

ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA



Órgano oficial de la Sociedad Venezolana
de Puericultura y Pediatría

Volumen 73
Número 4, Octubre - Diciembre 2010

Revista arbitrada e indizada en LILACS y en SciELO Venezuela

Depósito legal p.p. 193602DF832 ISSN:0004-0649



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

CONTENIDO

Vol. 73, N° 4

Octubre-Diciembre

2010

EDITORIAL:

SITUACIÓN ACTUAL DE LA CIENCIA, LA TECNOLOGÍA Y LA INNOVACIÓN (CTI) EN VENEZUELA	1
---	---

ARTÍCULOS ORIGINALES:

VALIDACIÓN DE DOS ESCALAS DE VALOR PRONÓSTICO EN NIÑOS QUE INGRESAN A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS Rosalia Fernández, Pedro Macuarisma Lezama.	3
MARCADORES DE INFLAMACION Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN NIÑOS CON INFECCIÓN BACTERIANA M ^a Fátima Garcés, Adriana Rivas, Carolina Paiva, Sonia Sifontes, Hilda Stekman, Josefa Villasmil, Andrés Gerardi	8
PARASITOSIS INTESTINALES EN PREESCOLARES Y ESCOLARES INMUNODEFICIENTES SECUNDARIOS, CON SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES. BARQUISIMETO, VENEZUELA. Marcela Suárez C., Elsys Cárdenas, Julia Sánchez Ch	15

CASO CLÍNICO:

SÍNDROME SEROTONÍNICO Buthaina Elkadi Chiriti, Angélica C. Torres Sarmiento, Manuel S. Ramírez Sánchez.	20
---	----

GUÍAS DE MANEJO CLÍNICO:

CONSENSO DE MENINGITIS

GENERALIDADES

Maribel García Lamoglia, Leonardo Chacín, María José Castro, María Cristina Millán de Espinasa	25
--	----

EPIDEMIOLOGÍA DE LA MENINGITIS. VENEZUELA. 2010

Luis Echezuría, Raiza León, Eva Rodríguez, Alejandro Rísquez	29
--	----

DIAGNÓSTICO

Marianella Herrera H, Ana Lizette Rojas, Jacqueline de Izaguirre de Arellano, Laddy Casanova de Escalona	37
---	----

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Amando Martín Peña, Lisbeth Aurenty, Ángela Troncone Azócar, José Vicente Franco Soto	45
---	----

TRATAMIENTO COADYUVANTE- COMPLICACIONES AGUDAS

Carmen Rosario, Huniades Urbina-Medina	52
--	----

PREVENCIÓN

Olga Castillo de Febres, Francisco Valery, Salvatore Ferraro, Marinés Vancampenhoud, José Antonio Suárez	60
---	----

APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE MENINGITIS POR MICROORGANISMOS POCO FRECUENTES

Luigina Siciliano Sabatela, Ivelisse Natera Alvizu, Lourdes Morillo Gimón, Roque Antonio Aouad Tórrez	67
--	----

Agradecimiento a los árbitros año 2010	77
--	----

Índice acumulado	77
------------------------	----

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA.

VII



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

CONTENTS

Vol. 73, N° 4

October-December

2010

EDITORIAL:

PRESENT SITUATION OF SCIENCE, TECHNOLOGY AND INNOVATION (CTI) IN VENEZUELA 1

ORIGINAL ARTICLES:

VALIDATION OF TWO PREDICTION VALUE SCORES IN CHILDREN ADMITTED
TO THE INTENSIVE CARE UNIT
Rosalía Fernández, Pedro Macuarisma Lezama. 3

INFLAMMATION AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS IN CHILDREN
WITH BACTERIAL INFECTION
M^a Fátima Garcés, Adriana Rivas, Carolina Paiva, Sonia Sifontes, Hilda Stekman,
Josefa Villasmil, Andrés Gerardi 8

INTESTINAL PARASITIC INFECTION IN IMMUNOCOMPROMISED PRE SCHOOL AND SCHOOL
CHILDREN WITH GASTRO INTESTINAL SYMPTOMS
Marcela Suárez C., Elsys Cárdenas, Julia Sánchez Ch 15

CLINICAL CASE:

SEROTONIN SYNDROME
Buthaina Elkadi Chiríti, Angélica C. Torres Sarmiento, Manuel S. Ramírez Sánchez. 20

CLINICAL GUIDELINES:

CONSENSUS IN MENINGITIS

GENERAL ASPECTS
Maribel García Lamoglia, Leonardo Chacín, María José Castro, María Cristina Millán de Espinasa 25

EPIDEMIOLOGY OF MENINGITIS IN VENEZUELA. 2010
Luis Echezuría, Raiza León, Eva Rodríguez, Alejandro Rísquez 29

DIAGNOSIS

Marianella Herrera H, Ana Lizette Rojas, Jacqueline de Izaguirre de Arellano,
Laddy Casanova de Escalona 37

ANTIBIOTIC TREATMENT

Amando Martín Peña, Lisbeth Aurenty, Ángela Troncone Azócar, José Vicente Franco Soto 45

COADYUVANT TREATMENT - ACUTE COMPLICATIONS

Carmen Rosario, Huniades Urbina-Medina 52

PREVENTION

Olga Castillo de Febres, Francisco Valery, Salvatore Ferraro, Marinés Vancampenhoud,
José Antonio Suárez 60

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MENINGITIS CAUSED BY UNCOMMON MICROORGANISMS

Luigina Siciliano Sabatela, Ivelisse Natera Alvizu, Lourdes Morillo Gimón,
Roque Antonio Aouad Tórrez 67

Aknowlegment for referees in 2010 77

Cumulative Index 77

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA ARCHIVOS

VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA VII



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

FUNDADOR DE LA REVISTA
Pastor Oropeza (†)

COMITÉ EDITORIAL
Michelle López
Coromoto Macías de Tomei
Magdalena Sánchez
Alejandro Rísquez
Juan Marcano Lucero
Isabel Campos
Víctor Siegert

ADMINISTRADORA
Lisbeth Aurenty

CONSEJEROS ASESORES
Ricardo Archila G.
Alberto Bercowsky
Héctor L. Borges Ramos
Ernesto Figueroa Perdomo
Humberto Gutiérrez R.
Jesús Eduardo Meza Benítez
Nelson Orta Sibú
Guillermo Rangel
Nahem Seguías Salazar
Marco Tulio Torres Vera
Eduardo Urdaneta
Jesús Velásquez Rojas
Gladys Perozo de Ruggeri
Juan Félix García
Alberto Reverón Quintana
Peter Gunczler
Francisco Carrera Michelli
Elizabeth Chacón de Gutiérrez
Huniades Urbina Medina

DELEGADOS DE LAS FILIALES PARA EL COMITÉ
EDITORIAL

ANZOÁTEGUI
Rienia Viscaino
APURE
Yubelis Pérez
ARAGUA
Gloria Mora de Sánchez
BARINAS
Carmela Salazar González
BOLÍVAR
Jesús Romero
CARABOBO
Aracelys Valera de Magdaleno
COJEDES
Nicolás R. Camperos
DELTA AMACURO
Ana León
FALCÓN
María Añez Zavala
GUÁRICO
Manuel Parra Jordán
LARA
Jorge Gaiti Benavides
MÉRIDA
José J. Díaz Mora
MIRANDA
Eddy Zurita
MONAGAS
Issis Lunar Solé
NUEVA ESPARTA
Ivonne Figueroa Alborno
PORTUGUESA
Daniel Villalobos
SUCRE
Manuel Villarroel
TÁCHIRA
Ana Betzabé Roa Moreno
TRUJILLO
Inés Ortiz
VARGAS
José Mata Blanco
YARACUY
Gloria Yanira Rueda D.
ZULIA
Nelly Petit de M.

EDICIÓN Y DISTRIBUCIÓN: FACUNDIA EDITORES, C.A.
Apartado 70341, Ipostel Los Ruices Caracas, 1071-A.
Telf.: (0212) 484.0909 / 482.2672 - 0008.
e-mail: gabriel@misninosyoyo.com

Volumen 73 / Número 4
octubre - diciembre / Año 2010
Impresión 3.000 ejemplares

Depósito legal p 193602DF832
ISSN 0004-0649

**SOCIEDAD VENEZOLANA DE
PUERICULTURA Y PEDIATRÍA**
Urb. La Castellana, Av. San Felipe, entre 2da. Transversal,
y calle José Angel Lamas, Centro Coinasa, Mezzanina, Local 6
Telf.: (0212) 263.7378 / 2639. Fax: (0212) 267.6078
e-mail: svpediatria@gmail.com / Web Site: pediatria.org



SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

JUNTA DIRECTIVA CENTRAL 2011 - 2013

Presidente: Dr. Huniades Urbina Medina
Vicepresidenta: Dra. Ma. Cristina Millán de Espinasa
Secretaria Ejecutiva: Dra. Marinés Vancampenhoud Valle
Secretaria de Finanzas: Dra. María Josefa Castro
Secretario de Educación Médica Continua: Dr. Armando Arias Gómez
Secretaria de Relaciones Institucionales: Dra. Dolores Pérez Abad
Secretaria de Información y Difusión: Dra. Maribel García Lamoggia

Presidente: Dr. Jesús Romero
Vicepresidente: Dra. Ana María Mavares
Secretaria Ejecutiva: Dra. Rita J. Pérez
Secretaria de Finanzas: Dra. Zandra Duran
Secretario de Educación Médica Continua: Dr. Freddy Rodríguez
Secretaria de Relaciones Institucionales: Dra. Jackeline Decán
Secretaria de Información y Difusión: Dra. Egidia Gómez

BOLÍVAR

Dr. Jesús Romero
Dra. Ana María Mavares
Dra. Rita J. Pérez
Dra. Zandra Duran
Dr. Freddy Rodríguez
Dra. Jackeline Decán
Dra. Egidia Gómez

JUNTAS DIRECTIVAS DE LAS FILIALES 2009 - 2011

Presidenta: ANZÓATEGUI
Vicepresidente: Dra. Ricnia Viscaino
Secretaria Ejecutiva: Dr. Luis Indriago
Secretaria de Finanzas: Dr. Ismel Viñoles
Secretaria de Educación Médica Continua: Dra. María Da Silva
Secretaria de Relaciones Institucionales: Dra. Maritza Marcano
Secretario de Información y Difusión: Dra. Betsy Lugo
Dr. Eudy Rubio

Presidenta: CARABOBO
Vicepresidente: Dra. Aracelys V. de Magdaleno
Secretaria Ejecutiva: Dr. Luis Izaguirre
Secretaria de Finanzas: Dra. Reina Vielma
Secretaria de Educación Médica Continua: Dra. Miriam Pinto
Secretaria de Relaciones Institucionales: Dra. María Tomat
Secretaria de Información y Difusión: Dr. Federico Ortega
Dra. Milagros Soto

CARABOBO

Dra. Aracelys V. de Magdaleno
Dr. Luis Izaguirre
Dra. Reina Vielma
Dra. Miriam Pinto
Dra. María Tomat
Dr. Federico Ortega
Dra. Milagros Soto

Presidenta: APURE
Vicepresidente: Dra. Yubelis Pérez
Secretaria Ejecutiva: Dr. Freddy Laprea
Secretaria de Finanzas: Dra. Zunilde Liliana Contreras
Secretario de Educación Médica Continua: Dra. Nuvia Lorena Rodríguez
Secretario de Relaciones Institucionales: Dr. José Gregorio Alonso
Secretaria de Información y Difusión: Dr. José Ovidio Carrillo
Dra. Yenny Solórzano

Presidente: COJEDES
Vicepresidente: Dr. Nicolás R. Camperos
Secretaria Ejecutiva: Dr. Generoso Franco Cosenza
Secretaria de Finanzas: Dra. Yadira H. de Lerzundy
Secretario de Educación Médica Continua: Dra. Nelia J. Tovar
Secretaria de Relaciones Institucionales: Dr. José D. Méndez M.
Secretaria de Información y Difusión: Dra. Reina E. Rodríguez D.
Dra. Alba F. López B.

COJEDES

Dr. Nicolás R. Camperos
Dr. Generoso Franco Cosenza
Dra. Yadira H. de Lerzundy
Dra. Nelia J. Tovar
Dr. José D. Méndez M.
Dra. Reina E. Rodríguez D.
Dra. Alba F. López B.

Presidenta: ARAGUA
Vicepresidenta: Dra. Gloria Mora de Sánchez
Secretaria Ejecutiva: Dra. Gladis Hurtado
Secretaria de Finanzas: Dra. Yajaira Pérez
Secretario de Educación Médica Continua: Dra. Editza Sánchez
Secretaria de Relaciones Institucionales: Dr. Luis Chacón
Secretaria de Información y Difusión: Dra. Isabel Martínez
Dra. Gloria Colmenares

Presidenta: DELTA AMACURO
Vicepresidenta: Dra. Ana León
Secretaria Ejecutiva: Dra. Oseglys Pérez
Secretaria de Finanzas: Dr. Julio Romero
Secretaria de Educación Médica Continua: Dra. Digna Pinto
Secretario de Relaciones Institucionales: Dra. Labibi Kabchi
Secretario de Información y Difusión: Dr. Julio Maneiro
Vacante

DELTA AMACURO

Dra. Ana León
Dra. Oseglys Pérez
Dr. Julio Romero
Dra. Digna Pinto
Dra. Labibi Kabchi
Dr. Julio Maneiro
Vacante

Presidenta: BARINAS
Vicepresidenta: Dra. Carmela Salazar
Secretaria Ejecutiva: Dr. Carlos Castillo
Secretaria de Finanzas: Dra. Judith González
Secretario de Educación Médica Continua: Dra. Blanca Vega
Secretaria de Relaciones Institucionales: Dra. Xiomara Parra
Secretaria de Información y Difusión: Dra. Aracelis de Simancas
Dra. María Vidal

Presidenta: FALCÓN
Vicepresidenta: Dra. María Añez Zavala
Secretaria Ejecutiva: Dra. Yoli Eduarte
Secretaria de Finanzas: Dra. Sandra Cardona
Secretario de Educación Médica Continua: Dr. Hernán Medina
Secretaria de Relaciones Institucionales: Dr. José Guanipa
Secretaria de Información y Difusión: Dra. Nurys Flores
Dra. Keila Montañó

FALCÓN

Dra. María Añez Zavala
Dra. Yoli Eduarte
Dra. Sandra Cardona
Dr. Hernán Medina
Dr. José Guanipa
Dra. Nurys Flores
Dra. Keila Montañó

Presidenta: GUÁRICO
Vicepresidenta: Dr. Manuel Parra Jordán
Secretaria Ejecutiva: Dra. Gina Campos
Secretaria de Finanzas: Dra. Digna de Silveira
Secretario de Educación Médica Continua: Dra. Moira Nava de Aguirre
Secretario de Relaciones Institucionales: Dra. María Mercedes García
Secretario de Información y Difusión: Dr. Leonardo Montani
Dr. Carlos Hernández

Presidente: GUÁRICO
Vicepresidenta: Dr. Manuel Parra Jordán
Secretaria Ejecutiva: Dra. Gina Campos
Secretaria de Finanzas: Dra. Digna de Silveira
Secretario de Educación Médica Continua: Dra. Moira Nava de Aguirre
Secretario de Relaciones Institucionales: Dra. María Mercedes García
Secretario de Información y Difusión: Dr. Leonardo Montani
Dr. Carlos Hernández



SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

LARA
Presidente: Dr. Jorge Gaiti
Vicepresidenta: Dra. Ana Lizette Rojas
Secretaría Ejecutiva: Dra. Darfel Lorena Duque
Secretaría de Finanzas: Dra. Gloria Quiroz Abreu
Secretaría de Educación Médica Continua: Dra. María Ferrer
Secretaría de Relaciones Institucionales: Dra. María A. Cardozo
Secretaría de Información y Difusión: Dra. Gisela Barreto

SUCRE
Presidente: Dr. Manuel Villarreal
Vicepresidenta: Dra. Ruth Meneses
Secretaría Ejecutiva: Dra. Mercedes Crespo
Secretaría de Finanzas: Dra. Lourdes Rodríguez
Secretaría de Educación Médica Continua: Dr. Pedro Dji Dji
Secretaría de Relaciones Institucionales: Dra. Nuvia Blohm
Secretaría de Información y Difusión: Dr. Diego Martínez

MÉRIDA
Presidente: Dr. José J. Díaz Mora
Vicepresidenta: Dra. Nolis I. Camacho Camargo
Secretaría Ejecutiva: Dra. María Angelina Lacruz
Secretaría de Finanzas: Dra. Ivette J. Guillen S.
Secretaría de Educación Médica Continua: Dr. José M. Cegarra R.
Secretaría de Relaciones Institucionales: Dra. Magdalena Correa de S.
Secretaría de Información y Difusión: Dr. Luis A. Molina R.

TÁCHIRA
Presidenta: Dra. Ana Betzabé Roa Moreno
Vicepresidente: Dr. José Vicente Franco
Secretaría Ejecutiva: Dra. Blanca Carrillo Prato
Secretaría de Finanzas: Dra. Imelda Carrero
Secretaría de Educación Médica Continua: Dr. José de Jesús Patiño
Secretaría de Relaciones Institucionales: Dr. Darío De Andrade
Secretaría de Información y Difusión: Dra. Ángela Yáñez

MIRANDA
Presidente: Dra. Eddy Zurita
Vicepresidenta: Dra. Dina Figueroa
Secretaría Ejecutiva: Dra. Jenny Planchet
Secretaría de Finanzas: Dr. Luis Mota
Secretaría de Educación Médica Continua: Dra. Soraya Cedraro
Secretaría de Relaciones Institucionales: Dra. Mónica Negretti
Secretaría de Información y Difusión: Dra. Lina Costanzo

TRUJILLO
Presidenta: Dra. Inés Ortiz
Vicepresidente: Dr. Rafael Santiago
Secretaría Ejecutiva: Dra. Migdaly Mendoza
Secretaría de Finanzas: Dr. Corrado Iacobellis
Secretaría de Educación Médica Continua: Dra. Andreína La Corte
Secretaría de Relaciones Institucionales: Dra. Ana Terán de Araujo
Secretaría de Información y Difusión: Dr. Juan J. Pineda

MONAGAS
Presidenta: Dra. Issis Lunar Solé
Vicepresidenta: Dra. Vilma Carrizales
Secretaría Ejecutiva: Dra. Nancy Manzanero
Secretaría de Finanzas: Dra. Lourdes Rivera
Secretaría de Educación Médica Continua: Dr. Juan Roberto Rodulfo
Secretaría de Relaciones Institucionales: Dr. Samir Hanna
Secretaría de Información y Difusión: Dra. Jenny Pérez

VARGAS
Presidente: Dr. José Mata Blanco
Vicepresidenta: Dra. Iris Thamara Pacheco
Secretaría Ejecutiva: Dra. Iris Cárdenas
Secretaría de Finanzas: Dra. Zaida Velásquez de M.
Secretaría de Educación Médica Continua: Dra. Vilma M. Palma de R.
Secretaría de Relaciones Institucionales: Dra. Rosa Méndez de G.
Secretaría de Información y Difusión: Dr. Francisco R. Sucre Silva

NUEVA ESPARTA
Presidenta: Dra. Ivonne Figueroa Albornoz
Vicepresidente: Dr. Pedro Zacarías
Secretaría Ejecutiva: Dra. Katuska Mata
Secretaría de Finanzas: Dra. Maryaurora Fernández
Secretaría de Educación Médica Continua: Dr. Germán Rojas
Secretaría de Relaciones Institucionales: Dr. Adolfo Marcano
Secretaría de Información y Difusión: Dr. Grey Molinaro

YARACUAY
Presidenta: Dra. Gloria Yanira Rueda D.
Vicepresidenta: Dra. Lucía García de Torres
Secretaría Ejecutiva: Dra. Margot Quero
Secretaría de Finanzas: Dr. Carlos López
Secretaría de Educación Médica Continua: Dra. Nurcia Basile
Secretaría de Relaciones Institucionales: Dr. Hernán Cabrera
Secretaría de Información y Difusión: Dr. Alfredo Trejo

PORTUGUESA
Presidente: Dr. Daniel Villalobos
Vicepresidente: Dr. Zaldivar Zúñiga
Secretaría Ejecutiva: Dra. Analiese Cordero
Secretaría de Finanzas: Dra. Ceres Rodríguez
Secretaría de Educación Médica Continua: Dr. Frank Alejo
Secretaría de Relaciones Institucionales: Dra. Alba Velásquez
Secretaría de Información y Difusión: Dr. Giovanni Alvarado

ZULIA
Presidenta: Dra. Nelly Petit de M.
Vicepresidenta: Dra. Aura Castillo de G.
Secretaría Ejecutiva: Dra. Keila Paz
Secretaría de Finanzas: Dra. Fabiola Barboza
Secretaría de Educación Médica Continua: Dra. Joalice Villalobos
Secretaría de Relaciones Institucionales: Dra. Gina Tota
Secretaría de Información y Difusión: Dra. Yusvely García



SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

COMISIÓN CIENTÍFICA

Guadalupe Urdaneta de B. Livia Machado
Marianella Herrera de Pagés Rafael Santiago
Omaira Velázquez de Campos Lourdes Rodríguez
Lisbeth Aurenty Idabelis Arias

ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Michelle López Coromoto de Tomei
Magdalena Sánchez Alejandro Rísquez
Juan Marcano Lucero Juan Félix García
Isabel Campos Víctor Siegert

COMISIÓN DE INMUNIZACIONES

Olga Castillo de Febres Juan Carrizo
María Alejandra Rosas Jacqueline Izaguirre
María Graciela López Armando Martín
Adelfa Betancourt Rafael Narváez Ramos

COMISIÓN DE CREDENCIALES

Manuel Álvarez Gómez Juan Marcano Lucero
José Antonio González Elizabeth de Pérez Carreño
Miriam Maldonado Ana Castellanos de Santana
Ramiro González

COMISIÓN LACTANCIA MATERNA

Flor Elena Aznar Thais Cani
Xiomara Delgado Scarlet Salazar
Isabel Cluet de Rodriguez Zandra Duran
Eunice Lample

COMISIÓN BIOÉTICA

Luis Maldonado Francisco Finizola
Enriqueta Sileo Calixto Díaz
Esther María Suárez

COMISIÓN PEDIATRÍA SOCIAL

José Francisco Juan María Arroyo
Xiomara Sierra Jorge Rísquez
Francisco Ciccone Gloria Bonilla
Humberto Gutiérrez Darda Ramírez

COMISIÓN CULTURA Y DEPORTE

Rafael Godoy América González de Tineo
José Garibaldi Soto Herrera Rafael Arteaga

COMISIÓN DE ASMA

Jesús Meza Benítez Eliana Rísquez
Marlene Villalón Carolina Dávila
Isabel Tovar

COMISIÓN EDITORIAL PÁGINA WEB

Jacinta Quesada María Eugenia Mondolfi
Paul G. Leisse Jose V. Franco
María Auxiliadora Cardozo Ana Mercedes Millán de Moy

COMISIÓN FORTALECIMIENTO Y APOYO INSTITUCIONAL

Concetta Messina Soraya Santos
María T. López Lissys Castillo
Jensi Machuca Neri Rivas
María Auxiliadora Villarroel Madeleine Cariello
Rosana Lapelosa

CONSEJO DE LA ORDEN A LA DOCENCIA PEDIÁTRICA "DR. MANUEL GORDON FAJARDO"

Humberto Gutiérrez Juan Félix García
Jesús Velásquez Rojas Armando Arias
Francys Sánchez

CONSEJO DE LA ORDEN A LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA "DR. HERNÁN MÉNDEZ CASTELLANO"

Mercedes Materan María Tomat
Belén Salinas Maritza Landaeta
Dolores Pérez Abad

CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO "DR. GUSTAVO H. MACHADO"

Nelson Orta Sibú Alberto Bercowsky
Gladys Perozo de Ruggeri María Cristina Espinasa
Amadeo Leyba José Luis Peroza

CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO "DRA. LYA IMBER CORONIL"

Mercedes E. López de Blanco José Francisco
Gladys Velásquez Rafael Narvaez Ramos
Michelle López Maribel García Lamoggia

COMISIÓN ENLACE CON INSTITUTOS DE EDUCACIÓN SUPERIOR

Mercedes Materán (UC) Thays Álvarez (LUZ) Zulia
Jesús Romero (UDO) Bolívar Jesús Ramírez (UCLA) Lara
Carmen Cabrera (UCV) Dolores Pérez Abad (JDC) Anzoátegui
Magdalena Correa de Saavedra (ULA)

COMISIÓN DE REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR (RCP)

Huníades Urbina Medina María José Castro
Pablo Pacheco Mauricia Hernández
Aura David Valentina Azócar
Ana C. González Margarita Melero

COMISIÓN DE DESASTRES

Huníades Urbina Medina Marinés Vancampenhoud
Livia Machado Salvatore Ferraro
María Alejandra Rosas

COMISIÓN MANEJO DOLOR PEDIÁTRICO

María Carolina Kamel Gloria Quiroz
Emma Martínez Miren Viteri

COMISIÓN ENFERMEDAD CELÍACA

Georgette Daoud Dani Rincones
María N. Pérez de Rodríguez Coromoto Livinalli
Maritza Vilacha



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUEERICULTURA Y PEDIATRÍA

Fecha de revisión: marzo 2009

Directora: Dra. Michelle López.

Dirección: Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría,
Urb. La Castellana, Av. San Felipe,
Entre 2ª Transversal y calle José Ángel Lamas, Centro
Coinasa, Mezzanina 6, Caracas, Venezuela.

Teléfonos: (58) (0212)263.73.78 / 26.39.

Fax: (58) (0212)267.60.78. e-mail: svpediatria@gmail.com

Página Web: www.pediatria.org

INTRODUCCIÓN:

La Revista "Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría" (AVPP) es el órgano oficial de divulgación de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (SVPP). Su objetivo fundamental es la publicación de trabajos científicos (originales, de revisión, casos clínicos, cartas al editor, informes técnicos y otros), relacionados con las áreas de competencia de la Pediatría. Igualmente, la SVPP publica suplementos en forma de: a) monografías sobre temas de actualización en Pediatría que, generalmente, son aportados por los diferentes capítulos y Consejos Nacionales de la SVPP; b) libro de resúmenes de conferencias y trabajos libres presentados en los Congresos Nacionales de la SVPP.

REQUISITOS GENERALES:

Enviar anexa al trabajo científico, una comunicación dirigida al Editor, la cual deberá contener lo siguiente:

- Solicitud de la publicación de dicho manuscrito
- Aceptación de todas las normas de publicación de la revista.
- Información acerca de publicaciones previas del manuscrito, ya sea en forma total o parcial (incluir la referencia correspondiente en el nuevo documento), así como el envío a cualquier otra revista médica.
- Una declaración de relaciones financieras u otras que pudieran producir un conflicto de intereses.
- Una declaración donde se señale que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores, y el acuerdo entre los mismos sobre el orden en que deben aparecer, cumpliendo con los requisitos de autoría explícitos en las normas de Vancouver 2006, la cual debe ser firmada por el autor principal y por todos los coautores.

En los artículos originales y en los casos clínicos, luego del nombre y apellido del autor o de los autores, se debe colocar si dicho trabajo fue objeto de un reconocimiento en un Congreso u otro evento científico (Ejemplo: Primer Premio Póster en el LIV Congreso Nacional de Pediatría, 2008).

Para la publicación de artículos científicos en la Revista AVPP, se deben cumplir los requisitos uniformes para manuscritos, enviados a las Revistas Bio-médicas del Comité

Internacional de Editores de Revistas. Las secciones básicas del artículo de revisión son: - página inicial, -resumen, (en español y en inglés) -introducción, -texto, -referencias bibliográficas. Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas están disponibles en el siguiente enlace: <http://www.metodo.uab.es/enlaces/>

Última revisión de la traducción: 10 de marzo de 2007

- Todas las partes del manuscrito deberán imprimirse a doble espacio, con fuente Times New Roman de tamaño 11.
- Enviar al Comité Editorial de la Revista AVPP, original y dos (2) copias del trabajo en físico, una copia en formato electrónico (CD). Asimismo, deberá enviarse una copia a la dirección electrónica de la SVPP (svpediatria@gmail.com) Todas las páginas deben estar numeradas y cada sección o componente comenzará en página aparte.
- La estructura del artículo será la siguiente: - Portada (título y autores), Resumen en español e inglés (Summary), - Palabras clave (en español e inglés), - Introducción, - Métodos, -Resultados, -Discusión, - Agradecimientos y Referencias.

PORTADA:

La portada es la página número uno, la cual debe contener:

- Título en español e inglés, conciso con toda la información que permita la recuperación electrónica del artículo con un máximo de 15 palabras. Se sugiere enunciar en primer lugar el aspecto general y en segundo lugar el aspecto particular. Ej: se prefiere "Hipoglicemia neonatal refractaria como presentación de déficit parcial de Biotinidasa" a "Déficit parcial de Biotinidasa. Presentación de un caso clínico".
- Autores: Nombres y apellidos completos, especificando el orden de aparición de los autores, cargos institucionales, nombres y direcciones de las instituciones. Nombre, dirección postal, teléfono, fax y correo electrónico de quien recibirá la correspondencia.
- Encabezamiento de página o título abreviado (menos de 40 caracteres).

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE:

- La segunda página debe contener un resumen estructurado no mayor de 250 palabras, con las siguientes secciones: -introducción, objetivos, métodos, -resultados, - y - conclusiones.
- Debe reflejar con exactitud el contenido del artículo y recalcar aspectos nuevos o importantes del estudio, o de las observaciones. Debe anexarse resumen traducido al inglés precedido de la palabra Summary



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

y acompañado por palabras clave (Key Words).

a) Palabras clave: 3 a 6 palabras clave que permitan captar los temas principales del artículo, para lo cual se recomienda el uso de la lista “Medical Subject Headings” (MESH) del Index Medicus, los Descriptores en Ciencias de la Salud (DECS) y la clasificación de enfermedades de la OMS, o de los anuarios de epidemiología y estadísticas vitales del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS)

INTRODUCCIÓN:

- Enunciar el problema y su justificación (importancia), los antecedentes de importancia del estudio y el objetivo o hipótesis de la investigación. Se sugiere limitar la extensión a tres (3) páginas.

MÉTODOS:

Se deben precisar con detalle los siguientes aspectos:

- Diseño de investigación: tipo de estudio, años y lugar en los cuales se realizó el estudio.
- Selección y descripción de los participantes del estudio. Consideraciones éticas.
- Información técnica que identifique los métodos, los aparatos y los procedimientos.
- Describir los métodos estadísticos, incluyendo el nivel de significancia utilizado.

RESULTADOS:

- Presentarlos en una secuencia lógica, dando primero los resultados principales o más importantes.
- Limite los cuadros y figuras al número necesario para explicar el argumento del artículo y evaluar los datos en los cuales se apoya. Se sugiere limitar el número total de cuadros y figuras a 6. Queda a decisión del autor distribuir libremente este número entre cuadros y figuras.
- No describir en el texto todo el contenido de los cuadros y figuras.
 - El (los) autores debe redactar los resultados en tiempo verbal pasado y en tercera persona, sin personalizar.
 - No duplicar la información presentada en cuadros y en figuras.
 - Los resultados propios presentados en cuadros o en figuras no llevan Fuente Por ejemplo Fuente: cálculos propios o bien, el título del trabajo).
 - El título de cada cuadro debe colocarse en la parte superior del mismo y el de las figuras en la parte inferior de la misma; en ningún caso deben colocarse siglas o abreviaturas.
 - Cuando se presenten pruebas estadísticas, la información no debe limitarse a decir si una determinada diferencia resultó significativa o no; se requiere colocar el p-valor.
 - Evitar uso no técnico de términos estadísticos

como “azar” (que implica un dispositivo de aleatorización), “normal”, “significativo”, “correlaciones” y “muestra”.

DISCUSIÓN:

- Hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de ellas.
- Relacionar los hallazgos obtenidos con otros estudios y con los objetivos de la investigación. Abstenerse de colocar en esta sección cifras absolutas ni porcentajes descritos en los resultados, sólo se requiere la interpretación de los mismos.
- Señalar las limitaciones del estudio y plantear sugerencias para nuevas investigaciones.
- Evitar hacer afirmaciones rotundas y conclusiones no avaladas por los resultados. Tampoco deben mencionarse aspectos que no fueron investigados en el estudio.

REFERENCIAS:

- Las referencias deben aparecer al final del artículo, escritas a doble espacio.
- Enumerar en forma consecutiva, siguiendo el orden de aparición en el texto. Verificar que la referencia coincida correctamente con la cita en el cuerpo del artículo.
- Identificar las referencias en el texto, tablas y figuras con números arábigos, entre paréntesis.
- Las referencias citadas solamente en los cuadros o figuras se numerarán siguiendo la primera mención que se haga de ese cuadro o figura en el texto.
- Los títulos de las revistas se abreviarán según el estilo del Index Medicus. La lista se puede obtener en el sitio Web: <http://www.nlm.nih.gov>.
 - La estructura interna de cada referencia debe estar ajustada a las Normas de Vancouver vigentes: <http://www.metodo.uab.es/enlaces/>
 - Abstenerse de colocar referencias que no se haya consultado.
 - En caso de que se haya tomado una referencia de otra u otras publicación(es), debe ir a la fuente original, a menos que se trate de una referencia histórica o que la misma se encuentre escrita en un idioma de uso poco accesible en Venezuela. (Vague 1958. Citado en: ...)

EJEMPLOS DE REFERENCIAS:

1. Artículo de revista (Enumerar los primeros seis autores y añadir la expresión et al). Nweihed L, Moreno L, Martín A. Influencia de los padres en la prescripción de antibióticos hecha por los pediatras. Arch Venez Puer Ped 2004; 65:21-27.
2. Libros y otras monografías: Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C, Castañeda-Gómez M, Méndez Castellano H. Atlas de Maduración Ósea del



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

- Venezolano. Primera edición. Edit. Intenso Offset. Caracas 2003, 237p.
3. Capítulo de Libro: Baley JE, Goldfarb J. Infecciones Neonatales. En: M.H. Klaus, A.A. Fanaroff, (editores). Cuidados del Recién nacido de alto riesgo. 5ª Edición. Mc Graw- Hill Interamericana. México 2.002. pp. 401-433.
 4. Trabajos no publicados: Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. En prensa. 2002.
 5. Material electrónico:
 - Artículo de revista en Internet: Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs : [serie en Internet]. [citado 12 Ago 2002]; [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm> .
 - Monografía en Internet: Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer: [monografía en Internet]. [citado 9 Jul 2002]. Disponible en: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.
 - Página principal de un sitio Web: Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [actualizado 16 May 2002; citado 9 Jul 2002]. Disponible en: Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.
 - Página Web de un sitio Web: American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002: [actualizado 23 Ago 2001; citado 12 Ago 2002]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.amaassn.org/ama/pub/category/1736.html>.

FOTOGRAFÍAS:

- Enviar las fotografías digitalizadas en blanco y negro, a una resolución de 300 DPI en formato TIFF o EPS, a un tamaño mínimo de 10 cms ancho por la altura que obtenga la foto, o realizar un PDF a máxima calidad, en archivos apartes al archivo de Word. (No insertar imágenes en Word).
- Las fotos deben ser identificadas con la siguiente información: Figura - número - título o nombre. Ejemplo: Figura 1.- Estudio inmunohistoquímico. (Por favor indicar en el texto la figura que corresponda).
- Debido a la connotación legal que puede tener la plena identificación de una persona, especialmente su cara, deberá anexarse la autorización del representante legal. Si es imposible, el autor asumirá por escrito, ante el Comité Editorial, la responsabilidad del caso y sus consecuencias legales.
- Serán aceptadas por el Comité Editorial, las fotografías a color que sean indispensables para afianzar el diagnóstico, según la patología o el tema en estudio.

UNIDADES:

Se usará el Sistema Internacional (SI) de unidades de medida para las unidades y abreviaturas de unidades. Ejemplos: s para segundo, min para minuto, h para hora, l para litro, m para metro, kDa para kilodaltons, 5mM en lugar de 5×10^{-3} M o 0.005 M, etc.

ABREVIATURAS:

Deben evitarse las abreviaturas o usarse lo menos posible. Si se van a usar, deben ser definidas cuando se mencionen por primera vez. No deben aparecer abreviaturas en el título, y, si fuera posible, tampoco en el resumen.

ARTÍCULO DE REVISIÓN:

El artículo de revisión facilita la actualización y revisión de un aspecto científico, realizado por especialistas en el tema: ofrece al lector interesado una información condensada sobre un tema, realiza interpretaciones y adelanta explicaciones en tópicos médicos.

El artículo requiere de, al menos, 40 referencias de los últimos años, con prioridad de los últimos cinco (5). En caso de que esto no sea posible, deben especificarse las razones (tópicos muy poco frecuentes o muy poco investigados previamente). El texto deberá expresar con claridad las ideas a ser desarrolladas, y tratará de transmitir un mensaje útil para la comprensión del tema central del artículo de revisión.

Las secciones básicas del artículo de revisión son: - página inicial, -resumen, (en español y en inglés) -introducción, -texto, -referencias bibliográficas.

La estructura del texto puede variar de acuerdo al alcance del mismo. Así, por ejemplo, en una revisión descriptiva de una enfermedad, la secuencia más apropiada es: - introducción, -etiología, -patogenia, -manifestaciones clínicas, - hallazgos de laboratorio, -tratamiento, -prevención o pronóstico. Si se va a revisar sólo un aspecto, por ejemplo, el tratamiento de la enfermedad, el texto tendrá las siguientes secciones: -introducción, -tratamiento establecido, -nuevas formas de tratamiento, -perspectivas terapéuticas.

La discusión del tema también puede plantearse de lo general a lo particular; por ejemplo, en un nuevo tratamiento, las secciones serán: -introducción, -efectos sistémicos del medicamento, -efectos en sistemas específicos: cardiovascular, renal, neurológico y cromosómico.

El autor o los autores de un artículo de revisión debe plasmar su interpretación crítica de los resultados de la revisión bibliográfica, con claridad y precisión, y dejar siempre la inquietud sobre aquellos tópicos del tema que requieren más o mejor investigación.

La extensión de los artículos de revisión no debe ser mayor de 6000 palabras, excluyendo las referencias.



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

CASO CLÍNICO:

El objetivo del reporte de un caso clínico es hacer una contribución al conocimiento médico, presentando aspectos nuevos o instructivos de una enfermedad determinada. Los casos clínicos considerados usualmente para un informe son aquellos que cumplen algunas o varias de las siguientes condiciones:

- Están relacionados con una enfermedad nueva o poco frecuente.
- Muestran alguna aplicación clínica importante.
- Ayudan a aclarar la patogénesis del síndrome o de la enfermedad.
- Muestran una relación no descrita previamente entre dos enfermedades.
- Describen una complicación de algún tratamiento o fármaco.
- Dan ejemplo de un enfoque práctico y novedoso para el diagnóstico y el manejo de una enfermedad.
- Representan aspectos psicosociales esenciales en el enfoque, manejo, o prevención del problema o enfermedad.

Algunos casos clínicos son ilustrativos de síndromes comunes, los cuales no son todavía muy reconocidos por el médico o el profesional de salud; pueden ilustrar también algún síndrome de baja prevalencia pero de gran importancia, o pueden emplearse para la enseñanza de alguna área de la medicina o de la salud.

Las secciones básicas del reporte del caso clínico son: resumen (en español e inglés), introducción, presentación del caso, discusión, y referencias.

El resumen debe ser corto, concreto, fácil de leer (entre 100 y 150 palabras). Debe describir los aspectos sobresalientes del caso y por qué amerita ser publicado. La introducción da una idea específica al lector del tópico que representa el caso clínico y sustenta con argumentos (epidemiológicos y/o clínicos) el por qué se publica, su justificación clínica o por sus implicaciones para la salud pública. Aquí está implícita una revisión crítica de la literatura sobre otros casos informados.

La presentación del caso es la descripción cronológica de la enfermedad y la evolución del paciente. Ello incluye la sintomatología, la historia clínica relevante, los resultados de exámenes o pruebas diagnósticas, el tratamiento, y el desenlace (mejoría, falta de respuesta, o muerte). Si se usan pruebas de laboratorio poco usuales se deben incluir los valores normales entre paréntesis. Si se mencionan medicamentos se debe usar el nombre genérico y las dosis utilizadas. Para proteger la confidencialidad del paciente se omite el nombre (o se colocan sus iniciales), y el número de historia clínica.

En la discusión, se hace un recuento de los hallazgos principales del caso clínico, se destacan sus particularidades o contrastes. Se debe sustentar el diagnóstico obtenido por el autor con evidencia clínica y de laboratorio, y las limitaciones de estas evidencias. Se debe discutir cómo se hizo el diagnóstico diferencial, y si otros diagnósticos fueron descartados adecuadamente. El caso se compara con otros reportes de la literatura, sus semejanzas y sus diferencias. Se mencionan las implicaciones clínicas o sociales del caso o problema presentado. Generalmente hay al menos una conclusión, donde se resalta alguna aplicación o mensaje claro relacionado con el caso. No se debe hacer generalizaciones basadas en el caso o casos descritos.

La extensión de los reportes de casos clínicos no debe ser mayor de 2000 palabras, excluyendo las referencias

CARTAS AL EDITOR:

El Comité de Redacción, recibe cartas de lectores que quieran expresar su opinión sobre trabajos publicados. Estas deben tener una extensión máxima de dos cuartillas (500 palabras) y deben acompañarse de las referencias bibliográficas que fundamenten sus opiniones. Serán enviadas a los autores de los trabajos y publicadas ambas según decisión del Comité Editorial.

INFORMACIÓN PARA LOS SUSCRIPTORES:

Precios de la suscripción:

a) Miembros solventes: Sin costo

b) Miembros no solventes: BsF. 10,00 cada número
BsF. 36,00 anual.

Para mayor información, favor comunicarse con la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría

Telf.: (0212) 263.7378 / 2639 Fax: (0212) 267.6078

Correo electrónico: svpediatria@gmail.com

INFORMATION FOR SUBSCRIBERS

Annual Subscription Rates: USA Libraries and Institutions: US\$ 15,00. For all other countries, mail charges will be added.

Subscription orders shall be sent to the following address: Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. Apartado 3122 Caracas 1010-A Venezuela.

Checks should be made out to "Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría".

EDITORIAL

El Comité Editorial de Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría ha experimentado una creciente preocupación por el descenso significativo que ha ocurrido durante los últimos años en el número de artículos científicos que se reciben para ser considerados para su publicación en la revista. Ello nos ha motivado a invitar como autores de nuestros Editoriales a personas dedicadas a la investigación de los índices de medición de la producción científica nacional y al estado actual de los estudios de pre y post grado en las áreas de salud en Venezuela.

Como primer invitado tenemos a Iván de La Vega, Sociólogo egresado de la Universidad Central de Venezuela, especializado en Programas de Formulación de Políticas y Estrategias en Ciencia, Tecnología e Innovación, y en Política y Gestión de la Innovación Tecnológica. Su trabajo de investigación se centra en la Cienciametría, haciendo énfasis en el talento humano en ciencia, tecnología e innovación, su movilidad, migración y desempeño. Otras áreas de su atención son el diseño y evaluación de políticas públicas en ciencia, tecnología e innovación, así como también la innovación tecnológica y la relación entre ciencia, tecnología y sociedad.

Michelle López

Editora

Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría

SITUACIÓN ACTUAL DE LA CIENCIA, LA TECNOLOGÍA Y LA INNOVACIÓN (CTI) EN VENEZUELA

Caracterizar el denominado Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (SNCTI) venezolano en lo que va de siglo XXI no es tarea sencilla, debido, entre otras razones, a temas que en principio son de corte político-ideológico y terminan afectando el ámbito de la CTI.

Si se revisan las políticas públicas de los últimos años se encuentran cronológicamente hitos como los siguientes: se creó un Ministerio de Ciencia y Tecnología (1999); se cerró el CONICIT que venía funcionando como órgano rector de las políticas públicas en el país desde el año 1970 y se fundó el FONACIT para que cumpliera con la función operativa del financiamiento de esas actividades. En el año 2001 se promulgó la primera Ley de Ciencia y Tecnología y se creó el Observatorio Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (ONCTI), éste último para realizar estudios que permitieran mejorar la toma de decisiones y el diseño de las políticas públicas. En el año 2004 se publicó el Plan Nacional de Ciencia y Tecnología 2005-2030 y el año siguiente se creó la Misión Ciencia que tenía como premisa impulsar la formación de alto nivel en el campo de la investigación. Ese mismo año se modificó nuevamente la legislación y se publicó la Ley Orgánica de Ciencia, Tecnología e Innovación (LOCTI) con un articulado novedoso que impulsó cambios cualitativos en el país. Al publicarse su reglamento y aplicarlo a partir del año 2006, puede considerarse ese momento como el punto de inflexión más importante de la historia reciente del país en cuanto al funcionamiento del SNCTI venezolano. Se logró

pasar de una inversión histórica promedio de 0,3% del PIB (por debajo del 1% recomendado para países en vías de desarrollo) a recaudaciones que elevaron el porcentaje de inversión a 2,69% en el año 2008 (igualando a los países de mayor desarrollo mundial). Pero el logro más relevante fue movilizar y acercar a los actores del SNCTI (empresas, centros e institutos de investigación, universidades y gobierno) como nunca antes había sucedido en Venezuela. En diciembre de 2010 los Diputados de la Asamblea Nacional a quienes les correspondía entregar sus curules a los nuevos Parlamentarios en esos días, aprobaron un cambio drástico en la LOCTI que eliminaba la inversión para proyectos internos en las empresas y la asignación por la vía de los aportes a terceros, convirtiendo los recursos en un tributo y centralizando los fondos en el FONACIT.

La secuencia de las decisiones tomadas a lo largo de la descripción del párrafo anterior pudiera hacer pensar que ha habido un avance sostenido en materia de CTI en el país. El contraste entre las disposiciones tomadas por el gobierno que implicaron la creación de varias instituciones y los resultados tangibles obtenidos en el período de estudio 1999-2011 son llamativos. Un ejemplo de ello se aprecia al revisar los productos con los cuales se miden las actividades de CTI a nivel internacional. En Venezuela no se han aprobado patentes desde hace 7 años y la producción de artículos científicos es baja según los criterios internacionales, habiendo descendido aún más a partir del año 2009. Si bien la LOCTI debe eva-

luarse con otros parámetros, debido a que benefició en mayor grado a las empresas, ese flujo cuantioso de dinero recaudado y/o invertido pudo haber impactado favorablemente a los centros productores de conocimiento que en Venezuela están concentrados fundamentalmente en las universidades nacionales y experimentales, además del IVIC.

Una simplificación para analizar el SNCTI venezolano pudiera realizarse de la forma siguiente: los actores gubernamentales competentes deberían realizar estudios que permitan diagnosticar una situación dada (ONCTI, MPPCTII y FONACIT). No se han publicado informes que permitan conocer aspectos a mejorar el SNCTI venezolano, y por ende sería interesante saber cómo se diseñan las políticas públicas.

Para que un SNCTI pueda funcionar deben invertirse recursos financieros. En el caso de Venezuela, el financiamiento histórico provenía del gobierno en más de un 90%. Con la aplicación de la LOCTI, a partir del año 2006 cambió esa tendencia y aumentaron de forma significativa los montos, dinamizando las interacciones de los actores.

Al invertir recursos financieros, lo primero que se debe promover es la formación de personal. En los últimos años se han creado instituciones de educación superior en Venezuela, pero se han perjudicado presupuestariamente a las universidades experimentales y autónomas, que son las que han formado, en gran medida, a los investigadores.

Después de formar personal de alto nivel para la investigación, hay que conocer el tamaño de la comunidad científ-

ca. Venezuela contaba hasta el año 2009 con el Sistema de Promoción del Investigador (SVPI) que dependía del ONCTI; para ese año habían acreditados 6791 investigadores, un 74% menos de lo que estipulan los organismos multilaterales competentes en esa materia para países en vía de desarrollo. Algunos personeros del gobierno indican que existen muchos más investigadores en el país de los que estaban acreditados y, además, que ese programa era voluntario. En el año 2008 se realizó un estudio en el que se cruzaron los datos de los autores venezolanos en el Science Citation Index (SCI) con la base de datos de los investigadores del SVPI, y más del 90% de los artículos tenían como autores a investigadores acreditados en ese programa. El tema de la emigración de científicos y tecnólogos venezolanos es particularmente grave. Existe un éxodo continuo de personal altamente calificado, que además no se está conectando formalmente con sus pares nacionales, es decir, no se cumple con la definición de la diáspora intelectual.

La producción tangible de un país en materia de generación de conocimiento científico-tecnológico se mide, fundamentalmente, en el número total de patentes y artículos científicos por año. En el caso de Venezuela es contradictorio el resultado, al introducir en la ecuación recursos y resultados; a mayor inversión, menor producción. El Sistema Autónomo de Propiedad Intelectual (SAPI) de Venezuela no ha otorgado patentes en los últimos años; y en materia de artículos, en las principales bases de datos del mundo se inició un descenso en los años 2009 y 2010.

Iván de la Vega

VALIDACIÓN DE DOS ESCALAS DE VALOR PRONÓSTICO EN NIÑOS QUE INGRESAN A UCI

Rosalía Fernández,* Pedro Macuarisma Lezama†

Recibido: 01-10-10
Aceptado: 17-12-10

RESUMEN

Las escalas PIM (Índice de Mortalidad Pediátrica) y PELOD (Índice Pediátrico de Disfunción Orgánica) son sistemas de evaluación que permiten la estimación de la severidad de la enfermedad y el ajuste del riesgo de mortalidad en grupos heterogéneos de pacientes. El objetivo del presente trabajo fue el de validar las escalas PIM y PELOD en una Unidad de Cuidados Intensivos pediátrica (UCIP).

Metodología. Fueron incluidos 97 niños con edad menor o igual a 12 años; las variables estudiadas fueron la mortalidad o supervivencia durante la estancia en UCI. PIM incluye 7 variables medidas durante la primera hora de admisión a UCI; PELOD incluye disfunción de seis sistemas orgánicos en 12 variables. Para estimar discriminación, se utilizó el área bajo la curva de rendimiento diagnóstico, y para evaluar calibración, la bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

Resultados. Edad media 4,0 años (rango intercuartil 1,0-8,1); estancia 6,0 días; (rango 3,0 a 17,0); las principales causas de ingreso a UCIP fueron accidentes 30, sepsis 19, neurológicas 14. Desarrollaron disfunción orgánica múltiple 58 (59,8%) de 97. La mortalidad observada fue de 17,5%. La predicción de riesgo de mortalidad por PIM fue significativamente más alta en no sobrevivientes ($0,48 \pm 0,35$) que sobrevivientes ($0,18 \pm 0,23$; t test 3,40 $p < 0,003$); calibración ($p = 0,025$) y discriminación (área bajo la curva = $0,79 \pm 0,057$; $p < 0,001$) de PIM fue buena.

Conclusión: PIM es una medida válida de predicción de riesgo de mortalidad en UCIP en nuestro medio.

Palabras clave: Cuidado intensivo, modelos de predicción de mortalidad, disfunción multiorgánica, índice de mortalidad pediátrica.

SUMMARY

The Pediatric Index of Mortality (PIM) and Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PLOD) scale are scoring systems that allow assessment of the severity of illness and mortality risk adjustment in heterogeneous groups of patients. The aim of this study was to validate the accuracy and reliability of PIM and PELOD scoring in a pediatric Intensive Care Unit (ICU).

Methods: 97 children under 12 years of age were included. Survival and mortality during the stay in the ICU were studied. PIM scale includes 7 parameters measured during the first hour of admission to the ICU; PELOD includes dysfunction of 6 organs and systems in 12 variables. The area under the curve was used to assess discrimination and calibration was assessed with the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test.

Results: The median patient age was 4,0 years (inter-quartile range 1,0-8,1), median length of stay was 6 days (range 3-17). Main causes for admission to the ICU were accidents 30, sepsis 19, neurological 14. Fifty eight patients (59,8%) developed multiple organic dysfunction. Observed mortality was 17,5%. Prediction of risk of mortality with PIM was significantly higher in non survivors ($0,48 \pm 0,35$) than in survivors ($0,18 \pm 0,23$); t test 3,40 $p < 0,003$; calibration ($p = 0,025$) and discrimination (area under the curve = $0,79 \pm 0,057$; $p < 0,001$) for PIM was good.

Conclusions: PIM is a valid prediction index for mortality risk in pediatric ICU in our hospitals

Key words: Intensive care, mortality prediction models, logistic regression, multiorganic dysfunction, pediatric index of mortality

Introducción

La predicción de riesgo de mortalidad pediátrica es una medida de la severidad de la enfermedad basada en observaciones del examen físico e investigaciones de laboratorio. Con el fin de medir la severidad de la enfermedad se han desarrollado escalas de riesgo de muerte. Éstas pueden usarse para evaluar la calidad del cuidado médico y para optimizar el empleo de recursos, permitiendo mejorar la relación costo-beneficio. (1)

Ajustando por diferencias en la severidad de la enfermedad y diagnóstico, estos modelos pueden ser usados para comparar el estándar del cuidado entre las unidades y dentro de las unidades a través del tiempo. Estimar el riesgo de mortalidad es un componente importante de la comparación de grupos de pacientes en ensayos clínicos.

Las principales escalas de predicción de riesgo de muerte desarrolladas para uso en pediatría son el índice de mortalidad pediátrica (PIM), (2) y la escala de disfunción orgánica pediátrica (PELOD). (3) PIM usa información sobre 7 variables para calcular la probabilidad de muerte durante la admisión. Estas variables se obtienen entre el primer contacto con el paciente y hasta una hora después de admisión a la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI).

PELOD incluye la valoración del grado de disfunción en seis órganos vitales con 12 variables. Es la única escala descriptiva validada para estimar la severidad de los casos de sín-

* Intensivista pediatra, Adjunto a la Unidad de Cuidados Intensivos;
† Pediatra Nefrólogo, Jefe de Emergencia Pediátrica. Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná, Sucre

Correspondencia:
Rosalía Fernández, rosalia.fernandez@gmail.com
Teléfono: (414) 7824172

Pedro Macuarisma, pmacuarisma@gmail.com
Teléfono: (414) 7698236

drome de disfunción orgánica múltiple en UCI. (4)

Las herramientas de predicción deben discriminar bien entre muerte y sobrevida, y deben estar bien calibradas antes de que puedan aplicarse exitosamente para evaluar o estandarizar comparaciones en UCIP o para ajustar por diferencias entre grupos en estudios clínicos. (5)

El índice de mortalidad y la escala de disfunción orgánica pediátrica son las mejores herramientas disponibles para estimar la severidad de las enfermedades en el niño críticamente enfermo. (4)

Los modelos que predicen riesgo de mortalidad pediátrica en UCI permiten la evaluación de la eficiencia del cuidado intensivo pediátrico, nos permiten determinar la mejor forma de organizar el cuidado comparando diferentes unidades, medir el efecto de cambios en la práctica observando tendencias dentro de las unidades, investigar la relación entre severidad de la enfermedad y longitud de estancia, medir el efecto de los criterios de admisión. (6) Los estudios de validación de escalas de predicción de riesgo de mortalidad constituyen una etapa preliminar antes de la adopción y uso regular de la escala. (7)

El objetivo de este estudio fue validar el índice de mortalidad y la escala de disfunción orgánica en una unidad de cuidados intensivos pediátrica de un Hospital Universitario en Cumaná, Sucre. Caracterizar la población pediátrica que ingresa a UCI, evaluar la capacidad de dos modelos para discriminar entre mortalidad y sobrevida en niños admitidos a UCI, estimar la capacidad predictiva del modelo en cinco categorías de riesgo.

METODOLOGÍA

Diseño

Estudio de cohorte prospectiva, observacional.

• Población de estudio

Criterios de inclusión y exclusión. Pacientes mayores de un mes y menores de 12 años, ingresos consecutivos a la unidad de cuidado intensivo entre enero de 2007 y junio de 2008, permanencia mayor de 24 horas consecutivos. (8,9) Fueron excluidos de análisis muertes o egresos ocurridos en las primeras 24 horas de estancia en UCI o traslados a otros centros.

En cada participante se obtuvo información demográfica, historia personal de eventos adversos, comorbilidad (parada cardíaca previa, inmunodeficiencia combinada, leucemia o linfoma, hemorragia cerebral espontánea, miocardiopatía, hipoplasia de ventrículo izquierdo, falla hepática, infección por VIH, enfermedad neurodegenerativa), causa de admisión a UCIP, medición de las variables fisiológicas, sobrevida y estancia en UCI. Las admisiones fueron clasificadas por grupos diagnósticos como accidente, neurológico, respiratorio, sepsis, neurocirugía, otras.

• Análisis estadístico

La edad y estancia se expresan como media \pm error estándar, el contraste de diferencia se hace mediante la prueba

de Student; las frecuencias relativas de variables categóricas como el género se contrastan mediante la prueba de Chi cuadrado.

La predicción de mortalidad en UCI fue calculada mediante el índice de mortalidad y la escala de disfunción orgánica; los modelos fueron aplicados a los datos usando coeficientes e instrucciones publicados por los autores originales de las herramientas. (10) Estos modelos fueron evaluados investigando su discriminación, calibración y mortalidad estandarizada.

Discriminación. La capacidad del modelo para diferenciar entre pacientes que sobreviven y pacientes que fallecen fue estimada como área bajo la curva de rendimiento diagnóstico (curva ROC); el valor del área bajo la curva ROC se corresponde con la capacidad de discriminación; se considera que un área $\geq 0,70$ es aceptable, $\geq 0,80$ es buena y $\geq 0,90$ es excelente. (11)

Calibración. Evalúa cuán bien el modelo clasifica los pacientes en las categorías de bajo, medio y alto riesgo. Las diferencias entre las tasa de mortalidad predichas y observadas para diferentes categorías de riesgo fueron evaluadas mediante la prueba de 2 de Hosmer-Lomeshow (HL), (12) tradicionalmente se considera que la calibración es buena si el valor de p es $> 0,10$. (13)

Programas de estadística usados en el análisis de de la base de datos, SPSS 16.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), (14) Epidat 3.1 (Organización Panamericana de la Salud, Junta de Galicia, España 2006).

RESULTADOS

• Población de estudio

El cuadro 1 muestra características demográficas según variable de resultado. La población de estudio incluye 97 admisiones consecutivas con una edad media de $4,8 \pm 0,4$ años; 53 (54,6%) de sexo masculino. La edad de los pacientes que fallecieron $2,7 \pm 0,7$ años difiere de la edad de los niños sobrevivientes $5,2 \pm 0,5$ años ($p = 0,004$). La media de estancia fue de 15,2 días y la mortalidad observada de 17,5% (17/97).

Cuadro 2 muestra riesgo de mortalidad según categorías de diagnóstico de admisión a UCI. Accidentes, sepsis, enfermedades neurológicas, respiratorias y neuroquirúrgico explican 90% de las admisiones y la totalidad de las defunciones en UCI. Los accidentes son la principal causa de ingreso a UCI con 30,9% de las admisiones; la sepsis, con 20% de los ingresos fue la causa de 52,9% de las defunciones.

• Factores de riesgo de mortalidad

El cuadro 3 compara la frecuencia relativa de desenlace en pacientes con o sin exposición a cuatro factores de riesgo: la presencia de comorbilidad 42,3% (41/97); puntuación de coma de Glasgow ≤ 12 , 66,0% (64/97); síndrome de disfunción multiorgánica (MODS) 59,8% (58/97); ventilación mecánica 70,1% (68/97). EL análisis univariable muestra incremento del riesgo relativo de muerte en UCI por 2,5 con la presencia de comorbilidad, por 3,9 con puntuación de coma ≤ 12 ;

por 5,0 con el desarrollo de MODS, por 15 con ventilación mecánica.

• *Discriminación y calibración de las escalas de predicción*

La discriminación, capacidad del modelo para distinguir entre sobrevida y muerte, fue medida mediante el área bajo la curva de rendimiento diagnóstico. La figura 1 muestra curvas de rendimiento diagnóstico, PIM y PELOD en la predicción de mortalidad en niños admitidos a UCI. El área bajo la curva fue de 0,79 (0,68-0,90) $p < 0,001$ para PIM y 0,76 (0,64-0,89) $p < 0,001$ para PELOD; ambas escalas discriminan adecuadamente entre mortalidad y sobrevida.

Cuadro 4 muestra la calibración del índice de mortalidad pediátrica en cinco categorías de riesgo. La prueba de Chi cuadrado modificada permite evaluar el grado en que la probabilidad predicha coincide con la probabilidad observada. PIM sobreestima el riesgo de mortalidad en categorías de alto riesgo (29,4; grados de libertad 3; $p = 0,025$); un valor de $p < 0,10$ sugiere falla de calibración.

La tasa de mortalidad estandarizada, razón entre mortalidad observada en la muestra de validación y la mortalidad esperada según el índice de mortalidad pediátrica (Cuadro 4) $17,5/23,1 = 0,76$ es una forma de valorar el desempeño al comparar contra el de la unidad donde se desarrolló el modelo.

• *Disfunción orgánica múltiple*

La figura 2 muestra el riesgo de mortalidad según número de órganos con disfunción. Sesenta por ciento (58/97) de los participantes desarrollaron disfunción orgánica múltiple. La tasa de mortalidad incrementó exponencialmente desde 9% para una disfunción orgánica a 93% para seis disfunciones orgánicas, ($y = 5,97e^{0,457x}$ $R^2 = 0,95$).

Si hay síndrome de disfunción multiorgánica el riesgo relativo de muerte es 5,0 veces mayor que en ausencia de MODS (15 de 58 si hay disfunción orgánica contra 2 de 39 en ausencia de disfunción multiorgánica (26,9, $p = 0,008$).

DISCUSIÓN

El análisis estadístico de grandes bases de datos de pacientes para desarrollar o validar modelos de predicción de mortalidad ha mejorado nuestra capacidad para predecir riesgo de muerte en niños críticamente enfermos. La mayoría de estos modelos usan el concepto de inestabilidad fisiológica para establecer el riesgo relativo de muerte de un individuo, de tal forma que un incremento en el grado de inestabilidad fisiológica está asociado con un incremento en el riesgo de mortalidad.

Las escalas que predicen el riesgo de mortalidad en las unidades de cuidado intensivo son necesarias en la evaluación de la efectividad del cuidado intensivo pediátrico; la capacidad de la escala para distinguir entre estados alternos relevantes es la propiedad más útil en la toma de decisiones. Si la escala no puede discriminar entre subgrupos de pacientes con eventos relevantes, hay poca razón para explorar su uso clínico

En Venezuela (15,16) y otros países de la región (17,18) se ha evaluado la validez de diferentes modelos de predicción, pero hasta ahora no se había evaluado PIM y PELOD en un mismo grupo de pacientes.

En el presente estudio, el riesgo de mortalidad de los niños que ingresan a UCI está inversamente relacionado con la edad. No se observó relación con el género o con la duración de la estancia en la unidad de cuidado intensivo.

• *Calibración y discriminación*

Los valores obtenidos para el área bajo la curva ROC indican que la escala PIM discrimina bien entre mortalidad y sobrevida, pero no logra buena calibración dado que sobreestima la mortalidad para grupos de alto riesgo. En unidades de cuidados intensivos pediátricos españolas PIM fue más fiables en términos de discriminación y calibración que PRISM. (19)

La simplicidad de PIM y la recolección de datos en la primera hora que sigue al contacto con el paciente evitan el impacto que puedan tener las estrategias de manejo en UCI sobre el resultado, es una mejor herramienta que aquellas que usan el peor valor de sus variables de predicción. (20)

Investigadores independientes en Argentina, (21) Brasil, (22) España, (19) y el Reino Unido (23) concluyen que los diferentes modelos muestran buen poder discriminatorio con pobre calibración; PIM tiende a sobreestimar el riesgo como ocurrió para grupos de alto riesgo en el presente estudio.

Para que una herramienta calibre bien en una muestra de validación, los diferentes factores que influyen en los resultados deben ser incluidos en el modelo o deben tener la misma distribución en la muestra de validación que en la muestra usada para desarrollar el modelo; nuestra población se diferencia por mayor proporción de síndrome de disfunción multiorgánica, estancia prolongada y mayor puntuación en el índice de mortalidad.

PELOD es una herramienta descriptiva para estimar la severidad de los casos de síndrome de disfunción orgánica múltiple en unidades de cuidado intensivo pediátrico (4); recientemente se ha asociado el cambio en la puntuación de disfunción orgánica con poder predictivo independiente de la severidad inicial de la enfermedad. (24,25)

En niños con síndrome de disfunción orgánica el riesgo de muerte crece exponencialmente con el número de sistemas orgánicos disfuncionales; esta asociación con el riesgo de muerte ha llevado a que el síndrome de disfunción multiorgánica sea considerado como variable de resultado equivalente a mortalidad. (26)

La capacidad de PELOD para discriminar entre mortalidad y sobrevida fue de 0,76 (0,64 a 0,89); su bondad de ajuste fue afectada por exceso de mortalidad en las bandas de bajo riesgo. Nueve defunciones en la categoría de bajo riesgo estuvieron asociadas con ventilación mecánica, sepsis y disfunción renal. Sepsis y shock cardiogénico son los desordenes que con mayor frecuencia conducen a terapia de reemplazo renal con tasas de mortalidad cercanas a 50%. (27)

Explicaciones posibles a la falla de calibración incluyen cohorte pequeña de un solo centro, diferencias en condiciones clínicas no evaluadas por la

de la unidad de cuidado intensivo pediátrica, es probable que la política de admisión este favoreciendo el ingreso de pacientes más graves, con un promedio de estancia más prolongado.

Sepsis, síndrome de disfunción orgánica múltiple y riesgo de mortalidad.

Sepsis fue la segunda causa de admisión a UCIP con 19,6% de todos los casos y una tasa de letalidad de 47,4%. Se confirman hallazgos previos que sugieren incremento en el riesgo de mortalidad en sepsis y síndrome de disfunción multiorgánica. (28)

Aunque hemos observado relación entre el número de disfunciones orgánicas y sobrevida, la mortalidad en UCI es una función no sólo del número de sistemas disfuncionales sino también del riesgo relativo y del grado de disfunción de cada sistema. El peso relativo de los diferentes órganos y sistemas no es igual, los sistemas cardiovascular y neurológico son más predictivos de muerte que la disfunción hepática o renal.

PIM es una herramienta válida para la predicción del riesgo de mortalidad en unidades de cuidado intensivo pediátrico de la provincia venezolana; PELOD es una medida válida de la severidad del síndrome de disfunción multiorgánica en UCIP.

Cuadro 1

Características demográficas según variable de resultado

Variable	Total	No sobrevivientes	Sobrevivientes	p
Edad, años	4,8 ± 0,4	2,7 ± 0,7	5,2 ± 0,5	0,004
Género M	53	9	44	0,877
F	44	8	36	
Estancia, días	15,2 ± 3,3	9,1 ± 1,8	16,5 ± 3,9	0,393

Cuadro 2

Frecuencia de resultados según categoría diagnóstica

Categoría diagnóstica	Mortalidad	Sobrevida	Frecuencia	Acumulado
Accidentes	2	28	30 (30,9)	30(30,9)
Sepsis	9	10	19 (19,6)	49(50,5)
Neurológico	2	12	14 (14,4)	63(64,9)
Respiratorio	3	10	13 (13,4)	76(78,3)
Neuroquirúrgico	1	10	11 (11,4)	87(89,7)
Otras causas	0	10	10 (10,3)	97(100,0)
Total	17 (17,5)	80 (82,5)	97 (100,0)	

Cuadro 3

Frecuencia de mortalidad en UCIP según factores de riesgo, HUAPA, Cumaná

riesgo	Mortalidad		RR (IC95)*	p
	Expuestos	No expuestos		
Comorbilidad	11/41(26,8)	6/56(10,7)	2,5(1,0-6,2)	0,039
Glasgow ≤12	15/64(23,4)	2/33(6,1)	3,9(0,9-15,9)	0,033
MODS†	15/58(25,9)	2/39(5,1)	5,0(1,2-20,8)	0,008
Ventilación	17/68(25,4)	0/29(1,6)	15,2(0,9-244,9)	0,003

* RR (IC95), riesgo relativo (Intervalo de confianza 95), † MODS, síndrome de disfunción orgánica múltiple

Cuadro 4

Calibración del índice de mortalidad pediátrica (PIM) en cinco intervalos de riesgo

Intervalo de riesgo	Frecuencia	Sobrevida observada	Sobrevida esperada	Mortalidad observada	Mortalidad esperada
<1	2	2	1,98	0	0,02
01-Abr	26	26	25,41	0	0,59
May-14	31	26	28,33	5	2,67
15-29	12	10	9,03	2	2,97
≥30	26	16	9,87	10	16,13
Total	97	80	74,62	17	22,38

_HL^29,4;grados de libertadl 3;p=0,025

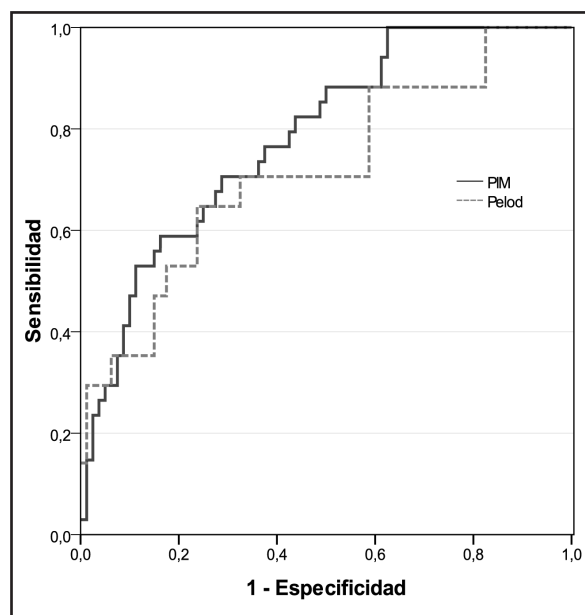


Figura 1

Curva ROC del índice de mortalidad y de la escala de disfunción orgánica en la predicción de riesgo de mortalidad en UCI

Area bajo la curva ROC para el índice de mortalidad pediátrica (PIM) = 0,79 y para la escala de disfunción orgánica (PELOD) = 0,76

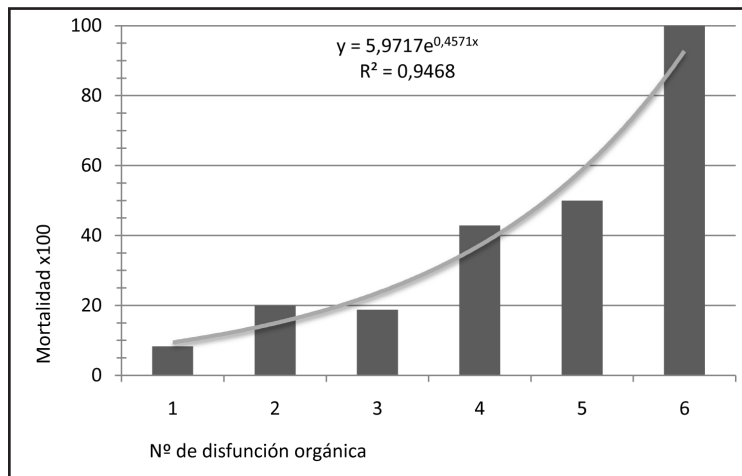


Figura 2

Riesgo de mortalidad según número de órganos con disfunción

REFERENCIAS

- Rapoport J, Teres D, Lemeshow S, Gehlbach S. A method for assessing the clinical performance and cost-effectiveness of intensive care units: a multicenter inception cohort study. *Crit Care Med*. 1994;22:1385-91.
- Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med*. 1997;23:201-7.
- Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, et al. Validation of the pediatric logistic organ dysfunction score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet*. 2003;362:192-7
- Lacroix J, Cotting J. For the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network Severity of illness and organ dysfunction scoring in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6[Suppl.]:S126-S134
- Brady AR, Harrison D, Black S, Jones S, Rowan K, Pearson G, et al. Assessment and optimization of mortality prediction tools for admissions to pediatric intensive care in the United Kingdom. *Pediatric*. 2006; 117:e1-e10
- Pollack MM, Cuerdon TT, Patel KM, Ruttimann UE, Getson PR, Levettown M. Impact of quality-of-care factors on pediatric intensive care unit mortality. *JAMA*. 1994;272:941-6.
- Brady AR, Harrison D, Black S, Jones S, Rowan K, Pearson G, et al. Assessment and optimization of mortality prediction tools for admissions to pediatric intensive care in the United Kingdom. *Pediatric*. 2006; 117:e1-e10
- Howard RS, Kullmann DM, Hirsch NP. Admission to neurological intensive care: who, when and why? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(Suppl 3):S2-9
- Smith G, Nielsen M. ABC of intensive care: Criteria for admisión. *BMJ* 1999;318:1544-1547
- Pearson GA, J Stickley J, Shann F. Calibration of the paediatric index of mortality in UK paediatric intensive care units. *Arch Dis Child*. 2001;84:125-128
- Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982, 143:29-36.
- Lemeshow S, Hosmer DW. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol*. 1982, 115:92-106.
- Tibby SM, Murdoch IA. Calibration of the paediatric index of mortality score for UK paediatric intensive care. *Arch Dis Child*. 2002; 86:65-69
- Mayr VD, Dünser MW, Greil V, Jochberger S, Luckner G, Ulmer H, et al. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. *Crit Care* 2006, 10:R154
- Guigñan O, Centrito C, Arias F, Reyes A. Aplicación de la escala de riesgo de mortalidad pediátrica (PRISM) en una unidad de terapia intensiva pediátrica venezolana. *Ach Venez Puer Ped*. 2007;70(4):126-9
- Bejarano MM, Rodríguez Y, Tovar A, Freites M, Urbano Y, Gonzalez W. Evaluación del riesgo de mortalidad mediante escala PRISM [abstract]. *Arch Venez Puer Ped* 2010;73(Suppl 1):54-55.
- Martha VF, Garcia PC, Piva JP, Einloft PR, Bruno F, Ramon V. Comparison of two prognostic scores (PRISM and PIM) at a pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:259-64.
- Earle M, Martinez Natera O, Zaslavsky A, Quinones E, Carrillo H, Garcia Gonzalez E, et al. Outcome of pediatric intensive care at six centers in Mexico and Ecuador. *Crit Care Med*. 1997;25(9):1462-7
- Prieto Espuñes S, López-Herce CJ, Rey GC, Medina VA, Cocha TA, Martínez CP. Índices pronósticos de mortalidad en cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(4):345-50
- Pearson GA, J Stickley J, Shann F. Calibration of the paediatric index of mortality in UK paediatric intensive care units. *Arch Dis Child*. 2001;84:125-128
- Eulmesejian P, Pérez A, Mincez P, Ferrero H, Bimbi TF. Validación de dos modelos de predicción de mortalidad, PRISM y PIM2, en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Arch Argent Pediatr*. 2006;104(5):387-92
- Martha VF, Garcia PC, Piva JP, Einloft PR, Bruno F, Ramon V. Comparison of two prognostic scores (PRISM and PIM) at a pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:259-64.
- Brady AR, Harrison D, Black S, Jones S, Rowan K, Pearson G, et al. Assessment and optimization of mortality prediction tools for admissions to pediatric intensive care in the United Kingdom. *Pediatric*. 2006; 117:e1-e10
- Ehrmann S, Mercier E, Bertrand P, Dequin PF. The logistic organ dysfunction score as a tool for making ethical decisions. *Can J Anesth*. 2006; 53(5):518-523
- Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Proulx F, Cotting J, Gottesman R, et al. Daily estimation of the severity of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children. *Can Med Assoc J* 2010;182(11):1181-1187
- Typpo KV, Petersen NJ, Hallman M, Markovitz BP, Mariscalco MM. Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:562-570
- Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, Brophy PD, Blowey D, et al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int*. 2005;67:653-658
- Leclerc F, Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Proulx F, Martinot A, et al. Cumulative influence of organ dysfunctions and septic state on mortality of critically children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171: 348-353

MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN NIÑOS CON INFECCIÓN BACTERIANA.

M^a Fátima Garcés (1), Adriana Rivas (2), Carolina Paiva (2), Sonia Sifontes (3),
Hilda Stekman (1), Josefa Villasmil (4), Andrés Gerardi(1).

Recibido: 23-7-10
Aceptado: 19-11-10

RESUMEN

La aterosclerosis comienza en etapas tempranas de la vida y la disfunción endotelial se reconoce como el acontecimiento inicial dominante en su desarrollo.

Objetivo: Estudiar marcadores de inflamación y disfunción endotelial en niños con infección bacteriana.

Métodos: se estudiaron 36 niños (6 meses-10 años 11 meses) hospitalizados con diagnóstico de infección bacteriana. Se tomó sangre venosa en tres fases: I (fase aguda infección, ingreso), II (convalecencia, 1 semana post-admisión), III (recuperación, 1 mes post-admisión).

Grupo control: 32 niños sanos de la consulta. En todos los pacientes y controles se determinó: colesterol total y fracciones, triglicéridos, proteínas totales y fraccionadas, PCR ultrasensible (PCRus), sICAM-1, sVCAM-1, IL-6, óxido nítrico.

Resultados: En los niños con infección se encontró: 1) niveles de colesterol total elevados: aumento en las fracciones de LDL-C y LP(a)-C en la fase I con el pico en fase II y disminución con la recuperación del niño, 2) aumento del perfil inflamatorio mediado por IL-6, con el subsecuente aumento de la PCRus y alfa 2 globulinas, las cuales disminuyen en la fase de recuperación. Los marcadores de disfunción endotelial sVCAM-1 e sICAM-1 aumentan en la fase I y disminuyen con la recuperación. Los marcadores de inflamación (IL-6, PCRus) mantienen correlación positiva con los marcadores de disfunción endotelial (sVCAM-1 e sICAM-1). Los niveles de óxido nítrico estuvieron disminuidos en las tres fases.

Conclusión: La infección aguda bacteriana en la niñez se asocia al aumento de los marcadores inflamatorios, lo cual apoya el papel potencial de éstos en la patogénesis de la aterosclerosis temprana.

Palabras clave: Niños, infección bacteriana, inflamación, disfunción endotelial

SUMMARY

Markers of inflammation and endothelial dysfunction in children with bacterial infections.

Atherosclerosis begins early in life and endothelial dysfunction is recognized as the key initiating event in the development of atherosclerosis.

Objective: to study biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in children with bacterial infection.

Methods: the study included 36 children (6 months-10 years 11 months) hospitalized with the diagnosis of bacterial infection. Venous blood was extracted in three phases: I (acute phase of infection, entry), II (convalescence, 1 week post-admission), III (recovery, 1 month post-admission). 32 children who attended the healthy children outpatient clinic were the control group. The following parameters were assessed in all patients and controls: cholesterol and its fractions, triglycerides, total and fractionated proteins, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), sICAM-1, sVCAM-1, IL-6, nitric oxide.

Results: children with infection had high total cholesterol levels with increased LDL-C and Lp (a)-C fractions in phase I, rising to a peak in phase II and decreasing as the child recovers. Infected children also had an increased inflammatory profile mediated by IL-6, with the subsequent increase in hsCRP and alpha 2 globulin, which decrease as the child recovers. Endothelial dysfunction markers sVCAM-1 and sICAM-1 increase at admission and decrease as the child recovers. Inflammation markers (IL-6, hsCRP) correlate positively with markers of endothelial dysfunction (sVCAM-1 and sICAM-1). Nitric oxide levels are decreased in all three phases.

Conclusion: Acute infection in childhood is associated with damage to the endothelium. These results support the potential role of inflammatory stimuli in the pathogenesis of early atherosclerosis.

Key words: children, bacterial infection, inflammation, endothelial dysfunction.

INTRODUCCIÓN

En el hombre se puede desarrollar el proceso aterosclerótico desde edades muy tempranas de la vida, ocasionando

alteraciones que pudiesen ser irreversibles y llegar a la muerte (1). Según diversos estudios, se ha determinado que los procesos infecciosos (bacterianos o virales) y los hábitos de las personas como la dieta, el sedentarismo, el cigarrillo, el alcoholismo, entre otras, favorecen el proceso de formación de la placa de ateroma. Este proceso comienza a desarrollarse por estímulos constantes (aumento de la lipoproteína de baja densidad (LDL), disminución de la lipoproteína de alta densidad (HDL), aumento de los triglicéridos, infecciones a repetición, entre otras); en los niños, las infecciones son muy comunes por su sistema inmune menos desarrollado, y éstas pueden llegar a ser mucho más severas que en un adulto, dado que ocasionan un aumento de proteínas reactantes de fase aguda e inducen la secreción de mediadores pro-inflamatorios, los cuales crean un ambiente molecular favorable

- 1.- Profesora de Bioquímica, Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas. (mariafatimagarcés@hotmail.com)
- 2.- Licenciada en Bioanálisis. Hospital "Dr. Domingo Luciani"
- 3.- Médico Adjunto del Servicio de Medicina II. Hospital de Niños "J.M de los Ríos".
- 4.- Profesor de Inmunología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas.

**Premio Guido Tatá en el
LVI Congreso Venezolano de Pediatría**

Correspondencia:
M^a Fátima Garcés mariafatimagarcés@hotmail.com
Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina,
Universidad Central de Venezuela, Caracas

para la formación de la placa y la aparición de los primeros indicios del ateroma (1-7).

Diversos estudios epidemiológicos han sugerido una estrecha relación entre aterosclerosis, infección e inflamación. Pacientes con infecciones por: *Chlamydia pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Helicobacter pylori*, infecciones dentales, bronquitis crónica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y psoriasis han sido asociadas con incremento en el riesgo a sufrir aterosclerosis (8-16). Otros estudios han sugerido que algunos agentes infecciosos específicos juegan un papel directo en la formación de lesiones ateroscleróticas en la pared del vaso (17). Ambos, infección e inflamación están acompañados por una respuesta sistémica del hospedero conocida como Respuesta de Fase Aguda (RFA). Los cambios asociados con la RFA podrían ser un mecanismo que aumenta la susceptibilidad a la aterogénesis. La RFA característicamente induce cambios en la concentración de proteínas plasmáticas específicas, las cuales pueden proteger al huésped de un fuerte daño a nivel tisular y facilitar el proceso de reparación (18). Los niveles de proteínas de fase aguda positiva (proteína C reactiva y amiloide A) aumentan durante la RFA, mientras que los niveles de proteínas de fase aguda negativa (albúmina y transferrina) disminuyen (18).

Las proteínas de fase aguda modulan la respuesta inflamatoria, neutralizando agentes extraños, disminuyendo la extensión del daño tisular y participando en la regeneración tisular. Sin embargo, si estos cambios metabólicos se mantienen por períodos prolongados, traen consecuencias perjudiciales para el individuo (18). Existen evidencias de que ocurren una variedad de cambios en el metabolismo lipídico durante la infección y la inflamación (19-21). Asimismo, es ampliamente reconocido que las citoquinas, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), e interleuquina 6 (IL-6) que median la respuesta inmune del huésped durante los procesos inflamatorios e infecciosos, modulan cambios en el metabolismo lipídico y en la expresión de moléculas de adhesión vascular soluble 1 (sVCAM-1) y moléculas de adhesión intercelular soluble 1 (ICAM-1), las cuales promueven el desarrollo de la aterosclerosis (22). Dentro de estos cambios se observan hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, cambios en la composición de lípidos y apolipoproteínas asociadas a las lipoproteínas, modificaciones en las características físicas de las lipoproteínas (tamaño, densidad y movilidad electroforética) y disminución en la expresión y la actividad de enzimas que participan en el metabolismo lipídico. Todos estos cambios son producto del efecto de las citoquinas sobre el metabolismo de los lípidos en el hígado y tejidos periféricos (23-27).

Las infecciones agudas y las re-infecciones, pueden contribuir con la aterogénesis, al aumentar la respuesta inflamatoria de la pared arterial e incrementar la RFA y las alteraciones de las lipoproteínas. En el plasma sanguíneo, la fosfolipasa A2 (sPLA2) puede modificar las lipoproteínas en circulación e inducir la formación de partículas de LDL pequeñas

y densas, las cuales están asociadas con un incremento a desarrollar aterosclerosis (28). En los países tropicales en desarrollo como el nuestro, la frecuencia de infecciones en niños es muy alta. Esto sugiere que, a lo largo de su crecimiento, nuestros niños pudiesen estar expuestos a numerosos ciclos de alteraciones del metabolismo de los lípidos, lo cual pudiera aumentar la frecuencia de las lesiones ateroscleróticas, favoreciendo la aparición de factores de riesgo que contribuyen a una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares en la edad adulta (5,6).

La significancia clínica de la aterosclerosis y la relación de este proceso con enfermedades cardiovasculares, así como la morbi-mortalidad producida como consecuencia de este proceso, obliga a la población perteneciente al área de la salud a revisar y entender la enfermedad cardiovascular, con el fin de considerar nuevas estrategias en el campo de diagnóstico temprano, con el objetivo de detener el crecimiento de las lesiones ateroscleróticas iniciales, así como el desarrollo de nuevos mecanismos de prevención y tratamiento.

En el presente estudio se evaluaron los parámetros lipídicos favorecedores de la aterosclerosis (colesterol, triglicéridos, VLDL-C, LDL-C, HDL-C) en niños con diversas infecciones. Además, se evaluó el perfil inflamatorio (PCR ultrasensible, IL-6), de activación endotelial (sVCAM-1, sICAM-1, Oxido Nítrico). De esta manera, podremos dilucidar cuáles podrían ser los posibles factores que son liberados por el tejido vascular y células inflamatorias que podrían relacionarse con la aterosclerosis en niños.

MÉTODOS

El presente trabajo corresponde a un estudio clínico descriptivo y prospectivo de un grupo de niños hospitalizados con diagnóstico de infección bacteriana.

Normas bioéticas: El protocolo del estudio se realizó bajo las normas de ética de la Organización Mundial de la Salud (OMS), contó con la aprobación del comité de bioética de la institución y el consentimiento informado de los padres y/o representantes de los niños (29).

Pacientes: Se estudiaron 36 niños con edades comprendidas entre 6 meses y 10 años 11 meses de edad, ingresados en el Hospital "Dr. Domingo Luciani" entre noviembre 2009-Abril 2010, con diagnóstico de infección bacteriana. Durante la hospitalización se les ofreció alimentación hospitalaria balanceada.

Criterios de exclusión: Niños desnutridos, con infecciones agudas o crónicas durante los seis meses previos a la hospitalización, y evidencia de inmunodeficiencia primaria o secundaria.

Evaluación y diagnóstico nutricional antropométrico: Todos los niños fueron pesados y tallados siguiendo las técnicas de antropometría del Programa Internacional de Biología (30). Para la evaluación antropométrica del déficit nutricional se consideraron los siguientes índices: peso/edad, peso/ talla y talla/ edad. La intensidad de dicho déficit

se determinó con el indicador peso/edad para menores de 2 años y el indicador peso/talla en los mayores de 2 años. La ubicación de estas variables se realizó en los gráficos correspondientes a las tablas de la OMS, adaptadas para Venezuela por el Instituto Nacional de Nutrición (INN) (31).

Evaluación socioeconómica: Se estimó la condición socio económica de las familias de procedencia de los niños empleando el método Graffar-Méndez (32).

Recolección y procesamiento de muestras sanguíneas: Las muestras sanguíneas para las diversas pruebas se tomaron en tres fases: 1) fase aguda de la infección, admisión en el hospital (fase I), 2) fase de convalecencia, 7 días post-admisión (fase II), 3) fase de recuperación, 30 días post- admisión (fase III). Además se incluyeron 32 niños que asistieron a la consulta del niño sano del mismo centro hospitalario (grupo control). Se obtuvo cada muestra sanguínea con un ayuno de 8 a 10 horas, por punción venosa periférica, en un tubo con EDTA, se dejó reposar 20 min, a 25 °C, luego se centrifugó a 3.500 rpm por 20 min, para obtener plasma, que fue almacenado a -70°C hasta el momento de su procesamiento.

Determinaciones de laboratorio: hemoglobina, glóbulos blancos y plaquetas (SYSMEX XE-2100 de ROCHE Diagnostics), colesterol total, triglicéridos y proteínas totales (MODULAR Analytics de ROCHE Diagnostics), Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRus) (DRG International, Marburg, Alemania), Albúmina, -2 globulina y fracciones del colesterol por electroforesis (Helena Laboratories, Texas, USA). sICAM-1, sVCAM-1, Interleukina-6 (IBL, Hamburg, Germany), óxido nítrico (Oxford Biomedical Research, USA)

Análisis estadístico: Los resultados se expresaron como media ± una desviación estándar (X ± DS), se empleó el programa Excel 5.0 (Copyright Microsoft Office, Washington, USA) para estadística descriptiva. Las comparaciones entre variables se hicieron empleando la prueba “t” de Student; se considera la diferencia como estadísticamente significativa cuando p<0,05.

RESULTADOS

De los treinta y seis (36) niños estudiados, 22 (61,1%) fueron del sexo masculino y 14 (38,8%) del sexo femenino. Las edades del grupo estudiado van desde los 6 meses hasta los 10 años 11 meses. Dieciséis (16) fueron lactantes menores de 1 año (44,4%), seis (6) lactantes entre 1 y 2 años (16,7%), once (11) preescolares (30,6%) y tres (3) escolares (8,3%). Según el diagnóstico clínico se obtuvieron los siguientes resultados: 28 niños con diagnóstico de neumonía (77,8%), 4 niños con sepsis (11,1%) y 4 niños con meningitis bacteriana (11,1%). La clasificación por estratos socioeconómicos según Graffar-Méndez muestra 34 niños

(94,44%) provenientes de familias del estrato IV y 2 (5,66%) del estrato V.

El Cuadro 1 presenta los valores para los marcadores de la reacción de fase aguda al ingreso (fase I), convalecencia (fase II) y recuperación (fase III). Podemos observar que la PCRus y la fracción 2 globulinas se encuentran aumentadas de manera significativa en las tres fases con respecto al grupo control. La cuenta de glóbulos blancos se encontró elevada significativamente en la fase I y II con respecto al grupo control. En contraste, se observó que la fracción de albúmina se encontraba disminuida en todas las fases estudiadas al comparar con el control.

Cuadro 1

Marcadores de fase aguda en niños con infección bacteriana

*p=<0,05 con respecto al grupo control

Parámetros	Fase I	Fase II	Fase III	Control
PCRus (mg/dL)	8,40±7,33*	3,19 ± 3,79*	0,23± 0,32*	0,07 ± 0,11
a2 globulinas (g/L)	0,94 ± 0,28*	0,88± 0,28*	0,79± 0,22*	0,67± 0,18
Glóbulos blancos (103/uL)	14,70 ± 3,74*	10,85±3,53 *	7,39 ± 1,07	5,50 ± 1,07
Albúmina (g/L)	3,46 ± 0,58	3,66 ± 0,49	3,83 ± 0,45	4,06± 0,44

En el Cuadro 2 se muestran los marcadores de inflamación y disfunción endotelial. Se observa que los valores de IL-6 se encontraron significativamente elevados en la fase I y II de la infección. Por otra parte, los resultados obtenidos para sVCAM-1 e sICAM-1 muestran que estos marcadores se encuentran elevados en las tres fases con diferencias significativas con respecto al grupo control. En relación a los valores de Óxido Nítrico (NO) se observó que en las tres fases se encontraban disminuidos significativamente, en comparación al grupo control.

Cuadro 2

Marcadores de inflamación y disfunción endotelial en niños con infección

Parámetros	Fase I	Fase II	Fase III	Control
IL-6 (pg/ml)	141 ± 43,18***	141 ± 44,78***	7,0 ± 1,12	8 ± 1,20
sVCAM-1 (ng/ml)	2452 ± 507***	1972 ± 268***	1208 ± 146**	675 ± 100
sICAM-1 (ng/ml)	403 ± 112***	402 ± 151***	387 ± 114**	275 ± 95
óxido nítrico (µM)	32,83 ± 18,66*	29 ± 14,1**	25,48 ± 10,16***	40,84 ± 14,85

El Cuadro 3 muestra los parámetros lipídicos en niños con infección. Los niveles de colesterol total, triglicéridos, LDL-C, LP(a) se encontraron elevados significativamente en las tres fases en estudio al compararlos con el grupo control.

Cuadro 3

Parámetros lipídicos en niños con infección. Determinación

Determinación mg/dL	Fase I	Fase II	Fase III	Control
Colesterol total	144 ± 37*	154 ± 33*	136 ± 24*	100 ± 25
Triglicéridos	120 ± 80*	122 ± 49*	89 ± 34*	80 ± 36
VLDL-C	17 ± 12	14 ± 8	16 ± 9	12 ± 6
LDL-C	90 ± 29 *	88 ± 20 *	85 ± 20 *	74 ± 23
LP(a)	4 ± 4 *	6 ± 4 *	3 ± 3 *	1 ± 1
HDL-C	33 ± 16	32 ± 18	33 ± 14	32 ± 9

*p<0,05 con respecto al grupo control.

El Cuadro 4 muestra la correlación entre los marcadores de inflamación y los de disfunción endotelial. Se obtuvo una correlación de Spearman positiva entre la IL-6 con: PCRus (r= 0,667; p< 0,0001), sICAM-1 (r= 0,267; p< 0,05) y sVCAM-1 (r= 0,518; p< 0,001). Igualmente se encontró una correlación positiva de PCRus con sVCAM-1 (r= 0,291; p< 0,05).

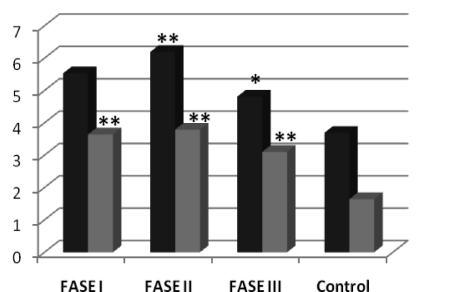
Cuadro 4

Correlación entre los marcadores de inflamación y los de disfunción endotelial (correlación de Spearman)

	IL-6		PCRus	
	r	p	r	p
IL-6	-	-	0,667	0,0001
PCRus	0,667	0,0001	-	-
sICAM-1	0,267	0,05	0,122	0,305
sVCAM-1	0,518	0,001	0,291	0,05

La figura 1 muestra las relaciones Col/HDL y LDL/HDL en niños con infección. Con respecto a la relación colesterol/HDL se encontró elevada en la fase II y III al compararla con el grupo control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Por otra parte, la relación LDL/HDL se encontró con valores elevados extremadamente significativos en todas las fases estudiadas con respecto al control.

Relaciones Col/HDL y LDL/HDL en niños con Infección Bacteriana



* P < 0,05 con respecto al grupo control.

** P < 0,001 con respecto al grupo control.

■ Col/HDL
■ LDL/HDL

Figura 1

Relaciones Col/HDL y LDL/HDL en niños con infección

DISCUSIÓN

La aterosclerosis es la principal causa de la enfermedad cardíaca coronaria y se inicia a edad muy temprana de la niñez (33). El tiempo en el que se inicia el desarrollo de la aterosclerosis no está claro. Sin embargo, ha surgido la hipótesis de que existe una amplia variedad de estímulos agudos perjudiciales que promueven el desarrollo de la lesión vascular aguda, que se resuelve sólo parcialmente después de que cesan estos estímulos. La exposición subsecuente a nuevos estímulos causaría un daño vascular adicional. El efecto sumado

de varios daños vasculares agudos y de recuperaciones incompletas, podría llevar en última instancia al desarrollo de la placa aterosclerótica (34).

El posible papel que juegan las infecciones en el desarrollo de la aterosclerosis todavía está en discusión. Varias investigaciones sugieren que las infecciones pudieran ofrecer un amplio panorama para el desarrollo de la aterosclerosis (35-39). Los seres humanos experimentan, a edad temprana en la niñez, infecciones agudas a repetición. Las infecciones crónicas que experimenta un mismo individuo causan recaídas, que son acompañadas por reacciones inflamatorias agudas (40). Estos procesos parecen ser los factores claves en la patogénesis de la aterosclerosis. Numerosos estudios han evidenciado que los organismos capaces de generar infecciones a repetición como lo son: *Chlamydia pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Helicobacter pylori*, virus de herpes, hepatitis, han sido los más relacionados con el desarrollo de la placa aterosclerótica (41-43).

Los hallazgos encontrados en este estudio evidencian, que en los niños con infección ocurre un aumento de los reactantes de fase aguda, entre los que consideramos la PCRus y la fracción 2 globulina. La PCRus es una proteína de fase aguda que suele aumentar, tanto en procesos inflamatorios como infecciosos. Estas proteínas disminuyen a medida que el niño supera dicho proceso, y pueden ser empleadas como un marcador de recuperación. Los resultados encontrados son comparables a los descritos en estudios previos (44-46).

Al estudiar la IL-6 como marcador de inflamación, se observó que los valores obtenidos están elevados significativamente en la fase I y II en los niños con infección con respecto al grupo control. Estos valores descienden a medida que ocurre la recuperación del paciente (fase III) y se correlacionan con el aumento de la PCRus.

Los resultados obtenidos en el presente estudio son comparables a los descritos en estudios previos, donde se ha demostrado el incremento de estos marcadores en diversos procesos infecciosos e inflamatorios. Uno de los mecanismos de la respuesta inmune innata del individuo, involucrados en la defensa contra las infecciones, es la elevación de las proteínas de fase aguda (18,44,46,47). La PCR tiene actividad proinflamatoria: al activar el complemento aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales (ICAM-

1, VCAM-1, E-selectina), inhibe la expresión endotelial de la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOs), estimula la liberación de la IL-8, aumenta la expresión y actividad del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno y aumenta la liberación de IL-1, IL-6, IL-18 y TNF- α (44,45,48,49).

Debido a su importante papel en los estadios iniciales de la aterosclerosis, se ha investigado el valor de las moléculas de adhesión celular (sICAM-1 y sVCAM-1) como predictivas del riesgo cardiovascular en individuos aparentemente saludables. Después de la activación con citoquinas, las moléculas de adhesión celular pueden ser liberadas de las células endoteliales y leucocitos en forma soluble, generando un aumento en los niveles circulantes de estas moléculas. De esta manera, la determinación sérica de ellas puede ser utilizada como marcador de la activación endotelial y de inflamación vascular (50,51). Los resultados del presente estudio demuestran un significativo incremento de estas moléculas al momento del ingreso del niño (fase I), las cuales permanecen elevadas en el transcurso de la fase II (7 días post-admisión), observándose una progresiva disminución con la recuperación de la infección. Sin embargo, en la fase III todavía se encuentran elevadas, reflejando que el endotelio no se ha repuesto del daño producido por el proceso infeccioso e inflamatorio.

El endotelio vascular activado expresa moléculas que inician la migración local de leucocitos (50,51). La molécula ICAM-1 en su forma soluble puede ser liberada específica e inespecíficamente por el endotelio dañado o inflamado, como consecuencia de una proteólisis inespecífica (43). Esta observación podría explicar la elevada concentración de ICAM-1 que se encontró en los niños del presente estudio. Por otro lado, la elevación encontrada de la molécula de adhesión celular (sVCAM-1), constituye un reflejo de la activación endotelial. Esto sugiere que podría ser empleada como molécula marcadora del proceso inflamatorio vascular, clave en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica (51,52). Al analizar la correlación entre los marcadores de inflamación y disfunción endotelial se encontró una correlación positiva entre IL-6 y sVCAM-1 e sICAM-1, lo cual refuerza la teoría de que el proceso aterosclerótico cursa con varios marcadores de inflamación que están estrechamente relacionados (48,53).

Otro componente importante de la función del endotelio es el óxido nítrico. Este radical libre es un vasodilatador liberado por el endotelio para regular el tono vascular, que puede inhibir pasos claves en el proceso de aterogénesis tales como: adhesión de monocitos, agregación de plaquetas, y proliferación de células musculares lisas (54,55). Por otro lado, el NO es un potente antioxidante, que en presencia de anión superóxido (O₂⁻) es rápidamente inactivado en forma de peroxi nitrilo (ONOO⁻), el cual se convierte en un potente oxidante. Por lo tanto, el NO es también un agente pro oxidante que incrementa la oxidación de las LDL. En este estudio se observó que los niños con infección tienen

una disminución del NO en las tres fases, al compararlo con el grupo control y que, a medida que el niño se recupera, descienden los niveles de este radical (Cuadro 2). Bajo la influencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular, la célula endotelial empieza a activarse y “dañarse”, adoptando el fenotipo disfuncional, principalmente caracterizado por una reducida biodisponibilidad de óxido nítrico. Esto promueve el reclutamiento y la acumulación de células inflamatorias y LDL modificadas en la pared del vaso (1,4). Se ha descrito que en pacientes con sepsis, los niveles de óxido nítrico disminuyen como un factor protector para el endotelio, debido a que existe un aumento de los radicales libres, que podrían transformar el NO en radical ONOO⁻ que es muy tóxico para el endotelio. Sin embargo, el mecanismo mediante el cual el NO ejerce su efecto protector previamente reportado por otros autores, no está totalmente dilucidado (56,57,58,59).

Los hallazgos en el presente estudio revelan que el perfil inflamatorio y de disfunción endotelial está acompañado de alteraciones en el metabolismo lipídico en los niños con infección. Los niveles de colesterol total y triglicéridos se encontraron aumentados significativamente en los tres periodos con respecto al grupo control, como lo reportan otros autores (23-27, 38, 47).

Con respecto a los valores de colesterol asociados a cada una de las fracciones de lipoproteínas se pudo observar que el aumento en el nivel de colesterol total se distribuye entre las fracciones de LDL-C y LP(a)-C, precisamente las fracciones de lipoproteínas aterogénicas (Cuadro 3).

Por otro lado, las partículas de HDL-C no muestran cambios en los tres periodos; sin embargo, al analizar los índices aterogénicos Col/HDL-C, y LDL-C/HDL-C se observa que están aumentados en las tres fases. Cuando la relación Col/HDL, conocida como índice de Castelli, se encuentra entre 3,4 y 4,5 indica que la concentración de HDL-C es suficiente para cumplir eficientemente el transporte reverso del colesterol, mientras que cuando esta relación está por encima de los valores mencionados, indica que ese colesterol no puede ser removido completamente y podría depositarse en la pared de los vasos sanguíneos en forma de LDL-C y VLDL-C remanente. Por otra parte, otro índice aterogénico muy empleado es la relación LDL-C/HDL-C; esta relación tiene un valor predictivo mayor que el anterior, debido a que emplea el LDL-C; es decir la lipoproteína más aterogénica. Cuando este índice se encuentra entre 2,5 y 3,0 indica que el equilibrio está desplazado hacia la lipoproteína antiaterogénica, por lo tanto ofrece un menor riesgo a desarrollar aterosclerosis. Este índice se emplea cuando los niveles de triglicéridos son menores de 300 mg/dL, ya que de lo contrario se subestimaría el VLDL-C, esto fue demostrado en Helsinki Heart Study (60).

En los pacientes estudiados, la relación Col/HDL y LDL/HDL se encuentra por encima del rango de riesgo (5 y 3,5 respectivamente) en las tres fases con respecto al grupo

control; por lo tanto, en el caso de los niños con infección, existe un desbalance entre el colesterol transportado por las lipoproteínas aterogénicas y las lipoproteínas antiaterogénicas o protectoras. Esto se debe a que existe un incremento en el componente aterogénico contenido en el numerador, y una disminución del componente antiaterogénico contenido en el denominador, o ambos (60). Por lo tanto, el exceso de colesterol que no puede ser removido eficientemente por las HDL se estaría depositado en la íntima de la pared arterial, contribuyendo así a la formación del ateroma. Estos resultados se corresponden con lo reportado por otros autores en niños con infección (36-39,46,47,48). Por otro lado, otros investigadores han encontrado que la HDL en la infección es rica en triglicéridos, pobre en colesterol y se encuentra oxidada, lo que indica que es una HDL enferma que no puede cumplir eficientemente con su papel que es el transporte reverso del colesterol (20,25,38,39).

La disfunción endotelial que ocurre en los niños con infección y que se mantiene durante un mes después de la infección, habla a favor de que en estos niños se esté formando la estría grasa. Al ocurrir un daño al endotelio debido al proceso inflamatorio que acompaña la infección, las LDL-C que se encontraron aumentadas en los niños con infección, podrían depositarse en la íntima de la arteria, uniéndose así a los proteoglicanos de la matriz extracelular. De esta manera, estas LDL podrían convertirse en sustrato de reacciones por radicales libres formando así LDL oxidadas, provocando su agregación y posterior fagocitosis por los macrófagos residentes, con la consecuente formación de células espumosas. Los resultados del presente estudio apoyan el papel potencial de estímulos inflamatorios en la patogénesis de la aterosclerosis temprana. Sin embargo, esta necesidad de la especulación debe ser probada en modelos apropiados *in vitro*, e idealmente *in vivo*.

AGRADECIMIENTOS

El proyecto fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela N° PG 09-00-7065-2007 y la Coordinación de Investigación, Facultad de Medicina, UCV. Agradecemos al Laboratorio de Producción y Control de Calidad, Corpodiagnostica C.A., a Grupo Evo-Lab C.A. y al Hospital "Dr. Domingo Luciani" en particular a la Dra. Ileana Rojas, Adjunto de Pediatría.

REFERENCIAS

- 1.- Charakida M, Deanfield JE, Halcox JP. Childhood origins of arterial disease. *Curr Opin Pediatr* 2007;19(5):538-545.
- 2.- Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118(4):1683-1691.
- 3.- Crimmins EM, Finch CE. Infection, inflammation, height, and longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(2):498-503.
- 4.- Napoli C, Pignalosa O, Gallo L, Graziano G, Carotenuto F, Fiorito C et al. Childhood infection and endothelial dysfunction: a potential synergistic link in atherosclerosis. *Recent Prog Med* 2005;96(10):474-477.
- 5.- Prasad A, Zhu J, Halcox JP, Waclawiw MA, Epstein SE, Quyyumi AA. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106(2):184-190.
- 6.- Halcox JP, Donald AE, Ellins E, Witte DR, Shipley MJ, Brunner EJ et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation* 2009;119(7):1005-1012.
- 7.- Epstein SE, Zhu J, Najafi AH, Burnett MS. Insights into the role of infection in atherogenesis and in plaque rupture. *Circulation* 2009;119(24):3133-3141.
- 8.- Didion SP. *Chlamydia pneumoniae* and endothelial activation: the smoke that precedes the fire of atherosclerosis? *Circ Res* 2008;102(8):861-863.
- 9.- Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmaki E, Ekman MR, Manninen V, et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med* 1992;116:273-278.
- 10.- Melnick JL, Adam E, Debaek ME. Cytomegalovirus and atherosclerosis. *Eur Heart J*. 1993;14:30-38.
- 11.- Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994;71:437-439.
- 12.- De Stefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993;306:688-691.
- 13.- Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet* 1996;348:567-572.
- 14.- Monson RR, Hall AP. Mortality among arthritics. *J Chronic Dis* 1976;29:459-467.
- 15.- George J, Harats D, Gilburd B, Levy Y, Langevitz P, Shoenfeld Y. Atherosclerosis related markers in systemic lupus erythematosus patients: the role of humoral immunity in enhanced atherogenesis. *Lupus*. 1999;8:220-226.
- 16.- McDonald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol* 1978;99:469-475.
- 17.- Chiu B, Viira E, Tucker W, Fong IW. *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1997;96:2144-2148.
- 18.- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-454.
- 19.- Grunfeld C, Marshall M, Shigenaga JK, Moser AH, Tobias P, Feingold KR. Lipoproteins inhibit macrophage activation by lipoteichoic acid. *J Lipid Res* 1999;40:245-252.
- 20.- Cabana V, Rardon C, Wei B, Lukens J, Getz G. SAA-only HDL formed during the acute phase response in apo A +/+ and apo A -/- mice. *J Lipid Res* 1999;40:1090-1103.
- 21.- Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:207-215.
- 22.- Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin on lipid metabolism. *Biochem Soc Trans* 1995;23:1013-1018.
- 23.- Khovidhunkit W, Memon R, Feingold K, Grunfeld C. Infection and Inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000;181:S462-472.
- 24.- Alvarez C, Ramos A. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins in serum during infection. *Clin Chem* 1986;32:142-145.

- 25.- Sammalkorpi K, Valtonen V, Kerttula Y, Nikkilä E, Taskinen M. Changes in Serum Lipoprotein Pattern by Acute Infections. *Metabolism* 1988;37:859-865.
- 26.- Feingold K, Funk J, Moser A, Shigenaga J, Rapp J, Grunfeld C. Role for circulating lipoproteins in protection from endotoxin toxicity. *Infect Immun* 1995;63:2041-2046.
- 27.- Cabana V, Siegel J, Sabesin S. Effects on the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1989;30:39-49.
- 28.- Rosengren B, Peilot H, Umaerus M, Jonsson-Rylander AC, Mattsson-Hulten L, Hallberg C et al. Secretory phospholipase A2 group V: lesion distribution, activation by arterial proteoglycans, and induction in aorta by a Western diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1579-1585.
- 29.- Organización Mundial de la Salud. Bases técnicas para las recomendaciones de la OPS/OMS sobre el tratamiento de la neumonía en el nivel primario de salud. OMS Ginebra 1996.
- 30.- Cusminsky M, Lejarraga H, Mercer R, Martell M., Fescina R. Evaluación del Crecimiento del Niño. Manual de Crecimiento y Desarrollo del niño Organización Panamericana de Salud. OMS Washington DC 1993:23-52.
- 31.- Espinoza I. Guía práctica para la evaluación antropométrica del crecimiento, maduración y estado nutricional del niño y el adolescente. Evaluación del Crecimiento. *Arch Ven Puer Ped* 2004; 67(1).
- 32.- Méndez H, de Méndez M. Estratificación Social y Biología Humana. Método Graffar modificado para Venezuela. *Arch Ven Puer Ped* 1986;49(3 y 4): 93-104.
- 33.- Stary HC. Macrophages, macrophages foam cells, and eccentric intimal thickening in the coronary arteries of young children. *Atherosclerosis*. 1987;64:91-108.
- 34.- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976;295:369-377.
- 35.- Leinonen M, Saikku P. Infections and atherosclerosis. *Scand Cardiovasc J* 2000;34:12-20.
- 36.- Nieto FJ. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis? *Am J Epidemiol* 1998;148:937-948.
- 37.- O'Connor S, Taylor C, Campbell L, Epstein S, Libby P. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective. *Emerg Infect Dis* 2001;7:780-788.
- 38.- Garcés MF, Gerardi A, López F, Martini V, Salas S, Sifontes S et al. Evolución de las alteraciones de Lipoproteínas en niños con Neumonía. *Arch Ven Puer Ped* 2005;68:150-157.
- 39.- Liuba P, Persson J, Luoma J, Ylä-Herttua S, Pesonen E. Acute infections in children are accompanied by oxidative modification of LDL and decrease of HDL cholesterol, and are followed by thickening of the carotid intima-media. *Eur H J* 2003;24:515-525.
- 40.- Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143.
- 41.- Mayr M, Kiechl S, Willeit J, Wick G, Xu Q. Infections, immunity and atherosclerosis: associations of antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation* 2000;102:833-839.
- 42.- Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Toda Ei, Hashimoto H, Ohno M et al. Increased prevalence of carotid atherosclerosis in hepatitis B virus carriers. *Circulation* 2002;195:1028-1030.
- 43.- Chiu B, Viira E, Tuckler V, Fong IW. *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1997;96:2144-2148.
- 44.- Edward TH. CRP as a mediator of disease. *Circulation* 2004;109:11-14
- 45.- Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Suzuki T, Ueda Y et al. Circulating levels of advanced glycation end products (AGE) and interleukin-6 (IL-6) are independent determinants of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with septic shock. *Pharmacol Res* 2009;60(6):515-518.
- 46.- Goyo L, López A. Perfil lipídico en niños con neumonía. (Trabajo especial de investigación para optar al título de especialista en Pediatría y Puericultura). 1996 Hospital Pediátrico "Dr. Elias Toro". Universidad Central de Venezuela, Caracas.
- 47.- Sifontes S, Gerardi A, Garcés MF, Goyo L. Niveles séricos de lípidos en niños con neumonía. *Arch Ven Puer Ped* 2001; 64(3):129:138.
- 48.- Charakida M, Donald AE, Terese M, Leary S, Halcox JP, Ness A, et al. ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) Study Team. Endothelial dysfunction in childhood infection. *Circulation* 2005;111(13):1660-1665.
- 49.- Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-2168.
- 50.- Kinlay S, Selwyn AP, Libby P, Ganz P. Inflammation, the endothelium, and the acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32(Suppl 3):S62-66.
- 51.- Ikeda U, Takahashi M, Shimada K. Monocyte-endothelial cell interaction in atherogenesis and thrombosis. *Clin Cardiol* 1998;21:11-14.
- 52.- Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD. A form of circulating ICAM-1 in human serum. *J Immunol* 1991;147:3788-3793.
- 53.- Lares M, Castro J, Brito S, Obregon O. Evaluación de un marcador de inflamación vascular VCAM-1 y su asociación con factores protromboticos en una población normal y otra con Diabetes Tipo 2. *Arch Ven Farmacol Terap* 2006;25(2):92-95
- 54.- Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-1847.
- 55.- Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999;99:3092-3095.
- 56.- Violi F, Marino R, Milite MT, Loffredo L. Nitric oxide and its role in lipid peroxidation. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:283-288.
- 57.- Burgner D, Rockett K, Kwiatkowski D. Nitric oxide and infectious diseases. *Arch Dis Child* 1999;81:185-188.
- 58.- Brovkovich V, Dobrucki L, Brovkovich S, Dobrucki I, Kalinowski L, Kiechle F et al. Nitric oxide Measurements during endotoxemia. *Clinical Chemistry* 2001;47(6):1068-1074.
- 59.- Russo G, Leopold J, Loscalzo J. Vasoactive substances: Nitric oxide and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Vascular Pharmacology* 2002;38:259-269.
- 60.- Millan J, Pinto X, Muñoz A, Zuñiga M, Rubies-Prat J, Pallardo L et al. *Vascular Health and Risk Management* 2009;5:757-765.

PARASITOSIS INTESTINALES EN PREESCOLARES Y ESCOLARES INMUNODEFICIENTES SECUNDARIOS, CON SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES. BARQUISIMETO, VENEZUELA.

Marcela Suárez C(1), Elsys Cárdenas(1), Julia Sánchez Ch(1).

Recibido: 13-10-10

Aceptado: 10-12-10

RESUMEN

Introducción: en niños inmunodeficientes secundarios con síntomas gastrointestinales, es indispensable estudiar causas parasitarias.

Objetivo: caracterizar las parasitosis intestinales en preescolares y escolares inmunodeficientes secundarios, con síntomas gastrointestinales, que acuden al Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga", Barquisimeto-Lara.

Método: se evaluaron 50 niños, examinando de cada uno, entre una y tres muestras de heces (directo, concentrado, Hematoxilina Férrica, Ziehl-Neelsen modificado, Quenzel, Graham y Baerman).

Estadística: Se calcularon porcentajes y proporciones y se utilizó Chi cuadrado y test de Fisher con intervalo de confianza estadística de 95%.

Resultados: se encontró parasitada 68,00% de la muestra, predominando en preescolares (64,70%) y en pacientes masculinos (64,70%). Dolor abdominal e hiporexia fueron los síntomas más frecuentes (34,00% cada uno). La especie predominante fue *B. hominis* (50,00%), seguida de *G. Lamblia* y *Cryptosporidium sp.* (41,18% cada uno), *E. histolytica* (20,59%), *A. lumbricoides* (5,88%) y *Estrongiloides* (2,94%). *E. vermicularis* se encontró en 6,90% de 29 pruebas de Graham. La frecuencia de parasitados fue proporcional al número de muestras evaluadas. Los más afectados fueron los pacientes oncológicos (88,24%). La tinción de Ziehl-Neelsen modificado fue la única técnica que permitió demostrar *Cryptosporidium sp. E. vermicularis* se demostró sólo por el método de Graham.

Conclusión: La frecuencia de parasitosis intestinales en niños inmunodeficientes secundarios fue mayor a la reportada para la población infantil, con elevada proporción de *Cryptosporidium sp.*

Palabras clave: Parasitosis Intestinales, inmunodeficientes secundarios, Ziehl-Neelsen modificado, Graham, Baerman.

SUMMARY

Introduction: In secondary immunodeficient children suffering gastrointestinal symptoms it is essential to study parasitic causes

Objective: to characterize the intestinal parasitoids in secondary immunodeficient school children and preschool children with gastrointestinal symptoms attending the Pediatric University Hospital "Dr. Agustín Zubillaga" Barquisimeto-Lara.

Method: 50 children were evaluated. One to three feces samples were obtained from each children (direct, concentrate, ferric hematoxiline, modified Ziehl-Neelsen, Quenzel, Graham and Baerman).

Statistic: Percentage and proportions were calculated and square Chi and Fisher test used, with an interval of statistical confidence of 95%.

Results: 68.00% of the samples were parasited, mainly in preschool children (64.70%) and males (64.70%). Abdominal pain and hyporexia were the most frequent symptoms (34.00% each). The predominant specie was *B. hominis* (50.00%), followed by *G. Lamblia* and *Cryptosporidium sp.* (41.18% each), *E. histolytica* (20.59%), *A. lumbricoides* (5.88%) and strongiloides (2.94%). *E. vermicularis* was present in 6.90% of 29 tests of Graham. The frequency of parasited children was proportional to the number of samples evaluated. The more affected were oncological patients (88.24%). Modified Ziehl-Neelsen stain was the unique technique that allowed to demonstrate *Cryptosporidium sp. E. vermicularis* was demonstrated for Graham method only.

Conclusion: a higher frequency of intestinal parasitoses was demonstrated in secondary immunodeficient children when compared with the general children population, with a high proportion of *Cryptosporidium sp.*

Key words: Intestinal parasitoses, secondary immunodeficient, Modified Ziehl-Neelsen, Graham, Baerman.

INTRODUCCIÓN

Las parasitosis intestinales siguen siendo un problema de salud pública que afecta principalmente a niños y trae como consecuencias negativas la desnutrición y el deterioro cognitivo (1, 2), especialmente en pacientes con inmunodeficien-

cias secundarias, en quienes el deterioro de las barreras de defensas y su respuesta inmunitaria deficiente, carga viral y a la enfermedad de base, hacen que sean más vulnerables a estas infecciones. Esto disminuye la sobrevida y la calidad de vida de estos pacientes, por lo cual se hace necesario que cada institución de salud conozca las principales parasitosis intestinales presentes en la población de su área de influencia, así como la creación de una base de datos adecuada que permita el conocimiento de las principales parasitosis que pueden afectar a la población infantil con inmunodeficiencias secundarias. Este conocimiento permitiría el diseño de estrategias de diagnóstico precoz y tratamiento inmediato, así como la planificación de educación sanitaria para los representantes de estos niños, contribuyendo a la mayor protección de este grupo especial de pacientes.

(1) Hospital Pediátrico "Agustín Zubillaga". Barquisimeto, estado Lara, Venezuela. Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado"

(2) Decanato de Ciencias de La Salud. Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado"

Correspondencia:

Dra. Julia Sánchez. Avenida "Andrés Bello" con Avenida "Libertador"
Decanato de Ciencias de La Salud. Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado". Barquisimeto, Venezuela.

Teléfonos: 0251-259.1900 0251-259.1856 0416-851.5266

Correo electrónico: juliasanchez@ucla.edu.ve juliasanchezch@cantv.net

Los principales parásitos encontrados en el continente americano son los protozoarios, como *Entamoeba histolytica*/*E. dispar*, *Blastocystis hominis*, *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium sp.* y helmintos como *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* y *Strongyloides stercoralis*; cada uno de ellos predomina en ciertas regiones geográficas de un país y se asocia a condiciones socioculturales, topográficas y climáticas (3).

La mayoría de los niños infectados cursan de forma asintomática y aquéllos que presentan síntomas, los manifiestan de dos tipos: síntomas gastrointestinales inespecíficos como diarrea, dolor abdominal, flatulencia, obstrucción intestinal, náuseas, vómitos, distensión abdominal, pujo y tenesmo; y síntomas carenciales como debilidad, palidez, hiporexia, entre otros (4).

En pacientes inmunodeficientes secundarios, como los oncológicos, desnutridos graves, esplenectomizados y VIH/SIDA, quienes presentan un deterioro de su inmunidad, las parasitosis juegan un papel relevante que exacerba sus pobres condiciones físicas, afectando la evolución y los resultados del tratamiento (5).

Esto hace plantear la necesidad de incrementar la probabilidad de diagnóstico oportuno de parasitosis intestinales en preescolares y escolares inmunodeficientes secundarios, así como de conocer la importancia de la existencia o no de sintomatología especial en los casos de parasitosis intestinales y si existen diferencias en las especies parasitarias causales con relación a las causas de inmunodeficiencias secundarias.

La importancia de la presente investigación radica, por una parte, en la poca disponibilidad de investigaciones referentes a la descripción de las parasitosis intestinales en preescolares y escolares inmunodeficientes secundarios con síntomas gastrointestinales, y por otra, en el fortalecimiento de las estrategias de protección de la salud de este grupo de niños.

El objetivo de esta investigación fue caracterizar las parasitosis intestinales en preescolares y escolares inmunodeficientes secundarios con síntomas gastrointestinales, que acuden al Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga". Barquisimeto-Lara durante el lapso marzo-Diciembre 2008, considerando, edad, sexo, síntomas gastrointestinales y especies parasitarias; adicionalmente, comparar la proporción de preescolares y escolares parasitados con síntomas gastrointestinales, según la causa de su inmunodeficiencia secundaria.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. La población estuvo constituida por preescolares y escolares inmunodeficientes secundarios, con síntomas gastrointestinales atendidos u hospitalizados en el Hospital Universitario de Pediatría Dr. "Agustín Zubillaga" y controlados en la consulta del Programa Nacional contra el SIDA (PRONASIDA), durante el lapso marzo-diciembre de 2008. En vista de que no

existe un registro en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica Lara (SIVEL) de niños inmunodeficientes secundarios, se utilizó un tipo de muestreo no probabilístico intencional, con un total de 50 niños estudiados. Para efectos de este estudio, se consideró inmunodeficiente secundario a todo preescolar o escolar con diagnóstico de cáncer, enfermedad renal crónica, paciente con esplenectomía, desnutrición proteico-calórica y VIH/SIDA, como enfermedades condicionantes de inmunodeficiencias, atendidos u hospitalizados en el Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga". Barquisimeto-Lara y controlados en la consulta de (PRONASIDA). Los individuos debieron cumplir con los siguientes criterios de inclusión: (a) Edad: 2 a 11 años; (b) Sintomatología gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, prurito anal, expulsión de vermes, hiporexia-anorexia, tenesmo-pujo y distensión abdominal; (c) Preescolares y escolares sin tratamiento antiparasitario durante los seis meses previos a la recolección de la muestra fecal. Para la realización de esta investigación, se solicitó permiso a las instancias respectivas, así como el consentimiento informado de los padres y representantes de cada uno de los pacientes en estudio.

A cada muestra se le realizó un examen macroscópico y microscópico con solución salina al 0.85% y Lugol, técnica de concentración de Ritchie, coloración de Quenzel, coloración de Ziehl Neelsen modificado, coloración de hematoxilina férrica y Método de Baerman (6).

A los niños quienes ellos mismos y/o sus padres o representantes lo consintieron se les realizó el método de Graham (6).

Los datos obtenidos se transcribieron en una base de datos en el Programa Estadístico EPI-INFO 2007. Se calcularon porcentajes y proporciones. Para la asociación entre las variables se utilizó el Chi cuadrado y el test de Fisher con intervalo de confianza estadística de 95%.

RESULTADOS

Del total de preescolares y escolares inmunodeficientes secundarios estudiados, 34 (68,00%) presentaron parasitosis intestinales, representados por 22 preescolares (64,70%) y 12 escolares (35,29%). La distribución por género fue de 22 masculinos (64,70) y 12 femeninos (35,30%).

Los síntomas más frecuentes fueron dolor abdominal e hiporexia, presentes en 17 casos (34,00%) cada uno; el resto de los síntomas se presentó en menor frecuencia (Cuadro 1).

La especie parasitaria hallada con mayor frecuencia fue *B. hominis* (50,00%), seguido de *G. lamblia* y *Cryptosporidium sp.* (41,18%, cada uno). El resto de los parasitados estuvieron infectados por *E. histolytica* (20,59%), *A. lumbricoides* (5,88%) y *Estrongiloideos* (2,94%). Entre los 29 a quienes se les realizó la prueba de Graham, ésta fue positiva en 2 (6,90%). Los resultados se muestran en el Cuadro 2.

Considerando que la coloración de Ziehl-Neelsen modificada es específica para el diagnóstico de coccidios intestina-

les, a través de esta técnica se demostró *Cryptosporidium sp.* en 8 preescolares (57,15%) y en 6 escolares (42,85%) entre los 14 infectados, siendo más frecuente según género, en femeninos con 9 positivos (64,28%), mientras que los masculinos con este parásito fueron 5 (35,72%).

El método de Baerman se realizó a las muestras de los 50 niños, diagnosticándose estrongiloideos en un niño (2,00%).

Las parasitosis intestinales fueron más frecuentes en pacientes oncológicos, representando 88,24% de los infectados (30 de 34), seguido de los pacientes VIH/SIDA con 8,82% (3 de 34) y los pacientes con terapia inmunosupresora con 2,94% (1 de 34).

Cuadro 1

Síntomas gastrointestinales presentes en preescolares y escolares inmunodeficientes secundarios. Barquisimeto, Venezuela

Síntoma	n	%
Dolor abdominal	17	34
Hiporexia	17	34
Vómito	16	32
Diarrea	14	28
Náuseas	11	22
Distensión abdominal	10	20
Expulsión de vermes	7	14
Prurito anal	7	14
Tenesmo y pujo	2	4

* Respuestas múltiples

Cuadro 2

Especies parasitarias presentes en preescolares y escolares inmunodeficientes secundarios, con síntomas gastrointestinales

Especie	n	%
<i>Blastocystis hominis</i>	17	50
<i>Cryptosporidium sp.</i>	14	41,18
<i>Giardia lamblia</i>	14	41,18
<i>Entamoeba histolytica/dyspar</i>	7	20,59
<i>Enterobius vermicularis</i>	2	6,90*
<i>Ascaris lumbricoides</i>	2	5,88
Estrongiloideos	1	2,94

* Respuestas múltiples

*N=29

DISCUSIÓN

El hallazgo de un alto porcentaje de preescolares y escolares inmunodeficientes secundarios con síntomas gastrointestinales, debe considerarse una frecuencia elevada. Este resultado es similar a lo reportado en la literatura internacional por Martínez y col. en México, quienes evidenciaron una

frecuencia de 69,5% en niños con cáncer (7), y por Antonios y col. en Egipto, quienes hallaron infección parasitaria en 62,2% de 120 niños inmunocomprometidos (8). De igual manera, en el ámbito nacional, Atacho encontró una frecuencia de 72,9% al estudiar niños desnutridos graves (9). Otros reportes en la literatura, menos elevados, pero también relevantes son los de Menon y col. en India, quienes reportaron 42% de parasitosis intestinales en niños con cáncer (10), Idris y col. en Indonesia, quienes encontraron 57% de infectados en su estudio de 42 niños inmunocomprometidos con diarrea (11) y Chourio y col. en Maracaibo, quienes hallaron 40% en niños inmunocomprometidos (5).

Específicamente, a nivel nacional en niños inmunocompetentes, Ríos y col. reportaron una frecuencia de parasitosis intestinales de 34% (12) y en la localidad de Barquisimeto, Márquez y col. encontraron una frecuencia de 34,50% (13). Estos hallazgos permiten demostrar que es más elevada la frecuencia de parasitosis intestinales en niños con inmunodeficiencias secundarias que en la población infantil aparentemente sana de la misma edad.

Los síntomas gastrointestinales predominantes fueron el dolor abdominal e hiporexia. No obstante, los hallazgos de la presente investigación demuestran la poca utilidad de las manifestaciones clínicas en el diagnóstico de las parasitosis intestinales, hecho que ha sido referido en la literatura (6) y que aparentemente no se modifica en el paciente inmunodeficiente secundario.

No se observó diferencia significativa de la frecuencia de parasitosis intestinales según el género, predominando en los masculinos, hallazgo que podría explicarse por la mayor cantidad de pacientes masculinos en la muestra estudiada. En estudios nacionales, se plantea que no existe diferencia significativa de frecuencia de parasitosis intestinales según el género (5, 9, 12), lo cual podría explicarse por el hecho de que tanto niñas como niños están expuestos por igual a las condiciones ambientales que les rodean, así como a las condiciones socioeconómicas y a la posible falta de educación sanitaria.

En consideración a la edad, aunque se evidenció mayor porcentaje de infectados en los preescolares, este hallazgo no demostró diferencia por grupo de edad. Este resultado es comparable a lo reportado por otros autores, quienes demostraron mayor frecuencia de parasitosis intestinales en niños oncológicos en edad preescolar (5).

Con relación a las especies parasitarias, se observó el predominio de protozoarios, siendo *B. hominis*, el más frecuente. Otros estudios previos han demostrado a *B. hominis* como el agente más frecuente con porcentajes más bajos de 24,5% (5) y 17,2% (12). Por otra parte, Atacho sí coincide con los resultados elevados obtenidos en este estudio; reportando una frecuencia 53,2% para *B. hominis* en niños desnutridos graves (9). También han sido reportados resultados con frecuencias tan elevadas como 96% (11). La variabilidad en la prevalencia de *Blastocystis hominis* en los estudios realizados,

puede deberse a la diversidad de formas evolutivas y características tintoriales que éste presenta, y a las diferentes capacidades tecnológicas en el reconocimiento del mismo.

En cuanto a la presencia de *G. lamblia*, en la literatura se reportan hallazgos que difieren a los de esta investigación (41,18%), como son los de Chourio y col., Martínez y col. y Ríos y col., quienes reportan frecuencias de 12, 2%, 28,7%, y 38%, respectivamente (5, 7, 12). No obstante, Rodríguez y col. encontraron en México una frecuencia mucho más elevada (54,50%) (3). En este mismo contexto, Daryani y col. en Irán, demostraron *Giardia lamblia* en 3,1 % de pacientes HIV/SIDA de todas las edades; lo relevante de este hallazgo es la posición de este agente causal de segundo lugar en frecuencia, luego de *Cryptosporidium sp* (15). Es importante destacar la presencia de *Giardia lamblia* en pacientes inmunocomprometidos. El hallazgo de este agente causa ha sido reportado con una frecuencia significativamente superior en pacientes inmunocomprometidos con relación a pacientes inmunocompetentes (16).

En consideración a las especies, cabe destacar que, aunque no fueron reportadas en los resultados por no ser agentes patógenos, en este estudio se demostró la presencia de comensales intestinales, representados por *E. nana*, *I. Butschlii* y *C. mesnili*. A diferencia de otras investigaciones, se demostró una elevada frecuencia de *E. nana*, puesto que los resultados publicados otros autores fueron, siendo coincidentes con la presente investigación en la frecuencia de *C. mesnili*, con reportes. Es de hacer notar, que la presencia de estas especies en la heces es un indicador de fecalismo y por lo tanto un factor de riesgo para la infección por protozoarios patógenos, lo que hace inferir la posibilidad que en las muestras estudiadas hayan patógenos que no fueron detectados.

Como es conocido por el personal de salud, la enterobiasis tiene muy baja frecuencia de positivos al examen de heces, porque en estos casos, los parásitos están adheridos a los márgenes anales, por ello se dispone de una técnica especial para su diagnóstico (Método de Graham o de la cinta adhesiva), el cual requiere de condiciones específicas (ser realizado en las primeras horas de la mañana y sin haber realizado aseo personal). En esta investigación sólo se logró realizar la prueba a 29 niños, de los cuales la mayoría ya habían sido aseados al momento de tomarles las muestras, lo que posiblemente explique la baja frecuencia de este parásito.

Un parásito oportunista cuya frecuencia se ha incrementado en los últimos años es *Cryptosporidium sp*. En esta investigación se encontró este agente en 41,18% de la muestra, una prevalencia alta, como se afirma recientemente en pacientes inmunocomprometidos, por tratarse de un agente oportunista, como lo demuestra Carreño y col., en Colombia, quien, al estudiar niños con cáncer, reporta una frecuencia de 42,0% (17). Otro estudio ha demostrado una frecuencia de 9,7% de *Cryptosporidium sp*. en niños desnutridos graves (18) y Menon y col. en India encontraron una frecuencia de

2% en niños con cáncer, presentando neutropenia febril (10).

El hallazgo de una elevada frecuencia de *Cryptosporidium sp* en esta investigación es relevante, considerando lo reportado en la literatura, específicamente en el tipo de pacientes incluidos en este estudio. Este hallazgo se sustenta, además, en lo reportado en la literatura sobre la infección por oportunistas intracelulares (*Toxoplasma* y *Cryptosporidium*) en inmunodeficientes, especialmente del componente celular, como es de asumir en la muestra estudiada (19-21). Adicionalmente, es necesario destacar que todos los casos fueron detectados únicamente por Ziehl-Neelsen modificado, lo cual hace imprescindible promover el uso de esta coloración especial para la detección de *Cryptosporidium sp*, especialmente en pacientes inmunodeficientes.

En el mismo contexto, basados en que el estudio se realizó en niños inmunodeficientes secundarios, y considerando que en estos casos en particular se debe estar alerta ante agentes oportunistas, se realizó adicionalmente el método de Baerman para la detección de *S. stercoralis*, cuyo papel de como agente oportunista ha sido previamente demostrado (22, 23). Este estudio resultó positivo sólo en una muestra, un paciente preescolar masculino con diagnósticos de Leucemia Linfoblástica Aguda. Lo más notable es que la especie hallada no fue *S. stercoralis*, sino un estrongilodeo no humano, lo que verifica el comportamiento de oportunista en este tipo de pacientes. Relacionado a este hallazgo, Barrientos y col., en Bolivia, también reportan un caso con *S. stercoralis* entre 26 niños inmunocomprometidos (24).

Otros hallazgos de *S. stercoralis* en niños inmunocomprometidos son los de Moreno y col., quienes demostraron *S. stercoralis* en 3,60% (18) y Pusztaszeri y col., en Suiza, quienes encontraron dos casos de estrongiloidiasis ocurridos en un paciente de 32 años con VIH y otro en un niño de 14 años, con un ganglioma recibiendo radioterapia y corticosteroides (25).

De los 34 niños en quienes se detectó parasitosis intestinales, 88,24% fueron pacientes oncológicos; 8,82% pacientes con VIH/SIDA y 2,94% de paciente con terapia inmunosupresora. Estos grupos no son comparables debido a que no fueron distribuidos homogéneamente. Considerando a cada grupo particular, se evidenció parasitosis intestinales en 75,00% de pacientes oncológicos, 60,00% de pacientes con VIH/SIDA y 33,33% de pacientes con terapia inmunosupresora; este hallazgo difiere del estudio realizado por Menon y col., así como Burgner, quienes evidenciaron parasitosis intestinales en 42% y 16,55% de niños con cáncer, respectivamente (10, 26). Dentro del mismo ámbito, Chourio y col. en Maracaibo, según causa de inmunodeficiencia secundaria, encontraron parasitosis intestinales en 35% para pacientes desnutridos, 38,9% en pacientes VIH/SIDA y 40% en los niños oncológicos, no encontrando diferencias significativas entre las variables grupo de estudio y parásitos intestinales (5), este último estudio, de Venezuela reporta resultados similares a los de esta investigación, especialmente por ocupar los oncológicos el primer lugar en frecuencia.

Es de hacer notar la necesidad de realizar exámenes de heces seriados, ya que se observó mayor frecuencia de positivos entre a quienes se les evaluaron tres muestras, comparados con aquéllos con muestra única o con dos.

Los hallazgos encontrados en la presente investigación permiten concluir que la frecuencia de parasitosis intestinales en pacientes preescolares y escolares inmunodeficientes secundarios fue elevada, siendo más frecuente en los preescolares y en el género masculino; de igual manera, los síntomas gastrointestinales más frecuentes fueron dolor abdominal e hiporexia. Las especies parasitarias más frecuente fueron *B. hominis*, seguida de *G. lamblia* y *Cryptosporidium sp.*; demostrándose la presencia de comensales, siendo el más frecuente *E. nana*, el cual es un indicador de fecalismo. Igualmente, es imprescindible realizar el examen de heces seriado, el método de Graham y la coloración de Ziehl Neelsen modificado, lo cual incrementa la sensibilidad del procedimiento y garantiza el descarte de parasitosis intestinales.

AGRADECIMIENTOS

Financiamiento parcial de la UCLA a través del CDCHT, Proyecto Código: 020-ME-2008

REFERENCIAS

- Rumhein F, Sánchez J, Requena I, Blanco Y, Devera R. Parasitosis intestinal en escolares: relación entre su prevalencia en heces y en el lecho subungueal. *Rev Biomed* 2005; 16:227-37.
- Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud Atención a las enfermedades prevalentes de la Infancia. AIEPI. Reunión sobre el control de las Parasitosis Intestinales en el contexto de AIEPI. 1998, 184p
- Rodríguez L, Hernández E, Rodríguez J. Parasitosis intestinales en niños seleccionados en una consulta ambulatoria de un hospital. *Rev Mex Pediatr* 2000; 67(3):117-22.
- González de la Rosa J, Barbadillo F, Merino J. Parasitosis intestinal. Protocolo diagnóstico-terapéutico. *Bol Pediátrico* 1999; 39:106-11.
- Chourio G, Díaz I, Rivero R, Peña C, Cuenca E, Calchi M et al. Prevalencia de enteroparásitos en niños inmunocomprometidos e inmucompetentes. *Kasmera* 2002; 30(2):156-15
- Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humanas. Cuarta Edición. Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín, Colombia 2004, 506 p.
- Martínez A, Cedeno J. Incidence of intestinal parasites in pediatric patients with hematology neoplasms from 1 to 15 years. *Rev Alerg Mex* 1999; 46(1):26-29.
- Antonios SN, Tolba OA, Othman AA, Saad MA. A preliminary study on the prevalence of parasitic infections in immunocompromised children. *J Egypt Soc Parasitol* 2010; 40:617-630
- Atacho Z. Frecuencia de desnutrición y parasitosis intestinal en niños que acuden a la consulta de atención integral en el Ambulatorio Urbano Tipo I, "Antonio María Sequera" Tamaca, lapso Abril-Julio. Trabajo de grado. Universidad Centoccidental "Lisandro Alvarado". Barquisimeto 2002, 38 p.
- Menon B, Abdullah M, Singh B. Intestinal parasites in Malaysian children with Cancer. *J Trop Pediatr* 1999; 45(4):241-42
- Idris NS, Dwipoerwantoro PG, Kurniawan A, Said MJ. Intestinal parasitic infection of immunocompromised children with diarrhoea: clinical profile and therapeutic response. *Infect Dev Ctries* 2010; 4(5):309-17
- Ríos G, Rosell M, Cluet I, Álvarez A. Frecuencia de parasitosis en niños con diarrea. *Kasmera* 2004; 32(2):1-14.
- Márquez M, Marton R, Meza R, Moreno A. Frecuencia de parasitosis intestinales y factores de riesgos asociados en niños entre 1 y 11 años de edad que acuden a la consulta de atención integral del Ambulatorio Urbano tipo II. La Carucieña. Universidad Centoccidental Lisandro Alvarado (UCLA) Barquisimeto. Trabajo de Pregrado 2006, 68p.
- Rincón W, Quintero M, Acurero E, Serrano E. Enteroparásitos asociados a diarrea aguda en niños menores de 12 años de edad. *Kasmera* 2006; 34(1):31-39.
- Daryani A, Sharif M, Meigouni M, Mahmoudi FB, Rafiei A, Gholami S. et al. Prevalence of intestinal parasites and profile of CD4+ counts in HIV+/AIDS people in north of Iran, 2007-2008. *Pak J Biol Sci* 2009; 12:1277-1281
- Gonçalves, AC, Gabbay YB, Mascarenhas JD, Yassaka MB, Moran LC, Fraga VD et al. Calicivirus and Giardia lamblia are associated with diarrhea in human immunodeficiency virus-seropositive patients from southeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81:463-466
- Carreño M, Rodríguez D, Prada N. Frecuencia de *Cryptosporidium spp* en materia fecal de niños entre un mes y trece años en un Hospital local colombiano. *Colomb Med* 2006; 37(2):121-125
- Moreno N, Pacheco M, Castro C, Barbella S. *Cryptosporidium sp* en niños desnutridos graves. *Salus* 2005; 9(2):4-7.
- Al-Megrin WA. Intestinal Parasites Infection among Immunocompromised Patients in Riyadh, Saudi Arabia. *Pak J Biol Sci* 2010; 13:390-394
- Pickering L, Baker C, Overturf G, Prober C. En *Red Book. Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. 23a Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. Argentina 2003. pp 345-348.
- Del Coco V F, Córdoba M A, Basualdo J A. Criptosporidiosis: una zoonosis emergente. *Rev Argent Microbiol* 2009; 41: 185-196
- Mariam ZT, Abebe G, Mulu A. Opportunistic and other intestinal parasitic infections in AIDS patients, HIV seropositive healthy carriers and HIV seronegative individuals in southwest Ethiopia. *Afr J Public Health* 2008; 5:169-173.
- Arora DR, Arora B. AIDS-associated parasitic diarrhoea. *Indian J Med Microbiol* 2009; 27:185-190.
- Barrientos P, Torrico M, Suarez E. Detección de *Cryptosporidium spp* y *Giardia lamblia* en niños inmunodeprimidos del Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarreal de Cochabamba en agosto del 2007. *GMB* 2008; 31(1):45-49.
- Pusztaszeri M, Bouzourene H. Intestinal and disseminated strongyloidosis: two case Studies. *Ann Pathol* 2005; 25(4): 322-326
- Burgner D, Pikos N, Eagles G, McCarthy A, Stevens M. Epidemiology of *Cryptosporidium parvum* in symptomatic pediatric oncology patients. *J Pediatric Child Health* 1999;35(3):300-302

SÍNDROME SEROTONÍNICO PEDIÁTRICO. REPORTE DE UN CASO

Buthaina Elkadi Chiriti (1), Angélica C. Torres Sarmiento (1),
Manuel S. Ramírez Sánchez (2)

Recibido: 18-10-10
Aceptado: 03-12-10

RESUMEN

El síndrome serotoninico es un cuadro neurológico agudo debido a hiperactividad serotoninérgica, por la interacción de drogas que refuerzan o mimetizan la acción del neurotransmisor. La incidencia del síndrome de serotonina es ascendente por la disponibilidad creciente de fármacos serotoninérgicos como los antidepresivos. Por ello es importante que los médicos reconozcan y manejen adecuadamente el síndrome serotoninico.

Este reporte de caso se refiere a una intoxicación accidental por el neuroléptico atípico olanzapina en un niño de 2 años, quien desarrolló manifestaciones clínicas como agitación, sudoración, mioclonías, clonus espontáneo e hipertermia, considerados como criterios diagnóstico del cuadro. La terapia consistió en descontaminación interna con lavado gástrico, carbón activado y sulfato de sodio, ciproheptadina, propranolol y furosemida. Su evolución fue satisfactoria.

En nuestro país hay disponibilidad de la mayoría de los fármacos causales y tienen amplio uso, por lo que es probable el subregistro del síndrome. De allí la importancia de este reporte de caso.

Palabras clave: síndrome serotoninico, olanzapina, intoxicación accidental, niños, ciproheptadina.

SUMMARY

Serotonin syndrome is an acute neurologic picture due to serotonergic hyperactivity, due to the interaction of drugs that enhance or mimic the action of the serotonin. The incidence of serotonin syndrome is rising because of the growing availability of serotonergic drugs such as antidepressants. It is therefore important that clinicians recognize and manage appropriately this syndrome.

This case report refers to an accidental poisoning by the atypical neuroleptic olanzapine in a 2 year old boy who developed clinical manifestations such as agitation, sweating, myoclonus, spontaneous clonus and hyperthermia, considered as diagnostic criteria for the syndrome. Therapy consisted of internal decontamination with gastric lavage, activated charcoal and sodium sulfate, cyproheptadine, propranolol and furosemide. The clinical outcome was satisfactory.

In our country the majority of the causal drugs are easily available and widely employed, for which reason it is probable that this syndrome is under registered. Hence the importance of this case report.

Key words: serotonin syndrome, olanzapine, accidental poisoning, children, cyproheptadine.

INTRODUCCIÓN

El síndrome serotoninico (SS) descrito desde 1960, es un desorden inducido por fármacos serotoninérgicos, que se caracteriza por alteración de la vigilia, de la actividad neuromuscular y del sistema nervioso autónomo (1)

La fisiopatología del SS se relaciona con la sobre-estimulación de los receptores 5HT1A de serotonina, en el núcleo gris central y en el bulbo, por incremento en la síntesis o liberación del neurotransmisor, por inhibición en su recaptación

o metabolismo, o por estimulación directa del receptor por agonistas de la serotonina o indirecta por disminuir el umbral de estimulación de dicho receptor (2)

Uno de los grupos farmacológicos más comúnmente involucrados, son los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; el uso creciente de éstos ha ocasionado un incremento de los casos de este síndrome; así para el año 2002, la Asociación Americana de Centros de Control de Intoxicaciones, reportó 46.244 casos de intoxicaciones por estos fármacos con 93 muertes, mientras que en el 2003 hubo 55.977 casos y 106 muertes (3); en 2004 el resultado de una revisión registró 469 pacientes admitidos posterior a una sobredosis de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, de los cuales 14% desarrolló el SS (4).

En la literatura médica de Venezuela no se han reportado casos, aun cuando diversos fármacos serotoninérgicos, están disponibles en el mercado farmacéutico nacional, por lo que no se descarta el subdiagnóstico del SS.

En el Cuadro 1 se señalan los agentes causales del cuadro (5-7), los cuales pueden reforzar o mimetizar la acción de la serotonina.

En el caso específico de la olanzapina, un neuroléptico atípico

(1) Médico Residente de Pediatría. Postgrado Universitario de Puericultura y Pediatría. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Hospital Universitario de Pediatría Dr Agustín Zubillaga. Barquisimeto. Venezuela.

(2) Médico Toxicólogo. Centro Toxicológico Regional Centroccidental Dra EL Bermúdez. Hospital Universitario de Pediatría Dr Agustín Zubillaga Barquisimeto. Sección de Farmacología. Departamento de Ciencias Funcionales. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado.

Autor corresponsal

Dr Manuel Ramírez S. manuelramirez@ucla.edu.ve.
Sección de Farmacología. Departamento de Ciencias Funcionales.
Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Avenida Libertador con Avenida Las Palmas. Barquisimeto 3001. Venezuela.

pico, su efecto proserotoninérgico se explica como consecuencia de su efecto antagonista en los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT₃, por la activación del receptor 5-HT_{1A}, el cual juega un papel importante en el desarrollo del SS (8-10). En definitiva, según la información disponible, a pesar de ser un neuroléptico, puede comportarse como un fármaco serotoninérgico.

De acuerdo con los criterios de Sternbach modificados por Radosmsky y colaboradores, los síntomas mayores del síndrome incluyen: confusión, excesiva activación anímica, coma, fiebre, hiperhidrosis, mioclonías, temblores, rigidez y escalofríos; los síntomas menores son: agitación, nerviosismo, insomnio, taquicardia, taquipnea, disnea, diarrea, hipertensión o hipotensión, midriasis, acatisia y alteración en la coordinación; el diagnóstico se confirma por la presencia de: cuatro síntomas mayores o tres síntomas menores más dos mayores (7).

Los criterios de Hunter contribuyen a delinear el espectro del SS y permiten diagnosticar confiablemente la toxicidad por serotonina, en presencia de un agente serotoninérgico, si está presente clonus espontáneo; si existe clonus inducible con agitación o diaforesis; si hay clonus ocular con agitación o diaforesis; si ocurre temblor e hiperreflexia; si está presente hipertensión, hipertermia superior a 38° C, clonus inducible o clonus ocular (11).

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el síndrome neuroléptico maligno, otro cuadro severo que también puede ser causado por olanzapina (12-13); sin embargo, esta diferenciación puede no ser sencilla, puesto que hay un solapamiento entre las manifestaciones clínicas de ambos síndromes, por una probable similitud en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes (14).

Son características clínicas del síndrome neuroléptico, su inicio lento y la presencia de bradicinesia o acinesia con rigidez, nivel de conciencia disminuido, mutismo e inestabilidad autonómica, piel pálida y sudorosa, sialorrea, pupilas y ruidos gastrointestinales normales, hipertensión arterial, taquicardia, taquipnea e hipertermia. Se diferencia del SS porque éste presenta hipercinesia de comienzo súbito y lenguaje incoherente (7,15-16).

De la hipertermia maligna se distingue, porque ésta es de inicio rápido, luego de la exposición a agentes anestésicos inhalatorios y relajantes musculares despolarizantes, y cursa con hipertonicidad marcada, hiporreflexia y acidosis metabólica; piel moteada con áreas cianóticas y zonas rojizas. Hipertensión arterial, taqui-

cardia, taquipnea e hipertermia. La rigidez extrema y la hiporreflexia la distinguen del SS (15,17).

En nuestro medio, para el diagnóstico diferencial debe considerarse también la intoxicación anticolinérgica o atropínica; las diferencias se muestran en el Cuadro 2 (5-7, 16).

En las medidas terapéuticas, es importante la suspensión del o los fármacos sospechosos, porque muchos casos son autolimitados. La mortalidad en casos severos oscila entre 2 y 12%. El tratamiento depende de la severidad del síndrome e incluye terapia de soporte con fluidos intravenosos; benzodiazepinas en caso de agitación, mioclonos e hipertermia; enfriamiento externo e hidratación para el manejo de la hipertermia. Pacientes con temperatura superior a 41°C deben ser intubados. La ciproheptadina, un antagonista de los receptores de serotonina debe ser considerada en casos moderados y severos (16). En una revisión de casos publicados en la literatura médica, la ciproheptadina fue el tratamiento farmacológico eficaz más frecuentemente reportado (18). La dosis recomendada en niños es de 0.25 mg/kg/día hasta completar 12 mg en 24 horas; otro antiserotoninico es el antagonista beta-adrenérgico propranolol, efectivo para el manejo de la hiperactividad simpática y para bloquear la acción de la serotonina (5).

Cuadro 1
MEDICAMENTOS ASOCIADOS AL SÍNDROME
SEROTONÍNICO

Inhibidores de recaptura de serotonina:	Sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, escitalopram, Mirtazapina.
Antidepresivos:	Trazodona, nefazodona, buspirona, clomipramina, venlafaxina, imipramina.
Inhibidores de monoamino oxidasa:	Fenelcina, moclobemida, clorgilina, isocarboxazida, amitriptilina, nortriptilina, trancilpromina.
Antipsicóticos:	Risperidona, olanzapina.
Anticonvulsivantes:	Valproato.
Analgésicos:	Meperidina, fentanil, tramadol, pentazocina, oxicodona, hidrocodona.
Agentes antieméticos:	Ondansetrón, granisetron, metoclopramida.
Antimigrañosos:	Sumatriptán.
Antiparkinsonianos:	Selegilina, L-dopa.
Medicaciones bariátricas:	Sibutramina, fenfluramina.
Antibióticos y antivirales:	Linezolid, eritromicina, ritonavir, saquinavir, efavirenz, claritromicina.
Antitusígenos:	Dextrometorfano.
Drogas ilícitas:	Etilenedioximetanfetamina (éxtasis), dietilamida del ácidolisérgico (LSD), 5-metoxidiisopropilriptamina, cocaína, anfetaminas. Ayahuasca.
Suplementos dietéticos y productos herbales:	Triptofano, ginseng, hierba de San Juan.
Otros:	Litio, tandospirona, reserpina, nitroglicerina, carisoprodo.

FUENTE: Referencias 5-7

Cuadro 2
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE SÍNDROME
SEROTONÍNICO Y SÍNDROME ANTICOLINÉRGICO

Cuadro	Fármaco	Desarrollo cuadro	Signos vitales	Esfinter pupilar	Mucosa oral	Piel	Peristalsis	Tono muscular
SS	Serotoninérgico	< 12 hs	HTA, ↑ FC ↑ FR. Temp 41.5°C	Midriasis	Sialorrea	Diaforesis	Hiperactiva	Aumentado
SAC	Anticolinérgico	< 12 hs	HTA ↑ FC ↑ FR. Temp 38.5°C	Midriasis	Seca	Roja caliente y seca	Disminuida o ausente	Normal

Claves: SS = Síndrome Serotoninico SAC = Síndrome Anticolinérgico < = Menor HTA = Hipertensión arterial ↑ = Aumento
 FC =Frecuencia Cardíaca FR = Frecuencia Respiratoria Temp = Temperatura OT= Osteotendinosos.

FUENTE: Referencias 5-7,16

CASO CLÍNICO

Preescolar masculino de 2 años de edad, previamente sano y sin antecedentes patológicos, quien ingresa el 26 de mayo de 2010, tras la ingestión accidental de 45 mg de olanzapina (7 tabletas 5mg y 1 tableta 10 mg) con posterior aparición de somnolencia, irritabilidad y rash cutáneo. Antecedentes familiares: Padre portador de trastorno bipolar tratado con olanzapina (Zyprexa®) y oxcarbazepina (Oxicodal®).

Examen físico de ingreso: Peso: 13,400 Kg. Frecuencia cardíaca: 160 lpm. Frecuencia respiratoria: 44 rpm. Temperatura: 38.5°C. Tensión arterial 123 / 70 mm Hg con una media de 88 mm Hg. (Hipertensión arterial con valores en el percentil 99 para su edad). En regulares condiciones generales, agitado, irritable, responde al llamado y a estímulos externos, pupilas mióticas, poco reactivas a la luz, fuerza muscular y sensibilidad conservadas, clonus espontáneo y mioclonías en miembros inferiores; piel caliente, sudoración profusa y rubor facial y en extremidades inferiores; mucosa oral húmeda, sialorrea con saliva filante. Cardiopulmonar: ruidos cardíacos normofonéticos, taquicárdicos, sin soplos, con tiraje intercostal y taquipnea; abdomen: ruidos intestinales aumentados. Diagnóstico de ingreso: síndrome serotoninico por olanzapina.

El tratamiento inicial consiste en lavado gástrico, con evidencias de tabletas blanquecinas en el líquido de lavado. Carbón activado a la dosis de 250 mg por kg de peso cada 4 horas, diluido en agua corriente vía sonda nasogástrica, seguido a la hora por sulfato de sodio a 250 mg por kg de peso diluido en agua corriente, cada 4 horas por la sonda. Ciproheptadina a la dosis de 0,25 mg / kg de peso cada 8 horas por 2 dosis, distanciada del carbón; furosemida intravenosa a 1 mg / Kg peso por 3 dosis en 24 horas; propranolol a la dosis de 1 mg / kg de peso vía oral por 3 dosis cada 6 horas y luego cada 8 horas por 6 días.

En su evolución inmediata, presenta mejoría neurológica a las 16 horas de inicio de la ciproheptadina. La presión arterial se normaliza 36 horas después de la administración de

propranolol, con persistencia de la taquicardia. Permanece hospitalizado durante siete días con propranolol oral hasta la regularización de la frecuencia cardíaca, cuando se decide el egreso con control ambulatorio por cardiología.

DISCUSIÓN

La mayoría de los casos de SS ocurre en adultos, como resultado de una interacción entre dos o más fármacos proserotoninérgicos. La ingestión accidental es lo más frecuente en niños sanos, pero en aquellos pacientes pediátricos que reciben por ejemplo, metoclopramida, dextrometorfano, eritromicina, claritromicina o ácido valproico, no se descarta el síndrome como consecuencia de una reacción adversa medicamentosa.

En este caso, el fármaco involucrado es olanzapina, un neuroléptico atípico con efectos serotoninérgicos. De este fármaco existen reportes disímiles, como por ejemplo, algunos autores dudan que pueda causar el SS (19), mientras otros consideran a la olanzapina como parte del tratamiento del síndrome serotoninico (3,16).

De acuerdo con los criterios de Hunter, en este niño están presentes, tras la ingestión de un fármaco neuroléptico con actividad serotoninérgica, clonus espontáneo, agitación, sudoración e hipertermia. Según Sternbach y Radomsky, el paciente presenta 4 síntomas mayores para el síndrome (somnolencia, hipertermia, sudoración y mioclonías) y 5 menores (agitación, taquicardia, taquipnea, disnea e hipertensión arterial) (Cuadro 3). Estos resultados permiten concluir en el diagnóstico de síndrome serotoninico.

En este niño se puede descartar el síndrome neuroléptico maligno, no obstante tratarse de una droga neuroléptica, por el rápido inicio de la clínica tras una dosis única, la presencia de agitación, clonus y mioclonías, la ausencia de rigidez muscular y la respuesta positiva a la ciproheptadina.

Tampoco se considera hipertermia maligna, porque la fiebre no es severa ni la rigidez extrema, además la droga involucrada no es un anestésico inhalatorio o un relajante muscular despolarizante.

Se excluye la intoxicación atropínica o síndrome anticolinérgico, porque el niño presenta miosis, sialorrea, sudoración, aumento del peristaltismo y la respuesta positiva a la ciproheptadina. El flushing presente en este caso no es un signo frecuente, pero está descrito en el SS (3,6). En relación con la miosis, no es un signo clásico del síndrome, pero sí de la intoxicación por olanzapina (20-21)

Cuadro 3
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL CASO
SEGÚN CRITERIOS ESTABLECIDOS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS CASO REPORTADO	CRITERIOS HUNTER	CRITERIOS STERNBACH / RADOMSKY
Somnolencia	NA	CM
Hipertermia	+	CM
Sudoración	+	CM
Clonus / Mioclonías	+	CM
Agitación	+	Cm
Taquicardia	NA	cm
Taquipnea	NA	cm
Disnea	NA	cm
Hipertensión arterial	NA	cm

Clave: NA = No aplica + = Presente CM= Criterio mayor
cm = Criterio menor.

FUENTE: Referencias 7 y 11

Dada la frecuencia de la intoxicación atropínica en nuestro medio, es necesario descartar el SS, en todo paciente que se aprecie “caliente como una liebre, rojo como un tomate, ciego como un murciélago, seco como un hueso y loco como una gallina agitada” (22).

Este síndrome tiene sus propias características clínicas como clonus, mioclonías, agitación, hipertonia, hipertermia, sudoración, entre otras, así como el antecedente de administración de un fármaco proserotoninérgico. En caso de ser sugestivo el diagnóstico, serán de utilidad las medidas de descontaminación interna y la ciproheptadina oral.

En vista de la creciente disponibilidad de fármacos proserotoninérgicos, el pediatra debe estar alerta por la posibilidad de este síndrome en los niños, por la ingestión accidental de alguno de dichos fármacos, presentes en el entorno familiar o porque reciba medicamentos como ácido valproico, metoclopramida, dextrometorfano o claritromicina.

Finalmente, todos los médicos debe tener en mente este cuadro, cuya frecuencia se incrementa en otros países, y en nuestro país probablemente haya un subdiagnóstico. Por ello, se considera que este reporte podría contribuir a realizar adecuadamente el diagnóstico y tratamiento del SS, así como a mejorar su registro.

REFERENCIAS

1.- Rodríguez S, Fernández S, Burger M. Síndrome serotoninérgico: a propósito de dos casos clínicos reportados al Centro

- Nacional de Farmacovigilancia. Rev Med Uruguay 2005; 21: 78-82. (Consultado 2010 jun 10). Disponible en: <http://www.rmu.org.uy/revista/2005v1/art11.pdf>
- 2.- Philippe Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. CMAJ 2003; 168(11): 1439-1442. (Consultado 2010 jun 08). Disponible en: <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/11/1439>.
- 3.- González AR. El Síndrome Serotoninérgico. Revista Médica de la Universidad de Costa Rica. 2009; 3:3. (Consultado 2010 sept 19). Disponible en: <http://www.latindex.ucr.ac.cr/med-v3-n2-2009/medicas-v3-n2-2009-03.pdf>
- 4.- Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. [Abstract] J Toxicol Clin Toxicol 2004; 42:277-285. (Consultado 2010 jun 12). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15362595>
- 5.- Carrillo ER, Carrillo CL, Carrillo CR, Uribe RM, González AD. Síndrome serotoninérgico en la Unidad de Terapia Intensiva. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Trabajo de investigación. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2008; 22(2):93-98. (Consultado 2010 jul 17). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2008/ti082g.pdf>
- 6.- Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. Clinical update. MJA 2007; 187 (6): 361-365. (Consultado 2010 jul 17). Disponible en: http://www.mja.com.au/public/issues/187_06_170907/isb10375_fm.html#0_CHDFBJFC
- 7.- Conde MJ, Molina HA, Solís ZN, Martínez SN, Arévalo ED. Síndrome serotoninérgico. Artículo especial 2 de marzo de 2010. Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario. Sta Fe. Argentina. (Consultado 2010 jul 17). Disponible en: <http://www.clinica-unr.org/Especiales/46/Especiales%20-%20Serotoninergico.pdf>
- 8.- Kohen I, Gordon ML, Manu P. Serotonin Syndrome in Elderly Patients Treated for Psychotic Depression with Atypical Antipsychotics and Antidepressants: Two Case Reports. CNS Spectr. 2007; 12(8):596-598. (Consultado 2010 sept21). Disponible en: <http://www.cnspectrums.com/asp/articleDetail.aspx?articleid=1151>
- 9.- Bharadwaj R, Bharadwaj T. A Case of Neurotoxic Syndrome With the Use of Long-Acting Risperidone and Subsequent Olanzapine and Paroxetine. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2010; 12(4): PCC.09100925. (Consultado 2010 sept20). Disponible en: <http://ukpmc.ac.uk/articles/PMC2983453/>
- 10.- Haslett CD, Kumar S. Can olanzapine be implicated in causing serotonin syndrome? Psychiatry and Clinical Neurosciences 2002; 56:533-535. (Consultado 2010 sept 26). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1440-1819.2002.01050.x/pdf>
- 11.- Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. Original papers. QJ Med. International Journal of Medicine. 2003; 96:635-642. (Consultado 2010 sept 18). Disponible en: <http://qjmed.oxfordjournals.org/content/96/9/635.full.pdf+html>
- 12.- Khaldi S, Kornreich C, Choubani Z, Gourevitch R. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: a brief review. [Abstract] .Encephale. 2008; 34(6):618-624. Epub 2008 Apr 2. (Consultado 2010 ago 10). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19081460>
- 13.-Kogoj A, Velikonja I. Olanzapine induced neuroleptic malignant syndrome-a case review. [Abstract]. Hum

- Psychopharmacol. 2003; 18(4):301-309 . (Consultado 2010 sept 20). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12766935>
- 14.- Kontaxakis VP, Havaki-kontaxaki BJ, Christodoulou NG, Paplos KG, Christodoulou GN. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome: Is there an overlap with the serotonin syndrome? Primary research. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2003; 2:10. (Consultado 2010 sept 17) Disponible en: <http://annals-general-psychiatry.com/content/2/1/10>
 - 15.- Young P, Finn BC, Álvarez F, Verdaguer MF, Bottaro FJ, Bruetman JE. Síndrome serotoninérgico. Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura. *An. Med. Interna (Madrid)* [online]. 2008; 25 (3): 125-130. (Consultado 2010 ago 16). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-1992008000300006&script=sci_arttext
 - 16.- Frank C. Recognition and treatment of serotonin syndrome. Case Report. *Can Fam Physician* 2008; 54:988-992. (Consultado 2010 sept 18). Disponible en: <http://www.cfp.ca/content/54/7/988.full.pdf+html>
 - 17.- Calderón CL. Hipertermia Maligna versus Hipertermia Severa. *Arch Venez Puer Pediatr* 2000; 63 Supl 1:15-19. (Consultado 2010 sept 21).
 - 18.- Looper K. Potential Medical and Surgical Complications of Serotonergic Antidepressant Medications. *Psychosomatics* 2007; 48:1-9. (Consultado 2010 sept 28). Disponible en: <http://www.psy.psychiatryonline.org/cgi/reprint/48/1/1>
 - 19.- Verre M, Bossio F, Mammone A, Piccirillo M, Tancioni F, Tortorella V et al. Serotonin syndrome caused by olanzapine and clomipramine. [Abstract] *Minerva Anesthesiol* 2008; 74 (1-2):41-45. (Consultado 2010 sept 11). Disponible en: <http://www.minervamedica.it/en/freedownload.php?cod=R02Y2008N01A0041>
 - 20.- Morgan M, Hackett LP, Isbister GK. Olanzapine overdose: a series of analytically confirmed cases. [Abstract]. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007; 22(3):183-186. (Consultado 2010 sept 30). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414746>
 - 21.- Palenzona S, Meier PJ, Kupferschmidt H, Rauber-Luethy C. The clinical picture of olanzapine poisoning with special reference to fluctuating mental status. [Abstract]. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004; 42(1):27-32. (Consultado 2010 sept 21). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15083933>
 - 22.- Gómez PJ, Gutiérrez BM, Santoyo de la PM. Síndrome Anticolinérgico en Anestesia. *Rev. Mex. Anest.* 2003. 26 (4): 209-216. (Consultado 2010 ago 18). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2003/cma034g.pdf>

GENERALIDADES

Maribel García Lamoglia (1), Leonardo Chacín(2),
María José Castro, María Cristina Millán de Espinasa (3).

RESUMEN

La meningitis se define como la inflamación de las membranas que rodean al cerebro y a la médula espinal, que involucra la aracnoides, piamadre y el líquido cefalorraquídeo. Puede ocurrir a cualquier edad y es una emergencia, ya que si no se diagnostica precozmente y se indica tratamiento, puede ocasionar una mortalidad que varía del 2% al 30%, de acuerdo a la edad, o dejar secuelas permanentes tales como hidrocefalia, infarto cerebral, parálisis de pares craneales, alteraciones neuroendocrinas, colecciones intracraneales, hipertensión endocraneana, sordera neurosensorial, retraso psicomotor y parálisis cerebral. Se clasifica, de acuerdo a su tiempo de evolución en: aguda, crónica, recurrente; de acuerdo a su etiología en: infecciosas y no infecciosas. Las infecciosas pueden ser: virales, bacterianas, por hongos y por parásitos. Las no infecciosas pueden ser: tumorales, por enfermedades sistémicas y tóxicas. Los agentes infecciosos que invaden al Sistema Nervioso Central y causan meningitis, lo hacen a través de tres mecanismos: primero colonizan e infectan al huésped a través de la piel, nasofaringe, tracto respiratorio (la mayoría), genitourinario o gastrointestinal. Invaden la submucosa, vencen las barreras del huésped (física e inmunidad) y penetran al Sistema Nervioso Central por 3 vías: torrente sanguíneo, acceso retrógrado neuronal e inoculación directa, produciendo inflamación de las meninges.

Palabras clave: Meningitis, Sistema Nervioso Central, inflamación, emergencia, secuelas

SUMMARY

Meningitis is defined as the inflammation of the membranes that surround the brain and the spinal marrow, which involves the aracnoides, the pia mater and the spinal fluid. It can occur at any age, and it constitutes an emergency, since it may cause a mortality rate between 2 and 30 % or lead to permanent sequela as: brain edema, cerebral infarction, cranial nerve paralysis, neuroendocrine disorders, intracranial collections or hypertension, neurosensorial deafness, psychomotor delay, and cerebral palsy. According to the length of its evolution it is classified in acute, chronic and recurrent; according to its etiology, in infectious and non infectious. Infectious etiologies are viral, bacterial, fungic and parasitic. Non infectious etiologies are tumoral, toxic and systemic diseases. Infectious agents that invade the Central Nervous System (CNS) may cause meningitis by three mechanisms: first they colonize and infect the guest via skin, respiratory, genitourinary or gastrointestinal systems. They invade the submucosa, overcome the guest's physical and immune barriers, and penetrate the CNS through 3 routes: blood, neuronal retrograde access and direct inoculation.

Key words: meningitis, Central Nervous System, inflammation, emergency, sequelae.

INTRODUCCIÓN

La meningitis se define como la inflamación de las membranas que rodean al cerebro y la médula espinal, que involucra las aracnoides, piamadre y el líquido cefalorraquídeo (1).

Su etiología es diversa y la causada por bacterias es una enfermedad grave de distribución universal que afecta individuos de todas las edades, en especial, a los niños. La meningitis bacteriana es más frecuente en las edades extremas y en inmunocomprometidos, pero puede ocurrir en cualquier grupo etario; es una de las más graves emergencias de todas las enfermedades infecciosas, puesto que el tratamiento tardío o inadecuado incrementa el riesgo de muerte, así como de morbilidad neurológica en aquéllos que sobreviven (2). Aunque se realice un diagnóstico precoz y el tratamiento an-

tibiótico sea adecuado, la meningitis bacteriana se asocia con una alta tasa de complicaciones neurológicas y un elevado riesgo de morbilidad a largo plazo.

Las complicaciones neurológicas agudas se presentan en un 20-30% de los casos y las más frecuentes son: hidrocefalia, convulsiones, infarto cerebral, parálisis de pares craneales, alteraciones neuroendocrinas, colecciones intracraneales e hipertensión endocraneana. Las secuelas neurológicas a largo plazo se producen en un 10-20% de los casos e incluyen sordera neurosensorial, retraso psicomotor y parálisis cerebral, entre otras. En los lactantes y niños la mortalidad varía del 2% al 10% y se eleva a un 30% en los recién nacidos (3).

Aunque el pronóstico ha mejorado drásticamente con la utilización de antibióticos modernos, la mortalidad permanece alta, aún en un 4,5% en los países desarrollados, al igual que las complicaciones, ya que la meningitis es la principal causa de sordera neurosensorial adquirida en la infancia y una causa importante de epilepsia y retraso psicomotor (4).

El riesgo de padecer meningitis bacteriana, el microorganismo responsable y la mortalidad son variables en las distintas regiones del mundo. En países desarrollados la incidencia anual es alrededor de 4,6 a 10 por 100.000 habitantes. Es más elevada en niños pequeños, especialmente en menores de 5 años, y aumenta a cerca de 80 por 100.000 habitantes en me-

- (1) Médico Pediatra. Jefe del Dpto. de Pediatría Hospital Militar de San Cristóbal
- (2) Pediatra e Infectólogo Pediatra. IVSS Hospital " Dr. Domingo Luciani", El Llanito. Adjunto Pediatría. Infectólogo pediatra Centro Médico Docente La Trinidad
- (3) Policlínica Las Mercedes en la Av. Principal de Las Mercedes

Autor corresponsal
Maribel García Lamoglia.
(0414) 704-6151 / maribelgarciaдеб@gmail.com
Hospital Militar. San Cristóbal, Estado Táchira

nores de un año de edad. Nueve de cada diez meningitis bacterianas se presentan en menores de 5 años de edad y el segundo semestre de la vida es el de mayor riesgo (4).

Signos meníngeos positivos y fiebre son altamente sugestivos de meningitis aguda, pero también pueden presentarse en otras patologías infecciosas (faringoamigdalitis, absceso retrofaringeo, adenitis cervical) y no infecciosas (hemorragia subaracnoidea, tumor cerebral, contractura de los músculos cervicales), por lo cual es necesario hacer diagnóstico diferencial (4).

Se debe realizar diagnóstico diferencial con meningismo, el cual se presenta con síntomas clínicos parecidos a la meningitis, pero sin inflamación de las meninges. Se debe realizar una punción lumbar y se diagnostica como meningismo si el resultado es normal, con ligero aumento de la presión y el volumen. Puede ocurrir a cualquier edad (4).

Se diagnostica meningitis aséptica cuando el Líquido Céfalo Raquídeo (LCR), procesado para cultivo por métodos convencionales, es estéril para hongos y bacterias. En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de la fisiopatología, especialmente de los mecanismos responsables del mantenimiento del Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC) y del daño cerebral, conocimientos que están modificando sustancialmente el abordaje terapéutico (5).

CLASIFICACIÓN DE LAS MENINGITIS

DE ACUERDO A SU EVOLUCIÓN:

Aguda: De aparición súbita, atribuida a un agente etiológico único y cuya duración es menor de 4 semanas (6,7).

Crónica: Meningitis que persiste más de cuatro semanas. La causa más frecuente es infecciosa, especialmente virales (en inmunocomprometidos) o tuberculosa, aunque puede asociarse también a enfermedades sistémicas como sarcoidosis, leucemia, linfoma, tumores cerebrales o metástasis (8,9).

Recurrente: Dos o más episodios de meningitis causados por diferentes organismos bacterianos o, alternativamente, un segundo o posterior episodio causado por el mismo organismo con un intervalo mayor de 3 semanas después de la culminación de la terapia para el primer episodio (10,11).

Representa hasta un 9% de los pacientes que sobreviven un episodio de meningitis aguda bacteriana, aunque es menos frecuente en niños (1,3%) (12,13).

Está asociada a anomalías anatómicas (quistes dermoides o quistes epidurales, anomalías del oído interno, defectos lumbosacros y lesiones de la base del cráneo) y/o a deficiencias inmunológicas (déficit del sistema del complemento, agammaglobulinemia, deficiencia de subclases de IgG, asplenia e infección por VIH). Puede acompañar infecciones parameningeas crónicas como otitis media, mastoiditis, sinusitis y osteomielitis craneal crónicas. Otra forma de meningitis recurrente es la "Meningitis de Mollaret" causada por el virus de Epstein-Barr, virus Coxsackie B5 y B2, echovirus 9 y 7, y por el virus del her-

pes simplex tipo 1 y 2 (10-13).

DE ACUERDO A SU ETIOLOGÍA (1,6,7)

I) Infecciosa

- 1) Bacteriana
- 2) No bacteriana o Aséptica
 - a) Viral
 - b) Fúngica
 - c) Tuberculosa
 - d) Parasitaria (*Naegleria fowleri*, *Plasmodium*, *Angiostrongylus cantonensis*, *Gnathostoma spinigerum*)
 - e) Otros (*Treponema pallidum* y *Borrelia burgdorferi* -causante de Enfermedad de Lyme-).

II) No infecciosa (6-9)

1) Tóxica: Asociada a algunos AINEs, entre los que destaca el ibuprofeno, antibióticos (especialmente, timetropim/sulfa -TMP/SMZ-) e inmunoglobulinas intravenosas (10,12-14).

2) Enfermedades sistémicas: LES, sarcoidosis, vasculitis (Enfermedad de Behçet's), artritis reumatoridea (meningitis reumatoide) (8,15-17).

3) Tumores: Quistes epidurales y quistes dermoides, metástasis meníngea (meningitis maligna) (8,10,18).

ETIOLOGÍA

Virales

Representan aproximadamente el 80% de las meningitis. Pueden afectar al cerebro (encefalitis) o involucrar a las meninges (meningoencefalitis); su clasificación se realiza en base a la inflamación meníngea, clínica y cambios en el LCR. Las meningitis asépticas más frecuentes están producidas por virus. Los agentes responsables más frecuentes en nuestro medio son enterovirus (echovirus y coxsackie B) y herpes virus (herpes simple 1 y 2, varicela, herpes zoster), virus de Epstein-Barr, citomegalovirus (6,7).

Antes de la vacunación triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis), la meningitis producida por el virus de la parotiditis era frecuente; en la actualidad es una rareza (5).

Bacterianas

Representan el 10-20% de las meningitis, aunque puede ser más alta en Recién Nacidos (RN) (6,7).

Según la edad, los gérmenes más frecuentes en pediatría son (6,7):

•RN a 3 meses: Streptococcus del grupo B (*S. agalactiae*), bacilos gram-negativos (*E. coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp* y *Pseudomonas aeruginosa*) y *Listeria monocytogenes* (2,4,5,19).

•1 mes a 6 años: *Neisseria meningitidis*, *S pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* tipo b son responsables del 70-85% de los casos de meningitis bacterianas. *H. influenzae* tipo b (Hib) era la causa más frecuente de meningitis entre los 3 meses y 5 años de edad. La infección se asocia con fre-

cuencia a faringitis (20-60%) u otitis media (20-50%). La frecuencia de meningitis debida a Hib en niños ha disminuido de forma importante, gracias a las campañas de vacunación contra este germen, con lo cual en la actualidad *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* son las principales causas de meningitis en niños con más de un mes de nacidos (2).

•Mayor de 6 años: *S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*.

S. pneumoniae es la causa predominante de la meningitis del adulto y agente etiológico en todos los grupos de edad. *Neisseria meningitidis* es la segunda causa más frecuente en el niño mayor y el adulto joven. Esta etiología es particularmente frecuente después del trauma craneal o en la presencia de fístula de LCR, hipogammaglobulinemia, anesplenismo o alcoholismo. En un 50% de los casos la meningitis se asocia a neumonía, otitis media o sinusitis. En las últimas décadas se ha producido un incremento en la incidencia de infección por *S. pneumoniae* resistente a penicilina y otros antibióticos beta-lactámicos (2).

Las meningitis causada por bacterias diferentes a las tres mencionadas, por lo general, están limitadas a un estado clínico específico. La meningitis por *L. monocytogenes* se produce en situaciones de inmunidad comprometida en RN, así como en casos de neoplasias, trasplante de órganos, inmunosupresión, desnutrición o alcoholismo (2). La meningitis por *Staphylococcus aureus* se asocia con neurocirugía y trauma; los casos adquiridos en la comunidad generalmente son secundarios a focos de infección fuera del Sistema Nervioso Central (SNC), tales como endocarditis e infección de tejidos blandos (2). La flora habitual de la piel (*Staphylococcus*, *Propionibacterium* acnes y bacilos Gram-negativos) puede producir meningitis en pacientes con derivaciones de LCR. Las bacterias anaerobias son poco frecuentes en meningitis y su presencia se asocia a diseminación desde abscesos cerebrales, focos parameningeos, tales como otitis y sinusitis crónicas e inmunosupresión (2). En niños con derivaciones ventriculares y en quienes presentan senos occipitales o lumbares que comunican con el espacio subaracnoideo, se observan más meningitis estafilocócicas (5).

Meningitis Fúngicas

Más frecuentes en individuos inmunosuprimidos como pacientes con VIH/SIDA u otra inmunodeficiencia, cáncer o tratamiento supresor de la inmunidad (antineoplásicos, ciclosporina, corticoesteroides por períodos prolongados), lo que sucede en niños con cáncer, ventilación mecánica, alimentación parenteral prolongada, prematuridad, posttrasplantes, inmunodeficiencias congénitas o SIDA (5). Un factor adicional es el uso de antibióticos de amplio espectro por tiempo prolongado en estos pacientes (6,7).

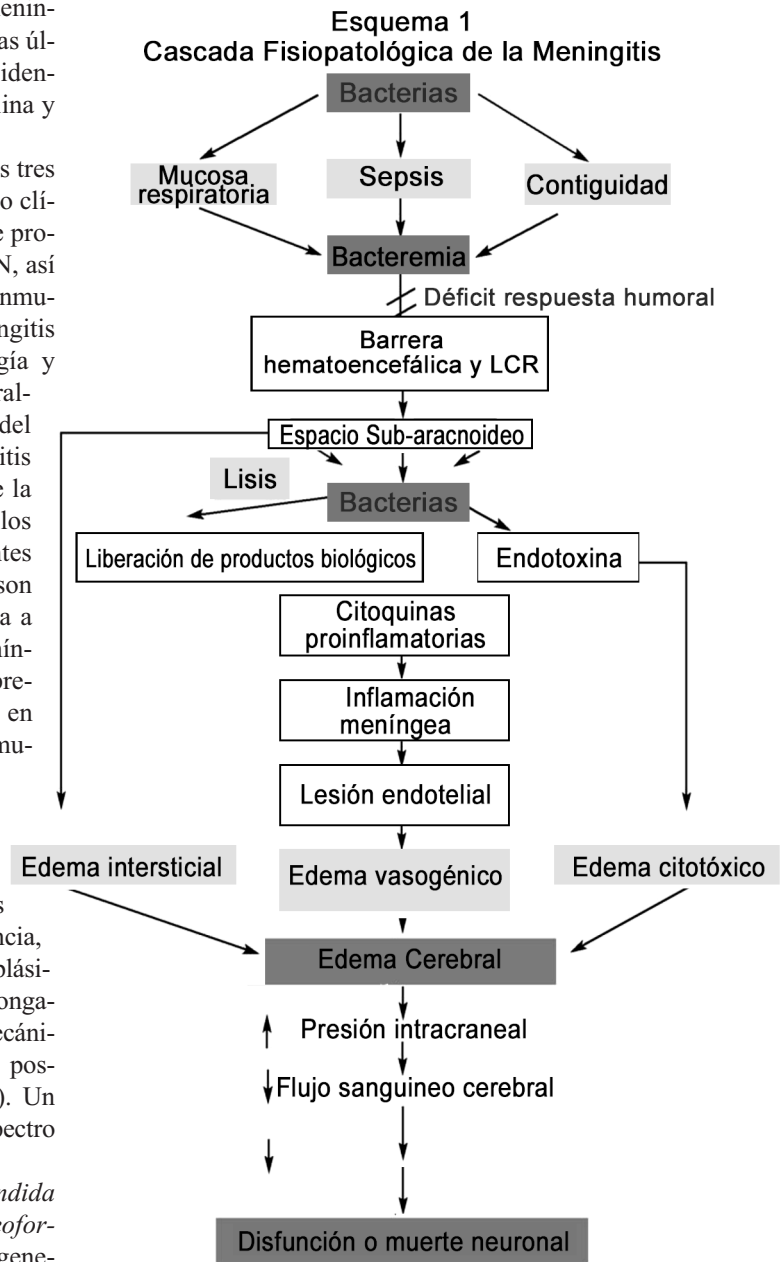
La principal causa de las meningitis fúngicas es *Candida albicans* y con menor frecuencia *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides*. Por lo gene-

ral, los hongos que causan meningitis están en el ambiente y se transmiten por vía aérea (20).

FISIOPATOLOGÍA

Los agentes infecciosos acceden al SNC y causan enfermedad meníngea a través de tres grandes mecanismos. Inicialmente, los agentes patógenos colonizan o infectan al huésped en diferentes áreas, como piel, nasofaringe, tracto respiratorio, genitourinario o gastrointestinal. La mayoría se transmite a través de la vía respiratoria (21-24).

Desde el tracto respiratorio, los organismos invaden la submucosa, vencen las defensas del huésped (barreras físicas e inmunidad local) y penetran al SNC, por cualquiera de estas 3 vías: (Figura 1)



- Por invasión del torrente sanguíneo (bacteremia, viremia, parasitemia, fungemia) y subsecuente siembra hematogena en el SNC. Ésta es la vía más común para la diseminación de los agentes más frecuentes. (neumococo, meningococo).
- Acceso retrógrado neuronal, a través del nervio olfatorio o nervios periféricos. (*Naegleria fowleri*, *Gnathostoma spinigerum*).
- Inoculación directa por continuidad, como en los casos de sinusitis, otitis media, malformaciones congénitas, traumas y manipulación intracraneal directa (21-24).

Una vez que el agente entra y se replica en el espacio subaracnoideo, se multiplica rápidamente debido a la escasa actividad fagocitaria presente y baja concentración de inmunoglobulinas y del complemento; así ejerce su rol patogénico y activa la cascada inflamatoria (24-26).

Esta inflamación es la principal responsable de las consecuencias fisiopatológicas que contribuyen al síndrome clínico de la meningitis: aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica con desarrollo de edema cerebral, alteración en la circulación del LCR con la aparición de hidrocefalia o higroma subdural, afectación cerebrovascular por microtrombosis o vasculitis (con un papel crítico en la mortalidad, morbilidad neurológica y secuelas finales), incremento de la presión intracraneal y alteración del flujo sanguíneo cerebral (6,21,24,27,28).

REFERENCIAS

1. Ucros Rodríguez S, Mejía Gaviria N. Meningitis Bacteriana. En: Guía de Pediatría Práctica Basada en la Evidencia. 2da ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2009: 407-411.
2. Rivera Fernández V, Flores Cordero JM. Infecciones Agudas del Sistema Nervioso Central. [sitio en internet]. Disponible en: <http://tratado.uninet.edu/c040101.html> Consultado: 19 de agosto de 2010.
3. Davenport MC, Del Valle M, Gallegos P, Kannemann AL, Bokser VS. Meningitis bacteriana: factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones agudas. Arch Argent Pediatr. [en línea] 2007 [fecha de acceso 19 de agosto de 2010]; 105(5): 405-410. URL disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752007000500006
4. Overturf GD. Defining bacterial meningitis and other infections of the central nervous system. Pediatr Crit Care Med. 2005;6 (3):S14-8.
5. Casado Flores J, Blanco Quirós A. Sepsis meningocócica y shock séptico: Medidas eficaces, tratamientos controvertidos. An Esp Pediatr 1999;50:346-352. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/anales/50-4-4.pdf> Consultado: 29 de agosto de 2010.
6. Sáez-Llorens X, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. Lancet. 2003;361(9375): 2139-2148.
7. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004;39(9):1267-1284.
8. Connolly KJ, Hammer SM. The acute aseptic meningitis syndrome. Infect Dis Clin North Am. 1990;4(4):599-622.
9. Coyle PK. Overview of acute and chronic meningitis. Neurol Clin. 1999;17(4):691-710.
10. Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev. 2008;21(3):519-537.
11. Ginsberg L. Difficult and recurrent meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75 Suppl 1:i16-21.
12. Adriani KS, van de Beek D, Brouwer MC, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired recurrent bacterial meningitis in adults. Clin Infect Dis. 2007;45(5):e46-e51.
13. Drummond DS, de Jong AL, Giannoni C, Sulek M, Friedman EM. Recurrent meningitis in the pediatric patient--the otolaryngologist's role. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1999;48(3):199-208.
14. Cano-Vargas E, Garrido-Robres JA, Alvarez Tejerina A, Navarro Muñoz S, Mondéjar Marín B, Pérez Molina I. Meningitis recurrente aséptica secundaria a toma de ibuprofeno y ketorolaco. Rev neurol. 2006;42(4):217-219.
15. Jones SE, Belsley NA, McCloud TC, Mullins ME. Rheumatoid meningitis: radiologic and pathologic correlation. Am J Roentgenol. 2006;186(4):1181-1183.
16. Tan HJ, Raymond AA, Phadke PP, Rozman Z. Rheumatoid pachymeningitis. Singapore Med J. 2004;45(7):337-339.
17. Lower EE, Weiss KL. Neurosarcoïdosis. Clin Chest Med. 2008;29(3):475-492.
18. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. J Clin Oncol. 2005;23(15):3605-3613.
19. Grandgirard D, Leib SL. Meningitis in neonates: bench to bedside. Clin Perinatol. 2010;37(3):655-676
20. Gottfredsson M, Perfect JR. Fungal meningitis. Semin Neurol. 2000;20(3):307-322
21. Leib SL, Tauber MG. Pathogenesis of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am. 1999;13(3):527-548.
22. Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and progress. N Engl J Med. 1992;327(12):864-872.
23. Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM. Bacterial meningitis: recent advances in pathophysiology and treatment. Ann Intern Med. 1990;112(8):610-623.
24. Sáez-Llorens X, Ramilo O, Mustafa MM, Mertsola J, McCracken GH. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: current concepts and therapeutic implications. J Pediatr. 1990;116(5):671-684.
25. Stephen DS, McGee ZA. Attachment of Neisseria meningitidis to human mucosal surfaces: influence of pili and type of receptor cell. J Infect Dis. 1981;143(4):525-532.
26. Feigin RD, McCracken GH, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. Pediatr Infect Dis J. 1992;11(9):785-814.
27. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med. 2003; 348(18):1737-1746.
28. Tan TQ. Antibiotic resistant infections due to streptococcus pneumoniae: Impact on therapeutic options and clinical outcome. Current Opinion Infect Dis 2003, 16: 271-277

EPIDEMIOLOGÍA DE LA MENINGITIS VENEZUELA. 2010.

Luis Echezuría (1), Raiza León (2), Eva Rodríguez (3), Alejandro Rísquez (4)

RESUMEN

Las meningitis en Venezuela constituyen un importante problema de salud pública, que afecta de manera especial a los niños menores de 5 años. Las vacunas antineumocócicas, antimeningocócicas, contra *Haemophilus influenzae* tipo b, así como la BCG, obligan a revisar la dinámica de la morbi-mortalidad en nuestro país. La etiología más frecuente es viral, seguida de las meningitis bacterianas y las tuberculosas, mientras que se conoce poco de la micótica y otras causas. Los sistemas de vigilancia epidemiológica muestran cifras altas de la incidencia de las meningitis que ameritan acciones más enérgicas de salud pública para vigilar, prevenir y mejorar los Programas Nacionales de Inmunizaciones y sus coberturas, además de tratar médicamente las meningitis en cualquiera de sus causas infecciosas.

Palabras clave: Epidemiología, morbilidad, mortalidad, endemia, epidemia, meningitis.

SUMMARY

Meningitis constitutes an important public health problem in Venezuela that affects children, specially under 5 years of age. Anti-meningococcal, anti-pneumococcal, vaccines against *Haemophilus influenzae* type b and BCG induce pediatricians to review the dynamics of the morbidity and mortality of these diseases. The most common etiology is the viral followed by bacterial meningitis followed by tuberculosis, while little is known of the fungal or other causes. Epidemiological surveillance systems show high figures of the incidence which warrant a more intense public health action to monitor, prevent and improve national programs of immunization and their vaccine coverage, and to treat medically any infectious cause of meningitis.

Key words: epidemiology, morbidity, mortality, meningitis.

INTRODUCCIÓN

Las meningitis se posicionan como enfermedades clave en salud pública y muy especialmente en Pediatría, por sus características de magnitud, trascendencia y vulnerabilidad. En la actualidad, las medidas preventivas de las cuales la medicina dispone para su prevención y control, aunadas a los cambios de los estilos de vida, al desarrollo de enfermedades emergentes y reemergentes, cambios climáticos, movilización humana, convierten en un reto el mantenerse actualizado en el manejo integral de esta patología.

La Sociedad de Puericultura y Pediatría realizó el primer consenso sobre este tema en el año 2003; el objetivo de esta segunda revisión es incorporar los nuevos conocimientos científicos y de información estadística que permitan tener una visión holística sobre la situación epidemiológica y el impacto de esta enfermedad en cuanto a su morbimortalidad.

Con la aparición de las vacunas polisacáridas efectivas contra la meningitis y recomendadas para los niños mayores de 2 años y adultos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1), y con las nuevas vacunas antimeningocócicas conjugadas disponibles a escala internacional y nacional, el futuro parece ser muy promisor. El planteamiento textual de la OMS es: “En el futuro, el uso generalizado de las combinaciones de vacunas mejoradas de los grupos A, B, C, Y y W135 en los programas de inmunización infantil sistemática, permitirá eliminar definitivamente el recurso a la inmunización masiva de urgencia contra las enfermedades meningocócicas”.

Para elaborar este documento de consenso se realizaron las siguientes actividades:

- (1) Jefe del Departamento de Medicina Preventiva y Social de la Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, Caracas.
 - (2) Epidemiólogo Regional del Distrito Capital, Ministerio del Poder Popular para la Salud y Profesora de la Cátedra de Salud Pública de la Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina de la UCV, Caracas.
 - (3) Médico Epidemiólogo del Hospital José Ignacio Baldó “El Algodonal”, Caracas.
 - (4) Profesor de la Cátedra de Salud Pública de la Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina de la UCV, Caracas.
- a) Revisión sistemática de la literatura disponible en Pubmed, Scielo y Google Académico para los estudios nacionales.
 - b) Estudio descriptivo basado en la información estadística y los datos disponibles del Ministerio del Poder Popular Para la Salud, en cuanto a morbilidad y mortalidad (2). Se calcularon porcentajes, tasas, coeficientes de regresión presentando los resultados en cuadros y gráficos, no publicados antes.
 - c) Análisis de brotes de meningitis meningocócicas.
 - d) Evaluación de los datos publicados por el Sistema Regional de Vacunas SIREVA.
 - e) Estudio de los casos de enfermedad meningocócica en menores de 15 años en el Distrito Capital entre enero de 2007 y julio de 2010.

Autor corresponsal
Luis Echezuría
(0416) 624.4527 / luisechezuria@gmail.com

- f) Caracterización epidemiológica de datos sobre meningitis tuberculosas en menores de 5 años desde el año 2003 hasta el 2009, procedentes de la División de Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares del MPPS.

Varios estudios nacionales evidencian la importancia médico-sanitaria de las meningitis como problema de salud pública en la infancia venezolana, que abarcan los componentes clínicos, epidemiológicos y etiológicos, con la identificación por laboratorio de la cepa, grupo y serotipo, por métodos directos e indirectos, así como su sensibilidad o resistencia y el tratamiento, entre otras (3-5).

En relación al neumococo, en Venezuela se realizó un estudio de fármaco-economía que estimó la carga de la enfermedad neumocócica para el año 2007, a través de la extrapolación de las tasas específicas de las complicaciones más comunes como otitis media, neumonía, bacteriemias, sepsis y meningitis. Dicho estudio reportó un total estimado de 90.127 casos, de los cuales 238 corresponderían a meningitis por neumococo. Esta estimación representó una carga de enfermedad en menores de 5 años de 0,35 por cada mil niños y coincidió con la evaluación de las hospitalizaciones por meningitis neumocócicas en el país para ese año. Esta cifra representa el comportamiento de la enfermedad en nuestro país, que todavía no incorpora la vacuna antineumocócica conjugada para niños en el plan de nacional de inmunizaciones (6-7).

Desde 1993 se cuenta con una red de laboratorios para la vigilancia de las meningitis y neumonías bacterianas, SIREVA (Sistema Regional de Vacunas) organizada por la OPS y la Agencia Canadiense para el Desarrollo Internacional (CIDA –siglas en inglés-). En la actualidad participan 20 países, donde se identifican los agentes bacterianos causantes de neumonías y meningitis bacterianas: *Haemophilus influenzae* (Hi), *Neisseria meningitidis* (meningococo) y *Streptococcus pneumoniae* (neumococo). También se caracterizan los serotipos y serogrupos circulantes de estas bacterias y se establece la susceptibilidad bacteriana a los antibióticos más utilizados. Con relación al neumococo, en el período 1993-2008, SIREVA logró procesar más de 18.000 aislamientos obtenidos de procesos infecciosos invasivos en niños menores de 6 años de edad (1).

En Venezuela, la identificación, el registro y la notificación obligatoria de esta enfermedad provienen de las distintas unidades de atención médica, con diferentes grados de complejidad, de entes tanto públicos como privados. El Ministerio del Poder Popular para la Salud, siguiendo los lineamientos establecidos por OPS/OMS, aplica el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Meningitis y Neumonías Bacterianas en menores de 5 años, con la colaboración del Departamento de Bacteriología del Instituto Nacional de Higiene; para ello, estableció siete centros centinelas distribuidos en el territorio nacional:

-Caracas: Hospital “J.M. de Los Ríos”, Hospital

Universitario de Caracas, Hospital Pediátrico “Elías Toro”

- Zulia: Hospital Universitario de Maracaibo

- Lara: Hospital “Antonio María Pineda”

- Aragua: Hospital Central Maracay

- Carabobo: Complejo Hospitalario “Enrique Tejera”

Se refuerzan los aspectos clínicos, bioanalistas y epidemiológicos; además, se hace especial énfasis en la notificación, registro, denuncia y monitoreo semanal de esas notificaciones y, se clasifican como casos sospechosos, confirmados y fallecidos, o como motivo especial de estudio, la identificación de los serogrupos circulantes, su sensibilidad y resistencia, con cálculos de la incidencia de la enfermedad bacteriana invasiva en los menores de cinco años (8). En algunos hospitales existen limitaciones para el diagnóstico, motivo por el cual en muchos casos no es posible la determinación del agente. Otro aspecto importante a considerar son los diagnósticos imprecisos o dudosos, que pueden atribuirse a enfermedad por meningococo, por ejemplo: púrpuras fulminantes y Síndrome de Waterhouse-Friderichsen. También se contempla un amplio espectro clínico que abarca meningitis bacteriana inespecífica y meningitis en enfermedad bacteriana clasificada en otra parte, entre otras.

Definición de Caso

- Caso sospechoso de meningitis

Todo paciente menor de 5 años hospitalizado por diagnóstico médico de meningitis.

-Caso probable de meningitis bacteriana (MB)

Todo caso sospechoso en el cual el examen del LCR es compatible con etiología bacteriana, es decir, presenta por lo menos una de las características siguientes:

- Turbidez
- Leucocitos aumentados (> de 100/mm³)
- Leucocitos entre 10-100/mm³ y
- Elevación de proteínas (>100 mg/dl) o
- Disminución de la glucosa (< 40 mg/dl)

-Caso confirmado de MB

Todo caso sospechoso en que se identificó o se cultivó una bacteria (Hi, meningococo, neumococo u otra) en el LCR o sangre.

-Caso descartado de MB

Todo caso sospechoso en que el examen del LCR no es compatible con etiología bacteriana, no se cultivó ni se identificó ninguna bacteria en el LCR o sangre (9-12)

Transmisión

La forma bacteriana y viral requiere de un contacto directo (saliva, tos, estornudos) con las personas o portadores cercanos, o un contacto indirecto a través de fomites o vehículos (vasos, pañales, cubiertos, utensilios de uso personal). Otro factor de transmisión es la coexistencia en conglomerados humanos como guarderías, escuelas, cuarteles, internados, residencias estudiantiles y campamentos vacacionales, entre otros.

Las meningitis micóticas no se transmiten de persona a persona, por lo general se adquieren al inhalar las esporas de los hongos en el ambiente. Estas enfermedades toman más auge en los inmunosuprimidos por VIH o en quienes reciben terapias que afectan el sistema inmunológico (12-13).

Distribución y estacionalidad

La distribución de *Haemophilus influenzae* (Hi), meningococo y neumococo es mundial. El primero de ellos en general no presenta estacionalidad bien definida. En cuanto al meningococo, en Europa y Estados Unidos, la mayor incidencia ocurre en invierno y primavera. En la región subsahariana del África Central, aumenta en la época de sequía. El neumococo se presenta en todos los climas y estaciones (12-13).

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS AGENTES INFECCIOSOS

Se estiman 170.000 defunciones cada año en todo el mundo por meningitis bacteriana, por lo cual sigue siendo una amenaza para la salud global (2,9).

Haemophilus influenzae, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* son responsables de la mayoría de los casos que ocurren después del periodo neonatal. Desde la introducción de la vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), los otros dos gérmenes pasaron a ser los agentes más frecuentes, pero con la disponibilidad de la vacuna neumocócica conjugada quedaría *Neisseria meningitidis* en el primer lugar, a lo cual hay que agregar que esta es la única bacteria que es capaz de producir epidemias (2,14,15).

Entre los serotipos responsables de las formas graves destacan el A, B, C, X, Y y W135 en orden alfabético. En orden de riesgo epidémico y de brotes, el grupo A es el más peligroso, en especial en el cinturón de la meningitis (África Sub Sahariana); el grupo B representa el 80% de estas enfermedades en Europa y ha causado epidemias severas y persistentes por 10 años o más; en la Región de las Américas, los serogrupos B y C han sido los predominantes (1,14).

Un seguimiento de muestras de LCR, realizado en Lara, durante más de 26 años (6) reporta que el principal agente causal es Hib, seguido de *Streptococcus pneumoniae* (serotipos más frecuentes: 14, 6B, 19A, 19F, 23F) que reportó un 22% de resistencia intermedia a penicilina, 2,5% de resistencia alta y un caso de resistencia intermedia a cefalosporinas de tercera generación; a estos gérmenes les sigue la familia Enterobacteriaceae (*Enterobacter sp*, *Escherichia coli*, *Serratia sp*, *Salmonella sp*, *Klebsiella sp*, *Proteus sp*, *Citrobacter sp*, *Morganella* y *Providencia sp*), por último y no menos importante se detectó *Neisseria meningitidis* con 23 casos (1%) y 12 cepas serotipificadas (92% tipo B - 8% tipo C). De las 23 cepas, el 17,4% se obtuvo sensibilidad disminuida a la penicilina (6).

Reservorio

El ser humano es el único reservorio de Hi, meningococo y neumococo. La susceptibilidad a las infecciones por estos agentes es universal, es decir, todos los seres humanos son susceptibles. Al parecer, la susceptibilidad es mayor en niños menores, incluidas las enfermedades invasivas. El riesgo por Hi es mayor entre los 2 meses y los 3 años, aunque cae en forma importante después de los 2 años. En los países en desarrollo, la mayor incidencia se observa en los menores de 6 meses; en los países desarrollados, entre los 6 y los 12 meses. Es poco frecuente después de los 5 años (13, 16).

Con relación al meningococo, las mayores incidencias y las tasas de ataque más altas se registran en los menores de 1 año, con especial grado de afectación entre los 3 y 5 meses, para luego desplazarse a otros grupos de edades como adolescentes y adultos jóvenes, y en forma muy particular si viven en condiciones socioeconómicas adversas como hacinamiento (cárceles, cuarteles militares y otras instituciones). Existen otras condiciones de riesgo, tales como asplenia, inmunosupresión adquirida o congénita, pobreza, exposición activa o pasiva al humo del tabaco, infecciones repetidas y recurrentes del aparato respiratorio superior (16-18).

FACTORES DE RIESGO (16)

Edad

La enfermedad puede presentarse en cualquier edad, pero las tasas más altas se observan en niños menores de 5 años y en especial en los menores de un año, debido a la falta de anticuerpos circulantes y a la ausencia de estímulos antigénicos previos a algunos agentes infecciosos.

Sexo

Las enfermedades meníngeas son más frecuentes en los varones que en las hembras, con una razón de 1,2 y 1,5.

Factores Socioeconómicos

Destaca la pobreza y, en particular, asociada con hacinamiento. En los países en vías de desarrollo se asocia a desnutrición, déficit de vitamina A y otras enfermedades infecciosas y parasitarias, como la malaria.

En niños malnutridos, al momento de la presentación de la meningitis bacteriana, se observa un aumento sustancial de secuelas neurológicas y mortalidad.

Factores genéticos y familiares

El déficit primario del complemento, específicamente los factores C5 al C8, y más recientemente C2, C3, C9, así como la homocigosidad para C4b.

Esplenectomía

Pacientes esplenectomizados en etapa terminal.

ESTADÍSTICAS

Meningitis en Las Américas

Se estima que cada año ocurren 1.400 a 2.800 casos de enfermedad meningocócica en Estados Unidos, con una tasa de 0,5-1 por 100.000 hab. (9,19).

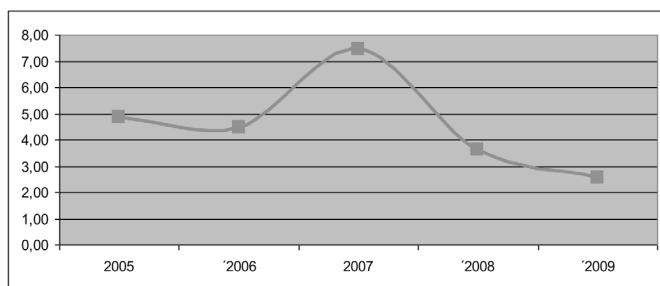
Meningitis en Venezuela (10,20,21)

- Morbilidad

Cuadro 1
Morbilidad general por Meningitis totales
(G00, A87, A39.0) Venezuela 2005-2009 (8)

Año	Casos Meningitis (G00-G03)	Tasas x 10 ⁵
2005	1.289	4,85
2006	1.206	4,46
2007	2.046	7,44
2008	1.005	3,60
2009	721	2,54

Fuente: Boletines epidemiológicos semanas 52 correspondiente a cada año, Dirección de Epidemiología. MPPSalud



Fuente: Cuadro 1

Figura 1
Morbilidad general por Meningitis totales
(G00, A87, A39.0) Venezuela 2005-2009 (8)

La tasa varía de manera importante en el período 2005-2009, con evidente tendencia al descenso, hasta llegar prácticamente a la mitad. Se aprecia un pico en el año 2007, con una tasa de 7,4 x 100.000 hab. y un descenso en 2008; esto pudiera interpretarse como que entre marzo y agosto de 2007 hubo una epidemia o brote de meningitis viral en Caracas, con 195 casos en menores de 15 años, debido a Echovirus 25 y a Enterovirus 30. La tasa promedio del lapso es de 4,58 y desviación estándar de 1,83. (Cuadro 1 y Figura 1)

Cuadro 2
Morbilidad general por Meningitis según Tipo Viral,
Bacteriana y Meningocócica. Venezuela 2005-2009

Año	VIRAL A87	Tasas x 10 ⁵	BACTERIANA G00	Tasas x 10 ⁵	MENINGOCOCEMIA A39.0	Tasas x 10 ⁵
2005	953	3,6	283	1,1	53	0,2
2006	662	2,4	487	1,8	57	0,2
2007	1.144	4,2	858	3,1	44	0,2
2008	361	1,3	599	2,1	45	0,2
2009	259	0,9	436	1,5	26	0,1

Fuente: Boletines epidemiológicos semanas 52 correspondiente a cada año, Dirección de Epidemiología. MPPSalud

Al analizar las meningitis por etiología (Cuadro 2), se observa que las virales (A87) son las más frecuentes; superan

en más de tres veces a las bacterianas, con una tasa de 3,6/100.000 habitantes en el año base, con un marcado y paulatino descenso hasta alcanzar una tasa de menos de 1/100.000 hab., que pudiera corresponderse a problemas en la sensibilidad del sistema de vigilancia o a la respuesta a las diversas e intensas campañas de inmunizaciones para enfermedades virales (sarampión, rubéola y parotiditis). Aunque, por lo general, la etiología viral supera a la bacteriana, a partir de 2008 se observa que esta relación se invierte, lo cual podría deberse al aumento de la vigilancia epidemiológica de la etiología bacteriana o al registro de una epidemia y aumento en la notificación (8).

Las formas bacterianas "G00" muestran una tasa estable durante el período, salvo en 2007, cuando se incrementa en forma importante y alcanza más del doble.

La forma meningocócica se muestra prácticamente igual hasta el último año del lapso, cuando cae a la mitad con respecto al año base del estudio.

-Mortalidad

La mortalidad a consecuencia de las enfermedades meningéas está relacionada con factores que van desde el microorganismo causal, su virulencia y patogenicidad, hasta las distintas cepas y serotipos; también intervienen factores como las características propias del paciente (afecciones previas, carencias de micro y macro nutrientes, entre otras), el nivel, cobertura y disponibilidad de recursos médicos sanitarios, así como el momento de solicitud de atención, diagnóstico precoz e instauración del tratamiento (22).

Cuadro 3
Mortalidad. Meningitis. Posición y número, por grupos de edades. Venezuela 2003-2007

	Menor 1 a		1 a 4 a		5 a 14 a	
	Posic	Defun	Posic	Defun	Posic	Defun
2003	7	- 83	9	- 35	8	- 24
2004	7	- 99	7	- 36	7	- 24
2005	7	- 72	7	- 27	9	- 16
2006	7	- 66	7	- 29	10	- 16
2007	7	- 69	7	- 23	8	- 21
Promedio		78		30		20

Fuente: anuarios de mortalidad MPPS (años correspondientes)

La meningitis aún se consideran un problema de salud pública, ya que se mantienen entre las primeras diez causas de muerte en todos los grupos de edades pediátricas (Cuadro 3) (en los menores de un año, ocurrieron en promedio 78 defunciones/año; en el grupo de 1 a 4 años, 30 defunciones y en el grupo de 5 a 14 años 20 muertes, lo que traduce que en el lapso estudiado murieron, en promedio, 120 niños menores de 5 años, con marcado predominio en los menores de un año, que representan el 65%).

Se mantuvo invariablemente en la posición 7 como causa de muerte en los menores de un año durante el quinquenio 2003-2007. Para los de 1 a 4 años, varía muy discretamente; en el año base 2003, ocupaban la novena posición con 35 defunciones y pasó a ocupar la séptima casilla a partir del 2004.

El grupo de 5 a 14 años muestra una evolución variable al pasar de la octava posición en el 2003, a la séptima en el 2004, la novena en el 2005, la décima en el 2006 y para el año cierre del lapso (2007) se ubicó en la octava, con pequeñas oscilaciones en el número absoluto de muertes.

En el anuario de mortalidad del año 2007 (último publicado y disponible) la carga por este importante indicador fue de 69 defunciones. Para el grupo de uno a cuatro (1 a 4 años), se posiciona igualmente en la casilla séptima con 23 muertes. En el grupo de 5 a 14 años, se mantiene entre las diez principales causas de muerte, en la octava posición con 21 defunciones (22).

Las tasas muestran un descenso sostenido en todos los grupos de edades. (Cuadro 4, Figura 2)

Cuadro 4
Tasas de Mortalidad por Meningitis (G00-G03) según grupos de edad. Venezuela 2003-2007

años	< 1 año	de 1 a 4 a	de 5 a 14 a	< 15 a
2003	14,94	1,56	0,44	1,72
2004	18,66	1,60	0,44	1,93
2005	12,29	1,19	0,29	1,38
2006	11,21	1,28	0,29	1,33
2007	11,67	1,01	0,38	1,35

Fuente: Anuarios de Mortalidad de MPPSalud

La meningitis meningocócica tiene una carga de muerte promedio de 12 defunciones al año, una cada mes y, aunque lo más resaltante es que afecta más a los grupos poblacionales no pediátricos (53%), continúa con 47% correspondiente a la edad infantil y la mitad de las muertes ocurre en menores de un año (n=14 para un 23,3%), es decir, representa un alto riesgo de mortalidad, no observado en ningún otro grupo etario, lo que reconfirma que estos niños son los que mayor riesgo tienen de sufrir y morir por esta patología (22). (Cuadro 5)

Cuadro 5
Meningitis Meningocócica (A39.0) por grupos de edad. Venezuela 2003-2007

Edad	Muertes 2003-2007	%
< 1 a	14	23,3
1-4 a	3	5,0
5-14 a	11	18,3
15 o >	32	53,3
Total	60	100,0

Fuente: Anuarios de Mortalidad de MPPSalud.(años correspondientes)

GENERALIDADES EPIDEMIOLÓGICAS SEGÚN ETIOLOGÍA

Desde el punto de vista del comportamiento socio-epide-

miológico, la meningitis tiene dos tipos de comportamiento, dados por su etiología, distribución, morbilidad y letalidad:

a.- Meningitis virales o asépticas: están asociadas a estilos de vida y hábitos personales de higiene, generalmente con clínicas menos severas.

b.- Meningitis bacterianas: son más letales y están asociadas a condiciones sociales y económicas, tales como suministro de agua potable, nutrición, educación y deficiencia de servicios básicos, por lo cual se han denominado enfermedades de la pobreza (23). Por lo tanto, la solución inicial más factible es la prevención a través del uso de vacunas, mientras se intervienen los factores macro sociales expuestos.

Meningitis virales

En un estudio de LCR en 45 pacientes con meningitis aséptica en el estado Zulia, se evaluaron serológicamente los virus de Encefalitis Equina Venezolana, Herpes simplex, Epstein Barr, dengue, sarampión y rubéola y se detectó seropositividad en todos los grupos de edad, sobre todo en menores de 3 años (24).

Un importante brote de meningitis viral en el Distrito Metropolitano de Caracas, entre marzo y agosto de 2007, con 195 casos menores de 15 años, causado por Echovirus 25 y 30 y Enterovirus, coincidiendo con un incremento de los casos en la vigilancia nacional de casos de meningitis (20).

Meningitis bacterianas

- Neumococo: sus 11 serotipos más comunes causan aproximadamente el 75% de todas las infecciones invasoras en niños en el mundo (25,26).

- Meningococo

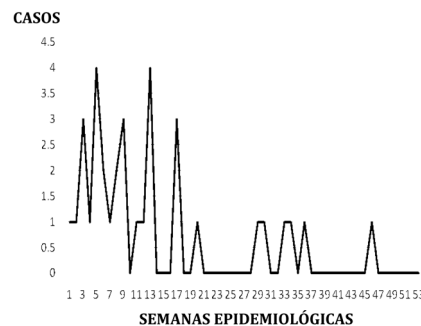


Figura 2

Serie de casos de enfermedad Meningocócica registrados en el servicio de epidemiología del Distrito Capital desde el año 2007 hasta julio de 2010.

Al evaluar todos los casos de adultos y niños (n=34), los cuales se distribuyen en el tiempo por semanas epidemiológicas, en su mayoría en los primeros 3 meses del año, se observa que el 70,58% ocurre entre las semanas 1 y 13 (Figura 2). Del total de los casos, 15 son menores de 15 años de edad (59%), distribuidos así: menores de 1 año, 3 casos; de 1 a 4 años, 4 casos y de 5 a 14 años, 8 casos. (Figura 3). La distri-

bución por sexo (6 varones y 9 hembras), concuerda con lo reportado en la literatura médica. La prueba de Gram resultó positiva en 9 de 13 pacientes pediátricos y el cultivo dio positivo al germen en 11 de 14 casos (73%). En el diagnóstico específico hubo 10 meningitis meningocócicas y 5 casos de enfermedad meningocócica, que causaron 3 muertes y se mantuvo la relación 2 a 1 (enfermedad- meningitis). Se estudiaron 7 muestras que reportaron: 3 serotipo C y 1 serotipo Y, mientras los 3 restantes fueron no tipificados.

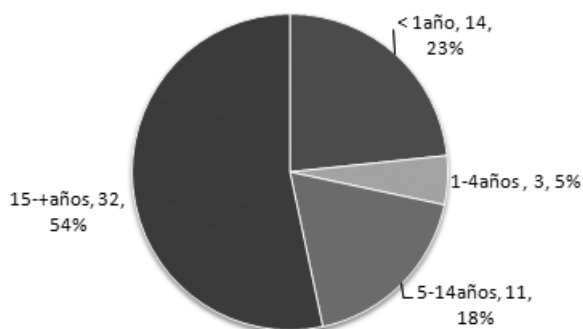


Figura 3
Muertes por Meningitis Meningocócica (A39.0) por grupos de edad. Venezuela 2003-2007

Fuente: Anuarios de Mortalidad de MPPSalud

- Meningitis micóticas

No se conoce que exista un sistema de vigilancia y notificación de las meningitis micóticas en Venezuela. Los agentes más frecuentes responsables de enfermedad inflamatoria en el Sistema Nervioso Central (SNC) reportados en la literatura son *Cándida*, *Histoplasma*, *Coccidioides* y *Cryptococcus*. La mayoría de los casos de meningitis fúngica se describe en sujetos con alguna enfermedad que suprime el sistema inmune, como cáncer y VIH/Sida. La meningitis debida a coccidioidomycosis puede ser mortal si se deja cursar sin tratamiento (27-29).

TUBERCULOSIS (CIE A17.9)

La meningitis tuberculosa (MTBC) es la inflamación de las leptomeninges por *Mycobacterium tuberculosis* y es la forma más grave de Tuberculosis (TBC) extrapulmonar. La inespecificidad de sus síntomas, la lentitud en el diagnóstico etiológico y las secuelas neurológicas que puede producir, hacen de esta enfermedad un problema importante de salud, tanto en países desarrollados como en desarrollo (30,31). Cerca de 2.000 millones de personas en el mundo están infectadas por *M. tuberculosis* y sólo 10% desarrolla la enfermedad. Un determinante de esta baja tasa de enfermedad en infectados es la vacunación BCG en niños de países con alta prevalencia de TBC (32).

En las zonas donde la prevalencia de TBC es alta, la MTBC es más común en niños de 0 a 4 años de edad, y en las zonas donde la prevalencia es baja, la mayoría de los casos de MTBC se presenta en adultos (33).

Los casos de MTBC se convierten en un indicador epidemiológico básico para valorar la situación de la tuberculosis en un país. El programa de control de la enfermedad, a través de la cobertura vacunal de BCG, busca minimizar el riesgo de aparición de las formas graves de la enfermedad (Miliar y MTBC), por ello se recomienda mantener coberturas por encima del 95% en los recién nacidos, antes del egreso hospitalario. La tasa de incidencia de MTBC en Venezuela entre los años 2003 al 2009 osciló entre 0,04 y 0,3/100.000 niños menores de 5 años, alcanzando coberturas de 95% sólo en cuatro de los 7 años revisados. Los países con alta prevalencia de la infección tuberculosa en las comunidades (bacilíferos) están obligados a proteger a sus niños con la aplicación obligatoria de la vacuna. Venezuela presenta un riesgo intermedio de un 21,9/100.000 hab., de prevalencia y registra años con coberturas menores a las sugeridas o recomendadas para el control (Cuadro 6). La presencia de un caso de MTBC pone en evidencia fallas en la prevención efectiva y obliga al médico tratante a tener presente la investigación epidemiológica del grupo familiar, ya que se transmite al niño por contacto estrecho y prolongado con el bacilífero, además de considerar los antecedentes de la esfera socioeconómica y de saneamiento ambiental de la vivienda, calidad de vida, hacinamiento, nutrición, entre otros.

Cuadro 6

Casos Meningitis tuberculosa, menores 5 años tasas y cobertura vacunal BCG, Venezuela 200-2009

AÑOS	CASOS	TASA	BCG APLI	COBERTURA
2003	4	0,1	432.214	84,0
2004	8	0,3	490.987	95,1
2005	4	0,1	510.881	81,3
2006	1	0,04	504.245	96,2
2007	2	0,06	523.832	97,3
2008	3	0,08	516.523	91,8
2009	2	0,04	539.202	96,5
TOTAL	24			

Fuente: Informes Anuales Técnico-Administrativos.
División de Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares. MPPPS.
Venezuela

Entre 1990 y 2008, en el Hospital JM de Los Ríos de Caracas, se realizó un estudio de revisión de los casos de TB en el SNC que reportó 13 casos en edades comprendidas entre 1 y 4 años, lo cual registra un importante incremento de esta infección en el país (34).

El programa de la lucha antituberculosa en Venezuela ha logrado disminuir de manera importante la morbimortalidad en niños menores de 5 años, ya que para 1950 la tasa era de 23/100.000 y para el 2005 es de 0,25/100.000. Entre las pautas está la vacuna BCG para proteger contra las formas graves. Los estados con mayor proporción de población indígena (Amazonas, Delta Amacuro, Monagas) siguen siendo los más afectados, probablemente por el difícil acceso en el cumplimiento efectivo del programa y el diagnóstico; a éstos se agregan Distrito Capital, Vargas y Portuguesa (35,36).

Mortalidad por TBC

En Venezuela, de 2000 a 2007, se registró un total de 5.196 defunciones por TBC en todas las formas y grupos de edades, de los cuales 111 (2,13%) se debieron a la forma meningea. Se aprecia un claro predominio del sexo masculino (2,2:1 / M= 3.551 vs. F=1.593) y este comportamiento (1,9:1) se mantiene en la distribución de los casos en la forma meningea en ese mismo período (M=69 vs. F=36).

Al revisar las muertes por MTBC por grupos de edades en el quinquenio 2003- 2007, de las 63 muertes registradas, el 77% (n=49) ocurrió en mayores de 15 años de edad, 7% (n=5) en niños de 5 a 14 años y un 14% (n=9) en menores de 5 años. Las defunciones por esta causa en los menores de 5 años obligan a un compromiso mayor en los esfuerzos para alcanzar coberturas altas de vacunación BCG en recién nacidos en Venezuela.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Meningococcal vaccines: polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines (WHO position paper) Weekly Epid. Record. 2002;77:331-339.
- Sáfadi MA, Cintra OA. Epidemiology of meningococcal disease in Latin America: current situation and opportunities for prevention. Neurol Res. 2010;32(3):263-271.
- Correa C, Troncone A, Rodríguez L, Carreño M, Bedoya C, Narváez R et al. Epidemiología de las Meningitis en Niños en Venezuela. Pautas de Manejo de la Meningitis Bacteriana en Niños. Arch Venez Pueric y Pediatría 2003;66 Supl 3:2
- Cedeño A, Colmenarez J, Contreras MJ. Diagnóstico etiológico de Meningitis Bacteriana en lactantes. Hospital "José María Benítez", La Victoria, Venezuela. Comunidad y Salud. [en línea] 2008 [fecha de acceso 8 de julio de 2010]; 06(1). URL disponible en: http://www2.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-32932008000100002&lng=es&nrm=iso
- Villarreal E, Navarro P, Rodríguez J, Rodríguez P, Andrade E. Etiología bacteriana de la meningitis en el Hospital Universitario de Caracas. Boletín Venezolano de Infectología. 2000. Consultado: 8 de julio de 2010. Disponible en: www.informacionlinea.com/biblioteca/boletines/infectologia/infev00art4.pdf
- Roas Brito RA, Saad Loreto CC, Guédez Y, De Lucena C, Gutiérrez P, González Mata AJ. Meningitis, etiología: 26 años de estudio. Hospital Central Universitario "Antonio María Pineda" y Hospital Universitario Pediátrico "Agustín Zubillaga". 1980-2005. Barquisimeto, Venezuela. En: XIV Congreso Latinoamericano de Pediatría, II Congreso Mesoamericano y del Caribe de Pediatría, XXIV Centroamericano y del Caribe de Pediatría y XXXIX Nacional de Pediatría. Punta Cana, República Dominicana. 2006.
- Franco JV, Martín A, Rísquez A, Betancourt A, Velásquez O. Farmacoeconomía de la vacuna heptavalente antineumocócica. En: Enfermedad Neumocócica. Primer Consenso Venezolano. 1ra. Edición. Editorial Médica Panamericana, 2009;72 (S1): 27-31.
- Dirección de Epidemiología. Boletines Epidemiológicos. Números 52-53 correspondientes a los años 2005, 2006, 2007, 2008, 2009.
- PAHO. Definiciones de Caso Enfermedades Meningocócicas. Boletín Epidemiológico. 2001;22(4): 14-16.
- Spadola E, Fernández S, Payares D. Serotipos invasivos de *Streptococcus pneumoniae* en niños menores de 5 años en Venezuela: 1999-2007. INHRR. 2009;40(2):36-43.
- Oletta JF, Carvajal A, Godoy O, Peña S. Noticias Epidemiológicas N° 13.
- Da Costa, MT. Plan de Acción de los Hospitales Centinela, trabajos en grupo. En: Simposio Regional de Nuevas Vacunas. Costa Rica, 2007. Consultado 5 de julio de 2010. Disponible en: http://www.paho.org/spanish/ad/fch/im/14DaCosta_PlanDeAccionCentinela.pdf
- Benenson, Abram S. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Publicación científica N° 538. XV edición. OPS 1992.
- Achtman M. Global epidemiology of meningococcal disease. En: Cartwright K. Meningococcal disease. Chichester, United Kingdom: John Wiley & Sons, Ltd.; 1995: 159-175.
- Peltola H, Roine I, Leinonen M, Kuisma L, Mata AG, Arbo A, et al. Diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b meningitis by identifying DNA from cerebrospinal fluid-impregnated filter paper strips. Pediatr Infect Dis J. 2010;29(2):111-114.
- INSIDE: Continuing Education Examination Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports. Prevention and Control of Meningococcal Disease Recommendations of the Advisory Comité on Immunization Practices (ACIP). 2005;54(7):1-17.
- Pelkonen T, Roine I, Monteiro L, Correia M, Pitkäranta A, Bernardino L, et al. Risk factors for death and severe neurological sequelae in childhood bacterial meningitis in sub-Saharan Africa. Clin Infect Dis. 2009;48(8):1107-1110.
- Gabastou JM. Caracterización de aislamientos invasivos de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* en América Latina y el Caribe: SIREVA II, 2000- 2005. Revista Panamericana de Salud Pública 2008; 24: 1-15.
- Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2006. Datos por país y grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. Tecnologías Esenciales de Salud. Washington, DC: OPS; 2008.
- García S, Levine OS, Cherian T, Gabastou JM, Andrus J. Enfermedad neumocócica y vacunación antineumocócica en las Américas: programa de acción para la introducción acelerada de una vacuna. Rev Panam Sal Púb 2006;19(5):340-348.
- Natera I, Martín A, Valeri F. Brote de meningitis aséptica en el Distrito Metropolitano. Boletín de la Sociedad Venezolana de Infectología. 2008; 19(1): 5-9.
- Organización Mundial de La Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, en su Décima Revisión CIE 10.
- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuarios de Mortalidad. Caracas Dirección de Epidemiología y Análisis Estratégico. 2003-2007
- Morales Bedoya A, Alonso Palacio LM. Epidemiología de la meningitis. Una visión socio-epidemiológica. Salud Uninorte. 2006; 22(2):105-120.
- Valero N, Henríquez R, Hernández C, Pomeda O, Romero M, Urdaneta F, et al. Viral agents in patients with infectious processes of the central nervous system. Invest Clin. 2001;42(4):255-67.
- Granier S, Owen P, Pill R, Jacobson L. Recognizing meningococcal disease in primary care: qualitative study of how ge-

- neral practitioners process clinical and contextual information. *Br Med J.* 1998;316:276-279.
26. Granier S, Owen P, Stott N C H. Recognizing meningococcal disease: the case for further research in primary care. *Br J Gen Pract.* 1998;48:1167-1171.
 27. Guevara-Campos J, González-Guevara L, Urbéz-Cano J, Fermín S. Meningoencefalitis por *Criptococcus neoformans* en escolares inmunocompetentes. *Invest Clin.* 2009;50(2):231-239.
 28. Pérez C, Hernández Y, Guzmán ME. Estudio clínico-epidemiológico de la criptocosis en Venezuela, años 1994-2003. *Kasmera.* 2009;37(2):140-147.
 29. Van Deuren M, Brandzaeg P, van der Meer J. Update on Meningococcal Disease with Emphasis on Pathogenesis and Clinical Management. *Clin Microbiol Rev.* 2000 January; 13(1): 144-166.
 30. Thwaites G, Chau TTH, Mai NTH, Drobniewski F, McAdam K, Farrar J. Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68: 289-299.
 31. Girardi E, Raviglione MC, Antonucci G, Godfrey-Faussett P, Ippolito G. Impact of the HIV epidemic on the spread of other diseases: the case of tuberculosis. *AIDS*2000; 14 (Suppl 3): 47-56.
 32. Zumla A, Malon P, Henderson J, Grange J. Impact of HIV infection on tuberculosis. *Postgrad Med.* 2000;76: 259-268.
 33. Thwaites G, Chau TT, Mai NT, Drobniewski F, McAdam K, Farrar J. Tuberculosis meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68(3):289-299.
 34. Krivoy A, Lozada V, Arrieché W. Tuberculosis del sistema nervioso central: Experiencia del Hospital de Niños "J M de Los Ríos". Caracas 1990-2008. *Gac Méd Caracas.*
 35. Toro A, Elsa S, Fernandez F, Rodas S. Tipificación por Electroforesis en Campo Eléctrico Pulsado (PFGE) de cepas de *Neisseria meningitidis*, aisladas de un brote de infección meningocócica en un fuerte militar en Caracas. *INHRR* 2005;36:28-34.
 36. Martín F. Situación actual de la tuberculosis. *Gac Méd Ccs* 2001;109(4):547-549

DIAGNÓSTICO

Marianella Herrera H(1), Ana Lizette Rojas(2),
Jacqueline de Izaguirre de Arellano(3), Laddy Casanova de Escalona(4)

RESUMEN

La meningitis es una de las patologías infecciosas más graves en pediatría y constituye una verdadera emergencia médica. La evaluación clínica acuciosa, el valor de la imagenología (TAC, RMN) antes de la punción lumbar, la interpretación del Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y la identificación del germen etiológico por cultivos y pruebas especiales (PCR) confirman el diagnóstico definitivo. La sospecha clínica de una infección del Sistema Nervioso Central (SNC) comienza con la historia del paciente al identificar factores de riesgo. La sintomatología asociada con la meningitis varía con la virulencia del agente etiológico y la edad. El examen físico debe considerar la triada clásica: fiebre, rigidez de nuca y alteraciones de la conciencia, la cual se detecta en dos tercios de los pacientes y al menos uno de estos síntomas está presente, de éstos la fiebre es el más común. La convulsión ocurre en un tercio de ellos. Se pueden observar síntomas inespecíficos, tales como cefalea, náuseas, vómitos e irritabilidad.

Palabras clave: meningitis, niños, diagnóstico, convulsiones, pruebas diagnósticas

SUMMARY

Meningitis is one of the most serious infectious pathologies in pediatrics and it constitutes a true medical emergency. The diligent clinical evaluation, the value of imaging studies before the lumbar puncture, the interpretation of the cerebrospinal fluid and the special identification of the germ by cultures and special tests confirm the definitive diagnosis. The clinical suspicion of an infection of the Central Nervous System (CNS) begins with the history of the patient and the identification of risk factors. The symptoms associated with the meningitis vary with the virulence of the germ and the age of the child. The physical examination must consider the "classic triad" of fever, rigidity of the neck and alterations of the conscience, which is detected in two thirds of the patients and at least one of these symptoms is present, fever is the most common. The seizure appears in a third of them. Unspecific symptoms can appear, such as headache, nausea, vomits and irritability.

Key words: meningitis, children, diagnosis, seizures, diagnostic tests.

DIAGNÓSTICO

La meningitis bacteriana y la encefalitis viral constituyen emergencias entre las enfermedades infecciosas que causan una significativa morbilidad y mortalidad del paciente. La evaluación clínica acuciosa, el valor de los estudios por imagen: Tomografía Axial Computada (TAC), Resonancia Magnética (RMN), antes de la Punción Lumbar (PL) y la interpretación del Líquido Cefalorraquídeo (LCR), así como la duración de la administración de antibióticos, aún constituyen motivo de controversia en el manejo de la meningitis (1).

La sospecha clínica de una infección del Sistema Nervioso Central (SNC) comienza con la historia clínica del

paciente, al identificar factores de riesgo para contraer una infección, tales como asplenia, inmunosupresión, defectos anatómicos (seno dermal o anomalías del tracto urinario), fracturas abiertas de cráneo o válvula de derivación ventrículo-peritoneal. Hay factores epidemiológicos como: contacto en el hogar de un caso índice de infección meningocócica, neonato cuya madre presenta herpes genital o *Streptococcus* β -hemolítico del grupo B, historia de inmunizaciones recibidas (contra *H. influenzae*, neumococo y meningococo), hacinamiento y bajas condiciones socioeconómicas los cuales incrementan los riesgos (1). En el 70-80% de los pacientes hay historia sugerente de infección respiratoria alta, que precede en 2-5 días al diagnóstico de meningitis. Asimismo, una otitis puede ser un factor importante en la patogénesis de una invasión bacteriana ulterior (2).

La historia del uso reciente de antibióticos puede interferir en la interpretación del LCR, así como el conocimiento de alergia medicamentosa es una información importante para la selección de la antibioticoterapia.

Síntomas inespecíficos tales como cefalea, náuseas y vómitos son pobres predictores de meningitis. La triada clásica de: fiebre, rigidez de nuca y alteraciones de la conciencia se detecta sólo en dos tercios de los pacientes y al menos uno de estos síntomas está presente, la fiebre es el más común (2,3). Los pacientes parcialmente tratados con antibióticos, los muy pequeños y los inmunosuprimidos pueden no tener

- (1) Puericultor y Pediatra. Miembro Titular y Secretaria de la Comisión Científica de la SVPP. Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez. Valencia, Estado Carabobo.
- (2) Pediatra Infectólogo Perinatal. Profesor Asociado del Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centro-Occidental "Lisandro Alvarado". Barquisimeto, Estado Lara.
- (3) Pediatra Infectólogo. Policlínica Metropolitana. Caracas
- (4) Pediatra Infectólogo. Profesor Titular de la Universidad de Carabobo. Hospital de Niños Dr. Jorge Lizarraga (ad-honorem). Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez. Valencia, Estado Carabobo.

Autor Corresponsal:

Marianella Herrera H. Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez.
Nivel Mezzanina, Consultorio 059. Calle Rondón, Valencia,
Estado Carabobo.
Teléfono: 58-241-8561059
Correo electrónico: mh110256@gmail.com

fiebre (4). Sin embargo, la ausencia de fiebre, rigidez de nuca, alteraciones de la conciencia y cefalea pone en duda el diagnóstico de meningitis bacteriana (2,3); esto es válido sobre todo en niños mayores de dos años.

En niños con convulsión febril debe realizarse el diagnóstico diferencial con meningitis. Por otra parte, un tercio de los pacientes pediátricos con meningitis pueden presentar convulsiones, siempre acompañadas de otros síntomas, tales como alteraciones de la conciencia y rigidez de nuca (4-6). En estos niños, las convulsiones que persisten más allá de 4 días o se inician tardíamente, tienden a estar asociadas a secuelas neurológicas. Convulsiones focalizadas son de peor pronóstico con respecto a las generalizadas. Ocurren con mayor frecuencia en infecciones por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo B que en la meningitis por *N. meningitidis* (4,7).

Al inicio, el examen físico puede ser normal, en algunos casos se observa irritabilidad y desinterés en el medio que rodea al paciente, lo cual es propio de una infección del SNC. La madre puede referir que su hijo está "raro" o que "no es el mismo de siempre", dato importante en la anamnesis cuando se examina al niño en forma precoz (7).

La presentación clínica de la meningitis puede ser insidiosa (90%) o fulminante (10%) la cual significa un mayor riesgo de mortalidad. Es importante la valoración de los signos vitales. Alrededor del 15% de los pacientes pediátricos que han tenido meningitis por neumococo se presentan con choque y Coagulación Intravascular Diseminada (CID), la cual se asocia a meningitis meningocócica. Apnea y distress respiratorio pueden ocurrir en meningitis bacteriana, en especial en neonatos y lactantes (4). La virulencia del agente etiológico y la edad del paciente tienen influencia en la presentación clínica (7).

En el niño con fiebre de pocas horas de evolución se dificulta el diagnóstico, porque desde la llegada del germen al espacio subaracnoideo y el comienzo de su multiplicación hasta la aparición de algún signo meníngeo, pueden pasar hasta 12 horas, periodo durante el cual ningún síntoma ni signo alerta sobre la existencia o no de una infección meníngea. Por lo tanto, la dificultad diagnóstica en estos casos se asemeja a la del lactante sin foco infeccioso aparente (7). La experiencia del observador y el uso juicioso de una guía de valoración pueden orientar, al menos inicialmente, los pasos a seguir.

En el Recién Nacido (RN) los signos y síntomas de meningitis bacteriana son inespecíficos, similares a los encontrados en sepsis u otra entidad patológica grave. Se describen: vasoconstricción de piel, letargia, alteraciones en la regulación térmica (hipotermia o fiebre), trastornos en la alimentación como débil succión o rechazo al alimento, dificultad respiratoria, ictericia y vómito. La fontanela abombada es un signo tardío y sólo ocurre en 20% de los casos. Así mismo, 40% pueden presentar convulsiones, 75% de las cuales son sutiles o leves y 50% focalizadas. La sepsis neonatal

involucra el despistaje de infección del SNC. La ausencia de fiebre en el RN no excluye el diagnóstico de meningitis u otra infección bacteriana aguda y cambios en su comportamiento pueden reflejar compromiso precoz del SNC. Por lo general, la irritabilidad del RN sin compromiso meníngeo se alivia con la alimentación o cuando la madre lo toma en brazos. Paradójicamente, al tomar en brazos al niño, el movimiento puede generarle mayor irritabilidad (7,8).

Los lactantes pueden presentar fiebre, irritabilidad, vómito, alteración de la conciencia. La fontanela abombada también constituye un signo tardío. En todo niño menor de 18 meses, la circunferencia cefálica debe ser medida al ingreso. También se desarrolla en forma característica la irritabilidad paradójica (tranquilo cuando está acostado y llanto cuando lo mueven, somnolencia, y llanto anormal). Además, se describen manifestaciones cutáneas, como lesiones dérmicas tipo petequias y púrpuras, las cuales generalmente están asociadas a sepsis y meningitis meningocócica (7).

En el niño mayor de 2 años, las manifestaciones clínicas de la meningitis tanto sistémicas (fiebre y afectación del estado general) como las derivadas del síndrome de irritación meníngea (cefalea, rigidez de nuca y espinal, irritabilidad, vómitos y fotofobia) son relativamente fáciles de detectar. Pueden presentar signos clásicos como fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, cefalea holocraneal intensa, generalmente localizada en la nuca, irritabilidad, somnolencia, confusión mental, letargia y coma. A veces, el primer signo de infección es una crisis convulsiva, pero los vómitos y la cefalea son indicadores más sensibles de inflamación meníngea. En el 50% de los pacientes hay rigidez de nuca, que se incrementa al progresar la enfermedad con opistótono (9).

La rigidez de nuca ocurre en el 60-70% de los casos independientemente de la etiología, pero poco frecuente en niños menores de seis meses (1). Los signos de Kernig y Brudzinsky, así como la rigidez de nuca parecieran tener una pobre sensibilidad (10,11). En algunos estudios, estos signos se encuentran sólo en el 18-19% de los casos (1).

Pacientes con meningitis bacteriana pueden tener otras manifestaciones de infecciones bacterianas como celulitis facial, sinusitis, otitis media, artritis y neumonía (12).

Pueden ocurrir complicaciones en el curso del tratamiento de una meningitis e incluyen convulsiones, hipertensión endocraneana, edema cerebral, isquemia, derrame subdural y enfermedad diseminada (artritis séptica, pericarditis séptica, etc.) así como complicaciones neurológicas (12).

La artritis séptica es común en la enfermedad meningocócica. Cuando se presenta al inicio se relaciona con la invasión directa del germen de la articulación. Cuando ocurre en forma tardía es considerada como un evento mediado por complejos inmunes (12).

La pericarditis también se presenta en enfermedad diseminada y usualmente mejora durante la antibioticoterapia. En algunos casos, es causa de fiebre persistente, lo cual amerita pericardiocentesis o drenaje abierto (12).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la meningitis bacteriana se basa en los hallazgos clínicos y de laboratorio de virus, mycobacterias, hongos y protozoarios. Otros procesos que simulan meningitis bacteriana pueden ser: absceso cerebral, endocarditis bacteriana, embolismo, empiema subdural y tumor cerebral (7,12). El cuidadoso análisis del LCR y de los estudios de neuroimagen, permiten hacer la diferenciación.

Hoy en día, la Punción Lumbar (PL) es un método diagnóstico y terapéutico de rutina, en el que si se guardan rigurosamente las indicaciones y se respetan las claras contraindicaciones, los riesgos son mínimos. Debe realizarse siempre en perfectas condiciones de asepsia. Está indicada en sospecha de meningitis luego de la historia clínica y un examen físico completo (13,14).

Se deben obtener tres muestras separadas de 5 cm³ cada una para:

- Recuento celular
- Determinación de proteínas, glucosa y serología
- Examen bacteriológico, cultivo y antibiograma; estudios especiales, si se requieren.

Este procedimiento se asocia a efectos colaterales menores como cefalea post-punción, dolor lumbar y sangrado en el lugar de inserción de la aguja; la herniación cerebral puede ser una complicación grave y la tomografía de cráneo puede identificar a los pacientes con alto riesgo de herniación, que son aquellos con patología intracraneal (hidrocefalia, Lesión de Ocupación de Espacio (LOE), edema cerebral y desviación de la línea media) (1).

Cuando se sospecha la presencia de Hipertensión Intracraneana (HIC) severa, el fondo de ojo tiene poco valor, pues hasta un 50% de las HIC agudas no desarrolla edema de papila. Por lo tanto, en estos casos, previo a la PL, se debe realizar Tomografía Axial Computarizada (TAC) o Resonancia Magnética (RMN) del SNC (1).

Se debe repetir la PL en las siguientes circunstancias (9,14):

- Neonatos con meningitis por bacilos gramnegativos
- En meningitis por bacilos entéricos gramnegativos
- En meningitis por *S. pneumoniae* resistente
- Falta de respuesta, tras 48 horas de tratamiento antibiótico adecuado
- Aquellos pacientes con fiebre con PL normal al inicio y cuyo cuadro clínico sea compatible con meningitis, repetir a partir de las 6 horas, de acuerdo a evolución.

Al final del tratamiento no es preciso repetir la PL. Valorar según germen y evolución la necesidad de repetir la punción lumbar. Las claves para el diagnóstico de la meningitis se obtienen del análisis del LCR.

Interpretación del LCR

El análisis del LCR obtenido por PL debe incluir presión de apertura, apariencia, tinción de Gram, conteo de leucoci-

tos, recuento diferencial, concentración de glucosa, proteínas y cultivos, así como otras pruebas especiales disponibles en el país como el Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) y aglutinación con látex (7).

Presión de apertura: Este paso no siempre es respetado, pero es de suma importancia para el manejo clínico del paciente. La presión normal depende de la posición del paciente durante su toma así como la edad.

En posición sentada: (en mm. de agua)

Recién nacido = 1,5-8 mm de agua

Menor de 6 años = 4-8 mm de agua

En general, el valor normal va desde 7 mm. H₂O hasta 18 mm. H₂O en decúbito lateral. En la meningitis es común observar valores de 20 mm H₂O a 50 mm H₂O (7,14).

Apariencia: Normalmente es clara. La presencia de valores >200 leucocitos/mm³ y/o >400 hematíes/mm³ y/o >105 UFC de colonias bacterianas y/o elevada concentración de proteínas, enturbian el LCR (15).

El aspecto del LCR evidencia diferentes situaciones clínicas (12):

Color xantocrómico: está relacionado al color amarillento/amarillento-anaranjado en el sobrenadante luego del centrifugado. Se observa en ictericia neonatal; sin embargo, también puede ser el resultado de hemorragias, presencia de bilirrubina en el curso de ictericia (por ejemplo leptospirosis) o elevada concentración de proteínas, sangramiento cerebral o hemorragia subaracnoidea, obstrucción de médula espinal y punción traumática. En este último caso, la primera muestra recolectada se observa sanguinolenta y se aclara en el segundo y tercer tubos.

Apariencia turbia: en los casos de meningitis bacteriana aguda, la elevada concentración de las mismas (proteínas > 150 mg/dl) justifican dicha apariencia. También se observa en casos de infiltración celular en enfermedades hemato-oncológicas y presencia de proteínas en LCR.

Color marrón, naranja o amarillo: hiperproteíorraquia, sangramiento de larga data (más de 3 días) en LCR, hiperbilirrubinemia e hipercarotinemias.

Tinción de Gram

La positividad de la Tinción de Gram depende de la concentración bacteriana en LCR. Si la concentración bacteriana está por encima de 105 unidades formadoras de colonias/ml la positividad es de 80-90% sin administración de antibióticos previos. Disminuye a un 25% de positividad si el LCR contiene menos de 103 UFC/ml (15). Con respecto al agente etiológico, el *Streptococcus pneumoniae* tiene 90% de positividad en el Gram, Hib 86% y *Neisseria meningitidis* 75%. Esta tinción es positiva en 50% de las meningitis por gérmenes Gram negativos y en menos del 50% para *Listeria monocytogenes* (15).

Recuento celular y diferencial: Los valores normales del conteo celular en LCR están relacionados con la edad (Cuadro 1).

Cuadro 1
Características citoquímicas normales del LCR en los diferentes grupos de edad

Edad	Leucocitos (mm ³)	PMN (%)	Glucorraquia (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	Proteínas (mg/dL)
RN pretérmino	0-29	0-66	24-63	0.74	6-150
RN término a 4 semanas	0-50	0-61	34-119	0.61	20-189
> 4 semanas a 3 meses	0-10	0	45-65	0.6-0.9	May-45
> 3 meses	0-5	0	45-65	0.6-0.9	15-45

Fuente: Modificado de Rada J. Aranda, 1996 (16).

Usualmente, en la meningitis bacteriana se observa un conteo celular mayor de 1000 cél/mm³ con predominio de leucocitos polimorfonucleares (PMN), hipoglucorraquia e incremento de los valores de proteína. Es normal que el conteo de leucocitos PMN se incremente después de las primeras 48 horas del diagnóstico y luego haya un descenso (7,14,17).

Actualmente, hay una regla de predicción clínica en niños para meningitis bacteriana. Los pacientes en los que se sospecha esta patología y que no tengan los siguientes criterios (18):

- Tinción de Gram: positiva
- Recuento absoluto en LCR de polimorfonucleares mayor o igual a 1000 cel/mm³.
- Proteinorraquia mayor o igual a 80 mg/dL
- Recuento de polimorfonucleares en sangre periférica mayor o igual de 10.000 cel/mm³.
- Historia de convulsión antes o al inicio de la presentación clínica

La posibilidad de tener una meningitis bacteriana es menos de 1%. Esta regla de predicción clínica convalidada en un estudio multicéntrico con una sensibilidad de 98,3% y un valor predictivo negativo de 99,9% es importante para la toma de decisiones en un paciente con pleocitosis del LCR (18).

Cuando la PL se hace al comienzo de los síntomas, el conteo celular puede ser normal, lo cual también puede ocurrir en algunas meningitis neonatales y en pacientes severamente inmunosuprimidos (7,14). Por esta razón se debe repetir la PL a las 6 horas en todo paciente febril, cuyo cuadro clínico sea compatible con meningitis. Asimismo en una minoría de casos (hasta 14%) se puede encontrar predominio de linfocitos en meningitis por *Listeria monocytogenes* y en meningitis neonatal por gérmenes Gram negativos (15).

En general, en niños mayores de tres meses y con sospecha de meningitis aguda, la presencia de leucocitos PMN en LCR, independientemente del recuento celular, debe hacer pensar en esta enfermedad y sospechar el origen bacteriano del proceso, siempre y cuando se analice en el contexto general del paciente (estado clínico, resto de alteraciones del LCR, parámetros hematológicos y reactantes de fase aguda)

ya que en las primeras 24-48 horas de evolución de una meningitis aséptica (principalmente si es de origen viral) también pueden estar presentes estas alteraciones. Por lo tanto, si hay duda diagnóstica, se puede contemplar repetir la PL para observar el cambio en el tipo de celularidad (19,20).

Se presentan algunas características del LCR en diferentes procesos infecciosos (Cuadro 2).

Cuadro 2

Clasificación de principales síndromes infecciosos del SNC. Hallazgos en LCR

Síndrome	Leucocitos/mm ³	Proteína (mg/dL)	Glucosa (mg/dL)
Meningitis Bacteriana	>1000 (pred.PMN)	>80 (alto)	<40 (bajo)
Meningitis Purulenta	> 1000 (mayoría PMN)	> 100 (alto)	< 40 (bajo)
Meningitis No Purulenta*			
Subgrupos			
Glucosa Normal**	10-500 (usualmente linfocitos)		Normal
Glucosa baja***			Usualmente alta
Encefalitis Aguda****	10-1000		A veces alta
Encefalopatía Aguda****	<10		Normal

* Meningitis aséptica

** Meningitis: virales, bacterianas tempranas, parcialmente tratadas

*** TBC, Cryptococcosis, otros hongos ocasionalmente

Parotiditis, Listeria.

**** Infeccioso

Fuente: Fisher y Boyce, 2005 (21)

Cuando la PL resulta traumática, lo cual implica la introducción de sangre al fluido espinal durante el procedimiento, puede hacerse muy difícil la interpretación del conteo celular. Muchos métodos han sido utilizados para diferenciar los leucocitos en sangre periférica de la verdadera leucocitosis del LCR y ninguno ha sido preciso (7). Por lo general, en los pacientes con meningitis bacteriana, la coloración de Gram resulta positiva, y la hipoglucorraquia y predominio de los leucocitos PMN pudieran diferenciar de la PL traumática. Sin embargo, se recomienda precaución al interpretar su resultado (22).

Las pruebas de sensibilidad permiten conocer el comportamiento in vitro de las bacterias frente a un antimicrobiano y pueden ser por métodos de difusión (Método de Kirby y Bauer), de dilución (Concentración mínima inhibitoria) o E test.

Glucorraquia: Aproximadamente, en el 60% de los pacientes con meningitis bacteriana, la concentración de glucosa está disminuida (<40 mg/dL) (19); en RN, la relación de glucosa en LCR respecto a la glucosa en sangre es $\leq 0,6$ y en niños mayores de dos meses de edad es $\leq 0,4$ o menos. Se debe medir la glicemia simultáneamente a la realización de la PL (7).

Proteinorraquia: La cantidad de proteínas en LCR suele estar elevada (>40mg/dL) y valores por encima de 100 mg/dl son altamente sugestivos de infección bacteriana (7).

Lactato: En meningitis bacteriana, por lo general, la cantidad de ácido láctico en LCR está por encima de 35 mg/dL y se relaciona con aumento del metabolismo anaeróbico cerebral, producto de la disminución del flujo sanguíneo cerebral y por consecuencia, hipoxia, sin embargo no debe ser usado como parámetro único para establecer diagnóstico etiológico (18).

Test de aglutinación de látex: Se utiliza para determinar antígenos bacterianos capsulares en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana, tanto en aquéllos que han recibido antibióticos previamente, como en quienes no se detectó germen en el cultivo de LCR. Sin embargo, este examen no es específico y sólo en algunas ocasiones se identifica el germen (7).

Adenosin Deaminasa (ADA): En casos de meningitis bacteriana cuya etiología es relacionada con el *M. tuberculosis*, el dosaje de ADA es de suma utilidad. Se asocia a una sensibilidad cercana al 50% y una especificidad próxima al 100% (23).

Cultivos: Deben ser realizados en medio agar, preferible a los medios líquidos, a menos que se sospeche de un patógeno inusual como un anaerobio. La inoculación rutinaria del LCR en caldo de cultivo no es recomendado, debido a que los gérmenes que se recuperan a través de esta técnica pueden ser contaminantes (7,24).

Los resultados del Gram y cultivo pueden ser negativos en niños que han recibido antibioticoterapia. Por ejemplo, la esterilización de *N. meningitidis* ocurre en 33% de las infecciones a los 60 minutos, en 10% a las 2 horas y en algunos a los 15 minutos de haber administrado una cefalosporina de tercera generación por vía parenteral. El comienzo de la esterilización del *S. pneumoniae* en el LCR es más lenta, usualmente en cultivos tomados a las 4 horas de inicio de la antibioticoterapia. En el 71,4% de las infecciones por *S. pneumoniae* la esterilización ocurre a las 10 horas después de haber iniciado el tratamiento.

Los bacilos Gram negativos pueden tardar en esterilizarse entre 3 y 4 días (20,24,25).

Las pruebas de sensibilidad permiten conocer el comportamiento in vitro de las bacterias frente a un antimicrobiano

(Cuadro 2) y pueden realizarse por métodos de difusión (Método de Kirby y Bauer), de dilución (Concentración Inhibitoria Mínima -CIM-) o E-test (26).

En países con alta cobertura vacunal contra *H. Influenzae* tipo B y *Streptococcus pneumoniae*, la meningitis bacteriana es cada vez menos común y la mayoría de los niños con pleocitosis en LCR reportan más meningitis asépticas que bacterianas. Según un trabajo multicéntrico, en países con alta cobertura vacunal, los pacientes con mayor riesgo para meningitis bacteriana presentan los siguientes hallazgos en conjunto: coloración de Gram positivo, conteo de leucocitos en LCR mayor a 1000 células/mm³, concentración de proteínas en LCR de 80 mg/dl como mínimo, cuenta absoluta de neutrófilos en sangre periférica al menos de 10.000 y antecedente de convulsión antes o al momento de su ingreso. Si el paciente no presenta ninguno de estos parámetros previos, el riesgo de tener meningitis bacteriana es muy bajo (0,1%) (27,28).

Pruebas especiales: Las pruebas diagnósticas moleculares han impactado en el diagnóstico y manejo de las enfermedades infecciosas, en especial, en las infecciones del SNC. Las Técnicas de Ampliación de Ácidos Nucleicos (TAAN) constituyen el método de elección para el diagnóstico de meningo-encefalitis virales a partir de muestras de LCR. Ellas son más sensibles que los métodos diagnósticos convencionales de cultivo, detección antigénica o serológica y captan organismos no viables o no cultivables, por lo cual son más convenientes y menos propensas a las causas que comúnmente dan falsos positivos por contaminación o colonización no patógena o falsos negativos por inhibición, aunque estas pruebas no están ampliamente disponibles (29,30).

Se recomienda emplear sistemas de PCR en tiempo real, reproducibles, rápidos, sensibles y menos sujetos a contaminación (29). En LCR no hay los inhibidores comunes de la PCR, tales como heme (hematíes), endonucleasas y exonucleasas, que producen resultados de PCR falsos negativos, y pocas veces en el SNC existe la posibilidad de falsos positivos, lo cual ocurre por contaminación o colonización por agentes no patogénicos (32).

El Gram y el cultivo siguen siendo los procedimientos de elección en el diagnóstico de meningitis bacteriana, ya que no se dispone de pruebas diagnósticas moleculares de manera rutinaria (32,33).

Los resultados deben analizarse siempre en el contexto de la probabilidad clínica de la infección.

Pruebas serológicas: Otro procedimiento diagnóstico es la detección de anticuerpos o pruebas serológicas de amplio y generalizado uso. Permiten detectar anticuerpos específicos IgM, IgG e IgA que orientan sobre el agente etiológico. Se pueden producir reacciones cruzadas cuando se trata de detectar anticuerpos frente a virus emparentados, en cuyo caso el método de confirmación puede ser ensayo de reducción en placas o neutralización del efecto citopático, ambos laborio-

sos y se realizan sólo en laboratorios de referencia (34).

Procalcitonina (PCT): PCT elevada >0.5 ng/ml parece ser útil para diferenciar la meningitis bacteriana de la viral, pero se requieren más estudios e información para que sea incluida en la rutina diagnóstica (33).

Citoquinas: El Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α -siglas en inglés-), las interleuquinas IL1 e IL10 se han correlacionado con meningitis bacteriana, pero se desconoce su sensibilidad y especificidad para realizar un diagnóstico precoz (34).

Otros estudios distintos a los del LCR incluyen: hematología completa, plaquetas, pruebas de coagulación, glicemia, electrolitos séricos, urea, creatinina, uroanálisis y hemocultivos. Además, radiografía de tórax para detectar proceso neumónico que pudiera sugerir el germen causal. También es posible realizar electrocardiograma (EcG), ecocardiograma, electroencefalograma (EEG) y gases arteriales, dependiendo de la presentación clínica.

Imagenología: La utilización de métodos tales como: Tomografía Axial Computada (TAC), Resonancia Magnética Nuclear (RMN) entre otros no aportan datos relevantes para arribar al diagnóstico de esta enfermedad.

Estos métodos son de suma utilidad en el diagnóstico de complicaciones supuradas (ej.: abscesos cerebrales). La relación costo/beneficio supone no realizarlos de rutina para obtener el diagnóstico de esta enfermedad. La utilidad radica en descartar contraindicaciones para la realización de la PL obligatoria como medio de diagnóstico de la meningitis bacteriana.

Por lo general, los estudios de neuroimagen se usan para identificar precozmente o controlar complicaciones de las meningitis, tales como hidrocefalia, colección subdural, empiema, infartos y excluir abscesos parenquimatosos y dilataciones ventriculares; también se usan para identificar condiciones que predisponen a meningitis bacteriana en niños con evidencia de trauma cerebral, infección de senos paranasales o mastoides, fractura de cráneo o anomalías congénitas (35).

La ultrasonografía craneal en RN y lactantes menores tienen un papel importante en la evaluación inicial en sospecha de meningitis bacteriana y en el control de las complicaciones de esta enfermedad (ventriculitis, endodermoiditis, plexocoroiditis, hidrocefalias) (36).

La TAC ha evolucionado de manera notable hasta llegar a los tomógrafos helicoidales actuales, de altísima resolución temporal, que permiten realizar reconstrucciones tridimensionales y angiográficas. En líneas generales, es un procedimiento de alta disponibilidad, bajo costo, poco tiempo, con alta sensibilidad para las lesiones óseas, calcificaciones y hemorragias agudas; sus desventajas son: exposición a radiación, puede provocar efectos adversos al contraste yodado y es menos sensible que la RMN (37,38).

En meningitis bacteriana no complicada la TAC es suficiente para excluir edema cerebral agudo, hidrocefalia y pa-

tología de base de cráneo. Se utiliza para excluir contraindicaciones de la PL, aunque una TAC normal no excluye de manera absoluta una subsecuente herniación. Las indicaciones para TAC previa a punción en niños con sospecha de meningitis bacteriana son (4,39):

- Coma
- Shunt LCR
- Convulsión reciente (en los últimos 7 días)
- Hidrocefalia
- Traumatismo reciente
- Neurocirugía reciente
- Edema de papila
- Déficit neurológico focal
(excepto parálisis del VI y del VII par craneal).
- Deterioro progresivo de la conciencia
- Hipertensión Intracraneana
- Deficiencias inmunológicas

La contraindicación absoluta de PL es infección en la zona cercana al sitio de punción. La contraindicación relativa es el aumento de la presión intracraneana por una lesión de ocupación de espacio, riesgo de sangrado (trombocitopenia, coagulopatía) o inestabilidad cardiorrespiratoria (4).

En pacientes en quienes no se pueda realizar PL, se requiere tomar hemocultivos, administrar antibioticoterapia y realizar TAC. Si no se detecta contraindicación, proceder a realizar la PL tan pronto como sea posible. La TAC de cráneo, con o sin contraste, sólo se recomienda si no está disponible la RMN (39).

En infecciones del SNC, la RMN es más sensible que la TAC para evaluar cambios inflamatorios de las meninges, engrosamiento de las leptomeninges y distensión del espacio subaracnoideo con ensanchamiento de la fisura inter-hemisférica, lo cual ha sido reportado como un hallazgo precoz de meningitis severa, así como la presencia de complicaciones (colecciones, hidrocefalia, cerebritis, abscesos). La RMN permite observar aumento de las meninges en las convexidades cerebrales, lo cual se detecta mejor en RMN con contraste que en TAC con contraste (39).

La RMN no utiliza radiación, tiene alta resolución espacial, capacidad multiplanar, el gadolinio (contraste utilizado) es muy bien tolerado con alta sensibilidad para detectar lesiones en comparación con la TAC (excepto en la hemorragia aguda y en lesiones óseas o calcificadas). Sus desventajas son el costo, disponibilidad limitada, requiere más tiempo, necesidad de sedación en menores de 6 años y tiene contraindicaciones por el campo magnético (39).

CONCLUSIONES

- La historia clínica acuciosa, la PL, la interpretación del LCR y la identificación del germen etiológico por cultivos o pruebas especiales, confirman el diagnóstico definitivo en la mayoría de los casos.
- La virulencia del agente etiológico y la edad del pa-

ciente tienen gran influencia en la presentación clínica, así como la comorbilidad asociada y la antibiótico-terapia previa.

- La meningitis bacteriana comprende pleocitosis, usualmente con un conteo celular mayor de 1000 células/mm³ con predominio de PMN, hipoglucorraquia (< 40 mg/ml) e incremento de los valores de proteína mayores de 100 mg/dL.
- Se recomienda precaución al interpretar el resultado de una punción traumática.
- Se debe obtener muestra para glicemia simultánea a la realización de la PL.
- La TAC o RMN se realizan con frecuencia cuando se sospechan complicaciones que contraindiquen la PL.
- La TAC de cráneo con o sin contraste sólo se recomienda si la RMN no está disponible o no se puede realizar.
- De sospecharse meningitis bacteriana con complicaciones y con criterios clínicos que contraindiquen la PL, deberán realizarse dos hemocultivos, colocar antibióticoterapia antes de la imagenología y tan pronto sea posible, se debe realizar PL.
- La PCR en tiempo real es una prueba rápida y sensible para el diagnóstico etiológico.

REFERENCIAS

1. Fitch MT, Abrahamian FM, Moran GJ, Talan DA. Emergency Department Management of meningitis and encephalitis. *Infect Dis Clin NA* en vez de *North Am* 2008; 22(1):33-52.
2. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* 1999; 282(2):175-181.
3. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328(1):21-28.
4. Mace SE. Acute bacterial meningitis. *Emerg Med Clin NA* en vez de *North Am* 2008; 26(2):281-317.
5. Kimia AA, Capraro AJ, Hummel D, Johnston P, Harper MB. Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age. *Pediatrics* 2009; 123(1):6-12.
6. Green SM, Rothrock SG, Clem KJ, Zurcher RF, Mellick L. Can seizures be the sole manifestation of meningitis in febrile children? *Pediatrics* 1993;92(4):527-534.
7. Chávez-Bueno S, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. *Pediatric Clin NA* en vez de *North Am* 2005; 52(3):795-810.
8. Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin NA* en vez de *North Am* 1999; 13(3):579-594.
9. Garrido Colino C. Meningitis bacteriana (v.1/2008). Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico. Disponible en: <http://infodoctor.org/gipi/>. [Consultado: 15 de septiembre de 2010].
10. Sáez-Llorens XM. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: S.S. Long. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 2nd ed. Churchill Livingstone. Philadelphia 2003, pp. 264-271.
11. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35(1):46-52.
12. Ward MA, Greenwood TM, Kumar DR, Mazza JJ, Yale SH. Josef Brudzinski and Vladimir Mikhailovich Kernig: signs for diagnosing meningitis. *Clin Med Res* 2010; 8(1):13-17.
13. Kaplan S. Epidemiology, clinical features and diagnosis of acute bacterial meningitis in children. UpToDate. 2010. Disponible en: www.uptodate.com/home/store.do. [Consultado: 28 de enero de 2010].
14. Castillo de Febres O, Rosas MA, Martínez E, Camacho N, Suárez EM, Rojas J, et al. Pautas de manejo de la meningitis bacteriana en niños: Diagnóstico y prevención. *Arch Venez Puer Pediatr* 2003;66 (3):12-27.
15. Freedman SB, Marrocco A, Pirie J, Dick PT. Predictors of bacterial meningitis in the era after Haemophilus influenzae. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155(12):1301-1306.
16. Rada J.A. Meningitis Bacteriana en la Infancia. En: P.J. Santos (editor). *Infectología. Interamericana-McGraw-Hill*. México 1996; pp. 107-124.
17. Uchihara T, Tsukagoshi H. Jolt accentuation of headache: the most sensitive sign of CSF pleocytosis. *Headache* 1991; 31(3):167-171.
18. Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, Cannavino CR, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 2007;297(1):52-60.
19. Feigin RD, Cutrer WB. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: R.D. Feigin, J.D. Cherry, G.J. Demmler-Harrison, S.L. Kaplan (editors). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th ed, Saunders. Philadelphia 2009, pp. 439.
20. Quintero A, Hernández A. Diagnóstico de Meningitis en el niño. *Vox Ped* 2004; 12:46-51.
21. Fisher RG, Boyce TG. Neurologic Syndromes, In: *Moffet's Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005, pp. 235-317.
22. Bonadio WA, Smith DS, Goddard S, Burroughs J, Khaja G. Distinguishing cerebrospinal fluid abnormalities in children with bacterial meningitis and traumatic lumbar puncture. *J Infect Dis* 1990; 162(1):251-254.
23. López-Cortés LF, Cruz-Ruiz M, Gómez-Mateos J, Jiménez-Hernández D, Jiménez-Mejías E, Pachón J, et al. Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis: utility in the diagnosis of tuberculous meningitis or neurobrucellosis. *Clin Inf Dis* 1995; 20(3):525-530.
24. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001; 108(5):1169-1174.
25. Di Fabio JL, Castañeda E, Agudelo CI, De La Hoz F, Hortal M, Camou T, et al. Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes penicillin susceptibility in Latin American, Sireva-Vigía Group, 1993 to 1999. PAHO Sireva-Vigía Group. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(10):959-967.
26. Casanova L. Meningitis Bacteriana. Etiopatogenia y Tratamiento. *Arch Venez Puer Ped* 1992; 55: 55-85.
27. Wubbel L, McCracken GH. Management of bacterial meningitis: 1998. *Pediatr Rev* 1998; 19(3):78-84.

28. Meredith FT, Phillips HK, Reller LB. Clinical utility of broth cultures of cerebrospinal fluid from patients at risk for shunt infections. *J Clin Microbiol* 1997;35(12):3109-3111.
29. Yang S, Rothman RE. PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(6):337-348.
30. Petti CA, Polage C. Molecular diagnosis of central nervous system infections. Up-To-Date. 2010. Disponible en: www.uptodate.com/home/store.do. [Consultado: 13 de septiembre de 2010].
31. Navarro JM, Pérez M, Anza DV. Diagnóstico de laboratorio de las Meningitis linfocitarias. *Enf Infec Microbiol Clin* 2010; 28(1):56-61.
32. Debiasi RL, Tyler KL. Molecular methods for diagnosis of viral encephalitis. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(4):903-925.
33. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, Galetto-Lacour A, et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162 (12):1157-1163.
34. van Furth AM, Roord JJ, van Furth R. Roles of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in pathophysiology of bacterial meningitis and effect of adjunctive therapy. *Infect Immun* 1996; 64(12):4883-4890
35. Masdeu JC, Bakshi R. Neuroimaging: anything to do with neurotherapeutics? *NeuroRx* 2005; 2(2):163-166.
36. Yikilmaz A, Taylor GA. Sonographic findings in bacterial meningitis in neonates and young infants. *Pediatric Radiol* 2008; 38(2):129-137.
37. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(9):1267-1284.
38. Benavente I, García A, Jordán I, Capdevila A, Campistol J. Secuencias de Resonancia Magnética por difusión en infecciones pediátricas del Sistema Nervioso Central. *Rev Neurol* 2010; 50(3):133-138.
39. Jan W, Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Hunter JV, Simon EM, Haselgrove J. Diffusion-weighted imaging in acute bacterial meningitis in infancy. *Neuroradiol* 2003; 45(9):634-639.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Amando Martín Peña (1), Lisbeth Aurenty (2),
Ángela Troncone Azocar(1), José Vicente Franco Soto(3)

RESUMEN

Las Meningitis Bacterianas Agudas (MBA) siguen constituyendo un capítulo de extraordinario interés dentro de los procesos infecciosos. El conocimiento de la epidemiología local es fundamental. La terapia específica con antibióticos debe ser aplicada en forma precoz, con drogas bactericidas de buena concentración en líquido cefalorraquídeo. El conocimiento de la resistencia de los gérmenes causales de las MBA es capital para el logro de un tratamiento eficaz, buscando la menor morbi-mortalidad posible. Cada paciente debe individualizarse en función de la edad, factores asociados y evolución del caso.

Palabras clave: meningitis, antibióticos, resistencia bacteriana, niños.

SUMMARY

Acute bacterial meningitis (ABM) remains a chapter of extraordinary interest in infectious processes. Knowledge of local epidemiology is essential. Specific therapy with the use of antibiotics must be used early, using antibacterial drugs with good concentration in cerebrospinal fluid. Knowledge of the resistance of the causative organisms of the MBA is valuable in achieving an effective treatment, seeking the lowest possible morbidity and mortality. Each patient should be individualized for each patient age, associated factors and its evolution. Treatment should be individualized for each patient age, associated factors and clinical course.

Key Words: meningitis, antibiotics, bacterial resistance, children.

INTRODUCCIÓN

Las Meningitis Bacterianas Agudas (MBA) siguen constituyendo un capítulo de extraordinario interés dentro de los procesos infecciosos.

Aunque se dispone de un arsenal terapéutico antibiótico sumamente amplio y eficaz, y a pesar del gran interés en los estudios de resistencia bacteriana, sumado al conocimiento ampliado de la farmacodinamia y farmacocinética de las drogas utilizadas, todavía la morbilidad por infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC) sigue siendo elevada. Venezuela no escapa de esta realidad, puesto que hay programas de vacunación masiva, pero aún son incompletos.

El tratamiento con antibióticos en pacientes con MBA debe considerar una serie de principios generales (1):

- Se debe iniciar en forma precoz por sospecha clínica-previa realización de punción lumbar para estudios cito-químicos y cultivos.
- El agente antimicrobiano debe ser bactericida, con adecuados niveles de concentración en Líquido Céfaloraquídeo (LCR).
- La vía de administración debe ser endovenosa.
- La duración del tratamiento será de acuerdo a pautas establecidas por epidemiología, edad, etiología y complicaciones.

En este sentido, en este capítulo se desarrollarán los siguientes aspectos:

- Farmacocinética y farmacodinamia de los antibióticos para considerar la selección conveniente.
- Resistencia bacteriana actual.
- Esquemas de tratamiento antibiótico en MBA.
- Antibioticoterapia en situaciones especiales.
- Conclusiones.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE LOS ANTIBIÓTICOS EN EL SNC.

La elección de una terapia empírica debe basarse en la actividad contra los gérmenes más probables, de acuerdo a la data epidemiológica, la edad del paciente, el estado inmunológico y otros factores predisponentes (1-3).

Las características descritas a continuación determinan la eficacia del antibiótico (3):

Penetración en el LCR

La penetración de los antibióticos a través de la barrera hemato-encefálica hacia el LCR es el primer determinante de la capacidad de la droga para tratar una meningitis, teniendo claro que las características del LCR son diferentes a las de otros espacios corporales (4).

Todos los betalactámicos penetran pobremente hacia el LCR si la barrera hemato-encefálica no está alterada. La capacidad del antibiótico para penetrar hacia el LCR se incrementa por la inflamación de las meninges. Así, cualquier proceso o medicamento que disminuya la inflamación meníngea afecta la penetración antimicrobiana, por ejemplo, el uso de dexametasona (2,5).

Algunas condiciones pueden influenciar la penetración y concentración de un antibiótico en el LCR:

1. Drogas de bajo peso molecular y estructuras químicas simples penetran mejor (2-4).

-
- (1) Pediatra Infectólogo. Hospital Universitario de Caracas
(2) Pediatra Infectólogo. Hospital J.M. de los Ríos. Hospital de Niños de Caracas
(3) Pediatra Infectólogo. Hospital General de San Cristóbal (Edo. Táchira)

Autor corresponsal:
Dr. Amando Martín Peña. e-mail: amando.martin@gmail.com.
Hospital Universitario de Caracas. Sección de Pediatría Médica Infecciosa.
Los Chaguaramos. 2do. piso. Universidad Central de Venezuela.
Telf. 6067322.

2. Antibióticos con alto grado de ionización lo penetran pobremente (3-6).
3. La penetración en el LCR mejora si los antibióticos tienen alta solubilidad lipídica, tal como se observa con fluoroquinolonas, cloramfenicol, rifampicina y sulfonamidas (4-6).
4. Un alto grado de unión a proteínas en suero restringe la entrada al LCR, ya que la cantidad de droga libre, más que la cantidad total, es lo importante para la penetración (5,6).
5. Existe un sistema de transporte activo en los plexos coroideos y capilares cerebrales que puede alterar la penetración de las penicilinas y cefalosporinas desde el LCR hacia el plasma (5-7).

En el Cuadro 1 se presentan datos sobre la penetración de los agentes antimicrobianos en el LCR. Es importante enfatizar que la selección del antibiótico no debe basarse únicamente en elementos de concentración, ya que existen otros factores que influyen en el porcentaje de penetración, tales como enfermedades subyacentes, la dosis de la droga administrada, la frecuencia de la administración y el tiempo de adquisición de la muestra (3-6).

Actividad de los antibióticos en LCR purulento

Un factor relevante es conocer la eficacia del antibiótico en LCR purulento, la cual puede ser afectada por varios factores:

1. Durante la meningitis el pH del LCR se acidifica, lo cual puede causar inhibición del efecto bactericida (5-7).
2. La concentración proteica en el LCR purulento altera la eficacia, ya que la fracción de droga libre es la que genera la actividad bactericida (6-8).
3. El crecimiento bacteriano disminuye en el LCR purulento. Esta situación puede reducir el efecto de los beta-lactámicos (7-9).
4. Después de la penetración en el LCR, algunos antibióticos pueden ser metabolizados a compuestos menos activos (7-9).
5. La actividad bactericida puede ser modificada por el llamado "efecto inóculo"; cuando el inóculo cambia de 10⁵ a 10⁷ unidades formadoras de colonia la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de un antibiótico se incrementa dramáticamente (7-10).

Actividad bactericida

Un factor importante concierne a la necesidad de que el antibiótico tenga efectos bactericidas, ya que la meningitis se produce en un área de limitada capacidad inmunogénica. La muerte bacteriana ocurre rápido cuando la concentración del antibiótico supera 10 a 20 veces la Concentración Bactericida Mínima (CBM). Para lograr este objetivo es necesario conocer los aspectos farmacodinámicos de los antibióticos y, por ejemplo, saber que la eficacia de los betalactámicos depende del tiempo que dure sobre la CBM, contrario a los aminoglucósidos, cuya eficacia depende de los niveles sobre la CBM (5,6). En terapia antimicrobiana se prefiere

Cuadro 1 Penetración de los antibióticos en el LCR

Antibiótico	Penetración (%)	Antibiótico	Penetración (%)
PENICILINAS		Carbapenems	
Penicilina G	7,8	Imipenem	8,5
Ampicilina	35	Meropenem	21
Piperacilina	22,7-32	Fluoroquinolonas	--
CEFALOSPORINAS		Ciprofloxacina	
Cefotaxime	27	Moxifloxacina	50-85
Ceftriaxona	16	OTROS	
Ceftazidime	20-40	Vancomicina	1-53
Cefepime	10	Teicoplanina	0,71-2,3
Monobactamicos		Oritavancina	
Aztreonam	5	Cloranfenicol	30-66
AMINOGLUCÓSIDOS		Rifampicina	
Gentamicina	< 1-0,9	Trimetoprim/ sulfametoxazol	24-35
Trobamicina	< 1-0,9	Daptomicina	6
Amikacina	<0,5	Linezolid (4)	34-42

Fuente: Adaptado de referencias 4, 6.

re el uso de antibióticos con actividad bactericida que aquellos con actividad bacteriostática, aunque depende del germen; por ejemplo, el comportamiento de cloranfenicol contra *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b es bactericida, aunque su comportamiento general sea de droga bacteriostática (6-8,10).

RESISTENCIA BACTERIANA ACTUAL

La resistencia bacteriana se mantiene en aumento y se caracteriza por la capacidad parcial o total de los microorganismos de no ser afectados por los antibióticos, generado principalmente por el uso indiscriminado e irracional de éstos y no sólo por la evolución propia de las bacterias para defenderse de la terapia antibiótica (6,8).

Las infecciones causadas por bacterias multirresistentes son responsables de una gran morbilidad y mortalidad. Asimismo, causan un mayor costo debido a mayor estancia hospitalaria y complicaciones (10,11). En muchos casos se requiere un enfoque multidisciplinario que incluye cuidados intensivos para el tratamiento de estas infecciones.

En Venezuela no existe un programa de vigilancia activa continua para gérmenes productores de MBA, sin embargo, se cuenta con sistemas regulares en red de hospitales, como el Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana a los Antimicrobianos (PROVENRA) que, a pesar de las limitaciones, ofrece datos importantes sobre la resistencia de gérmenes productores de MBA. En los datos de PROVENRA se pueden observar las diferencias en los patrones de resistencia según los nuevos cortes de CIM para gérmenes de origen meníngeo y/o enfermedad no invasiva por neumococo. Para 2007, este programa reportó una sus-

ceptibilidad global para neumococo de 65,31% en 103 cepas procesadas; para *H. influenzae* tipo b (Hib) se reportó una susceptibilidad a ampicilina de 83,3%. En este programa no se dispone de datos para *Neisseria meningitidis* (12).

El sistema de registro de cepas bacterianas denominado SIREVA II (Sistema de Redes de Vigilancia) de la Organización Panamericana de Salud, realizado en Venezuela por el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", ha permitido conocer más de los gérmenes importantes en MAB como son *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), Hib y *N. meningitidis* (12,13).

En SIREVA II se describe la resistencia total del neumococo a penicilina, la cual ha ido ascendiendo desde 2000 hasta 2008, con rangos actuales de 15% a 30% en 676 cepas aisladas en menores de 5 años de edad. Se observan niveles de alta resistencia (CIM > 2,0 mcg/ml) de *S. pneumoniae* en LCR, los cuales están en 5-6%. Para 2009, las cepas aisladas en LCR presentaron una susceptibilidad a penicilina de 87% (12,13).

Los serotipos más aislados en enfermedad invasiva por neumococo hasta 2008 son: 14, 5, 6B, 1, 19A, 5, 23F y 18C. Específicamente en meningitis purulenta por *S. pneumoniae* son: 14, 6B, 5, 18C, 1, 23F, 19F, 7, 19A, predominando los serotipos 14, 6B, 23F y 19A, los cuales están relacionados con altos porcentajes de resistencia. SIREVA II ha reportado un 0,5% de resistencia por *S. pneumoniae* a cefalosporinas de tercera generación hasta el año 2007, sin discriminar cepas aisladas o no en LCR. Para 2008, en cepas aisladas causantes

de meningitis se reportó sensibilidad intermedia de 3,8% (CIM ≈ 0,5-1mcg/ml). Hasta 2009 no se habían reportado cepas de neumococo aisladas en LCR con alta resistencia (2,0 mcg/mL) a cefalosporinas de tercera generación (12,13).

La resistencia del neumococo no está claramente relacionada a un incremento de la mortalidad, pero sí es una causa muy importante de falla clínica (12).

En Hib, PROVENRA y SIREVA II han descrito que para 2006 el número de cepas había disminuido en 40%, en comparación con los años 1999-2005; el porcentaje de resistencia a ampicilina fue 8,7%. Estos datos sugieren menor incidencia de MBA por este germen (12-14).

La MBA por *N. meningitidis* ha tenido una interesante evolución. Los serogrupos aislados desde 1999 hasta 2008 han variado en sus frecuencias. Se ha observado que el serogrupo B ha aumentado hasta ocupar el 40% de los casos, el serogrupo C se mantiene en 34% y, el serogrupo Y se observa 26% casos. Hay que hacer notar que en los últimos cinco años llama la atención la aparición del serogrupo Y, el predominio del serogrupo B, manteniéndose el serogrupo C en segundo lugar (12-14).

En Venezuela, desde 1994 se describen las cepas de meningococo (Instituto de Higiene Rafael Rangel) con sensibilidad disminuida a penicilina, en especial por el serogrupo B. En 1998, se estableció 20% como nivel de resistencia a penicilina (resistencia intermedia) y ha oscilado con pocas variaciones en los datos obtenidos hasta 2008 (12-14).

Recientemente se han identificado infecciones poli-microbianas y de multi-resistencia a los antibióticos, por lo cual se están desarrollando nuevos antimicrobianos. El médico debe ser consciente de esto y considerar las tendencias locales de sensibilidad a los antibióticos y de los patógenos más frecuentes al momento de indicar antibioticoterapia para MBA (9-11).

Cuadro 2 Tratamiento antimicrobiano empírico inicial en pacientes con MBA por grupo etario.

Edad	Agente etiológico	Primera elección	Alternativas
Neonato	Infección temprana: <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> hemolítico grupo B <i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina + Cefotaxima °	Ampicilina + Aminoglucósidos
	Infección tardía: Enterobacterias <i>Staphylococcus aureus</i> Estafilococos coagulasa negativo	Vancomicina + Ceftazidima	Vancomicina + Cefepima
	Gram negativos no fermentadores: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Citrobacter diversus</i> Serratia <i>Enterococos sp</i>		
1 a 3 meses	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> b & <i>Neisseria meningitidis</i>	Ampicilina + Cefotaxima ° o Ceftriaxona °	Ampicilina + Cloranfenicol
3 meses a 5 años	Gérmenes del período neonatal <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B (no vacunado) & <i>Neisseriameningitidis</i>	Cefotaxima * o Ceftriaxona*	Cefepima
Mayor de 5 años	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	Cefotaxima * o Ceftriaxona*	Cefepima

Fuente: Adaptado de referencias 13 - 18,23.

*Asociar vancomicina si se sospecha infección por *S. pneumoniae* altamente resistente a penicilina o resistente a cefalosporinas.

° No utilizar ceftriaxona en menores de 2 meses. & Baja incidencia en pacientes inmunizados.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EN MBA

En los últimos años, se han presentado modificaciones en el tratamiento de la MBA que motivan a tomar nuevas conductas. Esto puede atribuirse a las siguientes situaciones:

- El advenimiento de antibióticos con capacidad para lograr esterilización

más rápida y con menos reacciones adversas.

- El cambio en los patrones de susceptibilidad de las bacterias causantes de MBA.
- La vacunación sistemática contra Hib, lo cual ha disminuido considerablemente la incidencia de meningitis causada por este germen.
- Los cambios en la epidemiología de la infección por neumococo y por meningococo, debido al advenimiento de las vacunas conjugadas (15,16).

a.- Antibioticoterapia empírica inicial

El tratamiento empírico inicial de la MBA debe basarse en los probables agentes etiológicos, de acuerdo al grupo etario (17,18) (Cuadro 2).

Debe considerarse:

- Ausencia de inmunizaciones contra Hib o neumococo.
- Edad menor a 6 meses, asistencia a guarderías, expo-

sición al tabaco, ausencia de lactancia materna y tratamiento con betalactámicos en las 3 semanas previas al diagnóstico, ya que está asociado a infecciones por neumococo resistente a la penicilina (19-21).

- El bajo peso al nacer es factor de riesgo para meningitis por *Pseudomonas* (22,23).

b.- Antibioticoterapia específica

Una vez conocido el agente etiológico, a través del reporte de cultivo y antibiograma, deben hacerse los cambios en el tratamiento, orientados a utilizar los antibióticos más específicos, de bajo costo y con menor frecuencia de reacciones adversas (20) (Cuadro 3).

c.- La duración del tratamiento varía con el grupo etario y el agente etiológico.

El esquema terapéutico para abordar meningitis neonatales, por lo general, es no menor a 21 días. Sin embargo, en neonatos con aislamiento de *Streptococcus agalactiae* (β hemo-

Cuadro 3 Terapia antimicrobiana específica en meningitis bacteriana Aguda

GERMEN	PRIMERA ELECCIÓN	ALTERNATIVAS
<i>Streptococcus pneumoniae</i> :		
Susceptible a penicilina (CIM<0,1mcg/ml)	Penicilina G o ampicilina	Cefotaxima o ceftriaxona
Sensibilidad intermedia a penicilina (CIM=0,1-1,0 mcg/ml)	Cefotaxima o ceftriaxona	Cefepima Meropenem
Resistente a penicilina (CIM > 2,0 mcg/ml)	Cefotaxima o ceftriaxona + Vancomicina	Meropenem Fluoroquinolonas
Resistente a cefalosporinas (CIM>2,0 mcg/ml)	Cefotaxima o Ceftriaxona + Vancomicina *	Vancomicina + Rifampicina Meropenem Fluoroquinolonas
<i>Neisseria meningitidis</i> :		
Penicilina (CIM < 0,1 mcg/ml)	Penicilina G o ampicilina	Cefotaxima o Ceftriaxona Cloranfenicol
Penicilina (CIM=0,1-1 mcg/ml)	Cefotaxima o ceftriaxona	Meropenem Fluoroquinolonas Cloranfenicol
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b:		
<i>Betalactamasa negativo</i> :		
<i>Betalactamasa positivo</i> :		
<i>Streptococcus beta hemolítico grupo B</i>	Ampicilina	Cloranfenicol Cefepima
	Cefotaxima o ceftriaxona	Fluoroquinolonas
<i>Listeria monocytogenes</i>	Penicilina G o ampicilina + gentamicina	Cefotaxima o ceftriaxona Vancomicina
<i>Enterococcus spp.</i>	Ampicilina + gentamicina	Trimetoprim-sulfametoxazol Meropenem
<i>Enterobacterias:</i>	Ampicilina + aminoglucósido	Vancomicina + Aminoglucósido
<i>No productoras de BLEE</i>		
<i>Productoras de BLEE</i>		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefotaxima o ceftriaxona	Cefepima Meropenem Fluoroquinolonas
	Meropenem	Fluoroquinolonas
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Ceftazidima + aminoglucósido	Cefepima Meropenem Fluoroquinolonas
<i>Staphylococcus aureus</i>	Vancomicina*	Linezolid
(Meticilino sensible)	Oxacilina	Vancomicina + Rifampicina
(Meticilino resistente)	Vancomicina +Rifampicina	Linezolid

*Considerar asociación con rifampicina

Fuente: Adaptado de referencias 21-27.

Cuadro 4
Antibioticoterapia empírica inicial sugerida en situaciones especiales

SITUACIÓN ESPECIAL	AGENTES ETIOLÓGICOS	TRATAMIENTO
Problemas neuroquirúrgicos: Derivación ventrículo-peritoneal Mielomeningocele, seno dérmico sacro Heridas penetrantes en cráneo o neurocirugía	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Bacilos gram negativos	Vancomicina + ceftazidima, cefepime o meropenem°
Fístulas de LCR, Implantes cocleares	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cefotaxima o ceftriaxona*
Inmunodeficiencias: Déficit de inmunoglobulinas VIH/SIDA	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Haemophilus influenzae b</i>	Cefotaxima o ceftriaxona*
Déficit del complemento	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	Cefotaxima o ceftriaxona*
Drepanocitosis Asplenia funcional o anatómica	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Haemophilus influenzae b</i> <i>Salmonella sp</i>	Cefotaxima o ceftriaxona*
Neutropenia febril Transplante de órgano sólido	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Haemophilus influenzae b</i> <i>Listeria monocytogenes</i> Bacilos gram negativos	Cefepima o meropenem + Vancomicina

°En infecciones del sistema de derivación ventrículo-peritoneal debe retirarse la válvula y colocar drenaje externo.

*Asociar con vancomicina si se sospecha neumococo resistente a penicilina.

Fuente: Adaptado de referencias 22,23,25-27,31.

Cuadro 5
Dosis de antibióticos para el tratamiento de la meningitis bacteriana aguda (mg/kg/día)

FÁRMACO UTILIZADO	NEONATOS 0-7 DÍAS	8-28 DÍAS	LACTANTES Y NIÑOS MAYORES
Amikacina	15-20 cada 8h	20-30 cada 8h	20-30 cada 8h
Ampicilina	100-150 cada 12h	150-200 cada 6h	200-300 cada 6h
Cefotaxima	100 cada 12h	150-200 cada 6h	200-300 cada 6h
Cefepima	50-75 cada 12h	75-100 cada 8h	100-150 cada 8h
Ceftazidima	60 cada 12h	90 cada 8h	125-150 cada 8h
Ceftriaxona	-	-	100 cada 12-24h
Cloranfenicol	-	-	75-100 cada 6h
Ciprofloxacina	-	-	30-40 cada 8-12h
Gentamicina	5 cada 12h	7,5 cada 12h	7,5 cada 8h
Meropenem	120 cada 12h	120 cada 8h	120 cada 6-8 h
Penicilina G	100-150000 Uds cada 12h	150-200000 Uds cada 6-8 h	400-600000 Uds cada 4 horas
Rifampicina	-	10 cada 24h	10-20 cada 24h
Ticarcilina	150-225 cada 12h	225-300 cada 6-8h	300 cada 6h
Tobramicina	5 cada 12h	7,5 cada 8h	6-7,5 cada 8h
Timetoprim-sulfametoxazol	-	-	10-20 cada 6-12h
Vancomicina	20 cada 12h	30 cada 8h	40-60 cada 6h

Fuente: Adaptado de referencias 1,22,23.

lítico grupo B) y *L. monocytogenes* puede ser de 14 días. Debe realizarse punción lumbar control luego de 10 días; si es estéril, se mantiene el tratamiento por un mínimo de 2 semanas. (14,15,21,24-27).

En caso de meningitis no complicada y dependiendo del germen aislado, se recomienda lo siguiente:

S. pneumoniae: 10 a 14 días

Hib: 7 a 10 días

N. meningitidis: 5 a 7 días

L. monocytogenes: 14 a 21 días

Bacilos gram negativos: 3 semanas ó mínimo 2 semanas después de un cultivo estéril.

Hay casos particulares en los cuales se establece la duración del tratamiento, dependiendo del estado febril. Un 12-14% de los casos pueden presentar fiebre de 4 a 5 días, aunque se haya comenzado el tratamiento con antibióticos, y en un 16% se puede observar fiebre secundaria o recurrente, después de un periodo afebril (23,28).

En estos casos deben evaluarse: tratamientos inadecuados, desarrollo de infecciones nosocomiales, infecciones virales secundariamente adquiridas, complicaciones supurativas, complicaciones neuroquirúrgicas (colección subdural, con frecuencia). En estas situaciones, es necesario evaluar a cada niño en forma individualizada y realizar estudios que incluyan análisis del LCR e imagenología (23,28,29).

d.-Vía de Administración

El tratamiento de la MBA siempre debe ser endovenoso. No se recomienda la terapia secuencial parenteral-oral, excepto con el uso de rifampicina en las situaciones señaladas en los Cuadros 3 y 4 (16,21,23,28,30).

ANTIBIOTICOTERAPIA EN SITUACIONES ESPECIALES

En el cuadro No.4 se presenta la antibioticoterapia recomendada en aquellas circunstancias en las que los factores de riesgo se relacionan con una probabilidad aumentada de meningitis bacteriana por determinados agentes causales.

Duración del tratamiento

- Dosis recomendadas para el tratamiento

Por lo general, las dosis de los antibióticos para el manejo de los pacientes con MBA con factores de riesgo son superiores a las que tradicionalmente se utilizan en el tratamiento de otros procesos infecciosos (Cuadro 5).

CONCLUSIONES

a) Debe conocerse la epidemiología, así como los patrones de resistencia de la localidad y la institución hospitalaria donde actúa.

b) Individualizar en cada caso la edad, factores asociados y evolución del caso.

c) Realizar los estudios bacteriológicos necesarios para la determinación la resistencia bacteriana y hacer los cambios hospitalarios para su control.

REFERENCIAS

1. Valery FV, Veitia J, Leisse P, Herrera M, Lavado D, Santiago RJ, et al. Tratamiento Específico de la Meningitis Bacteriana. Arch Venez Puer Ped 2003;66(Supl 3):28-39.
2. Cabellos C, Fernandez V, Gudiol F. Tratamiento de las Infecciones del Sistema Nervioso Central. En: L. Drobnic (editor). Tratamiento Antimicrobiano. 3ra. edición. Ergon. Barcelona, España 2002, pp. 605-615.
3. Honda H, Warren DK. Central nervous system infections: meningitis and brain abscess. Infect Clin NA en vez de Clin North Am 2009; 23(3):609-623.
4. Chowdhury MH, Tunkel AR. Antibacterial agents in infections of the central nervous system. Infect Clin NA en vez de Clin North Am 2000; 14(2):391-408.
5. Miranda J, Tunkel AR. Strategies and new developments in the management of bacterial meningitis. Infect Clin NA en vez de Clin North Am 2009; 23(4):925-943.
6. Sinner SW, Tunkel AR. Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis. Infect Clin NA en vez de Clin North Am 2004;18(3):581-602.
7. Fitch MT, Abrahamian FM, Moran GJ, Talan DA. Emergency department management of meningitis and encephalitis. Infect Clin NA en vez de Clin North Am 2008; 22(1):33-52.
8. Mace SE. Acute bacterial meningitis. Emerg Med Clin NA en vez de Clin North Am 2008;26(2):281-317.
9. Harrison LH. Epidemiological profile of meningococcal disease in the United States. Clin Infect Dis 2010;50 Suppl 2:S37-S44.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. Washington. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/225811-overview>
11. Lynch JP, Zhanel GG. Streptococcus pneumoniae: does antimicrobial resistance matter? Semin Respir Crit Care Med 2009; 30(2):210-238.
12. Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana a los Antimicrobianos. [sitio en internet]. Disponible en: <http://provenra.org/whonetvenezuela/reportes.asp> [Consultado: 7 de octubre de 2010].
13. Reunión regional de SIREVA II. 2009. [sitio en internet]. Disponible en: http://new.paho.org/bra/index2php?option=com_docman&task=doc_view&gid=440&Itemid=614 [Consultado: 22 de julio de 2010].
14. Spadola E, Fernández S, Payares DJ, Tarazona BD, Gabastou JM, Waard JH, et al. Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel 2009; 40(2):36-43.
15. Sáez-Llorens X, McCracken G Jr. Bacterial meningitis in children. Lancet 2003; 361: 2139-2148.
16. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. Lancet Infect Dis 2010;10(1):32-42.
17. Peltola H, Roine I. Improving the outcomes in children with bacterial meningitis. Curr Opin Infect Dis 2009;22(3):250-255.
18. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 2010 ;23(3):467-492.
19. Chávez-Bueno S, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. Pediatr Clin NA en vez de Clin North Am 2005; 52(3):795-810.
20. Raymund R, Michael R K. Meningitis. Updated: Jun 9, 2010. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/232915>. [Consultado: 03-09-2010]

21. Buckingham SC, McCullers JA, Luján-Zilbermann J, Knapp KM, Orman KL, English BK. Pneumococcal meningitis in children: relationship of antibiotic resistance to clinical characteristics and outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(9):837-843.
22. Estripeaut D, Sáez-Llorens X. Perinatal bacterial diseases. In: R.D. Feigin, J.D.Cherry, G.J. Demmler-Harrison, S.L. Kaplan. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 6th ed. Saunders. Philadelphia 2009; pp. 979-981
23. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(9):1267-1284.
24. Valery F, López MG, Siciliano L, Martín A, Castillo O. *Manual de Antibióticos en Pediatría*. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Editorial Médica Panamericana. Caracas 2007, pp. 56-57.
25. American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* Infections. In: L.K. Pickering (editor). *Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL 2009, pp.314-321
26. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: L.K. Pickering (editor). *Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL 2009, pp. 524-535
27. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: L.K. Pickering (editor). *Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL 2009, pp. 455-463
28. Bortolussi R, Mailman T. Listeriosis. In: R.D. Feigin, J.D.Cherry, G.J. Demmler-Harrison, S.L. Kaplan. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 6th ed. Saunders. Philadelphia 2009; pp.1420-1422
29. Neurologic Syndrome. Purulent Meningitis. In: R. Fisher, T.H. Boyce (editors). *Moffet's Pediatric Infectious Diseases. A Problem-Oriented Approach*. 4th ed. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia 2005, pp. 243-264.
30. Tan TQ. Antibiotic resistant infections due to *Streptococcus pneumoniae*: impact on therapeutic options and clinical outcome. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16 (3):271-277.
31. Tunkel AR, Sheld WM. Treatment of Bacterial Meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4(1):7-16.

TRATAMIENTO COADYUVANTE. COMPLICACIONES AGUDAS

Carmen Rosario (1), Huniades Urbina-Medina (2)

RESUMEN

En el tratamiento de la meningitis, la administración de potentes antibióticos produce la lisis bacteriana y la liberación de sus componentes, lo cual estimula la cascada inflamatoria. Este hecho explica el deterioro neurológico que se evidencia en ocasiones después de iniciados los antimicrobianos

La letalidad de la meningitis bacteriana en niños se encuentra entre un 4 y 10%, y el pronóstico varía dependiendo de múltiples factores: edad, presencia de comorbilidad, patógeno responsable y grado de severidad y compromiso al momento de la admisión. Se ha propuesto que la administración de un tratamiento coadyuvante temprano (uso de esteroides y/o glicerol) que disminuya la respuesta inflamatoria, pueda evitar estas complicaciones y mejorar el pronóstico.

Las complicaciones agudas son frecuentes y todas deben manejarse en forma precoz, desde el ingreso en la sala de emergencia con la terapia usual, siguiendo los lineamientos establecidos en los protocolos de reanimación, los cuales han demostrado mejorar la supervivencia de estos pacientes. La meta primordial del tratamiento es evitar o disminuir el daño secundario causado por eventuales problemas hemodinámicos, hipóxicos, hidroelectrolíticos, convulsiones, entre otros.

Se contemplan las medidas de prevención o tratamiento, las cuales en muchos casos requieren de la monitorización permanente del paciente.

Palabras clave: Meningitis bacteriana, tratamiento coadyuvante, prevención, daño secundario.

SUMMARY

During the treatment of meningitis, the administration of potent antibiotics produces bacterial lyses and the release of its components, which stimulate the inflammatory cascade. This explains the neurological deterioration that occurs occasionally after antibiotic therapy is initiated.

The lethality of bacterial meningitis in children is 4 to 10% and its prognosis varies by multiple factors: age, co morbidity, responsible pathogen and severity and clinical compromise at the time of admission. It has been suggested that the administration of early adjuvant treatment (steroids and/or glycerol) reduces the inflammatory response, may prevent complications and improve the outcome.

Acute complications are frequent and must be treated early after admission in the emergency room with standard therapy, following the guidelines set out in CPR protocols, which have been shown to improve survival in these patients. The primary goal of treatment is to prevent or reduce the secondary damage caused by hemodynamic, hypoxic, electrolyte disorders and seizures, among others.

Preventive and therapeutic strategies are reviewed, which in many cases will require constant monitoring of the patient.

Key words: Bacterial meningitis, adjuvant treatment, prevention, secondary damage.

La administración de potentes antibióticos que rompen la pared bacteriana, como los betalactámicos, produce la lisis de la bacteria y la liberación de sus componentes, que estimulan la cascada inflamatoria, este hecho explica el deterioro neurológico que en ocasiones se observa después de iniciado el tratamiento antibiótico. Un tratamiento coadyuvante temprano que disminuya la respuesta inflamatoria puede evitar estas complicaciones y mejorar el pronóstico. El tratamiento inespecífico o coadyuvante de esta entidad está determinado por la edad del paciente y por la gravedad del proceso al momento del diagnóstico. La meta primordial en estas circunstancias es disminuir o evitar el daño secundario causado por eventuales problemas hemodinámicos, hipóxicos, trastornos hidroelectrolíticos, convulsiones, entre otros (1).

Tratamiento esteroideo:

En los estudios de la terapia con corticosteroides, en animales con meningitis neumocócica experimental, se demostró un descenso del edema cerebral, disminución de la presión y de los niveles de lactato del Líquido Cefalorraquídeo (LCR). La dexametasona tiene varios efectos antiinflamatorios incluyendo, la estabilización de la barrera hematoencefálica con la inhibición de la síntesis de los mediadores, entre los que se encuentran la Interleukina 1 (IL-1) y el Factor de Necrosis Tumoral (FNT) (2).

El tratamiento coadyuvante con dexametasona ha demostrado estar asociado con menor mortalidad, menor frecuencia de pérdida severa de la audición y de secuelas neurológicas a largo plazo. Los corticosteroides en niños han reportado reducir la pérdida severa de la audición y en adultos proporcionan una protección significativa contra la muerte y las secuelas neurológicas a largo plazo. Se considera que en países de altos recursos es útil la terapia coadyuvante en niños, pero en naciones de bajos recursos no se observan efectos beneficiosos (3).

Se recomienda el inicio del tratamiento con dexametasona precozmente en adultos y niños, en infusión de 15 a 20

- (1) Pediatra-Intensivista. Centro Médico Privado Edelmira de Araujo. Valera, estado Trujillo.
- (2) PhD. Pediatra Intensivista. Hospital de Niños "Dr. J.M. de los Ríos"; Caracas, Venezuela

Autor corresponsal:

Dr. Huniades Urbina.

Servicio de Terapia Intensiva. Hospital de Niños J.M.de los Ríos.

Avenida Vollmer. Caracas

correo electrónico:urbinamedina@gmail.com / Teléfono: 0414-2340316

minutos antes de la administración de los antibióticos, porque el fármaco inhibe la liberación de citoquinas inflamatorias por las microglías, sólo antes de que estas células sean activadas por las endotoxinas liberadas por la lisis bacteriana (2).

Hasta ahora, no existe una terapia coadyuvante ideal para la meningitis bacteriana; la evidencia disponible soporta el uso de dexametasona, antes o junto con la primera dosis de antibiótico, en niños y adultos con meningitis por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. No se recomienda en meningitis por meningococo, por bacilos Gram negativos ni en las meningitis bacterianas en neonatos (4,5). Se sugiere el uso de dexametasona en lactantes y mayores de 6 semanas con meningitis neumocócica, luego de hacer el respectivo balance entre los beneficios potenciales y los posibles riesgos (6).

El amplio uso de este corticoide en niños con meningitis bacteriana requiere una cuidadosa monitorización de las respuestas clínicas (curva febril, resolución de síntomas y signos) y bacteriológica al tratamiento antimicrobiano, particularmente en los pacientes con meningitis causada por neumococos resistentes a la cefalosporinas de tercera generación, en quienes la muerte bacteriológica depende de la vancomicina. La monitorización de la respuesta clínica puede complicarse debido al uso de dexametasona, ya que puede causar fiebre secundaria (recurrencia de la fiebre después de las primeras 24 horas sin fiebre), observada en 52% vs 24% en los no tratados con el esteroide ($p=0.0009$) (7).

Por otra parte, debido a la actividad antiinflamatoria de la dexametasona, su administración concomitante con vancomicina puede reducir la absorción de ésta en el LCR y, por tanto, causar fallas en el tratamiento. A pesar de lo anterior, los niños con meningitis neumocócica resistente a cefalosporinas deberían ser tratados con dexametasona, vancomicina y ceftriaxone (7).

En animales de experimentación se ha descrito lesión neurológica, incluyendo apoptosis hipocampal. Por todo lo planteado, es necesario realizar estudios de seguimiento a largo plazo con dexametasona, para determinar el pronóstico cognitivo y neuro-psicológico de los pacientes con meningitis bacteriana que reciben terapia coadyuvante (7).

La dosis de dexametasona recomendada por Vía Intravenosa (VIV) es de 0,15 mg/kg/dosis cada 6 horas por 2 días o 0,4 mg/kg/dosis cada 12 horas por 2 días antes o con la primera dosis de antibiótico (8,9).

Glicerol

La terapia coadyuvante con glicerol oral ha demostrado ser efectiva en la reducción de secuelas neurológicas severas en pacientes con meningitis bacteriana (10). El glicerol incrementa la osmolalidad plasmática, por lo cual disminuye la presión intracraneana elevada y probablemente realza el flujo sanguíneo cerebral y la oxigenación (11). El incremento de la osmolalidad es bajo, pero muy constante en las pri-

meras 6 horas, tiempo crítico en el cual el tratamiento antibiótico debe instituirse. Se ha observado que los efectos del glicerol se mantienen al menos 24 horas, administrado en dosis de 1,5 g/kg cada 6 horas por 48 horas (glicerol al 85%, 0,85 g de glicerol en 1 ml de solución) para una dosis diaria de 6 g/kg/día, administrada vía oral (a menudo a través de sonda nasogástrica), dividida en 4 dosis, hasta un máximo de 25 ml por dosis. En comparación con placebo, el glicerol reduce la frecuencia de las secuelas neurológicas severas de las meningitis en la infancia (8). En vista de que glicerol es un agente hiperosmolar, seguro, de amplia disponibilidad, bajo costo y de administración por vía oral, su uso es promisorio como tratamiento adyuvante en niños con meningitis bacteriana, en especial, en lugares con recursos limitados (8).

Tratamiento de las complicaciones de la meningitis

La letalidad de la meningitis bacteriana en niños está entre 4 y 10%. El pronóstico varía dependiendo de múltiples factores: edad, presencia de comorbilidad, patógeno responsable y grado de severidad a la presentación clínica o neurológica a la admisión (12). Las complicaciones agudas son frecuentes y todas deben manejarse con la terapia usual (2).

La situación ideal del monitoreo en la emergencia incluye el control de funciones vitales, en las siguientes áreas (13):

- Cardiovascular: vigilancia del sistema cardiovascular a través del electrocardiograma, la medición de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, pudiera ser necesaria la medición de la presión venosa central para adecuada evaluación del volumen intravascular y determinar las alteraciones clínicas de la perfusión tisular distal.
- Temperatura corporal central y distal
- Alteraciones en la coloración de la piel
- Respiratoria: medición de la saturación transcutánea de O_2 ($StcO_2$) y capniografía para evaluar oxigenación-ventilación, frecuencia y patrón respiratorio.
- Neurológica: escala de Glasgow, examen neurológico general (signos de focalización, perímetro cefálico, entre otros).
- Diuresis con colocación de sonda de Foley. Cuando no sea posible medir el gasto urinario o exista compromiso sistémico, balance hídrico.

Dado que se está frente a una entidad infecciosa susceptible de descompensación, se sugiere el manejo general, siguiendo los lineamientos establecidos para la atención y tratamiento precoz del paciente con sepsis, por lo tanto se recomienda la resucitación inicial protocolizada para tales pacientes (14).

Cuidados iniciales del paciente en la emergencia

Oxigenación-ventilación: asegurar vía aérea, mantener normocapnia y $StcO_2$ sobre 94%, utilizando suplementación

de O² en caso de hipoxemia, alteración de la perfusión tisular, alteración del estado de conciencia. La apnea o la falla respiratoria pueden ocurrir, especialmente en lactantes (2).

Manejo de los líquidos: mantener la euvolemia para reducir los resultados neurológicos adversos por bajo volumen en la hidratación (12).

Se debe evitar la hipotensión. En los niños, los valores relacionados con la edad deben ser utilizados para definir normo o hipotensión. Esta última se refiere al percentil 5 de la presión arterial para su edad o presión arterial sistólica menor a 2 desviaciones estándar para la edad, y la normotensión se refiere al percentil 50 de la presión arterial para su edad (15).

Se ha reportado que cerca de 15% de los pacientes pediátricos con meningitis por neumococo presentaron shock. El shock o Coagulación Intravascular Diseminada (CID) está asociado frecuentemente con meningitis por meningococo (2). La reanimación circulatoria es esencial, se ha demostrado que mejora la supervivencia de los pacientes en el departamento de emergencia (16).

El protocolo de reanimación debe iniciarse tan pronto se identifique el estado de hipoperfusión y los objetivos iniciales de la misma, la recuperación de los valores normales de las constantes vitales en un periodo máximo de 6 horas, siendo los puntos finales en la terapéutica la normalización de la frecuencia cardíaca, llenado capilar menor de 2 segundos, pulsos normales sin diferencias entre los pulsos centrales y periféricos, extremidades tibias, gasto urinario mayor de 1 ml/kg/hora y estado mental normal (15).

Se recomienda que la reanimación inicial se realice con la infusión de cristaloides en bolos de 20 ml/kg en 5 a 10 minutos, titulado por el monitoreo clínico del gasto cardíaco, incluyendo la frecuencia cardíaca, gasto urinario, llenado capilar y nivel de conciencia. Se ha aceptado que la reanimación hídrica agresiva con cristaloides o coloides es de fundamental importancia en la sobrevivencia del shock séptico en niños (17). No hay diferencia en la mortalidad entre la administración de coloides o cristaloides.

Los niños pueden prevenir la caída de la presión arterial con vasoconstricción y aumento de la frecuencia cardíaca. Por lo tanto, la presión sanguínea por sí misma no es un confiable punto final en la evaluación de la adecuada reanimación. Sin embargo, una vez que ha ocurrido la hipotensión, el colapso vascular puede desencadenarse en forma rápida. Típicamente, existe un gran déficit de líquidos y se puede requerir un volumen hídrico entre 40 a 60 ml/kg o mayor, no obstante la administración de éstos debería ser reducida en forma sustancial cuando están presentes los signos clínicos de repleción de líquidos sin mejoría hemodinámica, punto en el que sería necesario el uso de vasopresores/inotrópicos (14).

Los vasopresores/inotrópicos deberían ser utilizados en pacientes con shock refractario a líquidos y deben ser utilizados de acuerdo al estado clínico del niño. Se sugiere dopamina como la primera elección del soporte para pacientes

pediátricos con hipotensión refractaria a la reanimación hídrica, en dosis de 10 a 20 mcg/kg/min, titulada según la respuesta clínica. El shock refractario a dopamina puede revertir con epinefrina o norepinefrina; en caso de que ocurra incremento de la resistencia vascular sistémica, se debe administrar dobutamina de inicio y mantener al paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (14).

Profilaxis úlceras de estrés

Se ha descrito que la hemorragia gastrointestinal ocurre con una frecuencia de 1% a 2% en los pacientes con meningitis, sin embargo, no se ha reportado una diferencia significativa en los grupos con dexametasona y en los que no (2). Usualmente se utilizan bloqueadores H₂ o de inhibidores de bomba de protones a dosis habituales (14).

Control de la glicemia

En general los niños, especialmente los lactantes, están en mayor riesgo de desarrollar hipoglicemia cuando dependen de los líquidos intravenosos, esto hace necesario una infusión de glucosa de 4 a 6 mg/kg/min con el mantenimiento de mezclas de glucosa con soluciones de cloruro de sodio.

El control de glicemia es fundamental en el manejo del enfermo. Existen evidencias de que los pacientes críticamente enfermos presentan alteraciones de la glicemia, y que la hiperglicemia, la hipoglicemia y la variabilidad de la glucosa son factores predictores independientes de la mortalidad en los pacientes pediátricos en condición crítica (18).

En los niños, por el nivel actual de conocimiento, es razonable pensar que hasta que se desarrollen algoritmos de tratamientos y métodos de monitorización de la glicemia claramente superior a los actuales, los niveles de glicemia deben mantenerse entre 150 mg/dl como límite superior y de 120 mg/dl en el inferior (19,20).

Para lograr esta meta terapéutica se recomienda la infusión de insulina bajo protocolo establecido por el centro, evitando cambios extremos en los niveles de glicemia, para lo cual deben ser conducidos con monitoreo frecuente de la misma. La experiencia del equipo de enfermería en el control de la glicemia es crucial (14,21,22).

Control de electrolitos

Las alteraciones de los electrolitos séricos se asocian con algunas complicaciones neurológicas, especialmente el sodio. Estas alteraciones deben ser corregidas apropiadamente, requiriendo de la monitorización seriada de los mismos (12).

Control de la temperatura corporal

La fiebre es un predictor independiente de disminución de la recuperación en la lesión cerebral aguda. La fiebre incrementa la tasa metabólica en 10% a 13% por cada grado centígrado e induce dilatación de los vasos cerebrales, puede por este mecanismo ocasionar un incremento del

Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC) y de la Presión Intracraneana (PIC), así que es un factor de riesgo para aumento de la PIC. Disminuir el umbral para el tratamiento de la fiebre a 37,5 ó 38 °C desciende la PIC. La fiebre debe ser controlada con medidas antipiréticas farmacológicas y mantas antitérmicas (13,23).

Transfusiones de derivados sanguíneos

Las estrategias de transfusión restringida han demostrado ser la mejor opción en sepsis grave y choque séptico, por lo tanto deberían indicarse de acuerdo a criterios fisiológicos y no por el valor absoluto de la hemoglobina. La política de transfusión liberal se asocia con mayor morbi-mortalidad (14). Una posible excepción a la práctica conservadora de transfusión de glóbulos rojos es la fase temprana de isquemia tisular focal o global, como la que se aprecia en los pacientes con sepsis severa o shock séptico (24).

Complicaciones neurológicas

- Convulsiones: éstas ocurren en cerca de un tercio de los pacientes con meningitis bacteriana. Las convulsiones que persisten (mas allá de los 4 días) o de comienzo tardío tienden a estar asociadas con secuelas neurológicas. Las convulsiones focales llevan a peor pronóstico en relación a las convulsiones generalizadas y deberían elevar la sospecha de complicaciones tales como empiema subdural, absceso cerebral, o incremento de la PIC (2).

El Status Epiléptico Convulsivo (SEC), por definición, se refiere a convulsiones prolongadas, más allá de los 30 minutos. Una definición operacional de SEC es la presencia de convulsiones continuas por 5 minutos o más, o la presencia de 2 o más convulsiones con recuperación incompleta de la conciencia entre cada una de ellas (25).

Algunos cuestionan si es razonable esperar 5 minutos para decidir tratar como SEC, especialmente en los pacientes críticamente enfermos, en quienes, aun estos minutos de ictus pueden potenciar el incremento de la lesión cerebral. Las convulsiones ocasionadas por infecciones en el Sistema Nervioso Central (SNC) constituyen una de las circunstancias especiales, que requiere tratamiento una vez presentes, pues es una de las condiciones preexistentes que pueden haber lesionado los mecanismos cerebrales compensatorios, en el momento de instalado el SEC (25). La mayoría de los casos de SEC agudos ocurre como consecuencia de un desbalance metabólico agudo, debido a alteraciones electrolíticas, hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia. El 12,8% de los SEC se debe a infecciones del SNC (meningitis y encefalitis) (25).

El manejo inicial de las convulsiones o SEC inicia con el ABC del manejo de la vía aérea, respiración,

circulación. Las convulsiones se controlan mejor cuando el tratamiento es temprano. Se ha propuesto que el manejo inicial de las convulsiones comience con lorazepam (LZP), 0,1 mg/kg, en lugar de diazepam (DZP) rectal, debido a que LZP brinda rápido inicio de acción y mayor duración de ésta, seguido de fosfenitoina, fenobarbital y midazolam (MDZ). Cuadro 1 (25).

Si se requieren más de dos dosis de DZP, aumenta la frecuencia de depresión respiratoria; el tratamiento pre-hospitalario controla sólo el 25% de los casos de convulsiones y el 75% de los niños recibe dosis inadecuadas de DZP rectal, tanto fuera como dentro del hospital. El DZP rectal ha sido el principal tratamiento para convulsiones en el ámbito pre-hospitalario. Se ha demostrado la superioridad de MDZ bucal en comparación con DZP rectal, en dosis de 2,5 a 10 mg (0,5 mg/kg) (26,27).

Cuadro 1

Drogas antiepilépticas, tratamiento para convulsiones /SEC:
Adaptado del Hospital de Niños de Texas.

CONVULSIÓN	SEGUIMIENTO	MEDICAMENTO	DOSIS
MANEJO INICIAL		LZP	0,1 mg/kg Sonda nasogástrica
SEGUNDA LÍNEA (Si la convulsión continúa por otros 5 minutos)	Si NO se administraron benzodiazepinas extrahospitalarias	LZP	0,1 mg/kg VIV
TERCERA LÍNEA	Si se administraron benzodiazepinas extrahospitalarias	Fosfenitoina (*)	25 mg/kg VIV
	Si la convulsión continúa por 10 minutos luego de la fosfenitoina	Fenobarbital	20 mg/kg VIV
CUARTA LÍNEA	Si la convulsión continúa por 10 minutos luego del fenobarbital	MDZ	0,2 mg/kg VIV. Iniciar infusión a 0,1 mg/kg/h
	Si la convulsión continúa	MDZ	Incrementar la infusión a 0.2 mg/kg/h, VIV o repetir la dosis
	Si la convulsión continúa	Pentobarbital	5 mg/kg en bolo VIV, seguido de infusión 1 mg/kg/h VIV

*En Venezuela no se dispone de fosfenitoina y se utiliza fenitoina, la dosis máxima utilizada es de 20mg/kg, debido a que dosis superiores se relacionan con mayores efectos colaterales

Fuente: Riviello JJ Jr, 2009. (25).

Si la convulsión no cede con tratamiento, se debe considerar el ingreso a UCI. Un protocolo en estatus convulsivo refractario sugiere que la secuencia debe ser LZP, seguido por fosfenitoina, levetiracetam o valproato y, por último, MDZ (28).

Síndrome de hipertensión intracraneana

Los componentes bacterianos en el LCR disparan la cascada inflamatoria en el huésped. La cascada inflamatoria lleva a anomalías en el Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC). Las fuerzas que llevan a edema cerebral incluyen edema cerebral vasogénico por un incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, edema citotóxico, causado por edema celular secundario a la presencia de sustancias tóxicas liberadas por la bacteria y los neutrófilos, y ocasionalmente, por la obstrucción al flujo del LCR en las vellosidades aracnoideas. En las meningitis en estadio temprano, el FSC está aumentado, pero más tarde disminuye, lo cual puede causar daño neurológico adicional. La inflamación vascular local o la trombosis pueden causar hipoperfusión cerebral focal. La autorregulación del FSC puede estar alterada. La herniación del cerebro y la muerte pueden resultar del incremento de la Presión Intra-Craneal (PIC) (2).

Tratamiento inicial de la hipertensión intracraneana

La mayoría de los datos de PIC y su tratamiento son aportados por estudios realizados en pacientes con lesión cerebral por trauma. Un estudio sugiere que el tratamiento de la hipertensión intracraneana a través de la medición de la PIC en niños mejora los resultados de los casos severos de meningitis bacteriana. El monitoreo de la PIC pudiera ser útil en optimizar la perfusión y mejorar las alteraciones neurológicas severas, las cuales están asociadas a signos clínicos de meningitis e incremento de la PIC (29).

Medidas generales para minimizar la PIC

La prevención o tratamiento de los factores que pueden agravar o precipitar el aumento de la PIC, son la piedra angular de los cuidados neurológicos. (13)

Los factores que pueden agravar la PIC incluyen: la obstrucción al flujo (posición de la cabeza, agitación), problemas respiratorios (obstrucción de la vía aérea, hipoxemia, hipercapnia), fiebre, trastornos de la presión arterial, hiponatremia, anemia y convulsiones. La elevación de la cabeza del plano de la cama y su mantenimiento en posición neutral son estándares en el cuidado neurológico. La reducción en la PIC proporcionada por la elevación de la cabeza entre 15° y 30° es probablemente ventajosa y segura en la mayoría de los pacientes. (13)

La falla respiratoria con hipoxemia e hipercapnia pueden incrementar la PIC dramáticamente, esto puede ser originado por infección respiratoria concomitante o secundario a la disfunción neurológica; en este caso se debe indicar ingreso a UCI. (13)

- Sedación y analgesia: la agitación y el dolor pueden incrementar significativamente la presión sanguínea y la PIC. Las adecuadas sedación y analgesia son importantes tratamientos adyuvantes. En la emergencia se utiliza con mayor frecuencia la administración inicial de AINES para analgesia, y para sedación las combinaciones con opioides según sea el caso, teniendo en cuenta que alteran el estado de conciencia y pueden ocasionar depresión respiratoria. No hay regímenes sedantes con claras ventajas en esta población, en general las benzodiazepinas causan una acoplada reducción de la tasa metabólica cerebral de oxígeno (TMCO²) y el FSC, sin efecto en la PIC, mientras que los narcóticos no tienen efectos en la TMCO² y FSC, pero han reportado incremento en la PIC en algunos pacientes (13).

Terapia osmótica

La administración intravenosa en bolo de manitol disminuye la PIC en un periodo comprendido entre 1 y 5 minutos, con un efecto pico a los 20 a 60 minutos. El efecto del manitol en la PIC tiene una duración de 1,5 a 6 horas, dependiendo de la condición clínica. El manitol usualmente se administra en bolos de 0,25 g/kg a 1 g/kg de peso corporal; cuando la reducción urgente de la PIC es necesaria, debe administrarse una dosis inicial de 1g/kg de peso, dos trabajos prospectivos han sugerido que dosis de 1,4 g/kg han dado resultados más significativos en pacientes con condiciones extremadamente críticas (herniación por edema cerebral difuso y hematoma subdural). Debe evitarse la hipotensión arterial durante la administración de manitol.

Al administrar la solución salina hipertónica, en concentraciones en un rango desde 3% a 23,4% también se crea un gradiente osmótico que drena agua desde el espacio intersticial del parénquima cerebral hacia el compartimiento intravascular en la presencia de una barrera hematoencefálica intacta, reduciendo el volumen intracraneal y la PIC (13). En algunos estudios, la solución salina hipertónica ha sido más efectiva que el manitol en reducir la PIC. La solución salina hipertónica tiene una clara ventaja sobre el manitol en pacientes hipovolémicos e hipotensos.

La solución salina hipertónica ha sido mejor estudiada en niños y en ellos es considerada con similar efectividad al manitol (23). Tiene una variedad de concentraciones, las de 2%, 3% y 7,5% contienen iguales cantidades de cloruro y acetato de sodio, para evitar la acidosis hiperclorémica. La administración intravenosa continua se realiza a través de un catéter venoso central para alcanzar la resolución y ligera hipervolemia a dosis de 1-2 ml/kg/h. Se recomienda la infusión de solución hipertónica al 3% a una dosis de 0,5 a 1 ml/kg/h, se considera que el sodio y la osmolaridad sérica límites son 160 mEq/l y 360 mOsm, respectivamente. En raras ocasiones puede ocurrir rebote durante la retirada de la osmoterapia hipertónica, así que la solución debe disminuirse en forma progresiva, vigilando las concentraciones de sodio hasta su normalización. En la terapia debe

mantenerse normovolemia guiada por la medición de la presión venosa central. (13)

El manitol está contraindicado en pacientes hipovolémicos debido a su efecto diurético, mientras que la solución salina hipertónica aumenta el volumen intravascular e incrementa la presión sanguínea, en adición al descenso de la PIC. Los efectos adversos de la administración de la solución salina hipertónica incluyen anomalías hematológicas y electrolíticas (tales como, sangrado secundario a disminución de la agregación plaquetaria y a prolongación de los tiempos de coagulación), hipokalemia y acidosis hiperclorémica. Se debe excluir la presencia de hiponatremia antes de la administración de la solución salina hipertónica, para reducir el riesgo de mielolisis pontina central. (13)

Hiponatremia

Existen 3 entidades que cursan con hiponatremia y se asocian a lesión cerebral.

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIHAD)

La hiponatremia refleja la inhabilidad del cuerpo para manejarse con las cargas de agua, cuando el exceso de líquidos está presente, el exceso relativo de agua puede llevar a edema celular. Cuando esto ocurre en forma aguda, desencadena compromiso neurológico y actividad convulsiva (30).

El edema cerebral debido a hiponatremia es menos tolerado en niños que en adultos y los datos clínicos y experimentales han demostrado una morbilidad considerable por hiponatremia en la población pediátrica (31). La mayoría de los casos de hiponatremia relacionada con lesión neurológica se deben a SSIHAD, sin embargo, existen otras causas como el Síndrome de Secreción Apropriadada de Hormona Antidiurética (SSAHAD) y el Síndrome Cerebral Perdedor de Sal (SCPS) (31).

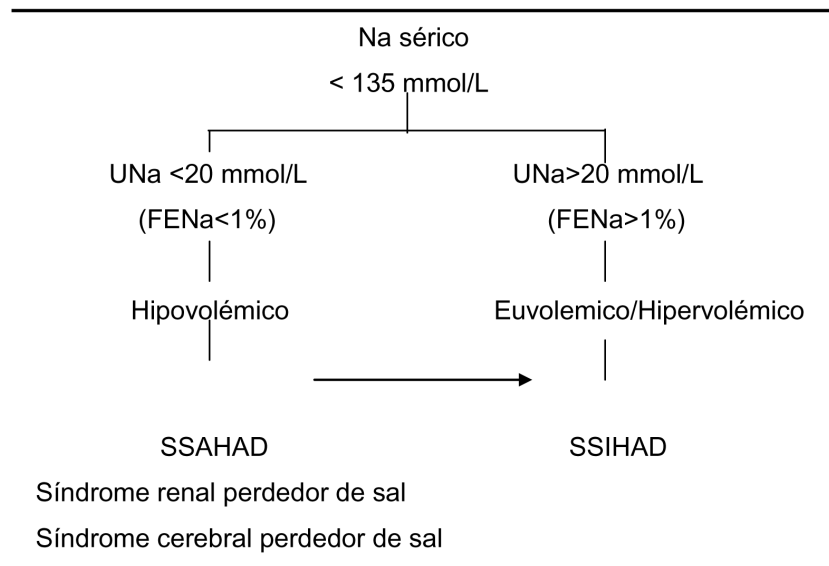
Se pueden confundir los casos de SSAHAD con SSIHAD cuando la hipovolemia ha pasado desapercibida. De hecho, se han reportado casos de SSAHAD etiquetados como SSIHAD. Se ha asumido por largo tiempo, que la hiponatremia asociada con meningitis en niños se debe a SSIHAD, sin embargo, no se trata de éste, si el balance de sodio es negativo y se observa hipovolemia. La literatura médica es rica en casos de SSIHAD sin la evaluación apropiada del estado del volumen para sustentar el diagnóstico. No hay SSIHAD en meningitis si el paciente está hipovolémico y el balance de sodio es negativo (31).

Los criterios para el diagnóstico de SSIHAD comprenden el descenso de la osmolalidad efectiva del líquido extracelular (osmolalidad plasmática menor de 275 mOsm/kg H₂O), concentración urinaria inapropiada (mayor de 100 mOsm/kg H₂O con función renal normal), euvolemia o discreta hiper-

volemia clínica, excreción elevada de sodio urinario en una ingesta de sal y agua normal (32). La secreción de Hormona Antidiurética (HAD) es inapropiada cuando el paciente está euvolémico e hipervolémico. Los disparadores de SSIHAD son injuria neurológica, stress, dolor y algunos medicamentos (31). En caso de dudas diagnósticas entre SSIHAD y SSAHAD, la respuesta a la infusión de solución salina puede ayudar a hacer el diagnóstico diferencial de estas condiciones. (Figura 1)

Figura 1

Flujograma de evaluación en pacientes con hiponatremia



En circunstancias de función renal normal, la evaluación de UNa y la UOsm reflejan el volumen de LEC y pueden usarse para distinguir entre SSAHAD Y SSIHAD (31).

Cuando la causa de hiponatremia no está clara, la respuesta a la infusión de una solución isotónica de cloruro de sodio al 0,9% (0,5-1 L/m² en 12-24 horas) puede distinguir entre SSAHAD y SSIHAD. La restauración del volumen del LEC a la normalidad en el SSAHAD lleva a la reducción de la HAD, eliminación del exceso de agua administrada y normalización de los niveles de sodio sérico (31).

Cuando se administra solución de cloruro de sodio al 0,9% a pacientes con SSIHAD con secreción de HAD fija y valores de UOsm elevada, el agua será generada y retenida, causando mayor caída del sodio sérico (31). Cuando ocurre la SSIHAD, la restricción de agua es la terapia indicada como abordaje primario. La terapia médica incluye el uso de demeclociclina y antagonistas de la vasopresina (31). En pacientes pediátricos, el SSIHAD es de corta duración y se maneja habitual y únicamente con restricción de líquidos.

Síndrome Cerebral Perdedor de Sal (SCPS)

Existen recientes reportes que sugieren que el SCPS es el responsable de la hiponatremia de algunos pacientes con le-

sión cerebral. El diagnóstico del mismo lleva implícito el aumento del nivel de los factores natriuréticos, como consecuencia de una lesión neurológica. Los efectos serían pérdida de sal discreta y de corta duración, contracción del volumen vascular y la secreción de la HAD. El SCPS es una causa muy poco común de hiponatremia. A menudo es difícil relacionar la pérdida renal de sal con el insulto al sistema nervioso central.

La literatura se encuentra llena de reportes de SCPS que resultaron SSIHAD. El punto crítico para establecer el diagnóstico de SCPS es la demostración de que los individuos están hipovolémicos (31).

La presencia de cambios ortostáticos en la presión sanguínea y pulso, las membranas mucosas secas, el aplastamiento de las venas del cuello, el balance negativo de líquidos y la pérdida de peso soportan un diagnóstico de SCPS. El laboratorio sugiere hemoconcentración (32).

En contraste con el SSIHAD, el tratamiento de la hiponatremia en el SCPS comprende reemplazo de volumen y el mantenimiento de un balance positivo de sodio. El volumen intravascular se recupera con solución salina intravenosa, y una vez que los pacientes son capaces de tomar medicación por vía oral, se deben administrar tabletas de cloruro de sodio (32).

Indicaciones de ingreso a UCI

Compromiso neurológico: alteración del estado de conciencia progresivo y coma

Necesidad de ventilación mecánica

Tratamiento de convulsiones y monitorización electroencefalográfica continua

Incremento y monitoreo de la PIC

Sepsis

Shock

Arritmias cardiacas

¿Qué se hace en la UCI?

Se mantiene monitorización estrecha de las constantes vitales y se continúan los cuidados iniciados en la emergencia, asociando drogas que requieren vigilancia estricta, sedación profunda, coma barbitúrico de ser necesario, monitoreo de la PIC, en general se realiza el tratamiento de todas las complicaciones que se pueden presentar en el paciente neuro-crítico.

REFERENCIAS

1. Urbina H, González A, Díaz C, Ciccone F, Lorenzo R. Meningitis bacteriana: terapia coadyuvante. Arch Venez Puer Ped 2003;66:40-45
2. Mace SE. Acute bacterial meningitis. Emerg Med Clin North Am. 2008;26(2):281-317
3. Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 8;9:CD004405.
4. Chaudhuri A. Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. Lancet Neurol. 2004;3(1):54-62.
5. Grandgirard D, Leib SL. Strategies to prevent neuronal damage in paediatric bacterial meningitis. Curr Opin Pediatr. 2006;18(2):112-118.
6. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, ed. Red book: 2009 report of the Committee on Infectious Diseases 28th ed. Elk Grove Village, IL American Academy of Pediatrics. 2009:524-535.
7. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. Lancet Infect Dis. 2010;10(1):32-42.
8. Peltola H, Roine I. Improving the outcomes in children with bacterial meningitis. Curr Opin Infect Dis. 2009;22(3):250-255.
9. Fitch MT, Abrahamian FM, Moran GJ, Talan DA. Emergency department management of meningitis and encephalitis. Infect Dis Clin North Am. 2008;22(1):33-52.
10. Peltola H, Roine I, Fernández J, Zavala I, Ayala SG, Mata AG et al. Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis. 2007;15:45(10):1277-1286.
11. Gerber J, Nau R. Mechanisms of injury in bacterial meningitis. Curr Opin Neurol. 2010;23(3):312-318.
12. Honda H, Warren DK. Central nervous system infections: meningitis and brain abscess. Infect Dis Clin North Am. 2009;23(3):609-623.
13. Rangel-Castilla L, Gopinath S, Robertson CS. Management of intracranial hypertension. Neurol Clin. 2008;26(2):521-541.
14. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008;36(1):296-327.
15. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005;6(1):2-8.
16. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001;345(19):1368-1377.
17. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. Clin Infect Dis. 2001;15;32(2):204-213.
18. Wintergerst K, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. Pediatrics. 2006;118(1):173-179.
19. Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, Roth CL, Helfaer MA, Nadkarni V. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. Pediatr Crit Care Med. 2004;5(4):329-336.
20. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. J Pediatr. 2005;146(1):30-34.
21. Preissig CM, Hansen I, Roerig PL, Rigby MR. A protocolized approach to identify and manage hyperglycemia in pediatric critical care unit. Pediatr Crit Care Med. 2008;9(6):581-588.
22. Vlasselaers D, Milants I, Desmets L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, Van Den Heuvel I et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomized controlled study. Lancet. 2009;14;373(9663):547-556.
23. Chesnut RM. Care of central nervous system injuries. Surg Clin North Am. 2007;87(1):119-156

24. Kor DJ, Gajic O. Blood product transfusion in the critical care setting. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(4):309-316.
25. Riviello JJ Jr. Seizures in the context of acute illness. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(6):731-6.
26. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 16-22.
27. Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics*. 2008;121(1):e58-64.
28. Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol*. 2008;38(6):377-390.
29. Sala F, Abbruzzese C, Galli D, Grimaldi M, Abate MG, Sganzerla EP, et al. Intracranial pressure monitoring in pediatric bacterial meningitis: a fancy or useful tool? A case report. *Minerva Anesthesiol*. 2009;75(12):746-749.
30. Arief AI, Ayus JC. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000;21;343(12):886
31. Rivkees SA. Differentiating appropriate antidiuretic hormone secretion, inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral salt wasting: the common, uncommon, and misnamed. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(4):448-452.
32. Loh JA, Verbalis JG. Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):213-234.

PREVENCIÓN

Olga Castillo de Febres (1), Francisco Valery (2), Salvatore Ferraro (3),
Marinés Vancampenhoud (4), José Antonio Suárez (5)

RESUMEN

En la actualidad, se cuenta con un grupo de vacunas desarrolladas para la prevención de infecciones bacterianas, incluso para realizar profilaxis. En la década de los 80 del siglo XX apareció la primera vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b que redujo y prácticamente eliminó la enfermedad invasiva por esta bacteria. A inicios del año 2000 se observó una dramática reducción de enfermedad invasiva por neumococo, gracias a la introducción de la vacuna PCV-7 contra este germen. Sin embargo, surgieron serotipos no incluidos en esta vacuna, por lo cual se desarrollaron la PHiD-CV 10 y la PCV-13, con 10 y 13 serotipos, respectivamente. En contra del meningococo se han desarrollado vacunas polisacáridas que han demostrado efectividad, así como las conjugadas que pueden ser monovalentes y tetravalentes. La quimioprofilaxis se indica en casos específicos que se explican en forma detallada en este capítulo.

Palabras clave: prevención, vacunas, *Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo, meningococo, quimioprofilaxis.

ABSTRACT

Nowadays, several vaccines have been developed for the prevention of bacterial infections, and also for prophylaxis. In the 80's of the twentieth century came the first vaccine against *Haemophilus influenzae* type b, which reduced and virtually eliminated invasive disease by this bacterium. In early 2000, there was a dramatic reduction in invasive pneumococcal disease, with the introduction of PCV-7 vaccine against this germ. However, there were serotypes not included in the vaccine, which was developed by the Phido-CV 10 and PCV-13, 10 and 13 serotypes, respectively. Against meningococcus, polysaccharide vaccines have been developed that have demonstrated effectiveness, as well as the conjugate vaccines, which may be monovalent and tetravalent. Chemoprophylaxis is indicated in specific cases that are reviewed in detail in this chapter.

Key words: prevention, vaccines, *Haemophilus influenzae* type b, pneumococcus, meningococcus, chemoprophylaxis.

INTRODUCCIÓN

En meningitis, la prevención de infecciones bacterianas se debe realizar con inmunoprofilaxis (vacunas) y en casos específicos a través de quimioprofilaxis.

Vacuna Haemophilus influenzae tipo b

Las primeras vacunas desarrolladas fueron las polisacáridas, cuyo factor limitante es el no inducir inmunidad dependiente de células T; la conjugación a una proteína transportadora lo convierte en un antígeno timo-dependiente, capaz de inducir memoria inmune (1). La primera vacuna contra una bacteria productora de meningitis fue creada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), introducida para la inmunización rutinaria en el mundo entero desde la década de los 80, con lo cual se logró una franca disminución y prácti-

camente eliminación de la enfermedad invasiva por este germen (2).

Indicaciones en casos especiales (3):

- Niños que serán sometidos a esplenectomía con esquema de vacunación completa podrían beneficiarse de una dosis adicional, 7 a 10 días previos al procedimiento.
- Menores de 24 meses con enfermedad invasiva deben ser vacunados un mes después de finalizada la enfermedad, con un esquema acorde a su edad.
- Inmunocomprometidos de 12 a 59 meses de edad: se desconoce el beneficio de dosis adicionales posteriores al esquema completo: a) Si no se han vacunado o han recibido una dosis antes de los 12 meses de vida, se deben administrar dos dosis en un intervalo de 2 meses; b) En casos de haber recibido 2 dosis, se deberá administrar una dosis adicional.
- Inmunocomprometidos mayores de 59 meses de edad no vacunados: deben ser inmunizados contra Hib. En pacientes con VIH, deficiencia de IgG2 se ha sugerido la administración de una o dos dosis.

Vacunas Antineumocólicas

Streptococcus pneumoniae es la causa más común de meningitis bacteriana en muchos países del mundo. A pesar de la efectividad de la terapia antimicrobiana, la meningitis neumocócica sigue dejando secuelas y es altamente letal. (4)

- 1) Infectóloga pediatra. Unidad de investigación en Infectología. Universidad de Carabobo.
- 2) Infectólogo Pediatra. Hospital Pediátrico Elías Toro. Caracas
- 3) Infectólogo Pediatra. Instituto de salud pública. Ciudad bolívar, Edo. Bolívar
- 4) Infectóloga Pediatra. Hospital Domingo Luciani. Caracas
- 5) Infectólogo Pediatra. Instituto de medicina Tropical. Universidad Central de Venezuela. Caracas

Autor corresponsal:
Dra. Olga Castillo de Febres
Unidad de Infectología. Univ. de Carabobo. Valencia, Edo. Carabobo
correo electrónico: olgadefebres@gmail.com
Teléfono: 0414-4177547

La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (PCV-7; Prevenar®, Wyeth) ha tenido un gran impacto sobre la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva en Estados Unidos, ya que no sólo protege a los niños vacunados, sino también a los no inmunizados y a los adultos, a través de la inmunidad de rebaño, debido a la reducción de la transmisión del germen (5,6).

La vacuna PCV-7 fue recomendada para vacunación de rutina en niños entre 2 a 59 meses de edad (7,8). Luego de la vacunación universal en Estados Unidos, a partir del año 2000, se observó una disminución del 59% de casos de meningitis neumocócica (7).

Una consecuencia de la vacunación antineumocócica es la emergencia de serotipos no incluidos en la vacuna, sin embargo este efecto no contrarresta los beneficios de la vacunación universal (9).

La emergencia de serotipos no vacunales, especialmente entre personas con enfermedades subyacentes, hace notar la necesidad de implementar medidas de prevención importantes (8):

- 1.-Ampliar la cobertura de las vacunas existentes.
- 2.-Desarrollo de nuevas vacunas conjugadas que incluyan más serotipos, con efectividad y seguridad similar a la vacuna PCV-7.
- 3.-Introducción de las vacunas conjugadas antineumocócicas en más países debe ser una prioridad, dada la gran carga de enfermedad global.

En la actualidad se están desarrollando vacunas de proteínas comunes, que pueden proveer una amplia protección contra la enfermedad neumocócica, sin importar el serotipo específico.

Actualmente, existen dos vacunas antineumocócicas conjugadas de nueva generación:

La vacuna PHiD-CV (Synflorix® -GSK-) fue licenciada en 2009, para la prevención de Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) y otitis media causadas por 10 serotipos (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F). Ocho de los 10 serotipos (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F) están conjugados a la Proteína D del *Haemophilus influenzae* no tipificable, el 18C al toxoide tetánico y el 19F al toxoide diftérico. Se recomienda la aplicación de 3 dosis con un intervalo mínimo de 4 semanas entre una y otra, en todos los niños desde las 6 semanas de vida y una dosis de refuerzo entre los 12-15 meses de edad (al menos 6 meses de la última dosis del esquema primario) (9,10).

La vacuna PCV-13 (Prevenar13® -Pfizer-) fue licenciada en febrero de 2010, para la prevención de ENI causada por 13 serotipos neumocócicos (1, 3, 4, 5,6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) y para la prevención de otitis media causada por los siete serotipos vacunales que contenía la vacuna PCV-7. Cada uno de los 13 polisacáridos de neumococo están conjugados a una proteína transportadora derivada del toxoide diftérico (CRM197). Se recomienda su uso para

todos los niños con edades comprendidas entre 2-59 meses de edad y para los niños entre 60-71 meses de edad con alguna condición subyacente de riesgo para enfermedad neumocócica. El esquema de vacunación es 3 dosis separadas por 8 semanas (intervalo mínimo de 4 semanas) a los 2, 4 y 6 meses de vida y un refuerzo entre los 12 -15 meses de edad (al menos 8 semanas de la tercera dosis). Se debe administrar una dosis adicional de PCV13 a niños sanos de 14 a 59 meses y a aquéllos de alto riesgo para enfermedad invasiva entre 6 a 18 años de edad y que hayan recibido el esquema completo con PCV7 (12).

Ambas vacunas demostraron no inferioridad en relación a la PCV-7, buen perfil de seguridad y tolerabilidad y que se pueden coadministrar con las vacunas rutinarias del esquema pediátrico (10,11).

Vacunas Antimeningocócicas

1.- Vacunas Polisacáridas

Su composición antigénica es el polisacárido capsular del meningococo; hay vacunas bivalentes (A, C) y tetravalentes (A, C, W135, Y), todas contienen 50 µg por dosis de cada componente. No inducen respuesta inmune timo-dependiente, por lo que no deben administrarse en menores de 2 años de edad. La duración de protección está entre 3 y 5 años tanto en escolares como en adultos, mientras que en los niños de 2 a 5 años de edad se observa un descenso rápido de la protección en los primeros 3 años, lo cual es más evidente contra los serogrupos A y C (13,14).

Es importante destacar la inducción de hiporrespuesta, es decir, la detección de menos títulos de anticuerpos luego de sucesivas dosis de la vacuna, en comparación con los obtenidos con la primera administración. Esto se observa en diferentes grupos de edad, que incluye niños y adultos (14,15).

Las vacunas polisacáridas han demostrado eficacia clínica en 85-100% y son efectivas en el control de brotes y epidemias (13).

2.- Vacunas Conjugadas

a) Monovalentes

Estas vacunas están compuestas por un polisacárido capsular del Meningococo C conjugado a un portador proteico, tipo toxoide tetánico (Neiss Vac®) o a CRM197 (Meningitec® y Menjugate®) (Cuadro 1). Todas han demostrado ser inmunogénicas y seguras en varios grupos de edad, los Anticuerpos Séricos Bactericidas (SBA -siglas en inglés) constituyen el correlato de protección, por lo que la eficacia vacunal se infiere de la respuesta de SBA; se considera que títulos de 1:4 ó 1:8, medidos con complemento humano son marcadores de eficacia vacunal (16).

En Venezuela, la única vacuna monovalente disponible está compuesta por un polisacárido capsular C, conjugada al portador proteico CRM197 (Menjugate®). Posterior a un esquema completo de vacunación, el 100% de los niños alcanza

SBA iguales o superiores a 1:8 y respuesta amnésica a la dosis de refuerzo, que evidencia memoria inmune. El impacto de esta vacuna ha sido la reducción de casos hasta un 93% en 6 años de seguimiento (1999-2004), en edades de 0 a 20 años o más, así como una disminución de la portación faríngea de 2,5% a 0,48%, lo cual demuestra su efecto rebaño (17).

El esquema de vacunación es de tres dosis:

- 2 meses de edad
- 4 meses de edad
- 12 a 15 meses de edad

Dosis única en mayores de 1 año.

b) Tetravalentes: Formulaciones

- Meningocócica ACW135Y-D

Contiene 4 µg del polisacárido capsular de los serogrupos A, C, W135, Y, conjugados al toxoide diftérico (D). Fue aprobada en Estados Unidos para la vacunación rutinaria en niños de 11 y 12 años de edad y, en la actualidad, también está indicada en individuos con alto riesgo de enfermedad invasiva, entre 2 y 55 años de edad (14).

En cuanto a la inmunogenicidad, estudios comparativos con la vacuna polisacárida, que utilizaron dosis única en diferentes grupos de edad, comprendidos entre los 2 a 55 años, demostraron la no inferioridad de esta vacuna en relación a la polisacárida (14). En niños vacunados de 2 a 10 años se ha demostrado un aumento significativo de anticuerpos para los serotipos A, C, W, Y comparados con los de vacuna polisacárida (18). La inmunogenicidad es menor en niños de 2 a 3 años de edad, que en los de 4 a 10 años.

En los menores de 1 año con esquema de 4 dosis, se ha observado una inmunogenicidad inferior, con una respuesta que varía entre 54.2% a 62.5%. Sin embargo, los títulos de SBA aumentaron posterior a una dosis de refuerzo con vacuna polisacárida, lo que evidencia respuesta de memoria conferida por la vacunación primaria (19).

- Meningocócica ACW135Y-CRM197

Esta vacuna está compuesta por oligosacáridos de los serogrupos A (5 µg), C, W135, Y (10 µg c/u) glicoconjugados a una mutante no tóxica de toxina diftérica CRM 135 (14).

La inmunogenicidad de esta vacuna se ha demostrado con diferentes esquemas de inmunización primaria. Con 3 dosis, el 92% de los niños vacunados alcanzó títulos de SBA iguales o mayores a 1:8 para todos los serogrupos de la vacuna conjugada, mientras que con 2 dosis el porcentaje ha sido de 82-84% para los serogrupos C, W135, Y, para el A alcanzó 50-60% y con el refuerzo al año llegó al 80% (20). Se ha observado que esta vacuna induce memoria inmune, pues luego de un refuerzo, la respuesta alcanzó el 95% (21).

Estudios comparativos entre las vacunas polisacárida y conjugada, en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad, reportan un porcentaje significativamente más alto de títulos de SBA \geq 1:8 en el grupo que recibió la vacuna conjugada (22).

Al comparar las dos vacunas conjugadas descritas, se observa una respuesta inmune superior con la ACW135Y-CRM197

para los grupos A, W135, Y, y no inferior respecto a C (22).

Seguridad de las vacunas conjugadas tetravalentes

Estas vacunas pueden producir reacciones locales como edema, dolor y eritema, así como sistémicas como fiebre, artralgia y mialgia (14,19,20).

Aunque al inicio de su comercialización, con la vacuna ACW135Y-D se detectaron casos de Síndrome de Guillain Barré, en junio de 2010 el Comité Asesor en Prácticas de Inmunización (ACIP –siglas en inglés-) de Estados Unidos, soportado en estudios realizados en adolescentes vacunados entre 11 y 18 años de edad, afirmó que no hay evidencias de alto riesgo de esta enfermedad asociado a la administración de la vacuna (23).

Ambas vacunas son inmunogénicas y seguras.

Recomendaciones (23,24)

- Vacuna Conjugada Tetravalente (MCV 4 –siglas en inglés-)

- Todo adolescente de 11 a 18 años: deben ser preferiblemente vacunados a los 11 a 12 años de edad con MCV4
- Niños 2 a 10 años con Alto Riesgo de Enfermedad Meningocócica Invasiva (AREMI)
- Personas de 2 a 55 años con AREMI

- Vacuna Polisacárida (MPSV 4 –siglas en inglés-)

Niños mayores de 2 años con AREMI: solo si no hay disponibilidad de la vacuna conjugada MCV4. No se recomienda en forma rutinaria en este grupo etario.

Personas mayores de 56 años con AREMI: si tienen antecedentes de Síndrome de Guillain Barré.

Refuerzo: Se recomienda en personas con AREMI. En los inmunizados entre los 2 a 6 años con MPSV4 o MCV4 se debe administrar un refuerzo con MCV4 tres años post-primera dosis; mientras que a aquellos inmunizados posteriores a la edad antes señalada, el refuerzo ha de realizarse cinco años post primera dosis (25).

En Venezuela, el esquema de inmunizaciones de 2010 del Comité de Vacunas de la SVPP recomienda:

Administrar la MPSV4 a niños de alto riesgo a partir de los 2 años de edad. En la actualidad, se dispone de una vacuna conjugada contra el Meningococo C, por lo que basados en la gravedad de la enfermedad, se recomienda la administración de esta vacuna, a partir de los 2 meses de edad (24).

QUIMIOPROFILAXIS

El objetivo de la quimioprofilaxis es prevenir enfermedad secundaria a través de la erradicación de la colonización nasofaríngea en contactos susceptibles a desarrollar enfermedad invasiva (26).

La quimioprofilaxis o empleo de antimicrobianos para prevenir la infección por un determinado germen, es eficaz solo en determinadas circunstancias y nunca ha de ser utilizada a expensas de otras medidas para controlar la infección.

Su aplicación incorrecta es una de las principales causas del abuso y del consumo elevado de antimicrobianos. (27)

La quimioprofilaxis contra *Streptococcus pneumoniae* no está indicada para la prevención en contactos con caso índice de ENI (28).

Haemophilus influenzae tipo b (Hib)

La quimioprofilaxis está indicada en personas con contacto con un caso índice de enfermedad invasiva por Hib. La mayoría de los casos secundarios (75%) ocurre durante los primeros 6 días de iniciados los síntomas del caso índice, aunque este período puede prolongarse por un mes en las circunstancias referidas en el Cuadro 1 (26).

Cuadro 1

Pacientes con indicación de quimioprofilaxis por más de un mes

- Contactos intradomiciliarios, en caso de que exista al menos un niño menor de 4 años de edad, sin esquema adecuado de vacuna o pacientes inmunocomprometidos.
- Contactos en guarderías o escuelas cuando ocurren 2 o más casos de pacientes con enfermedad invasiva en el transcurso de 60 días.
- Paciente índice en caso de no recibir tratamiento con ceftriaxona o cefotaxime.

Se recomienda la administración de rifampicina 20 mg/kg/día VO cada 24 horas por 4 días.

Neisseria meningitidis

El riesgo de contraer una enfermedad meningocócica invasora entre los contactos de un caso índice, es el factor determinante para decidir administrar quimioprofilaxis. Ésta debe ser indicada preferiblemente dentro de las primeras 24 horas, y luego de 14 días se cuestiona su utilidad (29). La incidencia de enfermedad en estos contactos es de 500 a 1000 veces mayor que en la población general. El 70-80% de los casos secundarios de enfermedad meningocócica diseminada ocurre durante los primeros 14 días del contacto. Los cultivos orofaríngeos y nasofaríngeos no son útiles para determinar la necesidad de quimioprofilaxis y pueden retrasar innecesariamente el uso de medidas preventivas efectivas (29). Debe ser administrada a todo aquél definido como contacto estrecho, es decir, individuos que han permanecido a menos de un metro de distancia del caso índice durante 8 horas o más, o han estado expuestos directamente a sus secreciones orales durante una semana previa al inicio de los síntomas, hasta 24 horas después de iniciada antibioticoterapia apropiada (Cuadro 2) (29).

También debe administrarse quimioprofilaxis a todos aquellos contactos de riesgo, aun cuando estén inmunizados contra meningococo, ya que con la vacuna no se cubren todos los serotipos (29,31). Las opciones farmacológicas se especifican en el Cuadro 3.

Cuadro 2

Personas con indicación de quimioprofilaxis por riesgo elevado de enfermedad invasora secundaria a caso índice

- Contactos intradomiciliario, en especial niños
- Contactos en guarderías y escuelas.
- Contactos que han dormido o comido con frecuencia en la misma vivienda del caso índice o han permanecido con él durante un mínimo de 8 horas.
- Cualquiera que haya tenido exposición directa dentro de los primeros 7 días, antes del establecimiento de la enfermedad en el caso índice, a secreciones orales a través de besos o compartir comidas, bebidas, utensilios, vasos, botellas de agua o cualquier cosa que haya estado en la boca del paciente.
- Paciente índice en caso de no recibir tratamiento con cefotaxime o ceftriaxona.

(29,30,31)

No está recomendada en pacientes con contacto casual, sin antecedente de exposición directa a las secreciones orales del paciente índice: compañeros de la escuela, trabajo o en el personal de atención de salud sin exposición directa a las secreciones orales del paciente (29,31).

La quimioprofilaxis en masa no está recomendada para el control de grandes brotes. Se considera en poblaciones cerradas, como una escuela o una residencia. Esto es importante en brotes por serotipo B. Se debe administrar simultáneamente a toda la población (33).

Cuadro 3

Régimen Quimioprofilaxis para Contactos de Pacientes con Enfermedad Meningocócica.

Antibiótico	Dosis
Rifampicina	10 mg/kg por dosis (máxima 600 mg) VO cada 12 horas por 4 dosis (< 1 mes de edad, 5 mg/kg por dosis). Eficacia 72-90%
Ceftriaxona	Dosis única de 125 mg IM para niños < 15 años de edad 250 mg IM para ≥ 15 años de edad. Eficacia 97%
Ciprofloxacina*	Dosis única de 500 mg VO para ≥ 18 años de edad. Eficacia 90-95%
Azitromicina**	Dosis única <15 años de edad: 15 mg/kg VO ≥15 años de edad: de 500 mg VO

(27,29-35)

*Ciprofloxacina: uso limitado en niños, no aprobada en embarazadas. Se han reportado casos aislados de resistencia (28,33,35).

**Azitromicina: no se recomienda de rutina para quimioprofilaxis. Se necesitan más datos para sugerirla ampliamente (27,32).

La penicilina no erradica el estado de portador, los pacientes que han recibido penicilina en el tratamiento de en-

fermedad meningocócica deben recibir profilaxis adecuada antes de ser egresados del hospital (33).

Los pacientes con meningitis bacteriana deben aislarse, según las medidas especificadas en el Cuadro 4.

Las medidas de precaución estándar incluyen:

- Lavado de manos
- Uso de guantes, mascarillas, lentes protectores, gorros y batas o delantales.
- Cuidado en la disposición adecuada de las historias médicas, exámenes de laboratorio, exámenes radiológicos y otros estudios paraclínicos, para evitar el contacto de éstos con los pacientes, sus utensilios personales o las camas y cunas.

Las medidas de precaución para transmisión por gotas de saliva se utilizan durante el cuidado de pacientes infectados por enfermedades que se conozca o sospeche son transmitidas por microorganismos patógenos que son transportados a través de las gotas de saliva. Estas medidas incluyen uso de mascarilla en:

- El paciente infectado por los gérmenes antes mencionados, durante su traslado a otros áreas o durante la visita de sus familiares.
- El personal encargado del traslado del paciente y por el personal de salud del área a la cual será trasladado el mismo.

ladado el mismo.

- La madre, familiar o persona encargada del cuidado del paciente durante su hospitalización.
- El personal de salud encargado de la atención del paciente.

INMUNIZACIONES EN SITUACIONES DE BROTES

Así como está claro y demostrado que la quimioprofilaxis con agentes antimicrobianos es efectiva en la prevención de aparición de nuevos casos de meningitis en situaciones de brotes o epidemias, tanto para Hib como para *Neisseria meningitidis*, la inmunoprofilaxis (vacunación) a los contactos, sólo es eficaz para meningococo.

La vacunación en forma rutinaria para prevenir infecciones por patógenos capaces de producir meningitis ha demostrado disminuir la incidencia de los casos de meningitis bacteriana. La incidencia de meningitis por Hib ha disminuido en un 90% desde la implementación de la vacuna conjugada (47,48). Sin embargo, no ha demostrado ser útil en la prevención de nuevos casos en contacto con un caso índice (inmunoprofilaxis).

En casos de brotes o epidemias por *Streptococcus pneumoniae* no está indicado vacunar profilácticamente (28).

Cuadro 4
Medidas de Aislamiento en Pacientes con Meningitis Bacteriana

MICROORGANISMO IMPLICADO	TIPO DE MEDIDA	INICIO	DURACIÓN	OBSERVACIONES
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Precaución Estándar	Al Hospitalizar	Hasta 24 horas después de iniciado el tratamiento	Las medidas de precaución estándar deben mantenerse durante toda la hospitalización.
	Gotas de Saliva			Se considera suficiente la aplicación de medidas estándar, sin embargo es prudente la prevención de la transmisión por gotas de saliva cuando se sospeche la posibilidad de infección por Neumococo multirresistente.
Haemophilus influenzae tipo b (Hib)	Precaución Estándar	Al Hospitalizar	Hasta 24 horas después de iniciado el tratamiento	Las medidas de precaución estándar deben mantenerse durante toda la hospitalización.
	Gotas de Saliva			Las medidas de prevención para transmisión por gotas de saliva sólo se mantienen hasta 24 horas después de iniciada la antibioticoterapia.
<i>Neisseria meningitidis</i>	Precaución Estándar	Al Hospitalizar	Hasta 24 horas después de iniciado el tratamiento	Las medidas de precaución estándar deben mantenerse durante toda la hospitalización.
	Gotas de Saliva			Las medidas de prevención para transmisión por gotas de saliva sólo se mantienen hasta 24 horas después de iniciada la antibioticoterapia.
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Precaución Estándar	Al Hospitalizar		Deben mantenerse las medidas durante la hospitalización.
<i>Listeria monocytogenes</i>	Precaución Estándar	Al Hospitalizar		Deben mantenerse las medidas durante la hospitalización.
Gérmenes Gram negativos	Precaución Estándar	Al Hospitalizar		Deben mantenerse las medidas durante la hospitalización.
	Contacto (**)		Mantener especial precaución en la prevención de transmisión por contacto.	

(35-46)

Debido a que los casos secundarios pueden ocurrir varias semanas después de la aparición del caso índice, la vacuna meningocócica debe colocarse junto con la quimioprofilaxis, cuando el brote es producido por un serotipo prevenible por vacuna.

La inmunoprofilaxis contra *Neisseria meningitidis* debe hacerse de rutina en casos de epidemia. Para controlar la aparición de casos nuevos, se recomienda la aplicación de las vacunas tetravalentes conjugadas, junto con la quimioprofilaxis (25,28,34). La vacuna polisacárida tetravalente también es aceptada. Las vacunas monovalentes, que utilizan antígenos del polisacárido capsular purificado, han demostrado ser inmunogénicas en humanos, excepto el serogrupo C, que es poco inmunogénico en menores de 2 años. Las vacunas de serogrupos A y C han demostrado eficacia clínica entre un 89-100% en niños mayores y adultos, y son útiles en el control de infecciones (49).

La vacunación en grupo usualmente incluye toda la población susceptible o sólo algunos grupos de riesgo. Debido a que, por lo general, los brotes de enfermedad por meningococo ocurren en menores de 30 años de edad, los individuos vacunables están en grupos de riesgo con edades comprendidas entre 2 y 29 años (33).

Se ha demostrado que el impacto de una “vacunación reactiva” es limitado, pues reduce solo en un 30% el número de casos esperados, aun cuando se implemente en la etapa más temprana del brote o epidemia (50).

REFERENCIAS

- Granoff DM, Feavers I, Borrow R. Meningococcal Vaccines. In: Plotkin Orenstein. VACCINES. 4ª ed. Saunders. Philadelphia. 2004: 959-87.
- Castillo O, Carrizo J. Vacuna Hib. En: Manual de Vacunas SVPP. Ed Panamericana. 2009.
- American Academy of Pediatrics. Haemophilus influenzae infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28ª ed. 2009:314-321.
- Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennet NM, Craig AS, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. N Engl J Med. 2009; 360(3):244-56.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med. 2003; 348(18):1737-46.
- Black S, France EK, Isaacman D, Bracken L, Lewis E, Hansen J, et al. Surveillance for invasive pneumococcal disease during 2000-2005 in a population of children who received 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2007; 26(9):771-7.
- Advisory Committee on Immunization Practices. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2000;49(RR-9):1-35.
- Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. J Infect Dis. 2007;196(9):1346-54. Epub 2007 Oct 4.
- Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics. 2004;113(3 Pt 1):443-9.
- Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. J Infect Dis. 2010;201(1):32-41.
- Prymula R, Schuerman L. 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae PD conjugate vaccine: Synflorix. Expert Rev Vaccines. 2009;8(11):1479-500.
- MMWR. Licensure of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Recommendations for Use Among Children—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. JAMA. 2010;303(20):2026-2028.
- Pickering LK, Baker CJ, Long SS, Mc Millan JA. Red Book. Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 27ª ed. Editorial Panamericana. Madrid. 2007. p 308-312.
- Pace D, Pollard A, Messonier N. Quadrivalent meningococcal conjugate Vaccine. 2009;27S:B30-41
- Granoff DM, Feavers IM, Borrow R. Meningococcal Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. 4ª ed. Saunders. Philadelphia; 2004. p 959-87
- Granoff DM. Relative importance of complement-mediated bactericidal and opsonic activity for protection against meningococcal disease. Vaccine. 2009;27(2):B117-25.
- Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E. Meningococcal C conjugate vaccine: the experience in England and Wales. Vaccine. 2009;27 (2):B20-9.
- Pichichero M, Casey J, Blatter M, Ryall R, Bybel M, et al. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two-to ten-year-old children. Pediatr Infect Dis J. 2005;24(1):57-62.
- Rennels M, King J Jr, Ryall L, Papa T, Froeschle J. Dose escalation, safety and immunogenicity study of four dosages of tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. Pediatr Infect Dis J. 2004;23(5):429-35.
- Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, John TM, Pace D, Yu LM, et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants. JAMA. 2008;299(2):173-84.
- Perrett KP, Snape MD, Ford KJ, John TM, Yu LM, Langley JM, et al. Immunogenicity and immune memory of a nonadjuvanted quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants. Pediatr Infect Dis J. 2009;28(3):186-93.
- Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, Karsten A, Shah J, Bedell L, et al. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents. Clin Infect Dis. 2009;49(1):e1-10.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices to Vaccinate all Persons Aged 11-18 Years with Meningococcal Conjugate Vaccine. MMWR. 2007;56(31):794-5.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to readers: Recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent me-

- ningococcal conjugate vaccine (MCV4) in children aged 2 to 10 years at increased risk for invasive meningococcal disease. *MMWR*. 2007;56 (48):1265-1266.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for revaccination of persons at prolonged increased risk for meningococcal disease. *MMWR*. 2009;58(37):1042-3.
 26. Tunkel AR, Scheld WM. Acute Meningitis, In: Mandell, Douglas Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5^a ed. Churchill Livingstone, Philadelphia. 2000. p 959-997.
 27. American Academy of Pediatrics. Penumococcal Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28^a ed. Elk Grove Village; 2009. p 524-535.
 28. Biluka OO, Rosenstein N, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-7):1-21.
 29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of Fluoroquinolone-Resistant *Neisseria meningitidis*-Minnesota and North Dakota, 2007-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(7):173-5.
 30. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007; 10(2):S65-164.
 31. Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? *N Engl J Med*. 2003;348(13):1256-66.
 37. Fry AM, Udeagu CC, Soriano-Gabarro M, Fridkin S, Musinski D, LaClaire L, et al. Persistence of fluoroquinolone-resistant, multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a long-term-care facility: efforts to reduce intrafacility transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(3):239-47.
 38. Carter RJ, Sorenson G, Heffernan R, Klehlbauch JA, Kornblum JS, Leggiadro RJ, et al. Failure to control an outbreak of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a long-term-care facility: emergence and ongoing transmission of a fluoroquinolone-resistant strain. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(3):248-55.
 42. Papineni RS, Rosenthal FS. The size distribution of droplets in the exhaled breath of healthy human subjects. *J Aerosol Med*. 1997; 10(2):105-16.
 43. Wells WF. On airborne infection: Study II. Droplets and droplet nuclei. *Am J Hygiene*. 1934;20:611-18.
 44. Gehanno JF, Kohen-Couderc L, Lemeland JF, LeRoy J. Nosocomial meningococemia in a physician. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20(8):564-5.
 45. Avila-Aguero ML, German G, Paris MM, Herrera JF, Safe Toys Study Group. Toys in a pediatric hospital: are they a bacterial source? *Am J Infect Control*. 2004;32(5):287-90.
 46. Gessner BD, Sutanto A, Linehan M, Djelantik IG, Fletcher T, Gerudug IK, et al. Incidences of vaccine-preventable *Haemophilus influenzae* type b pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial. *Lancet*. 2005;365(9453):43-52.
 47. Tunkel AR, Van de Beek D, Scheld WM. Acute Meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7^a ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. New York. 2000. pp: 959-996.
 48. Mueller JE, Borrow R, Gessner BD. Meningococcal serogroup W135 in the African meningitis belt: epidemiology, immunity and vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2006 Jun;5(3):319-36.
 49. Chippaux JP. Control of meningococcal meningitis outbreaks in sub-Saharan Africa. *J Infect Dev Ctries*. 2008;2(5):335-45.

APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE MENINGITIS POR MICROORGANISMOS POCO FRECUENTES

Luigina Siciliano Sabatela (1), Ivelisse Natera Alvizu (2),
 Lourdes Morillo Gimón (3), Roque Antonio Aouad Tórez (4)

RESUMEN

La adecuada evaluación de pacientes pediátricos con meningitis debe considerar la posibilidad de infección por microorganismos poco frecuentes, principalmente virus *Herpes simplex*, que causa enfermedad aguda, y otros patógenos con evolución clínica prolongada, tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida spp* y *Cryptococcus spp*. Aunque la mayoría de estas infecciones son más comunes en pacientes con inmunosupresión, también se producen en personas previamente sanas. La dificultad para el diagnóstico diferencial inicial está relacionada con la similitud en los hallazgos clínicos y los parámetros básicos de líquido cefalorraquídeo. En consecuencia, la aproximación al diagnóstico etiológico requiere de un alto índice de sospecha y un análisis minucioso de síntomas y signos, datos epidemiológicos y antecedentes médicos. La terapia antimicrobiana precoz disminuye el riesgo de secuelas neurológicas y muerte, por lo tanto, debe comenzarse tan pronto aparezcan evidencias sugestivas de la infección, aun sin tener los resultados de las pruebas específicas para confirmación del diagnóstico.

Palabras clave: meningoencefalitis herpética, tuberculosis meningea, candidiasis meningea, criptococosis meningea.

SUMMARY

Appropriate assessment of pediatric patients with meningitis should consider the possibility of infection with uncommon microorganisms, mainly *herpes simplex* virus, which causes acute disease and other pathogens with prolonged clinical course, such as *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida spp* and *Cryptococcus spp*. Although most of these infections are more common in immunosuppressed patients, they also may occur in previously healthy individuals. The difficulty for the initial differential diagnosis is related to the similarity in clinical findings and basic parameters of cerebrospinal fluid. Consequently, the approach to etiologic diagnosis requires a high index of suspicion and a careful analysis of signs and symptoms, epidemiological data and medical history. Early antimicrobial therapy reduces the risk of neurological sequelae and death, therefore, it should be initiated as soon as evidence suggestive of infection appears, even without the results of specific tests to confirm the diagnosis.

Keywords: Herpetic meningoencephalitis, meningeal tuberculosis, meningeal candidiasis, meningeal cryptococcosis

La identificación precoz de la infección meningea y la aproximación temprana al diagnóstico etiológico (1,3) constituyen la clave para la indicación oportuna de la terapia antimicrobiana específica, la cual influye favorablemente sobre el pronóstico del paciente (4,5). En la mayoría de los casos pediátricos se requiere diferenciar entre infección bacteriana por *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y

Haemophilus influenzae tipo b (1,2) o infección viral, principalmente por enterovirus (3). La dificultad para el diagnóstico diferencial entre ambos escenarios se relaciona a diferentes factores entre los cuales se debe señalar la variabilidad de las alteraciones del Líquido Cefalorraquídeo (LCR) -bien sea por infección incipiente, tratamiento antibiótico previo o punción lumbar traumática-; al inadecuado procesamiento de cultivos bacteriológicos y a la limitada disponibilidad de pruebas para identificación de virus por técnicas de biología molecular (1-3). La complejidad en la interpretación de los hallazgos se profundiza aún más, cuando se consideran otros microorganismos menos frecuentes, entre ellos el virus *Herpes simplex*, que causa enfermedad aguda (4) y otros patógenos, que usualmente presentan un curso clínico prolongado o crónico, tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida spp* y *Cryptococcus spp* (5). El compromiso del Sistema Nervioso Central (SNC) por estos microorganismos ocurre con mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos (ver Cuadro 1), no obstante, también se presenta en pacientes previamente sanos y sin ninguna condición predisponente (6-9).

- (1) Infectólogo Pediatra . Servicio de Infectología. Hospital de Niños "JM de los Ríos". Caracas, Venezuela. Profesora de Pediatría. Escuela de Medicina "JM Vargas". Universidad Central de Venezuela luigina.siciliano@gmail.com
- (2) Infectólogo Pediatra. Profesora de Pediatría. Escuela de Medicina "Luis Razetti". Universidad Central de Venezuela urdanetanatera@cantv.net
- (3) Infectólogo Pediatra. Servicio de Medicina II. Hospital de Niños "JM de los Ríos". Caracas, Venezuela lourdes_morillo@hotmail.com
- (4) Infectólogo Pediatra. Clínica Lugo, Maracay. Estado Aragua, Venezuela atra1962@gmail.com

Autor corresponsal:
 Luigina Siciliano Sabatela
 luigina.siciliano@gmail.com

Cuadro 1
Factores de riesgo más importantes para Tuberculosis,
Candidiasis y Criptococosis meningea

<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
· Edad menor de dos años
· Desnutrición
· Compromiso de la inmunidad celular
· Ausencia de vacunación específica
<i>Candida spp</i>
· Candidemia en menores de un mes
· Candidemia en pacientes con compromiso inmunológico
· Procedimiento quirúrgico del SNC (principalmente derivación ventricular)
<i>Cryptococcus spp</i>
· Infección por VIH
· Enfermedad oncológica
· Trasplante de órganos
· Compromiso de la inmunidad celular
· Enfermedad inmunológica
· Tratamiento prolongado con esteroides altas dosis.
FUENTE: Cuadro creado a partir de las referencias 7, 8, 9.

MENINGOENCEFALITIS HERPÉTICA

El virus *Herpes simplex*, al igual que otros virus de la familia *Herpesviridae*, tiene un especial tropismo por el SNC y ha sido relacionado con diferentes manifestaciones neurológicas, entre las que se encuentran meningitis, cuya evolución es benigna, y meningoencefalitis, que constituye la forma de presentación más grave de la enfermedad (6,10-14). Aunque la infección herpética ocurre con gran frecuencia, la complicación meníngea es considerada un evento poco común, en el cual no se han identificado factores predisponentes (6,10-12). Por lo general, la meningoencefalitis en pacientes con más de un mes de vida se debe al virus tipo 1, mientras que en los neonatos es más frecuente el tipo 2 (15,16).

El compromiso del SNC después del período neonatal generalmente se produce por vía hematogena (en infección primaria), pero también puede ocurrir por vía neuronal retrógrada, por lo general, en las recidivas (16,17). En los recién nacidos se produce por diseminación sistémica del virus, el cual es adquirido con mayor frecuencia durante el trabajo de parto (85%) por contacto con secreciones genitales de la madre. Sin embargo, también se ha descrito transmisión viral en el posparto (10%) de contactos en el hogar con lesiones activas de piel o mucosas (6,15). Cerca de un tercio de los casos de meningoencefalitis ocurre en pacientes menores de 20 años de edad, principalmente entre 6 meses y 3 años (11,13-15). La mayoría de los casos pediátricos se produce por infección primaria; en contraste, la enfermedad en adultos ocurre con gran frecuencia por reactivación del virus (10). El período de incubación de la infección herpética adquirida después del nacimiento varía entre 2 días y 2 semanas (6,16,17), mientras que

en los neonatos con infección transmitida durante el nacimiento, es usual que los síntomas aparezcan en la segunda semana de vida (15,16).

Las manifestaciones clínicas no son específicas, por cuanto pueden encontrarse en meningoencefalitis por otros microorganismos (5,18-26). Los pacientes usualmente tienen historia de alteraciones de conciencia (97-100%), fiebre (90-100%), cefalea (74-81%) y vómitos (57%); además, al momento del ingreso pueden presentar cambios de conducta (85-87%), meningismo (65%), afasia (36-76%), ataxia (40%), hemiparesia (38-40%), convulsiones (38-62%), déficit de pares craneales (32%) y coma (31%) (10,11,14,17,19,20). Los episodios convulsivos pueden ser focales (65%), generalizados (23%) o de ambos tipos (12%) (10). Como pródromo de los hallazgos neurológicos, el 48% de los pacientes presenta síntomas respiratorios inespecíficos y en algunos casos también cursa con gingivoestomatitis (6). En el neonato, la asociación con lesiones de piel y mucosas o la presencia de afectación sistémica, solo ocurre en menos del 50% de los casos. Por tanto, cuando la meningoencefalitis se presenta con hepatitis, neumonitis u otras manifestaciones extrameningeas, sin compromiso dermatológico, los hallazgos pueden confundirse con sepsis asociada a meningitis bacteriana (15,16).

Al igual que las manifestaciones clínicas, los hallazgos del LCR son muy similares a los encontrados en otras infecciones virales del SNC (3,4,6). El perfil característico incluye presión del LCR inicial normal o ligeramente alta, pleocitosis linfocitaria (<500 células/ml), proteínas normales o un poco elevadas y glucosa normal (6,15,27,28). También se ha reportado xantocromía o hematías (26). No obstante, en el 5% de los pacientes con infección herpética los hallazgos licuorales pueden ser normales, principalmente en etapas tempranas de la enfermedad (12,15-20).

La detección del virus en el LCR mediante la técnica de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR -siglas en inglés-) constituye la prueba de elección para confirmar el diagnóstico; debido a su elevada sensibilidad (96-98%) y especificidad (94-99%), ha reemplazado a las pruebas diagnósticas utilizadas clásicamente, como el cultivo viral y la biopsia cerebral (20,27-29). Para la interpretación de los resultados obtenidos con esa técnica se requiere cautela, ya que pueden ocurrir falsos negativos, fundamentalmente cuando la muestra se obtiene en etapa temprana (primeras 24-48 horas) o tardía (después de 10-14 días) del curso de la enfermedad (26). Tales resultados también ha sido reportados en pacientes que cursan con alteraciones discretas del LCR (específicamente pleocitosis leve con <10 células/ml) (21) y en aquéllos que reciben terapia antiviral al momento de la toma de la muestra (15). Con la disponibilidad reciente de la PCR en tiempo real, mediante la cual es posible la cuantificación del virus, se han logrado algunas ventajas adicionales, tales como la obtención de resultados con mayor facilidad y rapidez, mayor precisión en el diagnóstico, incluso en los primeros días de evolución de la enfermedad, y la evaluación de la respuesta al tratamiento in-

dicado (10,26,28). Aunque la medición de los anticuerpos específicos sintetizados en el espacio intratecal contribuye a la confirmación de la infección, su sensibilidad y especificidad son considerablemente más bajas cuando se compara con la PCR, por tanto, su valor diagnóstico es limitado (10).

Entre los estudios neurológicos por imágenes, como primera opción se recomienda la resonancia magnética cerebral, por cuanto tiene mayor sensibilidad y permite la identificación precoz de alteraciones (30). Cuando solo sea posible la realización de la tomografía computarizada de cráneo, debe considerarse que en los primeros días de evolución, el resultado puede ser normal (10,17,18,30). Entre los hallazgos más frecuentes destacan signos de edema focalizado con efecto de masa y signos de hemorragia, ambos ubicados en el lóbulo temporal o lóbulo frontal. En algunos casos, en especial, en neonatos y lactantes, pueden ocurrir alteraciones difusas, con compromiso de otras áreas, tales como lóbulo parietal, lóbulo occipital, zona periventricular y sistema límbico (10). Aunque las alteraciones usualmente son asimétricas, en el 38% de los casos puede haber compromiso bilateral (30).

El electroencefalograma reporta alteración en la mayoría de los pacientes (75-81%) (10,14,26). Entre los hallazgos más frecuentes, se señala actividad difusa lenta con descargas epileptiformes periódicas en lóbulos temporal y frontal. Aunque las alteraciones electroencefalográficas no son específicas, la focalización con compromiso unilateral de las áreas señaladas, debe sugerir el diagnóstico de infección herpética (10,14, 26).

El pronóstico de la enfermedad depende del momento en el cual se indica el tratamiento específico y de la edad del paciente (6,10,15,16,26,31-33). En este sentido, el riesgo de secuelas o de mortalidad es casi nulo, si la terapia antiviral se inicia en los primeros 4 días de enfermedad (31,32), mientras que es muy elevado cuando el paciente presenta trastornos significativos del sensorio cuando se inicia la terapéutica (6,25). El tratamiento con aciclovir intravenoso debe mantenerse por un tiempo mínimo de 21 días (ver tabla), por cuanto los esquemas más cortos han demostrado riesgo de recaídas (6,24,26,31-33). No obstante, independientemente del momento de inicio o la duración de la terapia, la evolución de la enfermedad en neonatos, es mucho más desfavorable y el riesgo de recurrencias es mayor (15, 16,32). La efectividad de la terapia supresiva con aciclovir oral para prevenir la reactivación del virus en estos pacientes constituye un aspecto controversial, y por tanto continúa siendo evaluado (6,15,16).

TUBERCULOSIS MENÍNGEA

La meningitis por *Mycobacterium tuberculosis* representa aproximadamente el 1% de las formas clínicas de la enfermedad (34). A pesar de su baja frecuencia, constituye la forma más grave, que aun con tratamiento específico, cursa con elevado riesgo de complicaciones (34). Al igual que otras formas de tuberculosis extrapulmonar, la meningitis se produce por diseminación hematogena, la cual puede ocurrir entre 2 y 6 meses después de la primoinfección (sobre todo en pacientes

menores de 4 años de edad) o por reactivación después de varios años en pacientes que adquieren alguna condición inmunosupresora (35,36). Además de la meningitis o meningoencefalitis, el compromiso del SNC puede manifestarse como una lesión de ocupación de espacio, específicamente tuberculoma, el cual ocurre en forma aislada o concomitante con la afectación meníngea (37).

Entre los factores de riesgo descritos para la meningitis se encuentran: edad menor de 2 años, desnutrición, ausencia de vacunación específica e inmunosupresión celular, en particular infección por el VIH (ver cuadro) (7,38,39).

Para el diagnóstico de meningitis tuberculosa se requiere la inclusión del mayor número de criterios posibles, entre los cuales se encuentran los datos epidemiológicos, las manifestaciones clínicas, la respuesta inmunológica del paciente, la identificación bacteriológica del microorganismo, los estudios por imágenes y en ocasiones los hallazgos de anatomía patológica (40).

La presencia del antecedente de contacto epidemiológico con un paciente con tuberculosis pulmonar activa (usualmente un adulto cercano) es un dato de enorme importancia que puede ser clave para dirigir el diagnóstico. No obstante, solo se logra en el 30-50% de los casos, y en muchas ocasiones se obtiene después de insistir reiteradamente en su búsqueda (41). Aunque la vacuna disminuye el riesgo de diseminación extrapulmonar del microorganismo, su efectividad máxima no supera el 80% (7).

La mayoría de los pacientes tiene manifestaciones de comienzo gradual que son muy similares a las encontradas en meningoencefalitis micóticas y en meningitis bacteriana parcialmente tratada (1-4). Por lo general, la evolución clínica progresa en tres estadios evolutivos (40). En el primero, que clásicamente dura entre 2 o 3 semanas, puede ocurrir malestar general, febrícula, cefalea intermitente, cambios del carácter o de conducta y alteraciones de la escolaridad. En el transcurso de las siguientes 2 semanas correspondientes al segundo estadio, aparecen algunos trastornos de conciencia (como confusión o somnolencia) y signos de afectación neurológica, tales como irritación meníngea o hipertensión intracraneana, la cual es reflejada por la presencia de cefalea más intensa, vómitos persistentes y parálisis de pares craneales. Por último, en el tercer estadio aparecen las manifestaciones neurológicas más graves como convulsiones o hemiparesia y se profundizan los cambios en el nivel de conciencia, que pueden llegar al estupor o coma, además de convulsiones y signos de focalización neurológica. Aunque en general la evolución es subaguda o crónica, en algunos pacientes, en especial, en los primeros años de la vida, la enfermedad puede presentarse también en forma aguda con deterioro abrupto y sin la presencia de los estadios clínicos definidos (35, 36). En estos casos, la rápida evolución de la enfermedad podría sugerir infección por bacterias piogénicas y por tanto, se dificultaría o retardaría el diagnóstico (1,2).

La respuesta inmune del paciente determinada mediante la

prueba intradérmica, solo se logra evidenciar entre el 30% y 50% de los casos (42, 43). En este sentido, independientemente del antecedente de inmunización, cuando la prueba intradérmica sea positiva en un paciente con manifestaciones clínicas, el resultado debe ser atribuido a enfermedad y no a respuesta vacunal (35, 36). En los últimos años, se ha incorporado al diagnóstico de tuberculosis la cuantificación *in vitro* de la liberación de interferón gamma en respuesta a los antígenos del microorganismo. La ventaja de esta prueba radica básicamente en la mayor especificidad en relación a la intradermoreacción, sin los falsos positivos debidos a la vacuna (44).

Las alteraciones más frecuentes y características del LCR incluyen presión inicial elevada, pleocitosis moderada, usualmente ≤ 1000 células/ml con predominio de linfocitos, además de hipoglucoorraquia e hiperproteínoorraquia (34-36, 40-43). En relación a la celularidad, también se ha descrito un predominio inicial de polimorfonucleares con conversión posterior a mononucleares en días o semanas (45). Igualmente, se ha señalado una respuesta paradójica durante la terapia, en la cual se presenta un viraje transitorio de predominio linfocitario a polimorfonuclear y, en forma muy ocasional al inicio de la enfermedad también se podría observar normalidad de los parámetros (45, 46). La presencia de hipocloruroorraquia no constituye un hallazgo significativo en la infección meníngea, por tanto no se incluye dentro de las alteraciones descritas en revisiones recientes (34-36, 39, 40-43). La determinación de la actividad de la enzima Adenosina Deaminasa (ADA) con valores $\geq 10,5$ UI/L puede tener gran utilidad para el diagnóstico, no obstante, su sensibilidad y especificidad no superan el 81% y 86% respectivamente. Por tanto, cualquier resultado requiere ser interpretado en conjunto con los demás hallazgos (47).

Debido a la baja carga bacilar de las formas extrapulmonares, las pruebas diagnósticas bacteriológicas del LCR poseen baja sensibilidad, por tanto su negatividad no puede excluir el diagnóstico. En este sentido es importante señalar que por tinción de Zielh Neelsen es posible detectar 100 bacilos por ml o más. Como consecuencia, la sensibilidad no supera el 20%, la cual puede mejorarse con el análisis de una muestra de 5 ml o más y con la visualización minuciosa por un tiempo mayor a 30 minutos (48). Aunque el aislamiento del bacilo mediante cultivo es la prueba que confirma el diagnóstico, su sensibilidad es relativamente baja (entre 25% y 70%); no obstante, podría mejorarse con el análisis de muestras cisternales o ventriculares (49). La detección del microorganismo por PCR permite un diagnóstico más rápido, con especificidad elevada cercana al 100%, aunque la sensibilidad es del 50% (40, 49).

En la valoración del paciente mediante estudios por imágenes, la radiografía simple del tórax puede mostrar patrones alterados hasta en el 50% de los casos (41, 50). La presencia de un infiltrado intersticial pulmonar micronodular (patrón miliar) traduce la existencia de tuberculosis diseminada y, por tanto, el riesgo de siembra hematógena a múltiples órganos

(41, 50). Por otro lado, la tomografía axial computarizada de cráneo y la resonancia magnética nuclear cerebral, como métodos en la evaluación del SNC permiten evidenciar alteraciones como hidrocefalia, disminución del espacio subaracnoideo, obliteración de las cisternas basales, hiperdensidad basal y tuberculomas (37). La resonancia tiene la ventaja de detectar otras alteraciones como la presencia de vasculitis y precisar el tipo de hidrocefalia, este último hallazgo reportado en el 70% de los casos (51). La identificación de hidrocefalia no comunicante permite evaluar el riesgo de herniación que puede existir al realizar la punción lumbar (37, 51). En cuanto a la tomografía, la administración de contraste es un requisito para visualizar la mayoría de las alteraciones; sin embargo, se ha demostrado que el estudio simple también puede ser de utilidad para detectar la hiperdensidad basal, con una sensibilidad del 46% y especificidad del 100% (52).

La indicación de tratamiento específico precoz contribuye a mejorar el pronóstico de la enfermedad (35). En este sentido, se requiere inicio inmediato de la terapéutica cuando exista exposición reciente al microorganismo y hallazgos sugestivos de la enfermedad, aun sin tener la confirmación bacteriológica (7, 35). El inicio de la terapia también debería considerarse en pacientes que reúnan hallazgos clínicos, radiológicos y factores de riesgo para la adquisición o para la diseminación del microorganismo, aun cuando no se haya logrado definir el contacto epidemiológico o no se haya obtenido la identificación microbiológica del bacilo (7, 35).

El tratamiento antimicrobiano (Cuadro 2) requiere la administración de esquemas combinados que permitan la esterilización del LCR e impidan el desarrollo de resistencia antimicrobiana durante la terapia (7, 53-58). Aunque existen diferentes opciones terapéuticas, todas coinciden en dos fases de tratamiento. La recomendación para la primera fase incluye la administración diaria y por dos meses de isoniazida, rifampicina y pirazinamida en asociación de una droga adicional que puede ser etionamida, etambutol o estreptomina (7, 53-58). La selección de la cuarta droga depende de la edad del paciente, de la penetración al SNC, los posibles efectos adversos, la disponibilidad del medicamento y de los patrones locales de resistencia (7, 57, 58). A pesar que etionamida y etambutol alcanzan mejores concentraciones en LCR, cuando exista dificultad para la terapia por vía oral, la estreptomina sería la opción recomendada (7, 53-58). Por otro lado, cuando no se pueda realizar una adecuada evaluación oftalmológica (tal como ocurre en pacientes menores de 4 años de edad) o cuando exista lesión del nervio óptico se recomienda etionamida o estreptomina (58).

Para la segunda fase terapéutica, el esquema seleccionado debería basarse en la sensibilidad *in vitro* del microorganismo aislado (7,53,55-58), no obstante, como primera opción se recomienda continuar con isoniazida y rifampicina administradas dos o tres veces por semana y durante 7-10 meses, de manera de completar un mínimo de 9 a 12 meses de terapia total (53-58). La recomendación de esquemas más cortos que in-

cluyan solo cuatro meses para la segunda etapa, únicamente se podrían justificar en pacientes inmunocompetentes, en quienes no exista evidencia de resistencia a los medicamentos, la evolución clínica haya sido favorable y se haya demostrado normalidad de los parámetros del LCR, particularmente la proteinorraquia (56). Como parte del seguimiento de los pacientes, también se debe mantener la monitorización de las eventuales reacciones no deseadas de los medicamentos indicados (7, 55-58).

A la par del tratamiento específico se requiere lograr el control de las complicaciones, en particular la hipertensión intracranéana, secundaria a edema cerebral o a hidrocefalia. Es fundamental el tratamiento con corticosteroides (prednisona 1-2 mg/kg/día -máximo 60 mg/día- o dexametasona 0,6 mg/kg/día cada 6 horas -máximo 8 mg/día en pacientes con menos de 25 kg y 12 mg/día en pacientes con 25 kg o más-) durante 3 a 4 semanas, y en algunos casos, la indicación de acetazolamida o furosemida o incluso el tratamiento quirúrgico para el drenaje ventricular (7,57,59).

CANDIDIASIS MENÍNGEA

La candidiasis meníngea constituye la infección micótica más frecuente del SNC; el microorganismo se adquiere tanto por vía hematogena de un foco distante como por implantación directa durante una cirugía (60, 61). Cuando la enfermedad es debida a diseminación sistémica, usualmente se manifiesta como meningoencefalitis, mientras que cuando existe inoculación, la manifestación más frecuente es meningitis (62). Entre las formas de presentación de la infección en el SNC se incluyen abscesos y microabscesos cerebrales, estos últimos asociados a compromiso encefálico (60). Aunque la candidiasis meníngea ocurre con poca frecuencia, su incidencia en las últimas décadas ha mostrado una tendencia creciente, probablemente relacionada a la mayor expectativa de vida de los pacientes con enfermedad grave y, a la mayor frecuencia del diagnóstico de la enfermedad (60). Su pronóstico es muy desfavorable, en particular en pacientes inmunocomprometidos y neonatos prematuros, o en aquellos con tratamiento antifúngico tardío (61,63).

Por lo general, la candidemia se origina desde el tracto digestivo, la piel o las membranas mucosas, por cuanto el microorganismo forma parte de la flora normal del humano (64). Entre los factores de mayor riesgo para originar candidiasis invasiva se encuentran el tratamiento antibiótico de amplio espectro, la nutrición parenteral total, la presencia de catéteres vasculares de larga permanencia, las quemaduras graves, la cirugía abdominal y las enfermedades o condiciones que predisponen a inmunosupresión, incluso el bajo peso al nacer (8,60,62). Los pacientes inmunocomprometidos con candidemia tienen riesgo elevado de presentar infección meníngea (ver cuadro) (8, 60). Aunque la inoculación directa ocurre principalmente durante la colocación de catéteres de derivación ventricular, también es posible durante otros procedimientos quirúrgicos más rutinarios, como la punción lumbar

(65). Independientemente de la forma de ingreso del microorganismo, la candidiasis meníngea es considerada una infección de adquisición intrahospitalaria (61).

La evolución de la infección suele ser insidiosa y los hallazgos clínicos son inespecíficos (60). La forma de presentación típica incluye fiebre, dolor leve de cabeza o cuello y alteraciones del estado de conciencia que progresan en días o semanas (60,61). En ocasiones, la enfermedad también puede tener un comienzo agudo y evolución rápida con manifestaciones sugestivas de compromiso del SNC, tales como meningismo y fotofobia (60). Los hallazgos neurológicos focales ocurren con muy baja frecuencia y a veces puede presentarse solo fiebre, en especial en pacientes con escasa respuesta inflamatoria, como los inmunocomprometidos (60). Cuando existe derivación ventricular, las manifestaciones de infección podrían ser básicamente signos de disfunción u obstrucción valvular (65-68). Aunque en neonatos la evolución clínica también es variable, los hallazgos son muy similares a los encontrados en otras infecciones sistémicas y, a veces, la dificultad respiratoria es relevante (60).

La punción lumbar puede evidenciar presión de inicio normal o ligeramente elevada, y en la celularidad se encuentra un recuento promedio de 500-600 células/ml con predominio de linfocitos, aunque a veces también predominan los neutrófilos (62-69). Además de la alteración citológica, también es frecuente observar hipogluorraquia e hiperproteinorraquia (62,63,69). La dificultad del diagnóstico no solo radica en la baja especificidad de estas alteraciones, sino en su poca sensibilidad, por lo cual en algunos casos estos parámetros podrían encontrarse dentro de límites normales (62, 65). La visualización de levaduras en el frotis directo y el aislamiento microbiológico con mucha frecuencia son negativos (67), por tanto los resultados deben ser interpretados con cautela. En muchos casos la confirmación de la infección se realiza mediante estudios de anatomía patológica posterior al deceso del paciente (65,68,69). Aunque el microorganismo puede recuperarse en medios de cultivos usuales para identificar bacterias, se recomienda un medio específico para hongos (68,69). Tomando en consideración que no siempre se encuentran alterados los parámetros citológicos o bioquímicos, la identificación del microorganismo en el LCR en ningún caso debería considerarse colonización (5). En los pacientes que presentan candidemia, principalmente los inmunocomprometidos y los neonatos, se requiere investigar el compromiso meníngeo, aun sin manifestaciones clínicas sugestivas de afectación neurológica (5,70).

En los estudios por imágenes del SNC, tanto la tomografía como la resonancia magnética nuclear, pueden mostrar hidrocefalia en el 20% de los pacientes con enfermedad sistémica y en el 36% de los pacientes con dispositivos de derivación ventricular (71). Entre las alteraciones que se pueden observar, principalmente después de la administración de contraste, se incluyen edema, lesión de ocupación de espacio y pequeñas áreas de necrosis o hemorragias, las cuales corres-

ponden a microabscesos. Aunque estos hallazgos se podrían evidenciar con ambos estudios, la resonancia ha mostrado mayor sensibilidad para su visualización (5,72).

La primera opción para el tratamiento antifúngico es anfotericina B deoxicolato intravenosa (o en cualquiera de sus presentaciones) preferiblemente en asociación con flucitosina oral (ver tabla) (66-68,71,73). En algunas situaciones también podría asociarse anfotericina B intratecal (67). Cuando ocurra mejoría del paciente (tanto en las manifestaciones clínicas, como en las alteraciones del LCR) y después de un mínimo de dos semanas del inicio de la terapia, se podría continuar con fluconazol intravenoso a dosis altas (66, 68). Esta opción también podría indicarse desde el comienzo en pacientes que no toleren la anfotericina B deoxicolato y no se disponga de otras formulaciones del antifúngico, aunque existe mayor posibilidad de recaídas (66). La selección del mejor esquema para cada paciente también depende de la especie de *Candida* aislada, y en caso de estar disponible, del patrón de sensibilidad in vitro del microorganismo (66). En este sentido, se debe señalar que entre las cepas que se consideran resistentes al fluconazol se encuentran *C. krusei* y *C. glabrata* (73).

A diferencia de itraconazol y posaconazol, voriconazol alcanza concentraciones elevadas en el LCR (66). Aun cuando no existe información sobre su uso en infecciones del SNC, en casos de resistencia al fluconazol se podría considerar la indicación como terapia de continuación por vía intravenosa después de la anfotericina B (66, 67). Las equinocandinas, en particular la caspofungina, deben reservarse para los casos de imposibilidad o contraindicación del uso de anfotericina o fluconazol o cuando existe falla terapéutica (66).

La duración total de la terapia antifúngica no está bien definida, no obstante se recomienda mantenerla por un mínimo de 3-4 semanas después de la resolución completa de los síntomas y signos clínicos de la enfermedad (66,71). Además, antes de la suspensión se debe documentar la normalización de los parámetros del LCR y la resolución de los microabscesos cerebrales en la resonancia (71,73). Junto a la terapia antifúngica, los pacientes que desarrollan la infección relacionada a la presencia de catéter de derivación ventricular requieren su remoción, por cuanto sería muy difícil la erradicación del microorganismo (66).

CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA

La infección del SNC por el *Cryptococcus* ocurre por diseminación hematogena desde los pulmones, órganos que constituyen el sitio primario de infección (9, 60). La afectación del SNC se considera la manifestación más severa de la infección (74, 75). Aunque la forma de presentación neurológica más frecuente es meningitis o meningoencefalitis (9,75,76), también ocurre como lesión de ocupación de espacio o criptococoma (60,68,75). El compromiso extrapulmonar se presenta con mayor frecuencia en pacientes con déficit inmunológico, en especial, de la inmunidad celular (ver cuadro), no obstante, también ocurre en pacientes sin evidencia

de inmunosupresión (9, 76). Entre las especies del hongo descritas en la actualidad se considera que *C. neoformans* afecta principalmente a huéspedes inmunocomprometidos, mientras que *C. gattii* es el responsable de la enfermedad en pacientes inmunocompetentes (9,75).

El *Cryptococcus* es un microorganismo ubicuo en la naturaleza que se encuentra en el suelo y en el excremento de pájaros, sobre todo palomas (9,75). La especie *C. gattii* también se ha relacionado con varias especies de árboles, particularmente de eucalipto, y es más frecuente en zonas tropicales o subtropicales (9, 74). De cualquier manera, el ingreso al organismo se produce por inhalación desde el ambiente, por cuanto no se ha demostrado transmisión de persona a persona (9, 60).

Por lo general, el compromiso pulmonar es asintomático o leve y, por tanto, con frecuencia ocurre en forma inadvertida (73-75). Aunque las manifestaciones neurológicas tienen evolución subaguda o crónica, también se ha descrito la progresión rápida de los síntomas en pocos días (60,75). Como resultado de la diseminación extrapulmonar del microorganismo, la afectación del SNC podría estar acompañada de manifestaciones en otros órganos tales como piel, huesos, ojos, riñones y próstata (9,74,75). A diferencia de los pacientes con deterioro inmune, la infección en pacientes inmunocompetentes tiene progresión más lenta y de localización básicamente neurológica (60, 75).

Entre los hallazgos clínicos (60,74,75), la cefalea es el síntoma más constante de la infección meníngea. Aunque es leve y progresa en forma lenta durante semanas o meses, en algunos casos puede ser intensa, al punto de interferir con las actividades usuales. La mayoría de los pacientes tiene fiebre, no obstante, no es un hallazgo universal (79%). En ocasiones ocurren vómitos intermitentes. Con frecuencia no se encuentran signos notorios en el examen físico. La rigidez de nuca es un hallazgo poco frecuente (30%). Cuando la enfermedad progresa y ocurre hipertensión endocraneana, se evidencia edema de papila (33%) y paresia de pares craneales. Otros hallazgos focales son raros y se atribuyen a la presencia de criptococoma. También se ha descrito alteración del sensorio (20%), convulsiones (8-25%) ceguera, confusión, letargo o cambios de conducta (60, 75).

Las alteraciones características incluyen presión de inicio ligeramente elevada, pleocitosis linfocitaria leve (<200 células/ml), hiperproteíorraquia e hipoglucorraquia (60, 69, 73, 75). En contraposición, algunos pacientes, sobre todo inmunocomprometidos, pueden mostrar hallazgos completamente normales en el perfil básico del líquido (5,69,75). La prueba más utilizada para el diagnóstico presuntivo es la visualización microscópica directa de las levaduras mediante la coloración con tinta china (u otras tinciones). A pesar de su facilidad, rapidez y bajo costo, tiene la desventaja de algunos falsos negativos y falsos positivos. Una de las causas más frecuentes de falsos negativos es la escasa cantidad de microorganismos, por tanto para aumentar la sensibilidad de la prueba se recomienda utilizar el sedimento después de la centrifu-

gación del líquido (60, 75). Por otro lado, los falsos positivos pueden deberse a la presencia de otras levaduras, fundamentalmente del género *Candida* o también por artefactos relacionados con la técnica (60,74,75).

Para la confirmación del diagnóstico, se requiere la detección del antígeno capsular específicamente en el LCR, lo cual se realiza más frecuentemente mediante la técnica de aglutinación con látex (74,75). Aunque esta prueba tiene elevada sensibilidad y especificidad (>90%), se han descrito algunos falsos negativos, en especial, cuando se realizan en los primeros días de evolución de la enfermedad (60,69,75). La identificación del antígeno capsular también se puede realizar mediante inmunoensayo enzimático, prueba que tiene elevada sensibilidad (85-99%) y especificidad (97%) (60,69,75). Entre sus ventajas se encuentra la posibilidad de cuantificar el antígeno, con lo cual se puede monitorizar la respuesta al tratamiento. Para la confirmación de la infección también se podría usar el cultivo del LCR, para lo que se requiere un mínimo de 72 horas (69,75).

En el inicio de los síntomas de la infección meníngea, el estudio neurológico por imágenes mediante tomografía o resonancia magnética puede no mostrar anomalías, por tanto, la interpretación de los resultados debe hacerse considerando el tiempo de evolución de la enfermedad. También se debe considerar que para la mejor apreciación de los hallazgos se requiere el uso de contraste endovenoso (60, 70, 73). Ninguno de los hallazgos encontrados en estos casos son específicos e incluyen fundamentalmente engrosamiento de meninges, con disminución de los surcos, hidrocefalia (9-58%) y criptocomas (10-30%). En ocasiones se pueden observar múltiples lesiones quísticas en la base del cerebro (70).

Se debe iniciar el tratamiento antifúngico (ver Cuadro 2) en cuanto se tenga el diagnóstico presuntivo mediante la visualización directa del hongo, aun cuando no se cuente con la detección del antígeno capsular o el resultado del cultivo (75). La terapia específica incluye una fase inicial, una fase de consolidación y una fase supresiva o de

mantenimiento (76,77). Como primera opción en el tratamiento inicial se recomienda anfotericina B deoxicolato intravenosa (o en cualquiera de sus presentaciones) asociada a flucitosina por un mínimo de 2 semanas (71-77). Cuando no se pueda asociar flucitosina, la anfotericina B debe continuarse al menos por 6 semanas. Entre las alternativas para esta primera fase, se ha señalado la combinación de anfotericina B con fluconazol o la terapia única con fluconazol; no obstante, estos últimos esquemas solo se deben indicar cuando no sea posible el tratamiento recomendado como primera línea (77). Para el seguimiento del paciente se requiere la reevaluación del LCR a las 2 semanas del inicio de la terapia. Cuando aún persistan evidencias de infección activa, el tratamiento debe prolongarse por 6 a 10 semanas, según el tipo de esquema terapéutico seleccionado. Por otro lado, cuando la evolución sea satisfactoria, se podrá pasar a la fase de consolidación, con fluconazol oral a dosis altas por un mínimo de 8-10 semanas, y posteriormente seguir con la fase de mantenimiento con fluconazol a dosis estándar por al menos 6 meses. Los pacientes que tengan compromiso inmunológico deben recibir este tratamiento supresor por más tiempo, cuya duración dependerá de la condición inmunosupresora de base (77).

Cuadro 2
Dosificación pediátrica de antimicrobianos
para infección herpética, tuberculosis, candidiasis
y criptococosis meníngea

ANTIMICROBIANOS *	VÍA†	DOSIS POR PESO-INTERVALO ‡	DOSIS MÁXIMA
ANTIVIRALES			
Aciclovir	VIV	60 mg/kg/día o 1500 mg/m ² /día c/8 h	1500 mg/día
ANTITUBERCULOSOS			
Isoniacida	VO	Primera fase: 5-20 mg/kg/día c/24 h Segunda fase: 10-20 mg/kg/día c/24 h 2-3 v/s	300 mg/día
Rifampicina	VO	Primera fase: 10-20 mg/kg/día c/24 h Segunda fase: 10-20 mg/kg/día c/24 h 2-3 v/s	600 mg/día
Pirazinamida	VO	20-40 mg/kg/día c/24 h	2 g/día
Etambutol	VO	15-25 mg/kg/día c/24 h	2,5 g/día
Estreptomina	VIM	15-40 mg/kg/día c/24 h	1 g/día
ANTIFÚNGICOS			
Anfotericina B deoxicolato	VIV	0,7-1,5 mg/kg/día c/24 h	50 mg/día
	VIT	0,5 mg 2 v/s	0,5 mg/dosis
Flucitosina	VO	100-150 mg/kg/día c/6 h	150 mg/kg/día
Fluconazol	VIV o VO	Dosis elevadas: 10-12 mg/kg/día c/12-24 h Dosis estándar: 6-9 mg/kg/día c/12-24 h	400-800 mg/día 200-400 mg/día
Voriconazol	VIV	Primer día: 6 mg/kg/dosis c/12 h Días siguientes: 3-4 mg/kg/dosis c/12 h	800 mg/día 400 mg/día
Caspofungina	VIV	Primer día: 70 mg/m ² /día una dosis Días siguientes: 50 mg/m ² /día c/24 h	70 mg/día 50 mg/día
* Antimicrobianos disponibles en Venezuela			
† Vía de administración: VIV vía intravenosa, VO vía oral, VIM vía intramuscular, VIT vía intratecal			
‡ Intervalo de administración: c/ cada, h horas, v/s veces por semana			
FUENTE: Cuadro creado por los autores de este capítulo, a partir de las referencias 6-9, 53-58, 66, 77, 78			

CONCLUSIONES

El diagnóstico de meningitis o meningoencefalitis herpética, tuberculosa o micótica requiere un alto índice de sospecha y un análisis minucioso de toda la información obtenida en el interrogatorio, la exploración física, la evaluación del LCR y los estudios por imágenes. No obstante, la identificación definitiva del microorganismo involucrado requiere la realización de exámenes específicos, los cuales deben ser interpretados según la especificidad y la sensibilidad de cada prueba. El tratamiento antimicrobiano precoz es fundamental para mejorar el pronóstico de la enfermedad, y por tanto, ante la evidencia razonable de la presencia de un determinado microorganismo debe iniciarse la terapia específica de inmediato, aun sin los resultados de los exámenes para la confirmación microbiológica. Esta decisión, que en ocasiones podría ser controversial, requiere la ponderación entre los beneficios de la terapéutica y los efectos adversos eventuales de los medicamentos.

REFERENCIAS

- Chávez-Bueno S, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2005 Jun;52(3):795-810
- Mace SE. Acute bacterial meningitis. *Emerg Med Clin North Am*. 2008 May;26(2):281-317
- Irani DN. Aseptic meningitis and viral myelitis. *Neurol Clin*. 2008;26(3):635-655.
- Rotbart HA. Viral meningitis. *Semin Neurol* 2000;20(3):277-292.
- Cohen BA. Chronic meningitis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2005;5(6):429-439.
- American Academy of Pediatrics. Herpes simplex. In: Pickering LK. Red book: Report of the committee on infectious diseases. 28^a ed. 2009. pp. 363-373.
- American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK. Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28^a ed. 2009. pp. 680-701.
- American Academy of Pediatrics. Candidiasis. In: Pickering LK. Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28^a ed. 2009. pp. 245-249.
- American Academy of Pediatrics. Cryptococcus neoformans infections (Cryptococcosis). In: Pickering LK. Red book: Report of the committee on infectious diseases. 28^a ed. 2009. pp. 270-272.
- Tyler KL. Update on herpes simplex encephalitis. *Rev Neurol Dis*. 2004;1(4):169-178.
- Elbers JM, Bitnun A, Richardson SE, Ford-Jones EL, Tellier R, Wald RM, et al. A 12-year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease? *Pediatrics*. 2007;119(2):e399-407.
- Glaser CA, Gilliam S, Schnurr D, Forghani B, Honarmand S, Khetsuriani N, et al. In search of encephalitis etiologies: diagnostic challenges in the California Encephalitis Project, 1998-2000. *Clin Infect Dis*. 2003;36(6):731-742. Epub 2003 Mar 3.
- Davison KL, Crowcroft NS, Ramsay ME, Brown DW, Andrews NJ. Viral encephalitis in England, 1989-1998: what did we miss? *Emerg Infect Dis*. 2003;9(2):234-240.
- Fica A, Pérez C, Reyes P, Gallardo S, Calvo X, Salinas AM. Encefalitis herpética. Serie clínica de 15 casos confirmados por reacción de polimerasa. *Rev Chil Infect*. 2005;22:38-46.
- Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes*. 2004;11 Suppl 2:65A-76A.
- Frenkel LM. Challenges in the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus encephalitis. *Pediatrics*. 2005;115(3):795-797.
- De Tiège X, Rozenberg F, Héron B. The spectrum of herpes simplex encephalitis in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12(2):72-81. Epub 2007 Sep 17.
- Vial C, Pozzetto B, Essid A, Stéphan JL, Chabrier S. Acute encephalitis: report on 32 consecutive pediatric cases observed in one hospital. *Med Mal Infect*. 2007;37(4):208-214. Epub 2007 Mar 26.
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Gilden DH. The expanding spectrum of herpesvirus infections of the nervous system. *Brain Pathol*. 2001;11(4):440-451.
- Santos E, Moralejo L, de Dios S, Fuertes A. Encefalitis por virus del herpes simple con líquido cefalorraquídeo normal. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(9):357-358.
- De Tiège X, Héron B, Lebon P, Ponsot G, Rozenberg F. Limits of early diagnosis of herpes simplex encephalitis in children: a retrospective study of 38 cases. *Clin Infect Dis*. 2003;36(10):1335-1339. Epub 2003 May 1.
- Kennedy PG. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75 Suppl 1:i10-i15.
- Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's Herpes. 2004;11 Suppl 2:57A-67A.
- Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, et al. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol*. 2005;12(5):331-343.
- Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet*. 2002;359(9305):507-513.
- Kennedy PG, Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(3):237-238.
- Ito Y, Ando Y, Kimura H, Kuzushima K, Morishima T. Polymerase chain reaction-proved herpes simplex encephalitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(1):29-32.
- Muñoz-Almagro C, Jordan I, Cambra FJ, Esteban E, Urrea M, Garcia-Garcia JJ, et al. Quantitative real-time PCR in paediatric patients with herpes simplex infections of the central nervous system. *J Virol Methods*. 2008 (2):297-300. Epub 2007 Nov 5.
- García-Bardeci D, Pena M, Suárez-Bordón P, Aladro Y, Pérez-González C, Lafarga B. Utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa en el diagnóstico de las infecciones herpéticas del sistema nervioso. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22(3):150-155.
- Leonard JR, Moran CJ, Cross DT 3rd, Wippold FJ 2nd, Schlesinger Y, Storch GA. MR imaging of herpes simplex type 1 encephalitis in infants and young children: a separate pattern of findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 174(6):1651-1655.
- Aoki FY, Hayden H, Dolin R. Antiviral drugs (other than antiretrovirals). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7^a ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2010. pp: 573-576.

32. McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, Powell KF. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long-term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(3):321-326.
33. American Academy of Pediatrics. Antiviral drugs. In: Pickering LK. Red book: Report of the committee on infectious diseases. 28th ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2009. pp. 777-782.
35. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(2):243-261.
36. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(8):498-510.
37. Donald PR, Schoeman JF. Tuberculous meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1719-1720.
38. Ravenscroft A, Schoeman JF, Donald PR. Tuberculous granulomas in childhood tuberculous meningitis: radiological features and course. *J Trop Pediatr*. 2001;47(1):5-12.
39. Guwatudde D, Nakakeeto M, Jones-Lopez EC, Maganda A, Chiunda A, Mugerwa RD, et al. Tuberculosis in household contacts of infectious cases in Kampala, Uganda. *Am J Epidemiol*. 2003;158(9):887-898.
40. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(3):286-298.
40. Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol*. 2005;4(3):160-170.
41. Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, Morgan G, Novelli VM. Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. *J Infect*. 2000;41(1):61-68.
42. Yaramis A, Gurkan F, Elevli M, Söker M, Haspolat K, Kirbas G, et al. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 214 cases. *Pediatrics*. 1998;102(5):E49.
43. Katti MK. Pathogenesis, diagnosis, treatment, and outcome aspects of cerebral tuberculosis. *Med Sci Monit*. 2004 Sep;10(9):RA215-RA229. Epub 2004
44. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(12):761-776.
45. Daif A, Obeid T, Yaqub B, AbdulJabbar M. Unusual presentation of tuberculous meningitis. *Clin Neurol Neurosurg*. 1992;94(1):1-5.
46. Sutlas PN, Unal A, Forta H, Senol S, Kirbas D. Tuberculous meningitis in adults: review of 61 cases. *Infection*. 2003;31(6):387-391.
47. Moghtaderi A, Niazi A, Alavi-Naini R, Yaghoobi S, Narouie B. Comparative analysis of cerebrospinal fluid adenosine deaminase in tuberculous and non-tuberculous meningitis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(6):459-462.
48. Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol*. 2004;42(1):378-379.
49. Pai M, Flores LL, Pai N, Hubbard A, Riley LW, Colford JM Jr. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification test for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(10):633-643.
50. Giris NI, Sultan Y, Farid Z, Mansour MM, Erian MW, Hanna LS, et al. Tuberculosis meningitis, Abbassia Fever Hospital-Naval Medical Research Unit No. 3-Cairo, Egypt, from 1976 to 1996. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;58(1):28-34.
51. van Well GT, Paes BF, Terwee CB, Springer P, Roord JJ, Donald PR, et al. Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa. *Pediatrics*. 2009;123(1):e1-e8.
52. Andronikou S, Smith B, Hatherhill M, Douis H, Wilmshurst J. Definitive neuroradiological diagnostic features of tuberculous meningitis in children. *Pediatr Radiol*. 2004;34(11):876-885. Epub 2004 Sep 17.
53. Woodfield J, Argent A. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: what is the most appropriate anti-microbial treatment for tuberculous meningitis? *J Trop Pediatr*. 2008;54(4):220-224.
54. Guilarte A, España M, Méndez R, Vásquez A. Norma Oficial Venezolana del Programa Nacional Integrado de Control de la Tuberculosis. MPPS. Caracas, 2006.
55. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: Recommendations 1998. *Thorax*. 1998;7:578-582.
56. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3rd ed. Geneva; 2003.
57. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR*. 2003;52:1-77.
58. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre el tratamiento de tuberculosis extrapulmonar y formas complicadas de tuberculosis pulmonar. *An Pediatr*. 2008;69(3):271-278.
59. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1741-1751.
60. Rauchway A, Husain S, Selhorst JB. Neurologic presentations of fungal infections. *Neurol Clin*. 2010;28(1):293-309.
61. Odio CM. Antifungal therapy for infants, children and adolescents with suspected or documented invasive fungal infection. *Drugs Today (Barc)*. 2010;46 Suppl C:33-46.
62. Chen TL, Tsai CA, Fung CP, Lin MY, Yu KW, Liu CY. Clinical significance of *Candida* species isolated from cerebrospinal fluid. *J Microbiol Immunol Infect*. 2002;35(4):249-254.
63. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Bennett J, Kullberg BJ. Deeply Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(4):821-835.
64. Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Mangum B, Steinbach WJ, Alexander BD, Cotten CM, et al. Neonatal *Candida* meningitis: significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures. *J Perinatol*. 2007;27(2):97-100. Epub 2006 Nov 2.
65. Baradkar V, Taklikar S. Meningitis caused by *Candida albicans* in a premature neonate. *J Pediatr Neurosci*. 2007;2:90-91.
66. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):503-535.

67. De Rosa FG, Garazzino S, Pasero D, Di Perri G, Ranieri VM. Invasive candidiasis and candidemia: new guidelines. *Minerva Anestesiol.* 2009;75(7-8):453-458. Epub 2008 Jan 24.
68. Murthy JM. Fungal infections of the central nervous system: the clinical syndromes. *Neurol India.* 2007;55(3):221-225.
69. Davis JA, Costello DJ, Venna N. Laboratory investigation of fungal infections of the central nervous system. *Neurol India.* 2007;55(3):233-240.
70. Jain KK, Mittal SK, Kumar S, Gupta RK. Imaging features of central nervous system fungal infections. *Neurol India.* 2007;55(3):241-250.
71. Black KE, Baden LR. Fungal infections of the CNS. Treatment strategies for the immunocompromised patient. *CNS Drugs.* 2007;21(4):293-318.
72. Redmond A, Dancer C, Woods ML. Fungal infections of the central nervous system: A review of fungal pathogens and treatment. *Neurol India.* 2007;55(3):251-259.
73. Scully EP, Baden LR, Katz JT. Fungal brain infections. *Curr Opin Neurol.* 2008;21(3):347-352.
74. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20(3):507-544
75. Satishchandra P, Mathew T, Gadre G, Nagarathna S, Chandramukhi A, Mahadevan A, et al. Cryptococcal meningitis: clinical, diagnostic and therapeutic overviews. *Neurol India.* 2007;55(3):226-232.
76. Pukkila-Worley R, Mylonakis E. Epidemiology and management of cryptococcal meningitis: developments and challenges. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Mar;9(4):551-560.
77. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2010;50(3):291-322.
78. American Academy of Pediatrics. Antifungal drugs for systemic fungal infections In: Pickering LK. *Red book: Report of the committee on infectious diseases.* 28^a ed. 2009. p. 765-776.

AGRADECIMIENTO A LOS ÁRBITROS AÑO 2010

La contribución de los árbitros es esencial para mantener y mejorar la calidad de los trabajos publicados en **Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría**. Por esta razón queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a los colegas quienes han dedicado tiempo y esfuerzo para el arbitraje de los trabajos publicados en AVPP durante el año 2010.

Ricnia Vizcaino
Nury Caviedes
Milagros Bosque
Laura Diz
Ana Balbas
Carmela Centritto
Ileana Rojas Marcano
Gladys Carmona
Alejandro Mondolfi
Thamara Salmen
Sonia Borno
Ingrid Soto
Susana Pachano

Francisco Ramírez Osio
Blanca Rodriguez
Antonio Suarez
Marines Vacampenhoud
Nora Maulino Cardona
Gisela Merino
Marcos Ariza
Lissys Castillo
Nedina Coromoto Méndez
Amando Martín
Angelo M. Sparano
Gabriela Sosa
Lenny González
Gladys Carmona
Ramona Pardo Mourín
Gladys Velázquez
Luigina Siciliano
Valentín Sainz Costa
Antonieta Mafoud H.
Elizabeth Dini
Jennifer Bernal
María José Castro
Luz Rodríguez
Liliana Moros
Francisco Valery
Jiver R. Morillo O

ÍNDICE AUTORES AÑO 2010

A

Abello, María Inés

véase Ramírez Sánchez, Manuel 73(1):20-26;2010

Alcalá, Nelson

véase Ruiz, Karla 73(1):14-19;2010

Amel, Anilsa

véase Canal de Molano, Nelly 73(3):15-19;2010

Aouad Torrez, Roque Antonio

véase Siciliano Sabatela, Luigina 73(4):67-76;2010

Arias Gómez, Armando

véase Rodríguez, Eva 73(1):27-33;2010

Atencio, Teresa

véase Canal de Molano, Nelly 73(3):15-19;2010

Aurenty, Lisbeth

Tratamiento anti-infeccioso de diarreas en pediatría 73(1):41-46;2010

véase Martín Peña, Amando 73(4):45-51;2010

B

Barreto, Ofelia

véase Mora, Carmen Rosario 73(3):47-54;2010

Barrios, Carolina

véase Meléndez Nuñez, María Eugenia 73(3):20-25;2010

Bastidas, Omaira

véase Ramírez Sánchez, Manuel 73(1):20-26;2010

Betancourt, Adelfa

véase Castillo de Febres, Olga 73(1):46-50;2010

Bravo Sifontes, Carmen María

véase Chaustre, Ismenia 73(2):66-72;2010

Bravo, Ricardo

véase Rupcich, Marcel 73(1):10-13;2010

Breña, Nelys

véase Ramírez Sánchez, Manuel 73(2):29-34;2010

C

Caballero Fonseca, Fernán

véase Sánchez Borges, Mario 73(3):26-32;2010

Camperos, Nicolás

véase Kassise, Elías 73(2):55-58;2010

Campos Cavada, Isabel

véase Papp Paz, Jennifer 73(2):9-17;2010

Canal de Molano, Nelly

Efecto de la recuperación nutricional en las concentraciones séricas de óxido nítrico, malonaldehído y TNF alfa en el niño desnutrido grave 73(3):15-19;2010

Capriles Hulett, Arnaldo

véase Villalón, Marlene 73(3):38-46;2010

Cárdenas, Elsys

véase Suárez C, Marcela 73(4):15-19;2010

Cárdenas Ontiveros, Katia

véase Medina Ortiz, Oscar 73(2):2-8;2010

Carías P, Diamela

véase Morillo Piña, María Raquel 73(3):4-10;2010

Carrizo, Juan T

véase Castillo de Febres, Olga 73(1):46-50;2010

Casanova de Escalona, Laddy

véase Herrera H, Marianella 73(4):37-44;2010

Castillo de Febres, Olga

Esquema de inmunizaciones para 2010. 73(1):46-50;2010
Meningitis: Prevención 73(4):60-66;2010

Castro, María José

véase Chaustre, Ismenia 73(2):66-72;2010
véase García Lamoglia, Maribel 73(4):25-28;2010

Cerrolaza, Miguel

véase Rupcich, Marcel 73(1):10-13;2010

Chacín, Leonardo

véase García Lamoglia, Maribel 73(4):25-28;2010

Chaustre, Ismenia

Diagnóstico de asma en el niño 73(2):66-72;2010

Chona De Armas, Zulay Nohemí

Leucemia linfoblástica aguda: evaluación clínico terapéutica del protocolo total XV modificado. Hospital Universitario de Caracas 2003-2007. 73(2):18-28;2010

Colmenares Ortíz, Viviana

véase Medina Ortiz, Oscar 73(2):2-8;2010

Coronel, Valerio

véase Velásquez, Gleida 73(1):6-9;2010
véase Orta, Nelson 73(3):11-14;2010

D

de la Vega, Iván

Situación actual de la ciencia, la tecnología y la innovación (CTI) en Venezuela 73(4):1-2;2010

Domínguez, Luis

véase Velásquez, Gleida 73(1):6-9;2010
véase Orta, Nelson 73(3):11-14;2010

E

Echeverría, Miriam

véase Canal de Molano, Nelly 73(3):15-19;2010

Echezuría, Luis

Epidemiología de la meningitis en Venezuela. 2010. 73(4):29-36;2010

Elkadi Chiriti, Buthaina

Síndrome serotoninérgico pediátrico.
Reporte de un caso 73(4):20-24;2010

F

Fajardo, Adriana

véase Orta, Nelson 73(3):11-14;2010

Feo Rojas, Delian

véase Sánchez Borges, Mario 73(3):26-32;2010

Fernández, Rosalía

Validación de dos escalas de valor pronóstico en niños que ingresan a la unidad de cuidados intensivos 73(4):3-7;2010

Ferraro S, Salvatore

véase Aurenty, Lisbeth 73(1):41-46;2010
véase Castillo de Febres, Olga 73(4):60-66;2010

Figueroa A, Ivonne

véase Kassise, Elías 73(2):55-58;2010

Flores, Carlos

véase Sansone, Domingo 73(3):33-37;2010

Franco Soto, José Vicente

véase Martín Peña, Amando 73(4):45-51;2010

G

Gaiti, Jorge

véase Rodríguez, Eva 73(1):27-33;2010

Garcés, María Fátima

Marcadores de inflamación y disfunción endotelial en niños con infección bacteriana 73(4):8-14;2010

García Lamoglia, Maribel

véase Tovar Villamizar, Isabel 73(2):48-54;2010
Meningitis: Generalidades 73(4):25-28;2010

Gerardi, Andrés

véase Garcés, María Fátima 73(4):8-14;2010

Gómez P, Nathalie

véase Ramírez Sánchez, Manuel 73(1):20-26;2010

H

Hanna, José

véase Sansone, Domingo 73(3):33-37;2010

Herrera H, Marianella

Meningitis: Diagnóstico 73(4):37-44;2010

I

Inaty Lamillo, Joaquín José

véase Chona De Armas, Zulay Nohemí 73(2):18-28;2010

Izaguirre, Jacqueline

véase Castillo de Febres, Olga 73(1):46-50;2010
véase Herrera H, Marianella 73(4):37-44;2010

K

Kassise, Elías

Educación y asma en la escuela. La carga del asma ausentismo y rendimiento escolar. 73(2):55-58;2010

L

Lara, Elsa

véase Velásquez, Gleida 73(1):6-9;2010
véase Orta, Nelson 73(3):11-14;2010

León, Ana

véase Sarmiento, Luis F 73(2):59-65;2010

León, Raiza

véase Echezuría, Luis 73(4):29-36;2010

Lobo Archila, Pedro

véase Mora, Carmen Rosario 73(3):47-54;2010

López, María Graciela

véase Castillo de Febres, Olga 73(1):46-50;2010
véase Aurenty, Lisbeth 73(1):41-46;2010

Luna, Héctor
véase Rodríguez, Eva 73(1):27-33;2010

Lunar, Yssis
véase Orta, Nelson 73(3):11-14;2010

M

Machado de Ponte, Livia
Alimentación del paciente con diarrea aguda 73(1):34-40;2010
Manejo integral de las dislipidemias en niños y adolescentes 73(2):73-78;2010
véase Meléndez Nuñez, María Eugenia 73(3):20-25;2010

Macías de Tomei, Coromoto
véase Machado de Ponte, Livia 73(2):73-78;2010
véase Morillo Piña, María Raquel 73(3):4-10;2010

Macuarisma Lezama, Pedro
véase Fernández, Rosalía 73(4):3-7;2010

Marcano, Haydeé
véase Velásquez, Gleida 73(1):6-9;2010

Márquez, Carmen
véase Kassise, Elías 73(2):55-58;2010

Martín Peña, Amando
véase Castillo de Febres, Olga 73(1):46-50;2010
Meningitis: Tratamiento antimicrobiano 73(4):45-51;2010

Matute, Xiorama
véase Chaustre, Ismenia 73(2):66-72;2010

Medina Ortiz, Oscar
Trastornos y hábitos de sueño en niños y adolescentes con autismo 73(2):2-8;2010

Mejías, Anabel
véase Machado de Ponte, Livia 73(2):73-78;2010

Meléndez Nuñez, María Eugenia
Tratamiento no farmacológico del asma bronquial 73(3):20-25;2010

Meléndez Sánchez, Crhisol
véase Meléndez Nuñez, María Eugenia 73(3):20-25;2010

Méndez, Coromoto
véase Machado de Ponte, Livia 73(2):73-78;2010

Merino, Gisela
véase Machado de Ponte, Livia 73(2):73-78;2010

Meza, Jesús
véase Tovar Villamizar, Isabel 73(2):48-54;2010

Millán de Espinasa, María Cristina
véase García Lamoglia, Maribel 73(4):25-28;2010

Molano, Andrés
véase Canal de Molano, Nelly 73(3):15-19;2010

Montero Ávila, Erika Francisca
véase Chona De Armas, Zulay Nohemí 73(2):18-28;2010

Mora, Carmen Rosario
Asma casi fatal 73(3):47-54;2010

Morillo Gimón, Lourdes
véase Siciliano Sabatela, Luigina 73(4):67-76;2010

Morillo Piña, María Raquel
Relación entre densidad mineral ósea, edad de la menarquia y estado nutricional en adolescentes sanas 73(3):4-10;2010

Mujica, Yovanny
véase Ramírez Sánchez, Manuel 73(1):20-26;2010

N

Narváez, Rafael
véase Castillo de Febres, Olga 73(1):46-50;2010

Natera Alvizu, Ivelisse
véase Siciliano Sabatela, Luigina 73(4):67-76;2010

Noguera Brizuela, Dalmacia
véase Machado de Ponte, Livia 73(1):34-40;2010

Núñez González, José
véase Canal de Molano, Nelly 73(3):15-19;2010

O

Ochoa, Magalys
véase Canal de Molano, Nelly 73(3):15-19;2010

Ordaz, Rodrigo
véase Kassise, Elías 73(2):55-58;2010

Orta, Nelson
véase Velásquez, Gleida 73(1):6-9;2010
Terapia con micofenolato de mofetilo en niños con síndrome nefrótico idiopático córtico resistente 73(3):11-14;2010

P

Pacheco Fuentes, Juvirma
véase Ramírez Sánchez, Manuel 73(1):20-26;2010
véase Ramírez Sánchez, Manuel 73(2):29-34;2010

Paiva, Carolina
véase Garcés, María Fátima 73(4):8-14;2010

Papp Paz, Jennifer
Hábitos y conductas en la alimentación de lactantes menores hospitalizados por desnutrición grave 73(2):9-17;2010

Parra Niño, Jacqueline
véase Villalón, Marlene 73(3):38-46;2010

Peralta, Carolina
véase Velásquez, Gleida 73(1):6-9;2010

Pereira, Nayda
véase Canal de Molano, Nelly 73(3):15-19;2010

Pérez Abad, Dolores
véase Sánchez Borges, Mario 73(3):26-32;2010

Pérez, Carlos
véase Sansone, Domingo 73(3):33-37;2010

Pérez, Kátida E
véase Ramírez Sánchez, Manuel 73(2):29-34;2010

Pierre Álvarez, Reinaldo
véase Machado de Ponte, Livia 73(1):34-40;2010

Pulido Zambrano, Luis
véase Medina Ortiz, Oscar 73(2):2-8;2010

R

Ramírez Sánchez, Manuel
Intoxicación pediátrica por paraquat (gramoxone). Supervivencia en dos casos 73(1):20-26;2010
Emergencia hipertensiva en emponzoñamiento escorpiónico pediátrico.
Reporte de un caso 73(2):29-34;2010
véase Elkadi Chiriti, Buthaina 73(4):20-24;2010

Rísquez, Alejandro

véase Echezuría, Luis 73(4):29-36;2010

Rísquez C, Eliana

véase Sarmiento, Luis F 73(2):59-65;2010

Rivas, Adriana

véase Garcés, María Fátima 73(4):8-14;2010

Rodríguez, Eva

Diarrea aguda: Epidemiología 73(1):27-33;2010
véase Echezuría, Luis 73(4):29-36;2010

Rodulfo, Juan

véase Chaustre, Ismenia 73(2):66-72;2010

Rojas, Ana Lizette

véase Herrera H, Marianella 73(4):37-44;2010

Romero Jesús

véase Tovar Villamizar, Isabel 73(2):48-54;2010

Rosario, Carmen

Meningitis: Tratamiento coadyuvante - complicaciones agudas
73(4):52-59;2010

Rosas, María A

véase Castillo de Febres, Olga 73(1):46-50;2010

Ruíz, Karla

Uso de una escala clínica predictiva para el diagnóstico de meningitis bacteriana en pediatría 73(1):14-19;2010

Rupcich, Marcel

Manejo del retropié plano valgo flexible con la férula tipo UCBL en pacientes pediátricos 73(1):10-13;2010

S

Sánchez Borges, Mario

Tratamiento farmacológico para el control del asma en el niño
73(3):26-32;2010

Sánchez Ch, Julia

véase Suárez C, Marcela 73(4):15-19;2010

Sánchez-Mora, Nora

véase Medina Ortíz, Oscar 73(2):2-8;2010

Sansone, Domingo

Tratamiento farmacológico para el control de la crisis aguda de asma
73(3):33-37;2010

Sarmiento, Luis F

Ambiente y estilo de vida en la prevención del asma en el niño
73(2):59-65;2010

Siciliano Sabatela, Luigina

Infección por el virus de inmunodeficiencia humana en pediatría
73(2):35-47;2010
Aproximación al diagnóstico y tratamiento de meningitis por microorganismos poco frecuentes
73(4):67-76;2010

Sifontes, Sonia

véase Rodríguez, Eva 73(1):27-33;2010
véase Garcés, María Fátima 73(4):8-14;2010

Soave, Yanina

véase Ruiz, Karla 73(1):14-19;2010

Stekman, Hilda

véase Garcés, María Fátima 73(4):8-14;2010

Suárez, José Antonio

Una nueva visión de la enfermedad de Chagas 73(2):1;2010
véase Castillo de Febres, Olga 73(4):60-66;2010

Suárez C, Marcela

Parasitosis intestinales en preescolares y escolares inmunodeficientes secundarios, con síntomas gastrointestinales. Barquisimeto, Venezuela. 73(4):15-19;2010

T

Torres, Mary

véase Ruiz, Karla 73(1):14-19;2010

Torres Sarmiento, Angélica C.

véase Elkadi Chiriti, Buthaina 73(4):20-24;2010

Tovar Villamizar, Isabel

Generalidades. El asma como problema de salud pública. Definición. Factores de riesgo. Fenotipos. 73(2):48-54;2010

Troncone Azócar, Ángela

véase Aurenty, Lisbeth 73(1):41-46;2010
véase Martín Peña, Amando 73(4):45-51;2010

Túnez, Isaac

véase Canal de Molano, Nelly 73(3):15-19;2010

U

Urbina Medina, Huniades

Discurso Día del Pediatra: 23 de enero de 2010. 73(1):1-3;2010
Discurso pronunciado en la inauguración del LVI Congreso de Pediatría "Dr. Amadeo Leyba Ferrer" 73(3):1-3;2010
véase Mora, Carmen Rosario 73(3):47-54;2010
véase Rosario, Carmen 73(4):52-59;2010

Uviedo, Clara

véase Orta, Nelson 73(3):11-14;2010

V

Valero Espinoza, Arcelia

véase Villalón, Marlene 73(3):38-46;2010

Valery, Francisco

véase Castillo de Febres, Olga 73(4):60-66;2010

Vancampenhoud, Marinés

véase Aurenty, Lisbeth 73(1):41-46;2010
véase Sarmiento, Luis F 73(2):59-65;2010
véase Castillo de Febres, Olga 73(4):60-66;2010

Vasquez de Malavé, Mirna

véase Sánchez Borges, Mario 73(3):26-32;2010

Vásquez Fernández, Margarita

véase Machado de Ponte, Livia 73(1):34-40;2010

Velásquez, Gleida

Glomerulonefritis rápidamente progresiva 73(1):6-9;2010

Villalón, Marlene

Asma en situaciones especiales 73(3):38-46;2010

Villasmil, Josefa

véase Garcés, María Fátima 73(4):8-14;2010

Y

Yamín de Barboza, Gloria

Discurso Día del Pediatra: 23 de enero de 2010. 73(1):4-5;2010

Z

Zibaoui, Patricia

véase Velásquez, Gleida 73(1):6-9;2010
véase Orta, Nelson 73(3):11-14;2010

Zurita Rodríguez, Eddy

véase Machado de Ponte, Livia 73(1):34-40;2010

ÍNDICE DE TÍTULOS AÑO 2010

A

- Alimentación del paciente con diarrea aguda.
73(1):34-40;2010
- Ambiente y estilo de vida en la prevención del asma en el niño
73(2):59-65;2010
- Aproximación al diagnóstico y tratamiento de meningitis por microorganismos poco frecuentes
73(4):67-76;2010
- Asma casi fatal
73(3):47-54;2010
- Asma en situaciones especiales
73(3):38-46;2010

D

- Diagnóstico de asma en el niño
73(2):66-72;2010
- Discurso pronunciado por el Dr. Huniades Urbina en la inauguración del LVI Congreso de Pediatría "Dr. Amadeo Leyba Ferrer"
73(3):1-3;2010
- Discurso pronunciado por el Dr. Huniades Urbina Medina el Día del Pediatra (23/01/2010).
73(1):1-3;2010
- Discurso pronunciado por la Dra. Gloria Yamín de Barboza el Día del Pediatra (23/01/2010).
73(1):4-5;2010

E

- Educación y asma en la escuela. La carga del asma ausentismo y rendimiento escolar.
73(2):55-58;2010
- Efecto de la recuperación nutricional en las concentraciones séricas de óxido nítrico, malonaldehído y TNF alfa en el niño desnutrido grave
73(3):15-19;2010
- Emergencia hipertensiva en emponzoñamiento escorpiónico pediátrico. Reporte de un caso
73(2):29-34;2010
- Epidemiología de la enfermedad diarreica aguda
73(1):27-33;2010
- Epidemiología de la meningitis en Venezuela. 2010.
73(4):29-36;2010
- Esquema de inmunizaciones para 2010.
73(1):46-50;2010

G

- Generalidades. El asma como problema de salud pública. Definición. Factores de riesgo. Fenotipos.
73(2):48-54;2010
- Glomerulonefritis rápidamente progresiva.
73(1):6-9;2010

H

- Hábitos y conductas en la alimentación de lactantes menores hospitalizados por desnutrición grave
73(2):9-17;2010

I

- Infección por el virus de inmunodeficiencia humana en pediatría
73(2):35-47;2010
- Intoxicación pediátrica por paraquat (gramoxone). Supervivencia en dos casos
73(1):20-26;2010

L

- Leucemia linfoblástica aguda: evaluación clínico terapéutica del protocolo total XV modificado. Hospital Universitario de Caracas 2003-2007.
73(2):18-28;2010

M

- Manejo del retropié plano valgo flexible con la férula tipo UCBL en pacientes pediátricos
73(1):10-13;2010
- Manejo integral de las dislipidemias en niños y adolescentes
73(2):73-78;2010
- Marcadores de inflamación y disfunción endotelial en niños con infección bacteriana
73(4):8-14;2010
- Meningitis: Diagnóstico
73(4):37-44;2010
- Meningitis: Generalidades
73(4):25-28;2010
- Meningitis: Prevención
73(4):60-66;2010
- Meningitis: Tratamiento antimicrobiano
73(4):45-51;2010
- Meningitis: Tratamiento coadyuvante - complicaciones agudas
73(4):52-59;2010

P

- Parasitosis intestinales en preescolares y escolares inmunodeficientes secundarios, con síntomas gastrointestinales. Barquisimeto, Venezuela.
73(4):15-19;2010

R

- Relación entre densidad mineral ósea, edad de la menarquia y estado nutricional en adolescentes sanas
73(3):4-10;2010

S

- Síndrome serotoninico pediátrico. Reporte de un caso
73(4):20-24;2010
- Situación actual de la ciencia, la tecnología y la innovación (CTI) en Venezuela
73(4):1-2;2010

T

- Terapia con micofenolato de mofetilo en niños con síndrome nefrótico idiopático córtico resistente
73(3):11-14;2010
- Trastornos y hábitos de sueño en niños y adolescentes con autismo
73(2):2-8;2010
- Tratamiento anti-infeccioso de diarreas en pediatría.
73(1):41-46;2010
- Tratamiento farmacológico para el control de la crisis aguda de asma
73(3):33-37;2010
- Tratamiento farmacológico para el control del asma en el niño
73(3):26-32;2010
- Tratamiento no farmacológico del asma bronquial
73(3):20-25;2010

U

- Una nueva visión de la enfermedad de Chagas
73(2):1;2010
- Uso de una escala clínica predictiva para el diagnóstico de meningitis bacteriana en pediatría
73(1):14-19;2010

V

- Validación de dos escalas de valor pronóstico en niños que ingresan a la unidad de cuidados intensivos
73(4):3-7;2010

ÍNDICE DE PALABRAS CLAVE AÑO 2010

A			
Asma	73(2):48-54;2010	Intoxicación	
	73(2):59-65;2010	-paraquat	73(1):20-26;2010
- casi fatal	73(3):47-54;2010		
- diagnóstico	73(2):66-72;2010	L	
- en la escuela	73(2):55-58;2010	Leucemia linfoblástica aguda	
- en situaciones especiales	73(3):38-46;2010	-evaluación clínica	
- prevención	73(2):59-65;2010	-protocolo	73(2):18-28;2010
- tratamiento	73(3):26-32;2010		
- crisis aguda	73(3):33-37;2010	Lactantes	
- asma bronquial	73(3):20-25;2010	-alimentación	73(2):9-17;2010
- farmacológico	73(3):33-37;2010		
- no farmacológico	73(3):20-25;2010	M	
		Marcadores	
Autismo		-infección bacteriana	
- trastornos y hábitos de sueño	73(2):2-8;2010	-inflamación	73(4):8-14;2010
		-disfunción endotelial	73(4):8-14;2010
C		Meningitis bacteriana	
Chagas	73(2):1;2010	-diagnóstico	
		-escala predictiva	73(1):14-19;2010
Ciencia,Tecnología e Innovación	73(4):1-2;2010		
D		Meningitis	
Densidad mineral ósea		-complicaciones agudas	73(4):52-59;2010
-adolescentes		-diagnóstico	73(4):37-44;2010
-estudio nutricional	73(3):4-10;2010	-microorganismos poco frecuentes	73(4):67-76;2010
-menarquia	73(3):4-10;2010	-generalidades	73(4):25-28;2010
		-prevención	73(4):60-66;2010
Desnutrido grave		-tratamiento	
-recuperación nutricional		-antimicrobiano	73(4):45-51;2010
-concentraciones óxido nítrico	73(3):15-19;2010	-coadyuvante	73(4):52-59;2010
-concentraciones malonaldehído	73(3):15-19;2010	-microorganismos poco frecuentes	73(4):67-76;2010
-concentraciones TNF alfa	73(3):15-19;2010		
-alimentación		P	
-hábitos y conductas	73(2):9-17;2010	Parasitosis intestinales	73(4):15-19;2010
Diarrea aguda		R	
-alimentación	73(1):34-40;2010	Recuperación nutricional	
-epidemiología	73(1):27-33;2010	-concentraciones óxido nítrico	73(3):15-19;2010
-tratamiento antiinfeccioso	73(1):41-46;2010	-concentraciones malonaldehído	73(3):15-19;2010
		-concentraciones TNF alfa	73(3):15-19;2010
Dislipidemias	73(2):73-78;2010		
		Retropié plano valgo	
		-férula tipo UCBL	73(1):10-13;2010
E			
Emponzoñamiento escorpiónico	73(2):29-34;2010	S	
		Síndrome nefrótico idiopático	
Epidemiología		-tratamiento	
-diarrea aguda	73(1):27-33;2010	-micofenolato de mofetilo	73(3):11-14;2010
		Síndrome serotoninico	73(4):20-24;2010
I			
Infección		U	
-bacteriana		Unidad de cuidados intensivos	
-marcadores inflamación	73(4):8-14;2010	-escalas de valor pronóstico	73(4):3-7;2010
-marcadores disfunción endotelial	73(4):8-14;2010		
-VIH	73(2):35-47;2010	V	
		Virus de inmunodeficiencia humana	73(2):35-47;2010
Inmunizaciones			
-esquema	73(1):46-50;2010		