 1978 a 1985, sólo un aislado resistente se observó, mientras que 9 (5%) de 168 aislamientos invasivos de intermedio la susceptibilidad a la penicilina G se

encontró en los primeros 6 meses de 1986; esta cifra alcanzó el 20% en 1989. Esta disminución de la susceptibilidad se informó estar mediada por una afinidad reducida del antibiótico por la unión de la penicilina proteínas 2 y 3. Disminución de la susceptibilidad meningocócica a la penicilina también se ha informado en Grecia, Suiza, Rumania, Francia, Bélgica, Reino Unido, Malawi, Sudáfrica, Canadá, Croacia y Turquía. Alto nivel de resistencia a penicilina resultante de β -lactamasa también se ha documentado y las CIM para estas cepas pueden ser tan alto como 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$.⁴¹⁶ Además, el cloranfenicol de alto nivel resistencia ($\text{MIC} \geq 64 \mu\text{g}/\text{mL}$) se ha descrito como resultado de la presencia del gen *catP* en un transposón truncado que ha perdido movilidad por deleciones internas; transmisión de material genético entre las cepas de *N. meningitidis* probablemente desempeñaron un papel importante en la diseminación del gen.

En los Estados Unidos, las cepas meningocócicas con susceptibilidad reducida a la penicilina también se han descrito. En un estudio de base poblacional estudio de vigilancia de la enfermedad meningocócica invasiva en áreas seleccionadas de los Estados Unidos, 3 de 100 aislamientos tenían MIC de penicilina de 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$. En otra vigilancia activa basada en la población en siete áreas geográficamente dispersas de los Estados Unidos durante 1997, 3 de 90 aislados fueron de susceptibilidad intermedia a la penicilina, con MIC de 0,12 $\mu\text{g}/\text{mL}$, mientras que 49 de los 87 aislamientos restantes tenían CIM de 0,06 $\mu\text{g}/\text{ml}$. En Ontario, Canadá, la prevalencia de la enfermedad meningocócica invasiva enfermedad causada por cepas con sensibilidad in vitro disminuida a la penicilina fue mucho mayor (21,7%) en 2006,⁴²² aunque no cambió en frecuencia entre 2000 y 2006. Estos datos indican la importancia de la vigilancia continua de estas cepas.

La importancia clínica de estos aislamientos no está clara en la actualidad porque muchos pacientes con meningitis causada por estos meningococos tienen se recuperó con la terapia estándar de penicilina. Sin embargo, informes aislados de fracaso del tratamiento han sido descritos. Además, en un estudio de España, la susceptibilidad reducida de *N. meningitidis* a la penicilina fue visto en el 34% de 213 niños con meningitis meningocócica; en esto informe, la susceptibilidad reducida a

la penicilina fue más frecuente en las cepas responsable de muerte o secuelas (60% vs. 32%, $p = 0,04$). Sobre la base de estos datos, algunas autoridades tratarían a los pacientes que tienen meningitis meningocócica con una cefalosporina de tercera generación (ya sea cefotaxima o ceftriaxona), y es probable que estos agentes surjan como tratamiento de primera línea en el futuro.

Listeria monocytogenes

A pesar de su amplio rango de actividad in vitro, las cefalosporinas de tercera generación son inactivas en la meningitis causada por *L. monocytogenes*. para pacientes con meningitis por *Listeria*, el tratamiento debe consistir en ampicilina o penicilina; se debe considerar la adición de un aminoglucósido en infección comprobada debido a la sinergia in vitro y la muerte mejorada en vivo, como se documenta en una variedad de modelos animales de infección por *Listeria*. No obstante, es importante recalcar que un ensayo clínico controlado comparar ampicilina sola con ampicilina más gentamicina nunca ha realizado en humanos con listeriosis, aunque muchas autoridades recomendar la adición de un aminoglucósido a la ampicilina durante al menos la primera semana de tratamiento para la infección del SNC. Por el contrario, en una cohorte de 118 pacientes con listeriosis, el grupo tratado con aminoglucósidos había aumentado tasas de lesión renal y mortalidad. Además, en un estudio retrospectivo revisión de pacientes con listeriosis (58% con bacteriemia primaria y 42% con meningitis), no se observaron diferencias en la mortalidad en los tratados con ampicilina o con la combinación de ampicilina y gentamicina. Por el contrario, en un estudio de cohorte observacional prospectivo nacional, aquellos recibir terapia de combinación de amoxicilina y gentamicina tuvo una mejoría supervivencia. Sin embargo, se necesitan más datos. Un agente alternativo en un paciente alérgico a la penicilina es trimetoprim-sulfametoxazol, que es bactericida contra *Listeria* in vitro. En una serie retrospectiva, la terapia con trimetoprim-sulfametoxazol más ampicilina se asoció con insatisfactorio para la meningitis por *Listeria* a pesar de los resultados favorables de susceptibilidad in vitro. Sin embargo, la administración intraventricular de vancomicina fue tuvo éxito en un caso de meningitis recurrente por *L. monocytogenes*. Las fluoroquinolonas y

linezolid también han demostrado una buena actividad in vitro contra *L. monocytogenes*, aunque hay experiencia clínica limitada para recomendar estos agentes en pacientes con meningitis por *Listeria*. Una tasa de fracaso más baja y menos secuelas neurológicas que la combinación de ampicilina más un aminoglucósido, aunque hay más datos necesarios antes de que se pueda recomendar esta combinación. Terapia oral con trimetoprim-sulfametoxazol se ha utilizado en algunos pacientes con *Listeria* meningitis y puede ser considerado en aquellos que demuestran una respuesta clínica rápida a la terapia intravenosa y en quien buena se espera la adherencia.

Streptococcus agalactiae

La terapia estándar para la meningitis neonatal causada por estreptococos del grupo B es la combinación de ampicilina más un aminoglucósido, que es también recomendado para pacientes adultos con meningitis causada por este organismo. Esta combinación se recomienda debido a documentada sinergia in vitro e informes que detallan la presencia de tolerantes a la penicilina presiones. Los agentes alternativos son las cefalosporinas de tercera generación; la vancomicina se reserva para pacientes alérgicos a la penicilina.

Duración de la terapia

La duración del tratamiento de la meningitis bacteriana se ha basado más en la tradición que en la evidencia científica. La duración de la terapia antimicrobiana en pacientes con meningitis bacteriana ha sido de 10 a 14 días para casos de meningitis no meningocócica. Varios estudios comparando 7 con 10 días de tratamiento en lactantes y niños con *H. influenzae* tipo b meningitis, sin embargo, han documentado que 7 días de la terapia es segura y efectiva, aunque la terapia debe ser individualizada y algunos pacientes pueden requerir cursos más largos. Meningitis meningocócica se puede tratar durante 7 días con penicilina intravenosa, y algunos autores también han sugerido que 4 días de terapia son adecuados; este estudio requiere confirmación porque solo se estudiaron 50 pacientes y ningún

control grupo fue incluido. Una sola dosis, o incluso dos o tres dosis, de penicilina o cloranfenicol de acción prolongada se ha utilizado con éxito en países en desarrollo para tratar la meningitis meningocócica, aunque esto la terapia no se considera estándar. En un ensayo aleatorizado de 4 versus 7 días de terapia con ceftriaxona en niños con meningitis bacteriana que tuvo una recuperación inicial rápida, no se observaron diferencias significativas en el resultado observado en los dos grupos al finalizar la terapia o en un seguimiento de 1 a 3 meses después del alta. En otro ensayo, el resultado clínico de los pacientes tratados durante 7 días con ceftriaxona fue similar a 10 días terapia para la meningitis bacteriana aguda en niños en países en desarrollo y se asoció con una menor incidencia de infección nosocomial y alta hospitalaria más temprana. En un ensayo aleatorio doble ciego de 5 a 10 días de terapia con ceftriaxona para meningitis bacteriana en niños más allá del período neonatal, se determinó que la ceftriaxona podría suspenderse en aquellos pacientes que estaban estables después de 5 días de tratamiento, aunque las incertidumbres en torno a los datos específicos del organismo (especialmente para *S. pneumoniae*) y la necesidad de juicio clínico en el día 5 debe llevar a la precaución en la reducción de la duración del tratamiento.

En condiciones generales, no está indicada la terapéutica antimicrobiana intraventricular, ya que algunos antimicrobianos como las cefalosporinas de tercera generación alcanzan concentraciones intraventriculares apropiadas, y no se ha conseguido demostrar que el tratamiento local mejore la supervivencia o reduzca las secuelas neurológicas. La ampicilina se considera el tratamiento de primera elección en los casos de meningitis por estreptococo grupo B (EGB) y *L. monocytogenes*. Se ha documentado sinergismo in vitro con la administración de ampicilina más un aminoglucósido. La duración del tratamiento es, en promedio, 14 días para EGB y 21 para *L. monocytogenes*. La ampicilina más una cefalosporina de tercera generación está indicada como tratamiento inicial en niños hasta los dos meses de edad, debido a que en el periodo gris los microorganismos causantes de meningitis neonatal pueden ser tanto los del periodo neonatal, como los agentes etiológicos de edades mayores. (2)

COMPLICACIONES

PRINCIPALES COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

Edema cerebral: edema cerebral puede ser causada por vasogénico, citotóxicos, o mecanismos intersticiales. El efecto neto de estos procesos es un aumento en el volumen total de líquido del cerebro, lo que lleva a un aumento de la presión intracraneal (PIC).

El edema cerebral vasogénico: suele ser el resultado de una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica, especialmente en el endotelio del plexo coroideo y el endotelio de la microvasculatura cerebral. Los factores citotóxicos liberados por los neutrófilos, la microglía y los astrocitos pueden producir directamente edema cerebral.

El edema cerebral y la PIC elevada se manifiestan inicialmente con cefalea, confusión, irritabilidad, náuseas y vómitos. El edema de papila puede apreciarse en la exploración física. La hipertensión intracraneal más grave se caracteriza por un estado mental gravemente deprimido (coma); parálisis del par craneal, que afecta particularmente al nervio abducens (VI); y bradicardia con hipertensión (el reflejo de Cushing). En los casos más graves, esto puede progresar a una hernia de las amígdalas cerebelosas, lo que lleva a la muerte.

Se debe considerar la posibilidad de edema cerebral en todos los pacientes críticamente enfermos con meningitis, particularmente aquellos con estado mental severamente deprimido, examen pupilar asimétrico u otra parálisis de pares craneales.

La atención cuidadosa al manejo de líquidos es un aspecto importante del cuidado en niños con meningitis bacteriana, y evitar la administración excesiva de líquidos puede reducir el riesgo de edema cerebral.

Derrame subdural: subdural ocurren en 10 a 33 por ciento de los niños con meningitis bacteriana aguda. En un estudio multicéntrico de meningitis neumocócica, se observaron derrames subdurales en aproximadamente el 20 por ciento de los pacientes. Las manifestaciones clínicas de los derrames subdurales a menudo son sutiles o están ausentes. En los niños muy pequeños, las fontanelas abultadas pueden ser un signo de esta complicación, mientras que, en los niños mayores, los derrames subdurales rara vez pueden producir un aumento de la presión intracraneal y un desplazamiento de las estructuras intracraneales.

Convulsiones: ocurren en el 20 al 30 por ciento de los niños con meningitis bacteriana aguda. La patogenia de las convulsiones en la meningitis no se comprende bien. Aunque la fiebre puede ser un cofactor en niños muy pequeños, la inflamación cerebrovascular o los cambios neuroquímicos secundarios son probablemente la causa de la mayoría de las convulsiones. En un estudio, por ejemplo, la aparición de convulsiones se correlacionó con recuentos bacterianos superiores a 10⁷ UFC / ml en la muestra de LCR antes del tratamiento.

Las convulsiones que ocurren al principio de la evolución de la meningitis bacteriana y que se controlan fácilmente rara vez se asocian con secuelas neurológicas permanentes. Por el contrario, las convulsiones que son prolongadas, difíciles de controlar o que comienzan más de 72 horas después de la hospitalización tienen más probabilidades de asociarse con secuelas neurológicas, lo que sugiere que puede haber ocurrido una complicación cerebrovascular. Los déficits neurológicos persistentes son el principal predictor independiente de convulsiones afebriles tardías en niños.

Pérdida de la audición: La pérdida de audición después de la meningitis bacteriana puede ser transitorio o permanente. La hipoacusia transitoria puede ser secundaria a una alteración de la conducción en muchos pacientes afectados

La pérdida auditiva neurosensorial permanente ocurre en el 5 al 10 por ciento de los niños con meningitis bacteriana en general y hasta en el 30 por ciento de los que tienen meningitis neumocócica. En la cohorte más grande desde la década de 1980,

la pérdida de audición se desarrolló en el 7 por ciento de los casos, una cuarta parte de los cuales se detectó después de que terminó el período de seguimiento de rutina. Todos los niños con pérdida auditiva tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo en el momento de la presentación:

- Síntomas durante ≥ 2 días antes del ingreso
- Ausencia de petequias.
- Concentración de glucosa en LCR $\leq 10,8$ mg / dL (0,6 mmol / L)
- Infección por *S. pneumoniae*
- Ataxia

La pérdida de audición es de dos a tres veces más común en niños con meningitis neumocócica que con otras formas de meningitis bacteriana. En un estudio multicéntrico de 161 niños con meningitis neumocócica tratados en los Estados Unidos desde 2007 hasta 2013 (tres años antes y después de la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente), el 31 por ciento desarrolló pérdida auditiva. La ataxia se asocia comúnmente con la pérdida auditiva en los niños, ya que ambas están relacionadas con la laberintitis bacteriana.

Parálisis de los pares craneales: la parálisis de los pares craneales puede deberse a la compresión debida a la inflamación del cerebro o a la perineuritis debida a la reacción inflamatoria meníngea adyacente. El VI nervio es el par craneal más comúnmente afectado en la meningitis, probablemente porque su segmento intracraneal largo adyacente al tronco del encéfalo es muy vulnerable a la presión intracraneal elevada y la reacción inflamatoria que puede ocurrir con la meningitis. Los nervios craneales III, IV y VII también pueden verse afectados. Los déficits de los pares craneales relacionados con la meningitis suelen ser transitorios.

La meningitis bacteriana puede inducir aracnoiditis alrededor del nervio óptico, lo que puede provocar una pérdida visual transitoria o permanente. La atrofia óptica que produce ceguera total irreversible es una complicación rara de la meningitis grave.

Déficits motores: la hemiparesia, cuadriparesia y otros déficits motores pueden complicar la meningitis bacteriana. La mayoría de los déficits motores mejoran o se resuelven con un tratamiento exitoso de la meningitis, pero puede ocurrir una discapacidad a largo plazo.

Complicaciones cerebrovasculares: trombosis, vasculitis, hemorragia o infarto cerebral agudo y formación de aneurismas de los vasos cerebrales son complicaciones potenciales de la meningitis bacteriana. Estos diversos procesos pueden manifestarse de manera similar como una anomalía focal, como hemiparesia o convulsiones focales.

Discapacidades intelectuales y del comportamiento: los supervivientes de la meningitis infantil tienen un mayor riesgo de sufrir retrasos en el desarrollo, dificultades de aprendizaje y problemas de comportamiento. Esto es cierto incluso para aquellos que no tienen complicaciones neurológicas agudas durante la enfermedad aguda. Los cuidadores y maestros de escuela deben ser conscientes de las posibles deficiencias del lenguaje y los problemas para comprender el material basado en el lenguaje. La identificación e intervención tempranas pueden ayudar a minimizar el impacto a largo plazo de estos problemas.

La discapacidad intelectual: La discapacidad intelectual es una complicación bien reconocida de la meningitis bacteriana en los niños y puede variar de leve a grave. Sin embargo, pocos estudios han utilizado controles apropiados y un seguimiento suficiente para evaluar el riesgo. En un metaanálisis de 19 estudios prospectivos de meningitis bacteriana en niños de países desarrollados, la discapacidad intelectual (definida por el cociente de inteligencia [CI] ≤ 70) ocurrió en el 4 por ciento de los supervivientes.

En un informe de una cohorte de 130 niños que fueron evaluados 7 y 12 años después de la meningitis, después del ajuste de las variables sociodemográficas, las puntuaciones en las medidas de inteligencia, aprendizaje y habilidades neuropsicológicas estuvieron consistentemente por debajo de las de los controles pareados por edad y grado, incluso aunque los supervivientes de meningitis

alcanzaron puntuaciones dentro del rango normal. El inicio de la meningitis antes de los 12 meses de edad se asoció con una disminución del rendimiento en las pruebas que requieren habilidades ejecutivas y de lenguaje. La aparición de complicaciones neurológicas agudas y la duración de los síntomas antes del diagnóstico no fueron predictores del resultado a los 12 años.

En un estudio de casos y controles de una cohorte británica de 461 adolescentes que tenían meningitis bacteriana en la infancia y 289 controles emparejados (reclutados cuando los casos tenían cinco años), el 8 por ciento de los casos asistieron a escuelas especiales (en comparación con ninguno de los controles); esta tasa es más de cuatro veces la media nacional. Una cuarta parte de los casos no pasó ningún examen de Certificado General de Educación Secundaria en comparación con el 7 por ciento de los controles.

En una cohorte danesa basada en la población, a la edad de 35 años, los supervivientes de meningitis infantil tenían menos probabilidades de haber completado la escuela secundaria, obtener educación superior o alcanzar la autosuficiencia económica que la cohorte de comparación.

Problemas de conducta: los sobrevivientes de meningitis bacteriana infantil pueden tener mayores problemas de conducta con el tiempo (p. Ej., Quejas somáticas, problemas del estado de ánimo, problemas sociales, problemas de pensamiento, problemas de atención y conducta delictiva). No está claro si la frecuencia de los problemas de conducta varía según el patógeno; una revisión retrospectiva encontró que la prevalencia de problemas de conducta entre los supervivientes de meningitis no causada por H. influenzae tipo b era similar a la de la población general. (12)

APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS.

El estudio tiene como finalidad extender los conocimientos sobre él y los agentes etiológicos aislados con mayor frecuencia en las punciones lumbares de niños con infecciones del sistema nervioso central en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom. Esto es de gran utilidad para los avances en el área de la especialidad de infectología y el Ministerio de Salud para el manejo terapéutico oportuno de estos pacientes.

DISEÑO Y MÉTODO.

TIPO DE INVESTIGACIÓN

Retrospectivo: Se consideran retrospectivos aquellos cuyo diseño es posterior a los hechos estudiados y los datos se obtiene de archivos o de lo que los sujetos o los profesionales refieren. El estudio se inicia después de que se haya producido el efecto y la exposición.

Descriptivo: consisten en medir la presencia, características o distribución de un fenómeno en una población en un momento de corte en el tiempo.

Cuantitativo: La investigación cuantitativa se usa para comprender frecuencias, patrones, promedios y correlaciones, entender relaciones de causa y efecto, hacer generalizaciones y probar o confirmar teorías, hipótesis o suposiciones mediante un análisis estadístico.

Transversal: se define como un tipo de investigación observacional que analiza datos de variables recopiladas en un periodo de tiempo sobre una población muestra o subconjunto predefinido.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Niños de 0 a 12 años de edad, que cumplieron con el cuadro clínico además de los parámetros positivos bacteriológicos para el diagnóstico de meningitis bacteriana, que fueron ingresados y tratados en el Hospital Nacional De Niños Benjamín Bloom durante el periodo comprendido de 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre 2021.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión.

1. Pacientes ingresados en la fecha de estudio con sospecha clínica de meningitis.
2. Paciente ingresado con sospecha de meningitis que tengan datos de resultados de pruebas de sepsis, punción lumbar y cultivo de líquido cefalorraquídeo.
3. Pacientes con edad de 0 a 12 años.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes con ventriculitis nosocomiales o meningitis
2. Pacientes con malformaciones del sistema nervioso.
3. Pacientes con derivaciones ventriculoperitoneales.
4. Pacientes con fistulas de líquido cefalorraquídeo
5. Expedientes incompletos

UNIVERSO: Todos los pacientes de 0 a 12 años de edad con diagnóstico clínico o sospecha de meningitis bacteriana en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo de 1 de enero de 2017 a 31 de diciembre de 2021 los cuales comprenden un total de 150 pacientes.

POBLACIÓN: Todos los pacientes de 0 a 12 años de edad que ingresaron en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo de 01 de enero de 2017 a 31 de diciembre de 2021 que consultaron con sintomatología sugestiva de meningitis (Fiebre, cefalea, rigidez de nuca, vómitos) que precisaron estudio de líquido cefalorraquídeo a través de una punción lumbar y cuyo diagnóstico al egreso fue meningitis bacteriana independientemente del agente etiológico, que egresaron de los servicios de hospitalización con los códigos asignados por el CIE10 G00(Meningitis bacteriana, no clasificada bajo otro concepto), G00.0 (Meningitis por Haemophilus), G00.1(Meningitis neumocócica), G00.2(Meningitis estreptocócica), G00.3 (Meningitis estafilocócica), G00.8 (Otras meningitis bacterianas),G00.9 (Meningitis bacteriana, no especificada) G01 (Meningitis en enfermedades bacterianas clasificadas bajo otro concepto). En total 119 pacientes.

MUESTRA: se utilizó una fórmula para poblaciones finitas y así obtener una muestra cuyo tamaño garantice la representatividad del resto de la población en estudio.

Tipo de muestreo.

Se utilizó el muestreo no probabilístico en el que se seleccionan a los sujetos siguiendo determinados criterios.

Cálculo de la muestra.

Se utilizó una muestra cuyo tamaño garantiza la representatividad del resto de la población en estudio.

la fórmula dada por Ramírez en 1999 para encontrar la muestra en poblaciones finitas.

$$n = \frac{Z^2 \times p \times q \times N}{e^2 \times (N - 1) + Z^2 \times p \times q}$$

N: representa la población finita para este caso la población es de 150 pacientes

e: es el error de muestreo que puede oscilar entre el 5 a 10% donde se tomará para el caso mínimo 5%.

p y q: representan los porcentajes de ocurrencia de un suceso, donde su suma es 100%. Cuando no se tiene un estudio piloto previo se consideran 50% y 50%, p y q respectivamente.

Z: valor teórico que varía de acuerdo al nivel de confianza escogido. Para un nivel de confianza del 99% el Z crítico es 9, si el nivel de confianza es del 95% el Z crítico es 4.

Aplicando la fórmula y sustituyendo valores:

$$n = \frac{(1.96^2) \times 0.50 \times 0.50 \times 119}{0.05^2 \times (119 - 1) + 1.96^2 \times 0.50 \times 0.50}$$

N (MUESTRA) = 91 pacientes

Procedencia de los sujetos.

Pacientes que tuvieron diagnóstico de meningitis bacteriana además estudio en líquido cefalorraquídeo de inicio para diagnóstico y de seguimiento para evolución y pronóstico.

METODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se asistió a el área de archivo, con el consentimiento previo, una vez por semana para solicitar el préstamo de expedientes clínicos de los cuales se obtuvo la información necesaria para el estudio para lo cual se utilizó un cuestionario para extraer información de datos que se obtuvieron a través de la revisión de cada expediente de los niños a los cuales ingresaron por presentar sospecha clínica de meningitis bacteriana, además se utilizó para obtener información sobre antecedentes de nexos epidemiológicos, condiciones medioambientales, antecedentes de vacunación, enfermedades previas resultados de exámenes de laboratorio, pruebas indirectas de sepsis, citoquímicos y cultivos y también el tratamiento brindado.

Descripción y definición de la intervención.

Se realizó revisión de cuadros clínicos y de resultados de punciones lumbares de inicio y seguimiento a los niños de 0 a 12 años con diagnóstico de meningitis bacteriana ingresados en los servicios del HNNBB.

La punción lumbar es un examen con el que se puede analizar una muestra de líquido cefalorraquídeo a través de una muestra tomada de los espacios intervertebrales lumbares, para identificar microorganismos que pueden ser causantes de la infección de sistema nervioso central de origen bacteriano.

Instrumento de obtención de información

El instrumento que se utilizó fue un cuestionario que consta de tres partes, en primer lugar, una sección que incluye datos generales del paciente como edad, sexo, número de expediente clínico datos demográficos como municipio de procedencia, nexos epidemiológicos, antecedentes de vacunación y enfermedades previas. Una segunda sección que incluye manifestaciones clínicas, hallazgos en el citoquímico de LCR y resultados de exámenes de laboratorio complementarios y un tercer apartado que recopila información acerca de los resultados de cultivos de LCR con su respectiva sensibilidad y el tratamiento brindado; además del diagnóstico de ingreso y egreso del paciente. Se aplicó de forma individual a cada uno de los expedientes clínicos seleccionados para la recolección de información.

Se utilizó el instrumento de tal forma que se recopiló la información de una manera eficiente y eficaz para la adecuada obtención de datos útiles y precisos que fueron de provecho para una correcta interpretación de los resultados. El formulario para la recolección de datos se elaboró en Google Forms el cual se encuentra en el apartado de anexos con el link de acceso.

ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE LOS DATOS

Una vez aplicado el instrumento de obtención de datos se procedió con el procesamiento de la información; los resultados fueron obtenidos en base al cuestionario con información extraída de expedientes clínicos los cuales se procesaron y fueron analizados. El procedimiento utilizado para el procesamiento fue la realización de una matriz en base a los datos recopilados, la cual sirvió para medir una frecuencia, razón y porcentaje de las respuestas, a partir de la cual se elaboraron tablas de representación y clasificación de la información obtenida.

Después de completar el procesamiento de la información obtenida a través del cuestionario; gráficas obtenidas a partir de tablas de frecuencias, razón y porcentajes representando los resultados de una forma ordenada y así poder exponer los datos de forma más metódica y clara, con el fin de presentar la

información de una forma detallada para un adecuado análisis e interpretación de los resultados.

Técnicas para el procesamiento de datos

La presentación de los datos obtenidos; se utilizó el Software de Microsoft Office Excel y Microsoft Office Word, Microsoft Office Power Point para la representación de gráficas y tablas de datos estadísticos.

El Software de Microsoft Office Word, para la presentación del informe escrito.

La plataforma de Microsoft Office PowerPoint, para la exposición visual de todos los datos obtenidos a través de sus respectivas tablas y graficas de pastel, lineal y de barras.

LIMITACIONES Y POSIBLES SEGOS.

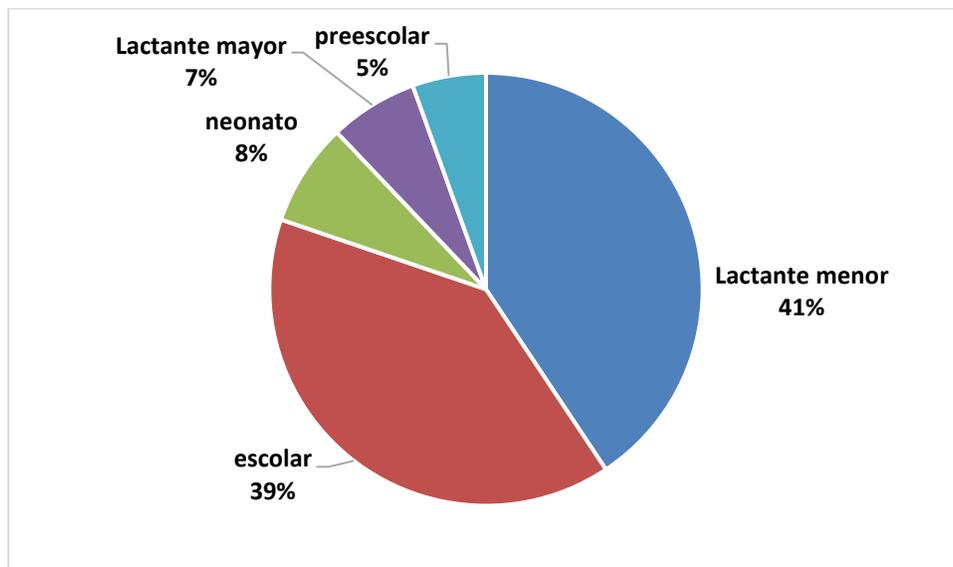
El estudio que se realizó es de tipo retrospectivo, toda la información a utilizar fue extraída de los expedientes clínicos de los pacientes del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom. Durante el proceso de investigación se pudieron identificar las siguientes limitaciones:

- Expedientes clínicos de pacientes con información clínica no disponible o incompleta, ausencia de datos de utilidad para la recolección de la información, que evitó ser incluidos dentro del estudio.
- Limitantes del investigador, como datos informáticos incompletos, limitada disponibilidad de expedientes clínicos para su revisión y recolección de información clave.

Presentación de los resultados

Objetivo específico 1. Representar el perfil social y demográfico de pacientes con meningitis bacteriana.

GRAFICA 1. Edad de pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana.



N: 91

Fuente de información: Instrumento de recolección de información y revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados con diagnóstico de Meningitis bacteriana en HNNBB del año 2017 – 2021.

Comentario: En la población lactante menor se observa el mayor número de casos de Meningitis bacteriana, siendo la población menor de 1 año edad la de mayor frecuencia que corresponde al 41% del total de pacientes.

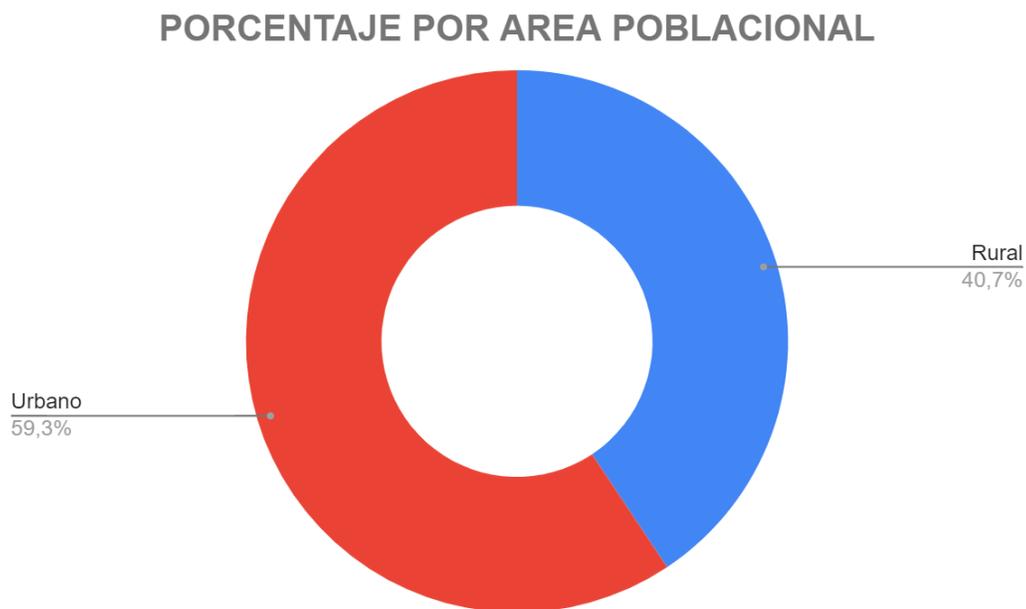
GRAFICA 2. Sexo de pacientes con diagnóstico de Meningitis bacteriana.



Fuente de información: Instrumento de recolección de información y revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados con diagnóstico de Meningitis bacteriana en HNNBB del año 2017 – 2021.

Comentario: Se evidencia predominio del sexo masculino con un total de 58 pacientes que corresponden a 63.7% de casos diagnosticados como Meningitis bacteriana lo que es equivalente a una razón femenino / masculino de 1:1.7.

GRAFICA 3. Área poblacional de origen de los pacientes con diagnóstico de Meningitis bacteriana.

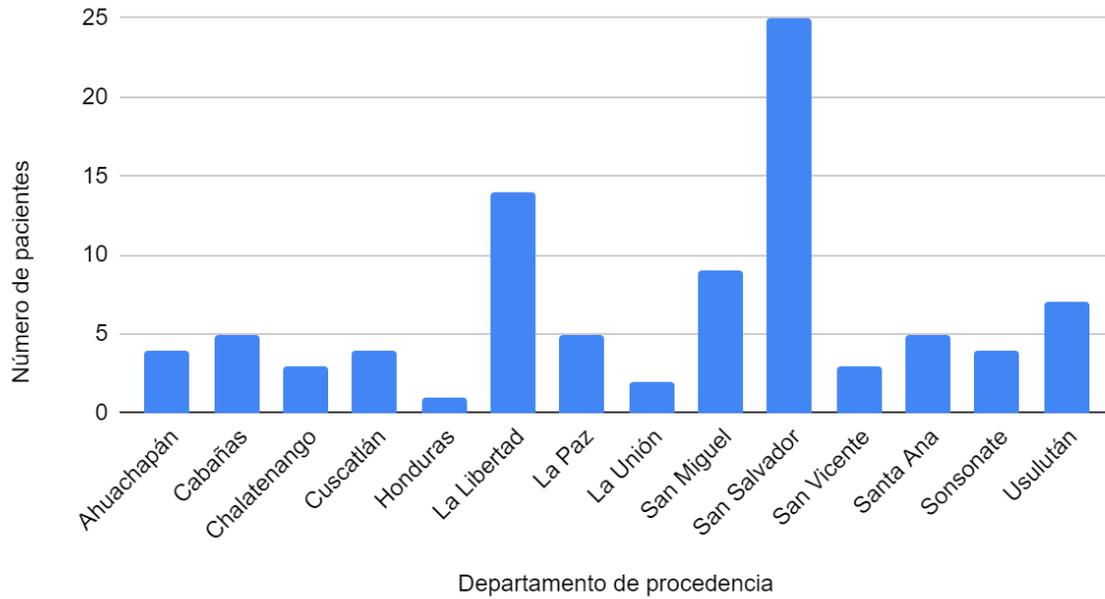


N: 91

Fuente de información: Instrumento de recolección de información y revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados con diagnóstico de Meningitis bacteriana en HNNBB del año 2017 – 2021.

Comentario: Se observa un alto porcentaje de pacientes procedentes de zonas urbanas del país, la razón de área geográfica de procedencia Rural/Urbano fue de 1:1.4

GRAFICA 4. Departamento de procedencia.



N: 91

Fuente de información: Instrumento de recolección de información y revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados con diagnóstico de Meningitis bacteriana en HNNBB del año 2017 – 2021.

Comentario: se identifica una amplia distribución de procedencia de pacientes, observándose el mayor número de casos provenientes de la zona central del país en los departamentos correspondientes a San Salvador y La Libertad y el de menor procedencia La Unión y 1 paciente procedente de Honduras.

GRAFICA 5. Esquema de vacunación completo contra Meningitis (Haemophilus influenzae tipo B y Neumococo) para la edad.



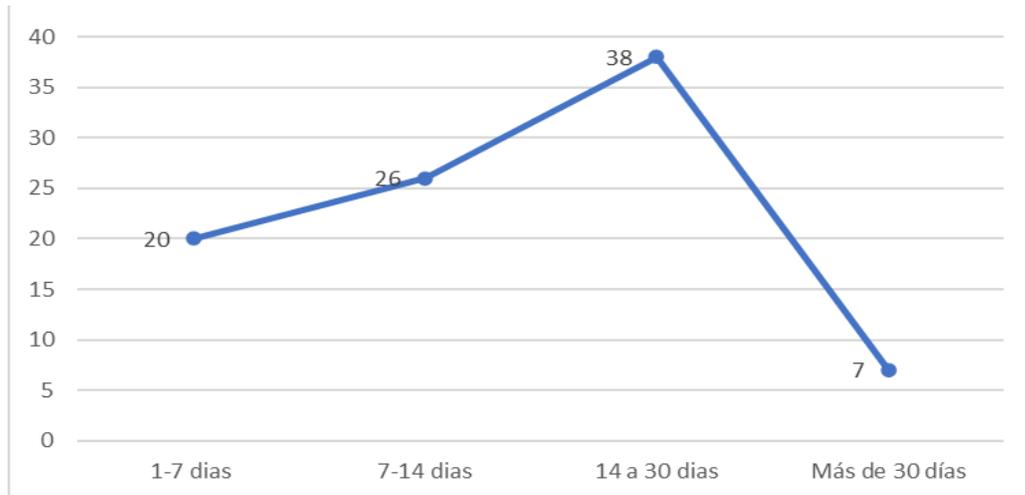
N: 84

Fuente de información: Instrumento de recolección de información y revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados con diagnóstico de Meningitis bacteriana en HNNBB del año 2017 – 2021.

Comentario: Durante la recolección de los datos no se identificaron pacientes con esquema de vacunación incompleto para la edad del paciente, por tanto, el 100% que corresponde a 84 pacientes, tuvo su esquema completo acorde al esquema de vacunación disponible en el ministerio de salud de El Salvador con cobertura para prevención de Meningitis bacteriana en la infancia.

Los 7 pacientes restantes corresponden a población dentro del periodo neonatal quienes recibieron las vacunas de Hepatitis B y BCG.

GRAFICA 6. Días de estancia hospitalaria.

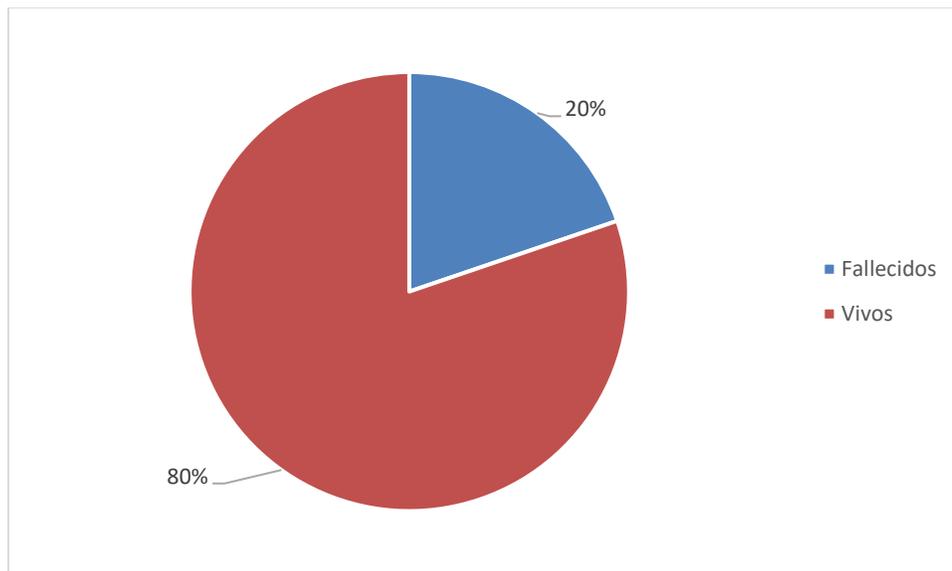


N: 91

Fuente de información: Instrumento de recolección de información y revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados con diagnóstico de Meningitis bacteriana en HNNBB del año 2017 – 2021.

Comentario: Se identificó porcentaje elevado del 41.7% de requirieron una estancia hospitalaria superior a los 14 días en su mayoría para cumplimiento de esquema antibiótico.

GRAFICA 7. Condición de Egreso.



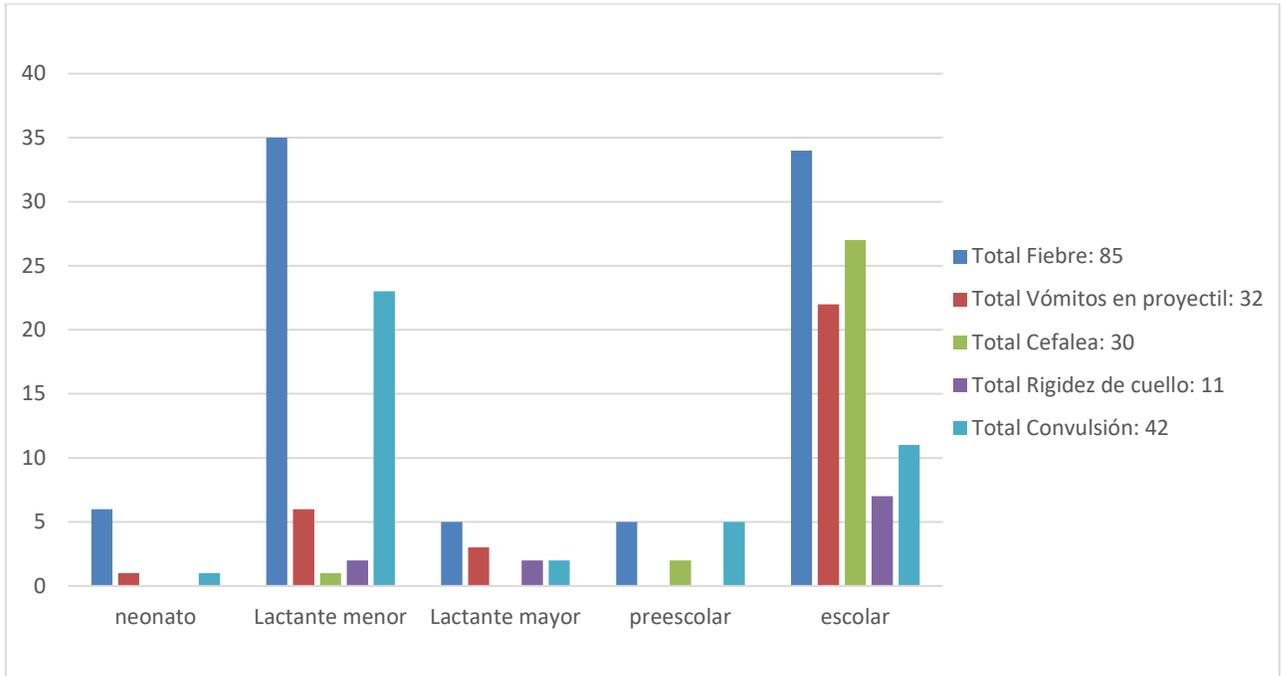
N: 91

Fuente de información: Instrumento de recolección de información y revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados con diagnóstico de Meningitis bacteriana en HNNBB del año 2017 – 2021.

Comentario: el número de pacientes egresados vivos fue de 73 en contraste con 18 pacientes egresados como fallecidos con lo cual se obtuvo una razón egresos vivos/fallecidos 4:1.

Objetivo específico 2. Describir las características clínicas más frecuentes por rango de edad de los pacientes con meningitis bacteriana.

GRAFICA 8. Presentación clínica.

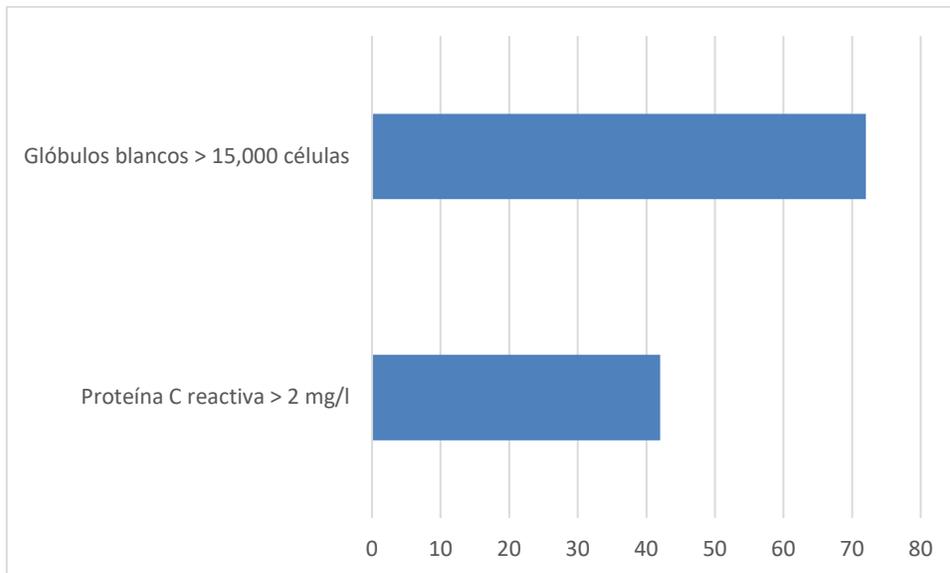


N: 91

Fuente de información: Instrumento de recolección de información y revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados con diagnóstico de Meningitis bacteriana en HNNBB del año 2017 – 2021.

Comentario: De la población evaluada se logró evidenciar la fiebre como signo clínico predominante el cual estuvo presente en todos los grupos de edad, de los 85 pacientes que tuvieron fiebre, 35 fueron lactantes menores que corresponde al 41.1%.

Grafica 9. Biomarcadores de infección.

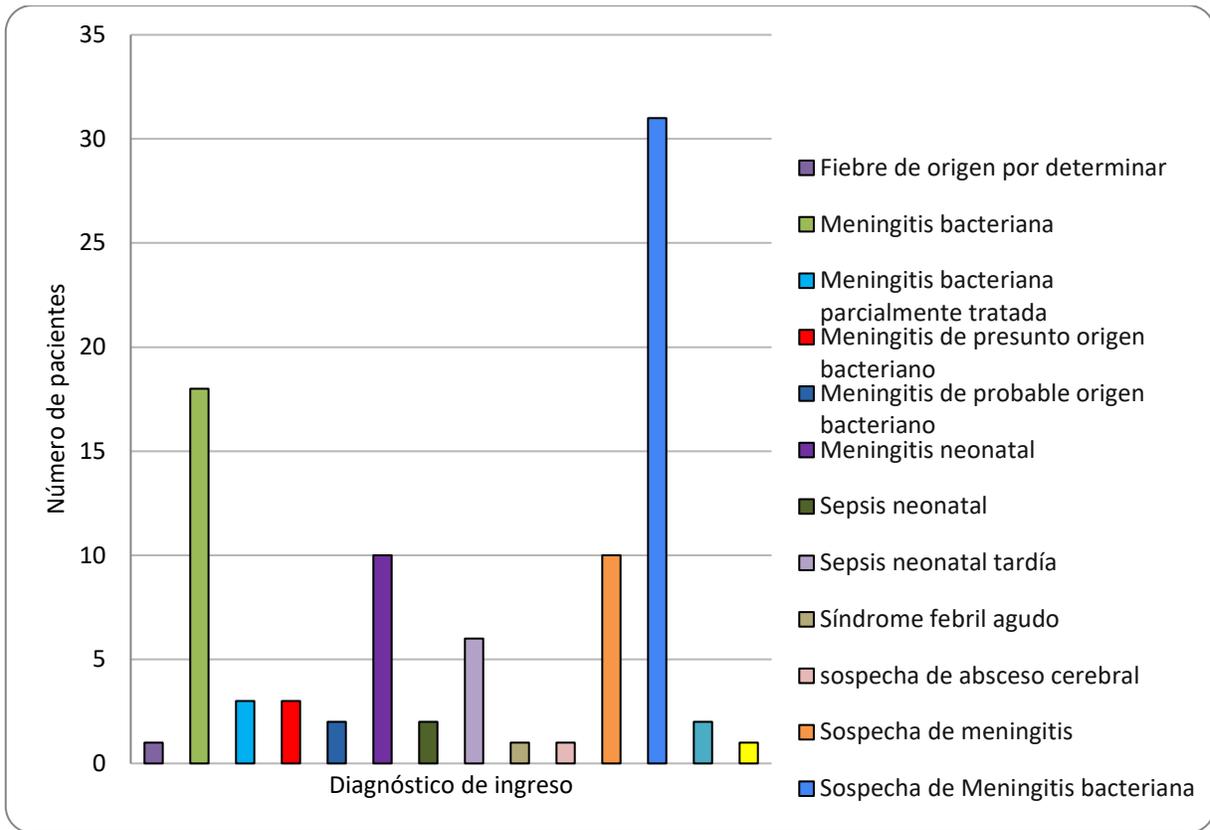


N: 91

Fuente de información: Instrumento de recolección de información y revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados con diagnóstico de Meningitis bacteriana en HNNBB del año 2017 – 2021.

Comentario: Se logró evidenciar leucocitosis en un 79.1% de los casos estudiados, la mayoría de los pacientes presentaron un aumento del conteo total de leucocitos en estrecha relación con la positividad del citoquímico del LCR.

GRAFICA 10. Diagnósticos más frecuentes de Ingreso.

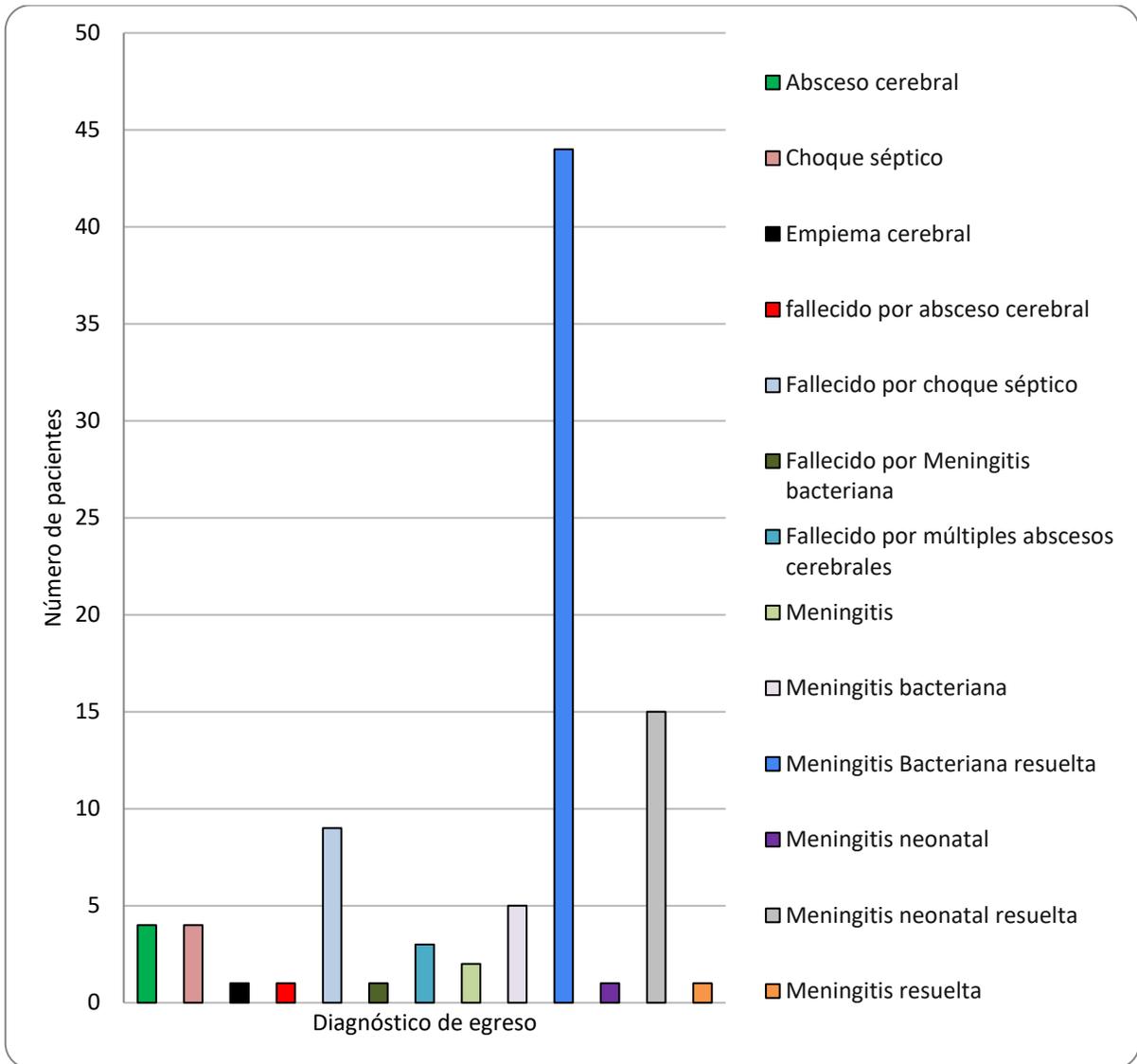


N: 91

Fuente de información: Instrumento de recolección de información y revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados con diagnóstico de Meningitis bacteriana en HNNBB del año 2017 – 2021.

Comentario: Durante la recolección de datos se observó que el diagnostico más frecuente con el que se dio ingreso a los pacientes fue sospecha de Meningitis bacteriana el cual representa 34% de diagnósticos de ingreso.

GRAFICA 11. Diagnósticos más frecuentes de Egreso.



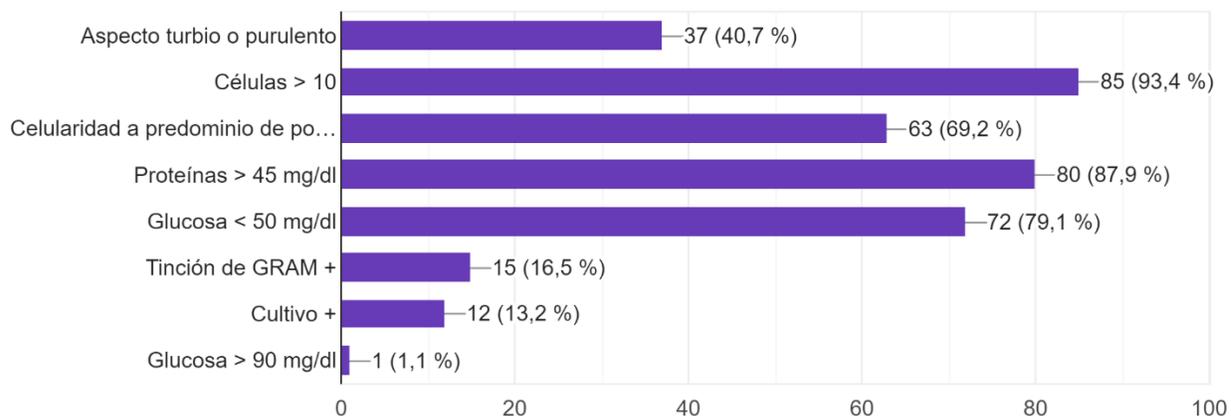
N: 91

Fuente de información: Instrumento de recolección de información y revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados con diagnóstico de Meningitis bacteriana en HNNBB del año 2017 –

Comentario: Durante la recolección de datos se observó que el diagnóstico más frecuente con el que se dio egreso a los pacientes fue sospecha de Meningitis bacteriana resuelta con o sin datos de aislamiento bacteriano en LCR el cual representa el 48.3% de egresos tomando en consideración el alto número de egresados como fallecidos por choque séptico secundario a meningitis bacteriana que corresponde a 9.9% de total de egresos.

Objetivo específico 3. Determinar los hallazgos citoquímicos y etiológicos en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con meningitis bacteriana.

GRAFICA 12. Hallazgos de Líquido cefalorraquídeo.

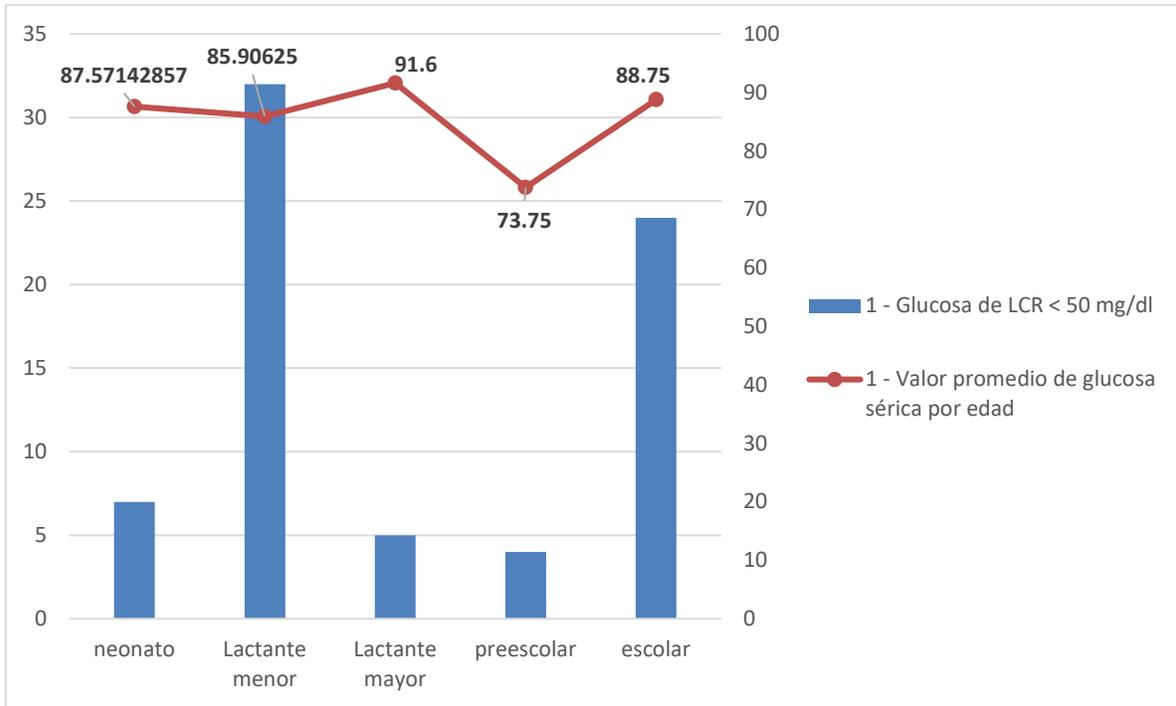


N: 91

Fuente de información: Instrumento de recolección de información y revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados con diagnóstico de Meningitis bacteriana en HNNBB del año 2017 – 2021.

Comentario: Durante la recolección de datos en reportes de citoquímicos de LCR, se identificó el conteo mayor de 10 células como hallazgo predominante en 85 pacientes que corresponde a el 93.4% de los hallazgos en los resultados.

GRAFICA 13. Valoración de glucosa de LCR/Sérica

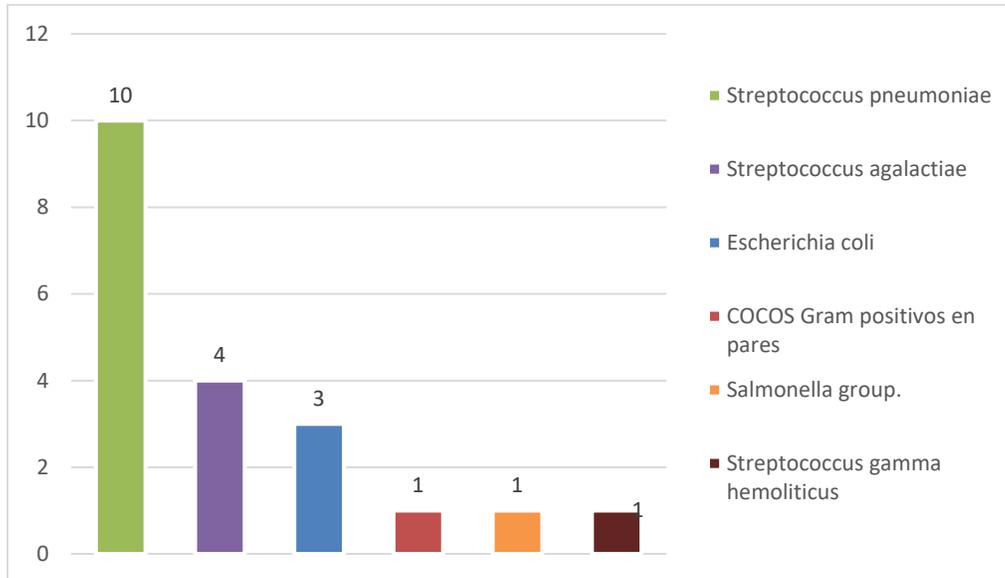


N: 91

Fuente de información: Instrumento de recolección de información y revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados con diagnóstico de Meningitis bacteriana en HNNBB del año 2017 – 2021.

Comentario: Durante la recolección de datos de laboratorio se identificaron valores variables de glucosa sérica por edad, se obtuvo que la hipoglucorraquia fue un hallazgo predominante en la población correspondiente a lactantes menores con una relación glucosa LCR/sérica esperada de 68.7 mg/dl lo cual contrasta la mayoría de niveles bajos de glucosa en LCR en esta población seguido de los escolares.

GRAFICA 14. Microorganismos aislados en LCR.



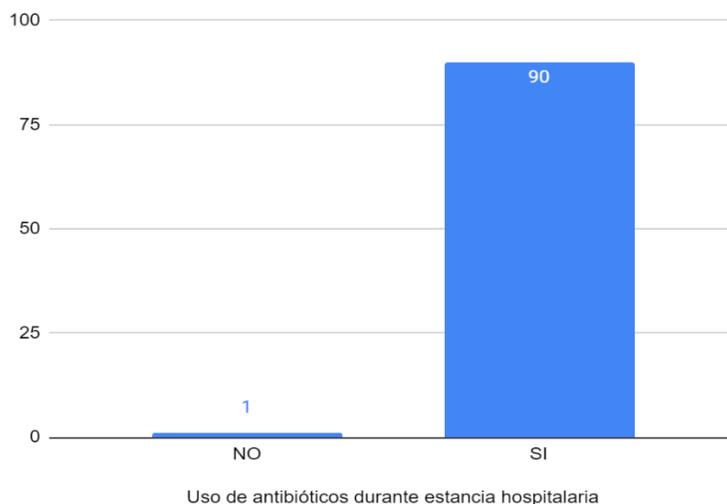
N: 20

Fuente de información: Instrumento de recolección de información y revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados con diagnóstico de Meningitis bacteriana en HNNBB del año 2017 – 2021.

Comentario: Durante la búsqueda de resultados de aislamiento de microorganismos en LCR se obtuvieron 20 cultivos positivos de los cuales el microorganismo mayormente aislado fue el Streptococcus pneumoniae que corresponde al 50% de aislamientos.

Objetivo específico 4. Mencionar el tratamiento empírico y específico según aislamiento y sensibilidad de los pacientes con meningitis bacteriana.

GRAFICA 15. Uso de tratamiento antibiótico durante estancia hospitalaria.

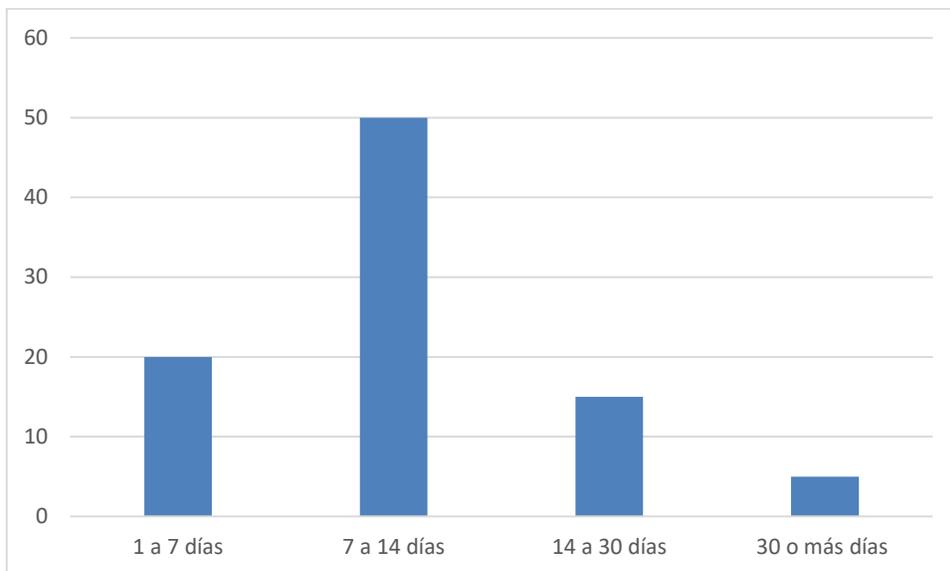


N: 91

Fuente de información: Instrumento de recolección de información y revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados con diagnóstico de Meningitis bacteriana en HNNBB del año 2017 – 2021.

Comentario: Durante la revisión de expedientes se concluyó prácticamente el 100% de los pacientes inició tratamiento antibiótico en su ingreso a hospitalización con excepción de 1 paciente quien falleció previo el inicio de antibioticoterapia.

GRAFICA 16. Días de tratamiento antibiótico.

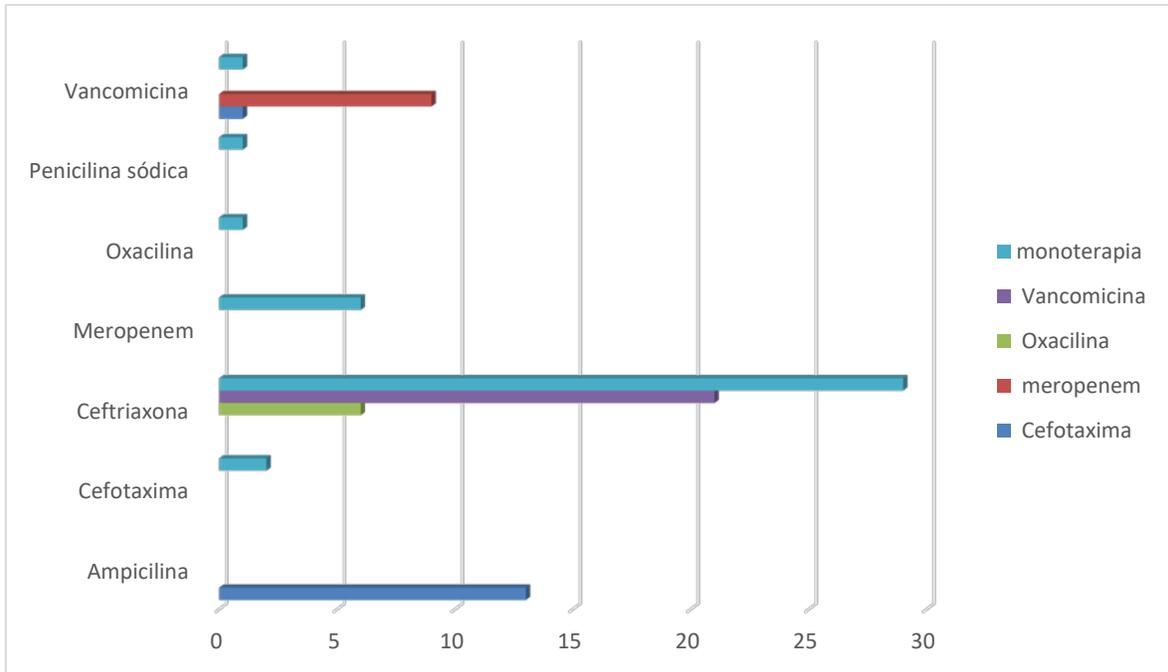


N: 90

Fuente de información: Instrumento de recolección de información y revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados con diagnóstico de Meningitis bacteriana en HNNBB del año 2017 – 2021.

Comentario: Durante la revisión de esquemas antibióticos utilizados se observó que la mayoría de pacientes cumplió esquemas de antibiótico durante 7 a 14 días y el promedio de días de cumplimiento de antibioticoterapia fue de 12 días.

GRAFICA 17. Esquema de inicio de antibióticos utilizado de forma empírica.

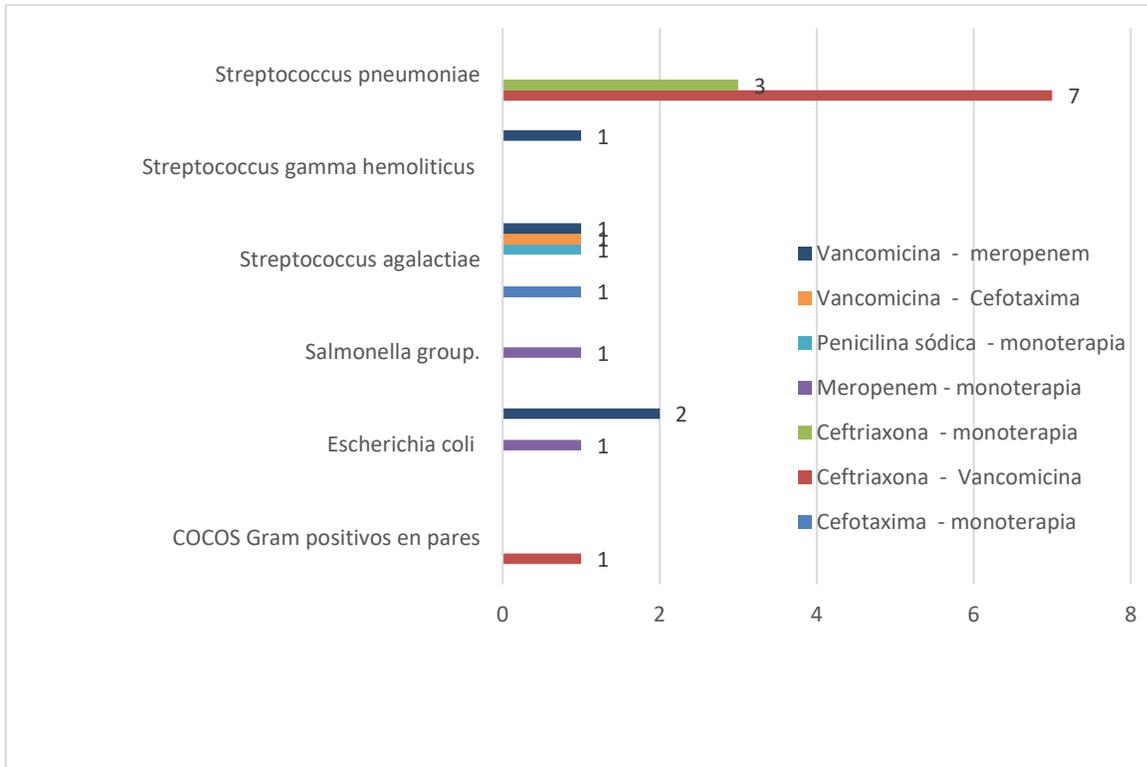


N: 90

Fuente de información: Instrumento de recolección de información y revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados con diagnóstico de Meningitis bacteriana en HNNBB del año 2017 – 2021.

Comentario: Durante la revisión de esquemas antibióticos utilizados inicialmente se observó que la monoterapia con ceftriaxona fue el esquema más usado con un 32.2% independientemente de datos de aislamiento bacteriano y sensibilidad. Algunos esquemas de antibiótico se iniciaron por las características clínicas individuales y criterio de médico tratante.

GRAFICA 18. Esquema de antibióticos utilizados según aislamiento y sensibilidad.



N: 20

Fuente de información: Instrumento de recolección de información y revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados con diagnóstico de Meningitis bacteriana en HNNBB del año 2017 – 2021.

Comentario: De los 20 aislamientos obtenidos y datos de sensibilidad se demostró que el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Streptococcus pneumoniae* sensible a Ceftriaxona, tratado con monoterapia con ceftriaxona en el 30% de los casos y en combinación con Vancomicina en el 70% de los casos por lo que la terapia empírica fue orientada adecuadamente hasta la obtención de cultivos de LCR.

DISCUSIÓN

- La Meningitis bacteriana es una patología de inicio agudo y potencialmente mortal si su identificación y abordaje no se realizan de manera oportuna. Del total de ingresos por Meningitis bacteriana, el 63.7% corresponden al sexo masculino con mayor frecuencia a la población menor de 1 año de edad. En una revisión realizada en el año 2013 en el HNNBB por Flor Hernández MD se identificó un predominio similar del sexo masculino con 56% sobre el femenino con 44% del total de casos que para entonces fue de 56 pacientes.
 - La mortalidad total de la muestra fue del 20%, valor significativo de mortalidad en la población en estudio, en comparación del 25 a 40% de mortalidad en un estudio con 59 pacientes, realizado en el año 2018 por Roxana Vásquez MD. en el HNNBB.
- En todos los grupos etarios se encontró la fiebre como parte del cuadro clínico, siendo hallazgo más frecuente. En comparación con un estudio realizado en El Salvador en el año 2021 por José Oliva Marín MD. se evidenció que también la fiebre fue el hallazgo clínico más frecuente.
- En el 22% de pacientes se reportó cultivos de LCR positivos, siendo el *Streptococcus pneumoniae* el más aislado. En el estudio de 59 pacientes realizado a nivel nacional en el año 2018 en el HNNBB por Roxana Vásquez MD, la bacteria más fue el *Streptococcus Gallolyticus* en 12%.
- La mayoría de los pacientes fueron manejados con monoterapia empírica con Ceftriaxona en un 31.9% y Ceftriaxona + Vancomicina en 22%.
 - En la mayoría de los citoquímicos de líquido cefalorraquídeo no se aisló agente bacteriano causal, sin embargo, del total de asilamientos, el *Streptococcus pneumoniae* sensible a Ceftriaxona se identificó como el agente bacteriano causal de Meningitis bacteriana siendo tratado en monoterapia con dicho antibiótico en 30% y en combinación con Vancomicina en el 70%.

CONCLUSIONES

1. El grupo etario más frecuentemente afectado fueron los lactantes menores y el sexo masculino.
2. A pesar de tener una excelente vacunación con cobertura para meningitis bacteriana en todos los grupos etarios, la mortalidad sigue siendo muy significativa.
3. La relación de glucosa LCR/sérico coincidían con el diagnóstico de sospecha de Meningitis bacteriana lo cual es un buen parámetro de evaluación para sospechar y tratar la enfermedad.
4. La fiebre fue el signo clínico más predominante y estuvo presente en todos los grupos etarios.
5. Se obtuvieron cultivos del líquido cefalorraquídeo positivos en un número reducido de pacientes, sin embargo, los microorganismos aislados fueron tratados empírica y específicamente de manera oportuna.

RECOMENDACIONES

1. A la población en general, asistir puntualmente a los controles infantiles e iniciar de forma oportuna el esquema de vacunación y consulta temprana cuando existan manifestaciones clínicas de enfermedades infecciosas.
2. Al primer nivel de atención, fomentar la promoción y educación continua acerca de las enfermedades inmunoprevenibles, para evitar el riesgo de formas graves y mortales de la enfermedad.
3. Al Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom:
 - Sistematizar de forma efectiva los registros de exámenes de laboratorio y gabinete.
 - Aprovechar las herramientas tecnológicas como el sistema integrado en salud para poder registrar cada uno de los procesos de atención que reciben los pacientes.
 - Mejorar los tiempos de respuesta bacteriológica para dar terapia antimicrobiana adecuada según sensibilidad.
 - Coordinar entre los diferentes actores del sistema integrado de salud para dar seguimiento a los pacientes egresados para mejorar su pronóstico, calidad de vida y reducir las secuelas.
 - Como hospital escuela, considerar como pilar fundamental la sospecha clínica de meningitis bacteriana ante la toma de decisiones tempranas y oportunas.
4. A las autoridades del Ministerio de Salud, continuar dando prioridad al programa ampliado de inmunizaciones en las políticas públicas de salud de los programas infantiles y grupos de riesgo.

5. A la Universidad de El Salvador como ente formador, seguir promoviendo la realización de estudios de investigación de este tipo de patologías de interés epidemiológico, además de conocer el comportamiento clínico en nuestra población pediátrica.

CONSIDERACIONES ETICAS.

1. En el presente trabajo se procedió a la revisión metódica de los expedientes clínicos de los pacientes que puedan ser incluidos en base a los criterios descritos con total confidencialidad. Durante la realización del estudio no se puso en riesgo la integridad de los participantes ya que no se tuvo contacto directo con el paciente ya que se utilizó el instrumento de recolección de datos y un código al momento de la tabulación e interpretación de los resultados.
2. Se cumplió con lo establecido por la Ley Especial de Protección Integral para la Niñez y la Adolescencia LEPINA.
3. Se tramitó el permiso para la revisión de expedientes clínicos en archivo del HNNBB.
4. Se tramitó el permiso para el acceso a reportes de cultivos del área de bacteriología del HNNBB.
5. Se obtuvo de los expedientes, datos clínicos relacionados con el tema de investigación, sintomatología, diagnóstico, exámenes y tratamiento de los pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana.
6. Este estudio está apegado a las normas bioéticas que se han establecido a nivel internacional para el estudio poblacional. Esta investigación se sometió a la aprobación del comité de ética en investigación clínica institucional.
7. No se obtuvieron datos personales información del paciente ni de los familiares. El uso de la información extraída de la base de datos fue de suma confidencialidad y de uso estricto con fines de investigación.
8. El instrumento para la recolección de datos fue aprobado por el comité de ética en investigación clínica previo al inicio de la recolección de la información.

9. Se hizo uso del consentimiento informado en el cual se especifica que solamente se extrajo información directa y específica de expedientes clínicos, ya que no se tuvo contacto directo con el paciente dicho consentimiento fue dirigido al director del hospital para hacer constar el aval de la realización del estudio.

10. La base de datos se usó con el único fin de realización del estudio, teniendo acceso únicamente dos veces por semana, resguardando los expedientes clínicos bajo única responsabilidad del investigador.

11. Los principios éticos aplicados en este estudio fueron reflejados en el resguardo de la integridad de los pacientes, evitando exponer cualquier dato que hiciera referencia a la identificación como persona individual.

BIBLIOGRAFÍA

1. F. Baquero Artigao RVLfDCM. Meningitis Bacteriana. In. La Paz, Madrid.
2. Saldaña NG. Infectología Clínica Pediátrica. Octava edición ed. Fraga JdL, editor. México D.F.: MCGRAW - HILL; 2011.
3. John Jairo Silvestre A ÁIBAU. Acta Neurologica Colombiana. [Online].; 2007 [cited 2006 Julio. Available from: <https://www.acnweb.org/>.
4. Tejada DFdMH. Validación de la escala predictiva para meningitis bacteriana. Tesis de posgrado. San Salvador: Universidad de El Salvador, CEIC-HNNBB; 2012.
5. Sheldon L.Kaplan M. UpToDate. [Online].; 2021 [cited 2020 noviembre 11. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-children-older-than-one-month-clinical-features-and-diagnosis?csi=43c9f651-685d-4151-a76c-53c5b1be5b99&source=contentShare>.
6. Rodrigo Hasbun MMF. UpToDate. [Online].; 2021 [cited 2020 enero 10. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-pathophysiology-of-bacterial-meningitis?csi=115ecb99-5d75-458b-b87b-e6240f5b41a5&source=contentShare>.
7. Brenda L. Tesini MUoRSoMaD. MANUAL MSD versión para profesionales. [Online].; 2020 [cited 2020 julio 11. Available from: <https://www.msmanuals.com/es/professional/pediatr%C3%ADa/infecciones-en-reci%C3%A9n-nacidos/meningitis-bacteriana-neonatal>.
8. Sheldon L.Kaplan M. UpToDate. [Online].; 2021 [cited 2020 noviembre 24. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-children-older-than-one-month-treatment-and-prognosis?csi=077e4712-e33e-4431-8865-0984be5f563e&source=contentShare>.
9. Megan M. Tschudy M. Manual Harriel Lane de Pediatría. 19th ed. Megan M. Tschudy M, editor. Barcelona : Elsevier; 2013.
10. Morales-Casado AJyMI. pubmed.gov. [Online].; 2016 [cited 2016 mayo 5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.
11. Emilia cercenadoa JSL. Interpretación del antibiograma: conceptos generales (I). Elsevier. 2012 Agosto; 7(4).

12. Sheldon L.Kaplan M. UpToDate. [Online].; 2021 [cited 2019 junio 24. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-children-neurologic-complications?csi=1c3ef39e-a211-4a16-9e52-a520dea3aca4&source=contentShare>.
13. Dr. Dylan Andrés Chang Fonseca DAJCZDYIGL. Diagnóstico y tratamiento de la meningitis. Revista médica Sinergia. 2020 Junio; 5(6).
14. Reguera RM. Interpretación del líquido cefalorraquídeo. Elsevier. 2014 febrero; 12(1).
15. Blamey DR. Meningitis bacteriana aguda. Elsevier. 2014 mayo ; 25(3).
16. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. [Online]. [cited 2021 julio 15. Available from: <https://www.cdc.gov/meningitis/bacterial-sp.html>.
17. John E. Bennett RDMJB. Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
18. Sheldon L Kaplan M. Bacterial meningitis in children older than one month: clinical features and diagnosis. 2022 april.

ANEXOS.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE EXPEDIENTE

“PERFIL CLINICO – EPIDEMIOLOGICO EN PACIENTES DE 0 A 12 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE NEUROINFECCIÓN, EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM, PERIODO 1 DE ENERO AL 31 DE DICIEMBRE 2022”.

N° de ficha: _____

Expediente: _____

Días de estancia hospitalaria: _____

Edad: _____

Sexo: _____

Área poblacional: _____

Esquema de vacunación completo: _____

Departamento de procedencia: _____

Cuadro Clínico al Ingreso:

- Fiebre _____
- Cefalea _____
- Convulsión _____
- Vómitos en proyectil _____
- Rigidez de cuello _____

Parámetros de laboratorio en LCR:

Aspecto turbio o purulento _____

Células > 10 _____

Celularidad a predominio polimorfonucleares _____

Proteínas > 45 mg/dl _____

Glucosa < 50 mg/dl ____

Tinción Gram (+) ____

Cultivo (+) ____

Parámetros de laboratorio séricos:

Glóbulos blancos > 15,000 cel _____

Glicemia sérica: ____mg/dl

Proteína C reactiva > 2mg/l _____

Microorganismo reportado en LCR _____

Sensibilidad del microorganismo aislado _____

Uso de antibióticos durante estancia hospitalaria ____

Esquema de antibióticos utilizado _____

Días de estancia hospitalaria ____

Diagnóstico de ingreso _____

Diagnóstico de egreso _____

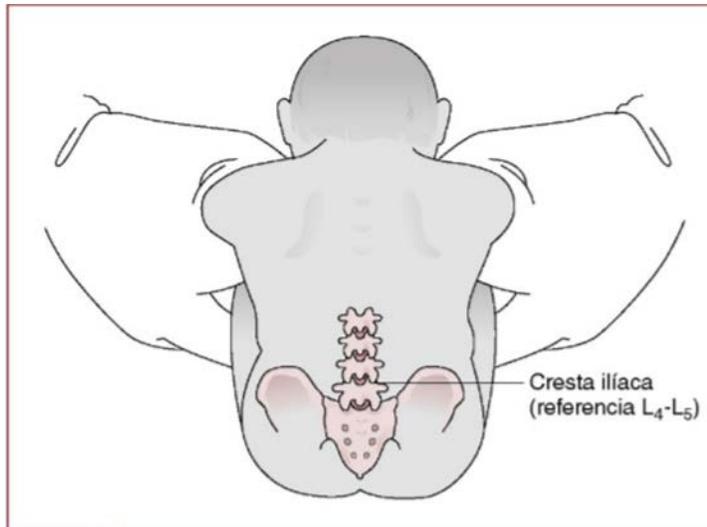


FIGURA 3-9

Zona de punción lumbar en posición sentada. (Tomado de Dieckmann R, Fiser D, Selbst S: *Pediatric emergency and critical care procedures*. St. Louis, Mosby, 1997.)

FIGURA 1. Editado por Alix Díaz. Megan M. Tschudy M. Manual Harriel Lane de Pediatría. 19th ed. Megan M. Tschudy M, editor. Barcelona: Elsevier; 2013. (9)

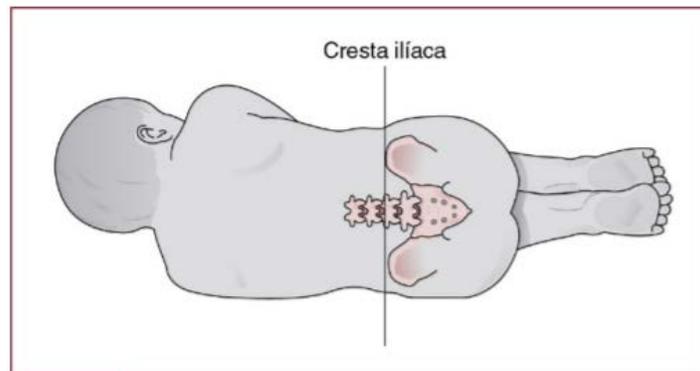


FIGURA 3-10

Zona de punción lumbar en posición lateral (tumbada). (Tomado de Dieckmann R, Fiser D, Selbst S: *Pediatric emergency and critical care procedures*. St. Louis, Mosby, 1997.)

FIGURA 2. Editado por Alix Díaz. Megan M. Tschudy M. Manual Harriel Lane de Pediatría. 19th ed. Megan M. Tschudy M, editor. Barcelona : Elsevier; 2013. (9)

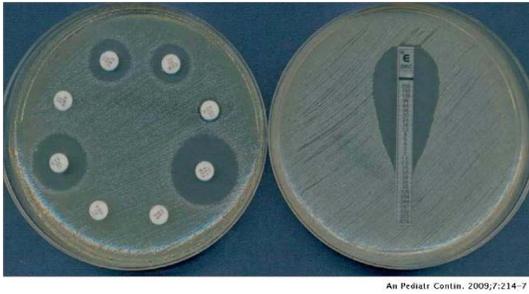


FIGURA 3. Editado por: Alix Díaz. Emilia cercenadoa JSL. Interpretación del antibiograma: conceptos generales (I). Elsevier. 2012 agosto; 7(4).



FIGURA 4. Editado por: Alix Díaz. Emilia cercenadoa JSL. Interpretación del antibiograma: conceptos generales (I). Elsevier. 2012 agosto; 7(4)

Tabla 1. Alteraciones en el líquido cefalorraquídeo

| Parámetro | Normal | Meningitis bacteriana |
|-----------------|------------------------------|---|
| Presión | 70 a 200 cm H ₂ O | Aumentada |
| Aspecto | agua de roca | Turbio o purulento |
| Células | 0 a 10 | Altas (por lo general más de 500) |
| Tipo de células | mononucleares | A expensas de polimorfonucleares aumentadas |
| Proteínas | 15 a 45 mg/100ml | aumentadas |

| | | |
|--|--|---------------------------|
| Glucosa | 50 a 90 mg/100ml (mitad o 2/3 de glucemia) | Muy baja o ausente |
| Lactato | 0.97 mg/100ml | Alto (104 mg/100ml o más) |
| PH | 7.34 a 7.40 | Bajo (7.3 o menos) |
| Lisozima | 0 a 4 unidades | Alta |
| Ácido láctico | 0.97 mg/100ml | Más de 30 mg/100ml |
| Actividad de la transaminasa glutámica oxalacética | 10.8 unidades | Alta |

Editado por: Alix Díaz. Saldaña NG. Infectología Clínica Pediátrica. Octava edición ed. Fraga JdL, editor. México D.F.: MCGRAW - HILL; 2011. (2)

Tabla 2. Fenotipos de resistencia raros o imposibles

| Microorganismo | Fenotipo |
|--|---|
| <u>Cocos grampositivos</u> | Sensibilidad a aztreonam |
| <u>Streptococcus pyogenes</u> | Resistencia a penicilina. No descrita actualmente |
| <u>Enterococcus/Staphylococcus</u> | Resistencia a linezolid, daptomicina, tigeciclina |
| <u>Staphylococcus</u> | Resistencia a gentamicina y sensibilidad a otros aminoglucósidos (salvo estreptomina) |
| <u>Staphylococcus</u> | Resistencia a oxacilina y sensibilidad a cefalosporinas |
| <u>Staphylococcus aureus</u> | Resistencia a vancomicina |
| <u>Staphylococcus coagulasa negativa</u> | Sensibilidad a β -lactámicos (aproximadamente 70% de resistencia a cloxacilina) |
| <u>Enterococcus/Streptococcus pneumoniae</u> | Resistencia a ampicilina y sensibilidad a amoxicilina-ácido clavulánico |
| <u>Enterococcus faecalis</u> | Resistencia a ampicilina |
| <u>S. pneumoniae</u> | Resistencia a linezolid |
| <u>Enterobacterias</u> | Resistencia a carbapenemas |
| <u>Klebsiella spp.</u> | Sensibilidad a ampicilina |
| <u>Proteus vulgaris</u> | Sensibilidad a ampicilina |

| Microorganismo | Fenotipo |
|--|---|
| <u><i>Pseudomonas aeruginosa/Acinetobacter</i></u> | Resistencia a colistina |
| <u><i>Haemophilus spp.</i></u> | Resistencia a cefotaxima, carbapenemas y fluoroquinolonas |
| <u><i>Neisseria meningitidis</i></u> | Resistencia a cefotaxima, fluoroquinolonas |
| <u><i>Anaerobios</i></u> | Resistencia a metronidazol |
| <u><i>Clostridium difficile</i></u> | Resistencia a vancomicina |

Editado por: Alix Díaz. Emilia cercenadoa JSL. Interpretación del antibiograma: conceptos generales (I). Elsevier. 2012 agosto; 7(4).

Tabla 3. Microorganismos intrínsecamente resistentes a ciertos antibióticos

| Microorganismo | Fenotipo |
|---|---|
| <u><i>Cocos grampositivos</i></u> | Sensibilidad a aztreonam |
| <u><i>Streptococcus pyogenes</i></u> | Resistencia a penicilina. No descrita actualmente |
| <u><i>Enterococcus/Staphylococcus</i></u> | Resistencia a linezolid, daptomicina, tigeciclina |
| <u><i>Staphylococcus</i></u> | Resistencia a gentamicina y sensibilidad a otros aminoglucósidos (salvo estreptomina) |
| <u><i>Staphylococcus</i></u> | Resistencia a oxacilina y sensibilidad a cefalosporinas |
| <u><i>Staphylococcus aureus</i></u> | Resistencia a vancomicina |
| <u><i>Staphylococcus coagulasa negativa</i></u> | Sensibilidad a β -lactámicos (aproximadamente 70% de resistencia a cloxacilina) |
| <u><i>Enterococcus/Streptococcus pneumoniae</i></u> | Resistencia a ampicilina y sensibilidad a amoxicilina-ácido clavulánico |
| <u><i>Enterococcus faecalis</i></u> | Resistencia a ampicilina |
| <u><i>S. pneumoniae</i></u> | Resistencia a linezolid |
| <u><i>Enterobacterias</i></u> | Resistencia a carbapenemas |
| <u><i>Klebsiella spp.</i></u> | Sensibilidad a ampicilina |
| <u><i>Proteus vulgaris</i></u> | Sensibilidad a ampicilina |
| <u><i>Pseudomonas aeruginosa/Acinetobacter</i></u> | Resistencia a colistina |
| <u><i>Haemophilus spp.</i></u> | Resistencia a cefotaxima, carbapenemas y fluoroquinolonas |
| <u><i>Neisseria meningitidis</i></u> | Resistencia a cefotaxima, fluoroquinolonas |
| <u><i>Anaerobios</i></u> | Resistencia a metronidazol |
| <u><i>Clostridium difficile</i></u> | Resistencia a vancomicina |

Editado por: Alix Díaz. Emilia cercenadoa JSL. Interpretación del antibiograma: conceptos generales (I). Elsevier. 2012 agosto; 7(4).

Tabla 4. Tratamiento de la meningitis bacteriana en niños menores de un mes

| Antibiótico | Edad y dosis | Vía de administración |
|-------------|---|-----------------------|
| Ampicilina | RN < 8 días: 100 a 200 mg/kg/día cada 12 h RN > 8 días: 200 mg/kg/día cada 6 a 8 h | IV o IM |
| Amikacina | RN < 8 días: 7.5 mg/kg/dosis cada 12 h RN > 8 días: 7.5 mg/kg/dosis cada 8 h | IV o IM |
| Cefotaxima | RN < 8 días: 100 mg/kg/día cada 12 h RN > 8 días: 150 mg/kg/día cada 8 h | IV o IM |
| Ceftriaxona | RN < 30 días: 75 a 100 mg/kg/día cada 24 h | IV o IM |
| Ceftazidima | a RN < 8 días: 100 a 150 mg/kg/día cada 12 h RN > 8 días: 150 mg/kg/día cada 8 h | IV o IM |

Editado por: Alix Díaz. Saldaña NG. Infectología Clínica Pediátrica. Octava edición ed. Fraga JdL, editor. México D.F.: MCGRAW - HILL; 2011. (2)

Tabla 5. Tratamiento de la meningitis bacteriana en niños mayores de tres meses

| Antibiótico | Dosis | Vía de administración |
|----------------------------|---|-----------------------|
| Ampicilina y cloranfenicol | 200 a 400 mg/ kg/día cada 6 h, 100 mg/kg/día cada 6 h | IV o IM |
| Ceftriaxona | 100 mg/kg/día cada 24 h | IV o IM |
| Cefotaxima | 200 mg/kg/día cada 6 h | IV o IM |
| Vancomicina | 60 mg/kg/día cada 6 h | IV |

Editado por: Alix Díaz. Saldaña NG. Infectología Clínica Pediátrica. Octava edición ed. Fraga JdL, editor. México D.F.: MCGRAW - HILL; 2011. (2)

Tabla 6.

| Rangos de edad | % Por edad |
|----------------|----------------|
| Lactante menor | 40.66% |
| escolar | 39.56% |
| neonato | 7.69% |
| Lactante mayor | 6.59% |
| preescolar | 5.49% |
| Total | 100.00% |

Tabla 7.

| Sexo | Cantidad |
|-------------------|-----------|
| Femenino | 33 |
| Masculino | 58 |
| Suma total | 91 |

Tabla 8.

| Área poblacional | Cantidad |
|-------------------|-----------|
| Rural | 37 |
| Urbano | 54 |
| Suma total | 91 |

Tabla 9.

| Departamento de procedencia | Departamento de procedencia |
|-----------------------------|-----------------------------|
| Ahuachapán | 4 |
| Cabañas | 5 |
| Chalatenango | 3 |
| Cuscatlán | 4 |
| Honduras | 1 |
| La Libertad | 14 |
| La Paz | 5 |
| La Unión | 2 |
| San Miguel | 9 |
| San Salvador | 25 |
| San Vicente | 3 |
| Santa Ana | 5 |
| Sonsonate | 4 |
| Usulután | 7 |
| Suma total | 91 |

Tabla 10. Esquema de vacunación completo.

| SI/NO | Número de pacientes |
|--------------|---------------------|
| NO | 0 |
| SI | 84 |
| Total | 84 |

Tabla 11.

| Días de estancia hospitalaria | Cantidad |
|-------------------------------|----------|
| 1-7 días | 20 |
| 7-14 días | 26 |
| 14 a 30 días | 38 |
| Más de 30 días | 7 |

Tabla 12.

| Condición de egreso | Cantidad |
|---------------------|----------|
| Fallecidos | 18 |
| Vivos | 73 |

Tabla 13. Signos clínicos por rango de edad.

| Rango de edad | Fiebre | Vómitos en proyectil | Cefalea | Rigidez de cuello | Convulsión |
|----------------------|-----------|----------------------|-----------|-------------------|------------|
| neonato | 6 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Lactante menor | 35 | 6 | 1 | 2 | 23 |
| Lactante mayor | 5 | 3 | 0 | 2 | 2 |
| preescolar | 5 | 0 | 2 | 0 | 5 |
| escolar | 34 | 22 | 27 | 7 | 11 |
| Total general | 85 | 32 | 30 | 11 | 42 |

Tabla 14. Reactantes de fase aguda.

| Parámetro | Proteína C reactiva > 2 mg/l | Glóbulos blancos > 15,000 células |
|--------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Total | 42 | 72 |

Tabla 15.

| Rangos de edad | Número de pacientes | Promedio de glucosa sérica |
|-----------------------|---------------------|----------------------------|
| Escolar | 24 | 88.7 |
| Lactante mayor | 5 | 91.6 |
| Lactante menor | 32 | 85.9 |
| Neonato | 7 | 87.5 |
| Preescolar | 4 | 73.7 |
| Promedio Total | 72 | 86.7 |

Tabla 16.

| microorganismo reportado en LCR | Sensibilidad del microorganismo aislado | Cantidad | % |
|--|---|-----------|----------------|
| COCOS Gram positivos en pares | No dato de sensibilidad | 1 | 5.00% |
| Escherichia coli | Meropenem | 3 | 15.00% |
| Salmonella group. | Levofloxacin | 1 | 5.00% |
| Streptococcus agalactiae | No dato de sensibilidad | 2 | 10.00% |
| | Vancomicina | 1 | 5.00% |
| | Bencilpenicilina | 1 | 5.00% |
| Streptococcus gamma hemoliticus | | 1 | 5.00% |
| Streptococcus pneumoniae | Ceftriaxona | 9 | 45.00% |
| | No dato de sensibilidad | 1 | 5.00% |
| Total general | | 20 | 100.00% |

Tabla 17.

| Días de uso de antibióticos | Periodo | cantidad |
|-----------------------------|---------------|----------|
| | 1 a 7 días | 20 |
| | 7 a 14 días | 50 |
| | 14 a 30 días | 15 |
| | 30 o más días | 5 |

Tabla 18.

| Esquemas de antibióticos utilizados inicialmente | | | | | | |
|--|------------|-----------|-----------|-------------|-------------|---------------|
| Antibióticos | Cefotaxima | meropenem | Oxacilina | Vancomicina | monoterapia | Total general |
| Ampicilina | 13 | | | | | 13 |
| Cefotaxima | | | | | 2 | 2 |
| Ceftriaxona | | | 6 | 21 | 29 | 56 |
| Meropenem | | | | | 6 | 6 |
| Oxacilina | | | | | 1 | 1 |
| Penicilina sódica | | | | | 1 | 1 |
| Vancomicina | 1 | 9 | | | 1 | 11 |
| Grand Total | 14 | 9 | 6 | 21 | 40 | 90 |

Tabla 19.

| Esquema antibiótico según sensibilidad de agente aislado | Número de pacientes |
|--|---------------------|
| Combinado | 13 |
| Ceftriaxona + Vancomicina | 8 |
| Vancomicina + Cefotaxima | 1 |
| Vancomicina + meropenem | 4 |
| Monoterapia | 7 |
| Cefotaxima | 1 |
| Ceftriaxona | 3 |
| Meropenem | 2 |
| Penicilina sódica | 1 |
| Grand Total | 20 |

Tabla 20.

| Diagnóstico de ingreso | Número |
|--|-----------|
| Fiebre de origen por determinar | 1 |
| Meningitis bacteriana | 18 |
| Meningitis bacteriana parcialmente tratada | 3 |
| Meningitis de presunto origen bacteriano | 3 |
| Meningitis de probable origen bacteriano | 2 |
| Meningitis neonatal | 10 |
| Sepsis neonatal | 2 |
| Sepsis neonatal tardía | 6 |
| Síndrome febril agudo | 1 |
| sospecha de absceso cerebral | 1 |
| Sospecha de meningitis | 10 |
| Sospecha de Meningitis bacteriana | 31 |
| Sospecha de meningitis bacteriana parcialmente tratada | 2 |
| Sospecha de neuroinfección | 1 |
| Suma total | 91 |

Tabla 21.

| Diagnóstico de egreso | Número |
|---|-----------|
| Absceso cerebral | 4 |
| Choque séptico | 4 |
| Empiema cerebral | 1 |
| fallecido por absceso cerebral | 1 |
| Fallecido por choque séptico | 9 |
| Fallecido por Meningitis bacteriana | 1 |
| Fallecido por múltiples abscesos cerebrales | 3 |
| Meningitis | 2 |
| Meningitis bacteriana | 5 |
| Meningitis Bacteriana resuelta | 44 |
| Meningitis neonatal | 1 |
| Meningitis neonatal resuelta | 15 |
| Meningitis resuelta | 1 |
| Suma total | 91 |

Tabla 22.

|  <h2 style="text-align: center;">Esquema de vacunación 2023</h2> | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|---|---|--|--|---|---|--|--|---|
| <p>Recién Nacidos/as</p> <p>BCG Previene formas graves de Tuberculosis</p> <p>HB Hepatitis B, en las primeras 24 horas de vida.</p> | <p>2, 4 y 6 meses</p> <p>Penavalente Difteria, Tétanos, Haemophilus influenzae tipo b y Hepatitis B</p> <p>Poliomielitis 2, 4 y 6 meses: IPV</p> <p>Rotavirus 7 dosis (2 y 4 meses)</p> <p>Neumococo 13 Valente 2 dosis (2 y 4 meses) Meningitis, Neumonía y Otitis media</p> | <p>12 meses</p> <p>1ª dosis de: Triple viral tipo SPR Sarampión, Paperas y Rubéola</p> <p>Refuerzo de: Neumococo 13 Valente Hemorragia, Neumonía y Otitis media</p> | <p>15 meses</p> <p>1ª dosis: Hepatitis A</p> <p>1ª dosis: Varicela</p> | <p>18 meses</p> <p>1er. Refuerzo de: Hexavalente Difteria, Tétanos, Tétanos acelular, Poliomielitis, Haemophilus influenzae tipo b y Hepatitis B</p> <p>2ª dosis: Triple viral tipo SPR Sarampión, Paperas y Rubéola</p> | <p>24 meses</p> <p>2ª dosis: Hepatitis A</p> | <p>4 años</p> <p>2º refuerzo: DPT Difteria, Tétanos y Tétanos</p> <p>Refuerzo OPVb Poliomielitis</p> <p>2ª dosis: Varicela</p> | <p>Niños y Niñas de 9 y 10 años</p> <p>YPS Cuadivalente Previene el cáncer de cérvix o cuello de útero, causada por el virus del papiloma humano</p> <p>1ª Dosis 9 y 10 años</p> <p>2ª Dosis 6 meses después de aplicada la primera</p> | <p>Adolescentes y Adultos</p> <p>Td Tétanos y Difteria Todo adolescente debe recibir 1 dosis cada 10 años a partir de los 10 años de edad</p> | <p>Mujeres Embarazadas</p> <p>Tdap Tétanos, Difteria, Tétanos acelular. Aplicar 1 dosis en cada embarazo a partir de las 20 semanas de gestación</p> <p>Td Tétanos y Difteria o toda mujer embarazada que no cuenta con esta dosis previa, aplicar 4 semanas posteriores a la Tdap</p> <p>Influenza Tetravalente En su primer control del embarazo no importando la edad gestacional</p> | <p>Adultos Mayores, Grupos de Alto y Personas con Enfermedades Crónicas</p> <p>Td Tétanos y Difteria</p> <p>HB Hepatitis B</p> <p>Neumococo 23 Valente Influenza Tetravalente Niños de 6 meses a 57 meses, personas adultas mayores de 60 años y personas de salud</p> | <p>Otras Vacunas</p> <p>Fiebre Amarilla Viajeros de 1 año y niños de 10 años. Personas que visiten zonas endémicas de Fiebre Amarilla</p> <p>Antibiótica Humana Frenopneumonia (personas de alto riesgo) y meningitis (adultos, adolescentes, niños y viajeros internacionalmente)</p> <p>SARS Cov-2 Población en general a partir de los 12 años de edad. El número de dosis a ser aplicadas varía según las recomendaciones del tipo de vacuna.</p> |

Tabla 23.

| Objetivo | Variable | Definición conceptual | indicadores | Tipo de variable | Valor |
|--|-----------------|---|---|-------------------------|-----------------------------|
| 1. Representar el perfil social y demográfico de pacientes con meningitis bacteriana. | Edad | Tiempo que ha vivido una persona | Edad Frecuencia Porcentaje Razón | Cuantitativa | Edad en años de un paciente |
| | Sexo | Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres | Sexo Razón Porcentaje | Cuantitativa | Femenino Masculino |

| | | | | | |
|--|-------------------------|---|---|--------------|--|
| | Área poblacional | Conjunto de personas que habitan en una determinada área geográfica | Área Frecuencia Porcentaje Razón | Cuantitativa | Urbano Rural |
| | Procedencia | Origen, principio de donde nace o se deriva algo o alguien | Departamentos Frecuencia | Cuantitativa | Ahuachapán Cabañas Chalatenango Cuscatlán La Libertad La Paz... |

| | | | | | |
|--|--------------------------------------|---|---|--------------|---|
| | Inmunización | es el proceso por el que una persona se hace inmune o resistente a una enfermedad infecciosa, por lo general mediante la administración de una vacuna | Vacunación Frecuencia | Cuantitativa | Neumococo Pentavalente |
| | Días de estancia hospitalaria | Periodo de tiempo que permaneció hospitalizado un paciente | Días de hospitalización Frecuencia Promedio | Cuantitativa | 1 a 7 días 7 a 14 días 14 a 30 días Mas de 30 días |
| | Condición de egreso | procedimientos tecnicoadministrativos que se efectúan cuando el paciente abandona el hospital de | Condición Frecuencia Porcentaje Razón | Cuantitativa | Vivo Fallecido |

| | | | | | |
|---|----------------|---|--|--------------|-----------------------------------|
| | | acuerdo al tipo de egreso | | | |
| 2. Describir las características clínicas más frecuentes de los pacientes con meningitis bacteriana. | Fiebre | Aumento de la temperatura corporal por encima del valor normal (mayor o igual a 38°C) como respuesta del organismo ante una infección | Cuadro clínico Frecuencia porcentaje | Cuantitativa | Fiebre Valor de T° |
| | Cefalea | Dolor de cabeza intenso y persistente que va acompañado de sensación de pesadez | Cuadro clínico Frecuencia Porcentaje | Cuantitativa | Cefalea de tipo punzante SI/NO |

| | | | | | |
|--|-----------------------------|--|--|--------------|-------------------------------|
| | Rigidez de nuca | Dificultad y limitación a la flexión del cuello, siendo imposible que el paciente, de forma pasiva, lleve su barbilla contra el esternón | Cuadro clínico Frecuencia Porcentaje | Cuantitativa | Rigidez de nuca SI/NO |
| | Vómitos en proyectil | El vómito en proyectil es cuando la regurgitación o el vómito se expulsan violentamente por la boca del bebé. | Cuadro clínico Frecuencia Porcentaje | Cuantitativa | Vómitos en proyectil SI/NO |

| | | | | | |
|--|-----------------------------------|--|---|--------------|-------------------------------------|
| | Biomarcadores de infección | molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico, y sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento. | Biomarcador Frecuencia Porcentaje | Cuantitativa | Leucocitos > 15,000 PCR > 2 mg/l |
|--|-----------------------------------|--|---|--------------|-------------------------------------|

| | | | | | |
|--|-------------------------------|---|------------------------|--------------|------------------------|
| | Diagnóstico de ingreso | Es aquel emitido por el médico del consultorio externo o del servicio de urgencias y que tiene un carácter provisional sujeto a confirmación | Diagnóstico Frecuencia | Cuantitativa | Diagnóstico de ingreso |
| | Diagnóstico de egreso | Es la afección diagnosticada al final del proceso de atención de la salud como la causante primaria de la necesidad de tratamiento o investigación que tuvo el paciente | Diagnóstico Frecuencia | Cuantitativa | Diagnóstico de egreso |

| | | | | | |
|---|-------------------|---|--|--------------|-------------------------------------|
| | Convulsión | es una alteración eléctrica repentina y no controlada en el cerebro. | Cuadro clínico Frecuencia Porcentaje | Cuantitativa | Convulsión SI/NO |
| 3.Determinar los hallazgos citoquímicos y etiológicos en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con meningitis bacteriana | Aspecto | Conjunto de características o circunstancias con que una persona o una cosa se aparece o se presenta a la vista o al entendimiento. | Porcentaje Frecuencia | Cuantitativa | Aspecto Turbio o purulento SI/NO |
| | Células | unidad morfológica y funcional de todo ser vivo | Porcentaje Frecuencia | Cuantitativa | Polimorfonucleares SI/NO |

| | | | | | |
|--|--------------------------------|--|--------------------------|--------------|---|
| | Proteinorraquia | Aumento de la tasa de proteínas en el líquido cefalorraquídeo. | Porcentaje Frecuencia | Cuantitativa | Proteínas > 45mg/dl SI/NO |
| | Glucorraquia | La disminución de la concentración de glucosa en el LCR. | Porcentaje Frecuencia | Cuantitativa | Glucosa >90mg/dl Glucosa <50mg/dl SI/NO |
| | Cultivo de LCR positivo | Aislamiento de agente bacteriano o micótico en líquido cefalorraquídeo | Frecuencia Porcentaje | Cuantitativa | SI/NO |
| | Tinción Gram | Prueba que detecta la presencia e identificar el tipo de microorganismos | Frecuencia Porcentaje | Cuantitativa | Gram + Gram – SI/NO |

| | | | | | |
|--|------------------------------------|--|---|--------------|--|
| | | en una muestra obtenida de la zona en la cual se sospecha que existe una infección; para clasificar de forma general bacterias obtenidas a partir de un cultivo. | | | |
| | Relación glucosa LCR/sérica | Prueba que mide Glucosa de líquido cefalorraquídeo que refleja la concentración en suero. | Relación LCR/sérico Frecuencia Porcentaje Promedio | Cuantitativa | Relación de glucosa LCR/sérica Glucosa sérica |
| | Aislamiento bacteriano | Obtención de un cultivo bacteriano puro extraído d un ambiente a otro | Bacteria Frecuencia Porcentaje | Cuantitativa | Microorganismo aislado |

| | | | | | |
|---|--|--|--------------------------|--------------|-------|
| | | mediante técnicas de laboratorio con la finalidad de inducir su crecimiento en medios de cultivo artificiales con el objetivo de su identificación | | | |
| 4. Mencionar el tratamiento empírico y específico según aislamiento y sensibilidad de los pacientes con meningitis bacteriana. | Uso de antibióticos durante estancia hospitalaria | sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético, que destruye o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles. | Frecuencia Porcentaje | Cuantitativa | SI/NO |

| | | | | | |
|--|--|---|-----------------------|--------------|--|
| | Días de tratamiento antibiótico | Periodo de tiempo en el cual un paciente cumplió determinado esquema de antibióticos | Frecuencia Promedio | Cuantitativa | 1 a 7 días 7 a 14 días 14 a 30 días Mas de 30 días |
| | Tratamiento empírico | Es aquel que se inicia antes de disponer de información completa y/o definitiva sobre la infección que se desea tratar y es, por tanto, un tratamiento de probabilidad. | Frecuencia Porcentaje | Cuantitativa | Grupo de antibióticos: Betalactámicos Aminoglucósidos Macrólidos Lincosamidas Quinolonas Tetraciclinas |

| | | | | | |
|--|-------------------------------|---|--------------------------|--------------|---|
| | Tratamiento Especifico | Tratamiento etiológico que actúa directamente sobre la causa que origina una enfermedad concreta. | Frecuencia Porcentaje | Cuantitativa | Tratamiento específico según agente etiológico: Betalactámicos Aminoglucósidos Macrólidos Lincosamidas Quinolonas Tetraciclinas |
|--|-------------------------------|---|--------------------------|--------------|---|

Tabla 24. PRESUPUESTO.

| Rubro | Costo unitario (en dólares) | Cantidad | Costo total (en dólares) |
|-----------------------------|-----------------------------|----------|--------------------------|
| Horas laborales | 80 | 12 | \$ 960 |
| Costo de asesoría | 300 | 1 | \$ 300.00 |
| Computador | 650 | 1 | \$ 650.00 |
| Tinta de impresión negra | 35 | 1 | \$35.00 |
| Tinta de impresión de color | 60 | 1 | \$60.00 |
| Resmas de papel | 8 | 2 | \$16.00 |
| Anillado | 4 | 2 | \$8.00 |
| Fotocopias | 0.04 | 120 | \$4.80 |
| Refrigerio | 5 | 10 | \$50.00 |
| Imprevistos | | | \$65.00 |
| Total | | | \$2,078.8 |

CRONOGRAMA DE INVESTIGACIÓN.

| Actividades | Marzo 2021 | Mayo 2021 | Julio 2021 | Sep. 2021 | Dic. 2021 | Feb. 2022 | Mayo 2022 | Julio 2022 | Sep. 2022 | Nov. 2022 | Mayo 2023 | Septiembre 2023 |
|---|---------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------------|
| Definición de tema de investigación | | | | | | | | | | | | |
| Entrega de perfil de investigación | | | | | | | | | | | | |
| Entrega de revisión bibliográfica | | | | | | | | | | | | |
| Entrega de protocolo | | | | | | | | | | | | |
| Aprobación de tema por comité de ética | | | | | | | | | | | | |
| Inscripción de protocolo a sistema ADACAD | | | | | | | | | | | | |
| Recolección de datos | | | | | | | | | | | | |
| Análisis y procesamiento de datos | | | | | | | | | | | | |
| Elaboración de informe final | | | | | | | | | | | | |
| Presentación de trabajo final | | | | | | | | | | | | |