

IX CONGRESO NACIONAL DE INFECTOLOGÍA

CARACAS, VENEZUELA
12 AL 15 DE OCTUBRE DE 2010

Guía de infecciones del sistema nervioso central en el niño Consenso de expertos

Coordinadora: Dra. Tatiana Drummond S

Integrantes: Dr. Juan Félix García, Dra. Lisbeth Aurenty, Dra. Annelisa Espósito, Dra. Vanessa Téllez

INTRODUCCIÓN

En Venezuela para el año 2007 la mortalidad por infecciones del sistema nervioso central (SNC) ocupó el séptimo lugar como causa de muerte en la población infantil, correspondiendo al 2 % de todas las causas de muertes en este grupo de edad; dada su alta prevalencia se estableció como objetivo de este consenso proveer a los especialistas unas pautas y recomendaciones para mejorar el diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones más frecuentes del SNC: meningitis bacteriana y encefalitis viral. Para realización del consenso se procedió a la revisión de literatura médica reconocida y pautas seguidas en distintas instituciones.

I. MENINGITIS BACTERIANA

La meningitis bacteriana (MB) es una infección producida por la invasión de bacterias piógenas y produce un proceso inflamatorio que evoluciona rápidamente afectando a la aracnoides, la piamadre y al líquido cefalorraquídeo (LCR),

1. ETIOLOGÍA

El *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* son responsables del 80 % de los casos de meningitis bacteriana en pediatría.

2. CLÍNICA

Fiebre, cefalea, meningismo, signos de disfunción cerebral (confusión, delirio, letargia,

alteración del estado de conciencia)

La presencia de la tríada: fiebre, alteración del estado mental y rigidez de nuca tiene una sensibilidad 44 % a 75 % para diagnóstico de infección del SNC.

Convulsiones: sensibilidad: 30 %

3. DIAGNÓSTICO

3.a Laboratorio

Alteraciones en el líquido cefalorraquídeo diagnósticas de meningitis bacteriana aguda (MBA):

- presión de apertura: aumentada
- leucocitos polimorfonucleares: elevados
- alta concentración de proteínas
- disminución de la relación de glucosa plasma/ LCR (<0,3).

Coloración de Gram y cultivo con demostración de agente etiológico: sensibilidad de cultivo para diagnóstico de MBA: 50 % a 90 %. En pacientes con meningitis bacteriana aguda la probabilidad de cultivos negativos en pacientes previamente tratados se incrementa en relación a los no tratados (odds ratio 16; 95 % CI 1,45–764,68; P = 0,01).

Otros parámetros:

- proteína C reactiva elevada cuantificada: sensibilidad: 96 %, especificidad: 93 % y un valor predictivo negativo del 99 %,

- incremento de lactato: sensibilidad 86 % - 90 %, especificidad 55 %- 98 %, un valor predictivo positivo 19 % -96 %, un valor predictivo negativo 94 % - 98 %
- alto valor de ferritina sensibilidad 92 % - 96 %, especificidad 81 % - 100 %
- las concentraciones de procalcitonina en el suero están elevadas en pacientes con meningitis bacteriana

Agente causal	Factor predisponente	Mortalidad (%)
<i>H. influenzae</i> tipo B	Menor de 6 años Inmunizaciones incompletas Contacto cercano con persona infectada	
<i>N. meningitidis</i>	Contacto cercano con persona infectada	3 a 13
<i>S. pneumoniae</i>	Infección viral concomitante Contacto con fumador Déficit de complemento Asistencia a guardería Contacto con fumadores Infecciones: neumonía, otitis media, mastoiditis, sinusitis, endocarditis Inmunizaciones incompletas Esplenectomía Mieloma múltiple Hipogammaglobulinemia Malnutrición Hepatopatía crónica Enfermedad renal Enfermedad pulmonar Asma Infección por VIH Cáncer Implante coclear	19 a 26
<i>L. monocytogenes</i>	Neonato	15 a 29
<i>Streptococcus</i> grupo B	Neonato Bacteriuria materna con <i>Streptococcus</i> grupo B Neonato previo con infección por <i>Streptococcus</i> grupo B Menos de 37 semanas de edad gestacional Temperatura intraparto > 38°C Ruptura de las membranas durante 18 horas o más	7 a 27
Bacilos entéricos Gram -	Neonato	17

Agente etiológico según grupo etario

Grupo de edad	Bacterias
0 a 28 días	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>S. aureus</i>
1 a 3 meses	Cualquiera del grupo anterior más <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
3 meses a 5 años	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>
>5 años	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>

Valores del LCR normal y patológico

	LCR normal	Meningitis bacteriana aguda	Meningitis viral/meningoencefalitis
Características	Claro	Turbio, purulento	Claro
Presión de apertura mmH ₂ O	180	> 180	> 180
Cuenta blanca cel/mm ³	0-5 (0-30 neonatos)	1 000-10 000	5-1 000
% PMN	0-15	> 60	< 20
Proteínas g/dL	0,15-0,5	> 0,5	< 1,0
Glucosa (mM)	2,5-4,5	< 2,5	2,5-4,5
Proporción de LCR/glucosa sanguínea	0,6	< 0,3	> 0,5

Neonatos LCR normal:

Neonatos	LCR normal
Cuenta blanca cel/mm ³	≤ 25
% neutrófilos	0-15
Proteínas mg/dL	< 170
Glucosa mg/dL	≥24
Proporción de LCR/glucosa sanguínea	0,6

En el año 2002, Nigrovic y col. propusieron una escala de puntaje simple de implementar para diferenciar la meningitis bacteriana de la aséptica, mediante variables de predicción objetivas, fácilmente medibles, disponibles al ingreso del paciente y que habían mostrado su asociación con la meningitis bacteriana en trabajos previos: BMS (*Bacterial Meningitis Score*: puntaje de meningitis bacteriana) (*Pediatrics* 2002; 110: 712):

2 puntos:

- Tinción de Gram en LCR positiva

1 punto cada uno:

- neutrófilos en sangre periférica ≥ 10 000/mm³,
- neutrófilos en LCR ≥ 1 000/mm³,
- proteinorraquia ≥ 80 mg/dL,
- convulsiones.

Criterios de exclusión: antecedentes neuroquirúrgicos recientes, signos clínicos de sepsis o púrpura fulminante como forma de presentación clínica, inmunosuprimidos, pacientes con algún otro foco clínico de infección que requiera tratamiento antibiótico endovenoso al momento del ingreso, antibióticos dentro de las 72 h previas a la realización de la punción lumbar y aquellos con datos incompletos.

Un valor mayor o igual a 2 en la escala de puntaje se asocia significativamente con meningitis bacteriana

3.b Imaginología

Tomografía computarizada (TC):

Indicación:

- fiebre prolongada,
- signos clínicos de hipertensión intracraneal,
- signos neurológicos focales,
- convulsiones nuevas o recurrentes,
- aumento del perímetro cefálico en el neonato,
- disfunción neurológica,
- cultivos o parámetros del LCR anormales de forma persistente.

Meningitis bacteriana con alteración de la conciencia: la TC inmediata es recomendada antes de la punción lumbar para descartar causas de inflamación que puedan ocasionar herniación.

Hallazgos:

- Fase temprana de la meningitis: en la mayoría de los casos normales; su utilidad en esta fase es definir:
 - * patología de la base del cráneo que puede requerir consulta quirúrgica,
 - * fuente potencial de infección: fractura de los huesos paranasales o del hueso petroso, infección ótica o mastoiditis,
 - * la TC flebografía es útil para diagnosticar complicaciones como trombosis del seno transversal y el seno sagital, necesitando terapia anticoagulante.
- Indicaciones para repetir TC:
 - * presencia de somnolencia o de signos meníngeos,
 - * descartar hidrocefalia reabsortiva o efusiones subdurales o para drenaje ventricular.

Resonancia magnética craneal (RM):

Indicaciones y hallazgos:

- Cuando hay signos de focalización en evolución: demuestra lesiones parenquimatosas debidas a meningoencefalitis o complicaciones vasculares.
- Deterioro a pesar del tratamiento: detecta pequeños infartos corticales o profundos en la materia blanca debida a vasculitis séptica.
- Rombencefalitis en la RM, sugiere que el agente causal es *Listeria monocytogenes*.

3. TRATAMIENTO

La meningitis bacteriana es una infección potencialmente mortal, y la administración empírica de

antibióticos de amplio espectro, está indicado para pacientes que sufren de esta enfermedad.

Las cefalosporinas 3ª generación (ceftriaxona y cefotaxima) tienen excelente penetración en el LCR, dando cobertura a los patógenos bacterianos más comunes (incluyendo *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*) por lo que se recomiendan en la terapia inicial. El tratamiento antibiótico empírico debe instaurarse precozmente. La elección de los antimicrobianos debe basarse en los agentes con actividad contra la mayoría de los patógenos probables, los datos epidemiológicos, grupo etario, estado inmunológico y otros predisponentes.

Debe considerarse la penetración de los antibióticos en el sistema nervioso central.

Penetración de los antibióticos en 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	6 – 37
Cefotaxime	27	Moxifloxacino ⁴	50 -85
Ceftriaxona	16	OTROS	
Ceftazidime	20 – 40	Vancomicina	1 – 53
Cefepime	10	Teicoplanina ⁴	0,71 - 2,3
Monobactámicos		Oritavancina ⁴	1 – 5
Aztreonam	5	Cloranfenicol	30 – 66
AMINOGLUCÓSIDOS		Rifampicina	25
Gentamicina	< 1 – 0,9	Trimetoprim/sulfametoxazol	24- 35
Tobramicina	< 1 – 0,9	Daptomicina ⁴	6
Amikacina	<0,5	Linezolid ⁴	34 – 42

Un antibiótico con actividad bactericida es preferido a uno con actividad bacteriostática, ya que la concentración de los agentes antimicrobianos en el líquido cefalorraquídeo es variable.

Resistencia antimicrobiana: En Venezuela no existe un programa de vigilancia activa continua para gérmenes productoras de meningitis bacteriana aguda (MBA) sin embargo, contamos con sistemas regulares en red de hospitales, como el programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana a los Antimicrobianos (PROVENRA) donde establece las diferencias que se han dado en los patrones de resistencia según los nuevos cortes de CIM para gérmenes de origen meníngeo y/o enfermedad por neumococo no

invasiva. Para el año 2007 este programa reportó una susceptibilidad global para el neumococo de 65,31 % en 103 cepas procesadas; en *H. influenza* tipo b se reportó una susceptibilidad para ampicilina de 83,3 %. Es de recalcar que en este programa no hay disponibilidad de datos para *N. meningitidis*.

En los momentos actuales el sistema de registro de cepas bacterianas denominado SIREVA II (Sistema regional de registro para el uso de vacunas, de la Organización Panamericana de

Tratamiento antimicrobiano empírico inicial en pacientes con meningitis bacteriana por grupo etario			
Edad	Agente etiológico	Primera elección	Alternativas
Neonato	Infeción temprana: <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina + cefotaxima ^o	Ampicilina + aminoglucósidos
	Infeción tardía: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus coagulasa positivo</i> Gramnegativos no fermentadores: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Citrobacter diversus</i> <i>Serratia</i> <i>Enterococcus</i> sp	Vancomicina + ceftazidima	Vancomicina + cefepima
1 a 3 meses	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> b** <i>Neisseria meningitidis</i> Gérmenes del período neonatal	Ampicilina+ cefotaxima ^o o ceftriaxona	Ampicilina + cloranfenicol
3 meses a 5 años	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> b** <i>Neisseria meningitidis</i>	Cefotaxima* o ceftriaxona*	Cefepima
Mayor de 5 años	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> b**	Cefotaxima* o ceftriaxona*	Cefepima

*Asociar vancomicina si existen factores de riesgo para infección por *Streptococcus pneumoniae* altamente resistente a penicilina o resistente a cefalosporinas.

^oNo utilizar ceftriaxona en menores de 2 meses.

**Baja incidencia en pacientes inmunizados.

Salud, realizado en el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”) nos ha permitido conocer más de los gérmenes importantes en MAB como son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo B y *N. meningitidis*.

En este sistema se describe la resistencia total a penicilina por neumococo que ha venido ascendiendo desde el año 2000 hasta el año 2008 con rangos actuales de 15 % a 30 % en 676 cepas en menores de 5 años. Se observaron niveles de alta resistencia (CIM \geq 2,0 μ g/mL) de *S. pneumoniae* en LCR en 5 % a 6 %. Para 2009 las cepas aisladas en LCR presentaron una susceptibilidad a penicilina de 87 %.

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. El desarrollo del programa ha reportado un 0,5 % de resistencia por *S. pneumoniae* a cefalosporinas de 3ª generación, hasta el año 2007 sin discriminar cepas aisladas o no en LCR. Para 2008

en cepas aisladas causantes de meningitis se reporta sensibilidad intermedia de 3,8 % (CIM \approx 0,5-1 μ g/mL). Hasta 2009 no se han reportado cepas de neumococo aisladas en LCR con alta resistencia a cefalosporinas de 3ª generación.

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

Duración del tratamiento

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

En la meningitis neonatal, la duración depende de la respuesta clínica y de la positividad de los cultivos de LCR después de comenzado el tratamiento.

Se proponen 10 a 14 días para *Streptococcus agalactiae* y *Listeria monocytogenes*, 2 a 3 semanas para el tratamiento de la meningitis por *Enterococcus* y un mínimo de 3 semanas para bacilos gramnegativos. Debe realizarse punción lumbar al final del tratamiento en toda meningitis neonatal(15,18).

Terapia antimicrobiana específica en meningitis bacteriana

GERMEN	PRIMERA ELECCIÓN	ALTERNATIVAS
<i>Streptococcus pneumoniae</i>:		
Susceptible a penicilina (CIM<0,1 µg/mL)	Penicilina G o ampicilina	Cefotaxima o ceftriaxona
Sensibilidad intermedia a penicilina (CIM=0,1-1,0 µg/mL)	Cefotaxima o ceftriaxona	Cefepima, meropenem
Resistente a penicilina (CIM > 2,0 µg/mL)	Cefotaxima o ceftriaxona + vancomicina*	Meropenem Fluoroquinolonas
Resistente a cefalosporinas (CIM >0,5 µg mL)	Cefotaxima o ceftriaxona + vancomicina *	Meropenem Fluoroquinolonas
<i>Neisseria meningitidis</i>:		
CIM Penicilina < 0,1 µg/mL	Penicilina G o ampicilina	Cefotaxima o ceftriaxona Cloranfenicol
CIM Penicilina= 0,1- 1 µg/mL	Cefotaxima o ceftriaxona	Cloranfenicol Meropenem Fluoroquinolonas
<i>Haemophilus influenzae tipo b</i>:		
<i>Betalactamasa negativo:</i>	Ampicilina	Cloranfenicol
<i>Betalactamasa positivo:</i>	Cefotaxima o ceftriaxona	Cefepima Fluoroquinolonas
<i>Streptococcus grupo B</i>	Penicilina G o ampicilina + gentamicina	Cefotaxima o ceftriaxona Vancomicina
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina + gentamicina	Trimetoprim-sulfametoxazol Meropenem
<i>Enterococcus spp</i>	Ampicilina + aminoglucósido	Vancomicina + aminoglucósido
Enterobacterias: No productoras de BLEE	Cefotaxima o ceftriaxona	Cefepima Meropenem Fluoroquinolonas
<i>Productoras de BLEE</i>	Meropenem	Fluoroquinolonas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima + aminoglucósido	Cefepima Meropenem Fluoroquinolonas
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vancomicina*	Linezolid

La tendencia actual establece tratamientos más cortos: 4 a 7 días en meningitis por meningococo no complicada, 7 a 10 días si se trata del un *Haemophilus* y 10 a 14 días en la meningitis por neumococo.

Vía de administración: el tratamiento de la meningitis bacteriana siempre es endovenoso. Se han propuesto esquemas de tratamiento secuencial parenteral-parenteral endovenoso-intramuscular

solo en los pacientes tratados con ceftriaxona y que no hayan presentado complicaciones durante su evolución clínica.

No se aprueba el tratamiento vía oral de la meningitis bacteriana.

Uso de esteroides en pacientes con meningitis bacteriana: en metaanálisis realizado por Brouwer y col., donde se incluyeron 24 estudios que

Antibioticoterapia sugerida en situaciones especiales

SITUACIÓN ESPECIAL	AGENTES ETIOLÓGICOS	TRATAMIENTO
Problemas neuroquirúrgicos: Derivación ventriculoperitoneal Mielomeningocele, seno dérmico sacro Heridas penetrantes en cráneo o neurocirugía	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Bacilos gramnegativos	Vancomicina + ceftazidima, cefepima o meropenem ^o
Fístulas de LCR implantes cocleares	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cefotaxima o ceftriaxona*
Inmunodeficiencias: Déficit de inmunoglobulinas VIH	<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 Trasplante de órgano sólido	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> Cefotaxima o ceftriaxona* Bacilos gramnegativos	Cefepima o meropenem + vancomicina

^o En infecciones del sistema de derivación ventriculoperitoneal debe retirarse la válvula y colocar drenaje externo.

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

involucraban a 4041 personas se concluye que existe beneficio al adjuntar corticosteroide en el tratamiento de la meningitis bacteriana aguda, y demostraron una reducción significativa en la tasa de pérdida auditiva (RR 0,74, 95 % CI 0,62 a 0,89) y en secuelas neurológicas de presentación precoz (RR 0,83, 95, % CI 0,69 a 1,00). No se asoció con una disminución de la mortalidad (RR 0,92, 95 % CI 0,82 a 1,04) o secuelas neurológicas tardías (RR 0,90, 95 % CI 0,74 a 1,10).

Al considerar el agente etiológico se evidenció que la asociación con corticosteroides reduce de forma importante las pérdidas auditivas principalmente cuando se asocian a infección por *H. influenzae* (RR 0,34, 95 % CI 0,20 a 0,59); el subgrupo que presentó infección por *S. pneumoniae* mostró un efecto favorable con el uso del corticosteroide al considerar la mortalidad RR

0,84 (95% CI 0,72 a 0,98). No se evidenciaron diferencias significativas en el grupo con infección por *N. meningitidis* (RR 0,71, 95 % CI 0,35 a 1,46).

Al evaluar los estudios sobre la duración del uso del esteroide, se evidenció que la mayoría de los estudios utilizaban regímenes de 4 días con dosis de dexametasona de 0,4 a 0,6 mg/kg/día dividido en 4 dosis diarias.

En conclusión:

Neonatos: no hay datos suficientes que sustenten el uso de corticosteroides en este grupo

Lactantes y niños: recomendado en meningitis debida a *H. influenzae* y *S. pneumoniae*. Dosis: 0,15 mg/kg cada 6 horas; iniciar 20 minutos antes de la administración del antibiótico. Tiempo de duración: 4 días. No se recomienda para meningitis debida a otro agente etiológico.

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 8 h	20-30 cada 8 h	20-30 cada 8 h
Ampicilina	100-150 cada 12 h	150-200 cada 6 h	200-300 cada 6 h
Cefotaxima	100 cada 12 h	150-200 cada 6 h	200-300 cada 6 h
Cefepima	50-75 cada 12 h	75-100 cada 8 h	100-150 cada 8 h
Ceftazidima	60 cada 12 h	90 cada 8 h	125-150 cada 8 h
Ceftriaxona	-	-	100 cada 12-24 h
Cloranfenicol	-	-	75-100 cada 6 h
Ciprofloxacina	-	-	30-40 cada 8-12 h
Gentamicina	5 cada 12 h	7,5 cada 12 h	7,5 cada 8 h
Meropenem	120 cada 12 h	120 cada 8 h	120 cada 6-8 h
Penicilina G cada 12 h	100-150 000 U 150-200 000 U cada 6-8 h	400-600 000 U cada 4 horas	
Rifampicina	-	10 cada 24 h	10-20 cada 24 h
Ticarclina	150-225 cada 12 h	225-300 cada 6-8 h	300 cada 6 h
Tobramicina	5 cada 12 h	7,5 cada 8 h	6-7,5 cada 8 h
Timetoprim-sulfametoxazol	-	-	10-20 cada 6-12 h
Vancomicina	20 cada 12 h	30 cada 8 h	40-60 cada 6 h

4. COMPLICACIONES Y SECUELAS DE MENINGITIS BACTERIANA

COMPLICACIONES AGUDAS:

- Shock
- Falla/secuestro/distrés respiratorio
- Apnea
- Estado mental alterado/coma
- Incremento de la presión intracraneal
- Convulsiones
- Coagulación intravascular diseminada (CID)
- Efusión subdural
- Absceso subdural
- Muerte

SECUELAS:

- Desórdenes epilépticos
- Disfuncionalidad intelectual
- Alteración cognitiva
- Cambios de la personalidad
- Mareos
- Disturbios de la marcha
- Déficits neurológicos focales:
 - * sordera o pérdida auditiva neurosensorial (más común en los niños que han sido infectados por *H. influenzae*)
 - * ceguera
 - * parálisis
 - * paresia
- Secuelas estructurales del sistema nervioso central:

- * hidrocefalia
- * absceso cerebral
- * absceso subdural
- * derrame subdural
- * empiema subdural
- * absceso epidural
- * trombosis cerebral
- * vasculitis cerebral

5. PROFILAXIS POSEXPOSICIÓN:

Objetivo: erradicar *N. meningitidis* y *H. influenzae* de la nasofaringe de las personas que han estado en contacto íntimo con el enfermo y prevenir casos secundarios. Se aplicará en las primeras 24 h posteriores al diagnóstico del caso índice.

5.1 *Haemophilus influenzae* tipo b: El riesgo de enfermedad invasora es 600 veces mayor en los contactos domiciliarios no vacunados menores de 4 años. El 50 % de los casos secundarios aparecen luego de la primera semana de hospitalización del caso índice.

Indicaciones

1. Contactos domiciliarios: habitan en la misma casa o están en contacto 4 horas o más con el caso índice al menos 5 de 7 días previos a la hospitalización.
2. Convivientes: con por lo menos 1 contacto con menor de 4 años con vacunas ausentes o incompletas o con niño inmunosuprimido (sin importar esquema de inmunización).

3. Contactos en guardería cuando hay 2 casos de enfermedad invasora en menos de 60 días.
4. En el caso índice antes de egresar si recibió un antibiótico diferente a ceftriaxone o cefotaxime.

No se recomienda:

1. Contactos domiciliarios sin niños menores de 4 años aparte del paciente índice.

2. Contactos domiciliarios con niños menores de 48 meses con esquema completo de inmunización.
3. Contactos de guarderías de un caso índice mayor de 2 años de edad.

Esquema de profilaxis recomendado

***Haemophilus influenzae* tipo b**

Edad	Dosis VO	Duración	Observaciones
menos de 1 mes	10 mg/kg OD	4 días	Tinción de orina, sudor, heces y lágrimas. No embarazo, no con anticonceptivos orales
mayor de 1 mes	20 mg/kg/d OD	4 días	

5.2 *Neisseria meningitidis*: iniciar en las primeras 24 horas del diagnóstico del caso índice, La tasa de contagio es 500 a 800 veces mayor en los contactos domiciliarios.

Indicaciones

1. Contacto intradomiciliario
2. Personas que han tenido contacto directo con las secreciones nasofaríngeas del paciente en los 7 días previos:
 - * domicilio, guarderías/escuelas (besos, cubiertos, cepillo dental)
 - * reanimación boca-boca, intubación endotraqueal.
3. Pasajeros sentados directamente al lado del caso índice en vuelos mayores de 18 horas.
4. Personas que pernoctaron en la misma

habitación del caso índice los 7 días previos a su hospitalización.

5. En centros escolares:
 - un caso en un aula: a los niños y personal del aula,
 - dos casos en aulas distintas: los alumnos y personal de ambas aulas,
 - tres o más casos en un mes en al menos dos aulas: los alumnos y el personal del centro.
6. Al paciente que antes de egresar si ha recibido antibióticos diferentes a cefotaxima y ceftriaxona.

No se recomienda

1. Profesionales de salud sin exposición directa a las secreciones orales del paciente.
2. Contacto casual (sin exposición directa a secreciones orales del caso índice).
3. Contacto indirecto.

Neisseria meningitidis

Antibiótico	Dosis	Duración	Observaciones
Rifampicina			Tinción de orina, sudor, heces y lágrimas. No embarazo, no con anticonceptivos orales
menor de un mes	5 mg/kg VO c/12 h	2 días	
mayor de un mes	10 mg/kg VO c/12 h	2 días	
Ceftriaxone			
menor de 15 años	125 mg VIM	DO	
mayor de 15 años	250 mg VIM	DO	
Ciprofloxacina			
mayores 18 años	500 mg VO	DO	

5.3 *Streptococcus* del grupo B

Indicación mujeres colonizadas con *Streptococcus* del grupo B.

Antibióticos: Pencilina G, 5 mill UI inicialmente, luego c/4 horas hasta el nacimiento.

Ampicilina 1 g inicialmente, luego c/4 horas.

Clindamicina o eritromicina en alergia a la PNC.

6. VACUNACIÓN

6.1 *Haemophilus influenzae* tipo b

Vacunas conjugadas. En forma única o combinada con otros antígenos.

Indicaciones

1. Colocación universal partir de los 2 meses de edad. Puede iniciarse a las 6 semanas de vida.
2. A los menores de 5 años vacunarlos según el esquema convencional (3 dosis y 1 refuerzo). Si antes de 1 año fue inmunizado con 2 dosis, colocar dosis adicional; en mayores de 12 meses con una sola dosis, indicar 2 dosis con intervalos de 2 meses (de cualquier vacuna conjugada). Si es mayor de 59 meses sin vacunas, aplicar 2 dosis con intervalo de 1 a 2 meses.
3. Circunstancias especiales
 - Recién nacidos pretérmino según edad cronológica.
 - Niños con alto riesgo de enfermedad invasora por anomalías inmunológicas: drepanocitosis, asplenia, infección por HIV, deficiencia de IgG2.
4. En niños menores de 24 meses con enfermedad invasora por *H. influenzae* repetir esquema convencional de inmunización un mes después de la enfermedad.
5. Niños que van a ser sometidos a esplenectomía (Hodgkin, trombocitopenia inmune, hiperesplenismo, esferocitosis) con esquema completo, administrar una dosis de vacuna conjugada 7 a 10 días antes.

6.2 *Neisseria meningitidis*

Vacunas disponibles:

- a. NO CONJUGADAS: compuestas por polisacáridos capsulares de grupo específico.
- b. CONJUGADAS: unidas a proteínas.

Indicaciones:

- a. Vacunas no conjugadas:
 1. Personas de alto riesgo: asplenia, déficit de

complemento C3, C4, C5; enfermedad de Hodgkin, inmunodeficiencias.

2. Viajeros a zonas endémicas: África, Nueva Delhi, Arabia Saudita.
3. Trabajadores de la salud y personas que tienen riesgo incrementado de sufrir esta enfermedad: alcohólicos, bronquitis crónicas, asma y fumadores activos y pasivos. Se recomienda revacunar cada 3 a 5 años a este grupo de riesgo especial (Red de Sociedades Científicas Médicas de Venezuela 20/12/ 2009).
4. En caso de brotes (10/10000 casos en período de 3 meses o 1/1 000 casos con más de 3 casos en un mes en comunidades, p.ej, guarderías) vacunar a contactos directos de los casos o del ámbito institucional más próximo (aulas, guarderías, escuelas, cuarteles) debe ser considerada una vez confirmado que el meningococo es un serotipo prevenible por vacuna.
5. En caso de epidemia (más de 15 casos/100 000 en una semana por 2 semanas consecutivas) vacunar a la población. Si el serotipo es A se justifica vacunar a los menores de 3 meses con 2 dosis.
 - b. Vacuna conjugada (Tetraivalente A,C,Y y W 135: MCV4)
 1. Personas entre 11 y 18 años de edad.
 2. Personas entre 19 y 55 años de edad con alto riesgo de enfermedad meningocócica.
 3. Estudiantes que viven en dormitorios.
 4. Militares reclutas.
 5. Microbiólogos expuestos a aislamientos de *N. meningitidis*.
 6. Deficiencias de complemento y asplenia funcional.

En la actualidad existe en el país una nueva vacuna conjugada contra Meningococo, cuyo antígeno es el oligosacárido capsular del Meningococo conjugada a la proteína CRM 137.

Su esquema de administración es de 2 dosis a los 2 y 4 meses de edad más refuerzo entre los 12 a 15 meses y dosis única a partir del año de edad (Recomendación De La Comisión De Inmunizaciones de la SVPP 2010).

6.3 *Streptococcus pneumoniae*

En la actualidad en el país se disponen de 2 tipos de vacuna antineumocócica.

6.3.a.-Vacuna conjugada PCV13, autorizada

por la FDA feb 2010. Contiene 13 serotipos: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F. Conjugados con una toxina diftérica CRM197.

Uso: niños sanos de 2 meses a 5 años y niños de alto riesgo de 5 a 6 años

Dosis: En menores de 24 meses (3 dosis a partir de los dos meses con intervalo de 2 meses entre dosis y refuerzo a los 12-15 meses) y en niños sanos desde los 24 hasta los 59 meses sin inmunización previa, administrar una dosis.

6.3.b.- Vacuna conjugada PCV10: contiene polisacáridos de los serotipos: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, conjugados con una proteína D recombinada de *H. influenzae* no tipificable como proteína transportadora para 8 de los 10 serotipos y para los otros 2 serotipos utiliza como proteína transportadora: toxoide diftérico y toxoide tetánico.

Uso y dosificación igual a la anterior.

6.3.c.- Vacuna posalisacárida 23 valente: (1983): contiene los siguientes serotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F, cobertura de un 90 % de las infecciones invasivas en los países en desarrollo. Las vacunas polisacáridas no están recomendadas en niños < 2 años por su baja inmunogenicidad y el rápido descenso de anticuerpos en pocos años. Actúan poco sobre el estado de portador y no generan respuesta de memoria.

Indicación: niños de 24 a 59 meses con alto riesgo de enfermedad neumocócica invasora: VIH, drepanocitosis, asplenia, implantes cocleares, inmunosuprimidos, cardiopatías, enfermedad pulmonar crónica, diabetes, insuficiencia renal crónica.

Cada niño que haya sufrido enfermedad

invasiva por neumococo deberá ser vacunado con el esquema para su edad.

II. ENCEFALITIS VIRAL:

La encefalitis es la inflamación del SNC debida a infección por virus. La contigüidad de las estructuras del SNC, hace que se presenten cuadros mixtos de modo que la infección suele afectar al cerebro y a estructuras próximas al mismo como meninges (meningoencefalitis), pudiendo en otros casos afectar exclusivamente al cerebro (encefalitis) o a la médula espinal (mielitis o encefalomielitis).

1. ETIOLOGÍA

Se logra identificar un agente infeccioso entre el 15 % y 69 % de los casos de encefalitis infantiles; pudiéndose orientar la etiología según la edad del paciente.

En 2006 Zambrano y col. del Hospital Central de Maracay realizan estudio que mediante utilización de la reacción en cadena de la polimerasa en el diagnóstico de infecciones del SNC, estudiaron 322 LCR y demostraron la presencia de material genético para enterovirus en el 50,7 % de los casos, seguido por VHS con un 26 % y CMV con un 13,7 %

2. CLÍNICA

2.1 Período neonatal: tienen una respuesta inespecífica y limitada a las diferentes agresiones, por eso debe considerarse la posibilidad de encefalitis en cualquier niño con fiebre, rechazo del alimento, irritabilidad, convulsiones, letargo o sepsis.

2.2 Niños mayores de 1 mes: fiebre

Causa de encefalitis en período neonatal	Frecuencia	Causa de encefalitis en niños > 1 mes	Frecuencia
Enterovirus	+++	Enterovirus	+++
VHS	++	VHS y VVZ	++
CMV	++	Virus transmitidos por artrópodos	+
Rubóola	+	Adenovirus	+
Adenovirus	+	CMV y EBV	+
		VIH	+
		Parotiditis, rubéola, sarampión	+

acompañada de alteración de la función cerebral, manifestándose como alteraciones del comportamiento u otros síntomas neurológicos como déficits motores (ataxia y otras alteraciones del movimiento), alteración de pares craneales, parestesias, convulsiones, así como alteración del nivel de conciencia siendo este el síntoma capital, con somnolencia o letargia, que en casos graves progresa a coma y muerte.

2.3 Encefalitis por herpes virus: presentan sintomatología neurológica con alteración del nivel de conciencia, cambios significativos de personalidad, disfunción cognitiva o síntomas neurológicos focales. Los síntomas más frecuentes son la fiebre o febrícula en el 75 %, seguido de convulsiones en solo dos tercios de los pacientes con encefalitis confirmada.

Debido a la falta de erradicación de la infección por el virus del sarampión, este sigue siendo la causa más importante en todo el mundo de encefalitis posinfecciosa y afecta a 1/1 000 casos de sarampión.

3. DIAGNÓSTICO

3.a Laboratorio

- Características del LCR: ver apartado sobre diagnóstico de laboratorio de meningitis.
- Las técnicas de PCR en LCR son las técnicas de elección para realizar el diagnóstico etiológico de la encefalitis, teniendo una alta sensibilidad (>95 %) y especificidad (100 %), pudiéndose amplificar el genoma de enterovirus, virus del grupo herpes (HSV1, HSV2, CMV, HHV6, HHV7, EBV) y algunos arbovirus.
- Encefalitis por Herpes virus: la amplificación en el líquido cefalorraquídeo del genoma viral por PCR tiene una sensibilidad del 98 % y una especificidad del 94 %, con un valor predictivo positivo del 95 % y un valor predictivo negativo del 98 %. La sensibilidad de esta prueba depende del momento de su realización, siendo esta mayor entre el 6° y el 10° día del inicio de la sintomatología, y perdiendo sensibilidad, (solo un 75 %), si esta se realiza demasiado precozmente (<72 horas del inicio de la clínica) debido a la escasa inflamación del LCR. En estos casos debe realizarse una segunda PCR pero en los cuadros sugestivos se debe iniciar aciclovir antes de los resultados de la segunda

PCR. También la PCR pierde sensibilidad si se realiza muy tardía, así como si se realiza después de haber empezado tratamiento específico con antivirales (aciclovir).

- El estudio serológico en sangre en la fase aguda de la enfermedad y en la de convalecencia no ayudan en el diagnóstico agudo pero es útil para el diagnóstico retrospectivo y estudios epidemiológicos.
- Los test serológicos en LCR son suficientemente sensibles para detectar incluso bajas cantidades de anticuerpos. Los niveles de anticuerpos en LCR y suero deben ser comparados, si la relación entre los niveles de anticuerpos es ≤ 20 , indica la producción de anticuerpos intratecales. La presencia de IgM específica en LCR siempre indicará enfermedad a nivel del SNC.

3.b Imaginología

La técnica de diagnóstico por imagen más importante y específica para los pacientes con encefalitis por virus del herpes simple es la resonancia magnética (RM) con contraste, en la que se pueden apreciar alteraciones precozmente.

La RM es superior a la TC en la detección temprana de signos de encefalitis necrotizante, la cual puede ser demostrada en las primeras 48 horas en T2 o potenciada en T2 (T2 *weighted* o T2WI) o imágenes FLAIR por HSV.

3.c Electroencefalograma

El EEG es considerado como un test muy sensible para localizar un proceso inflamatorio a nivel del encéfalo en una infección por virus Herpes simple. Debería ser realizado en todos los pacientes. El EEG inicial puede permitir evidenciar anomalías en el 65 % de los pacientes, hay que destacar sin embargo que no hay patrones específicos para infección por este virus, podemos encontrar un enlentecimiento de la actividad de forma generalizada, seguido posteriormente de ondas paroxísticas o procesos trifásicos de predominio temporal. En algunas circunstancias aparecen descargas epileptiformes periódicas con una intensidad de 2-3 hercios originadas en el lóbulo temporal. La ausencia de alteración en el EEG no excluye la posibilidad de una encefalitis por VHS, así como la resolución de las anomalías tampoco se correlaciona con la recuperación clínica.

4. TRATAMIENTO

- Medidas generales: evitar las soluciones hipotónicas, suprimir la fiebre, profilaxis de las convulsiones con fenitoína, tratamiento de la hipertensión endocraneal y monitorización de la PIC.
- El tratamiento antiviral se deberá iniciar una terapia empírica con aciclovir endovenoso en todo paciente en el cual se sospeche encefalitis, mientras se esperan los resultados de los estudios realizados.
- Terapia específica:
 - * Virus Herpes simplex: aciclovir.
 - * Virus Varicella-zoster: aciclovir, se puede considerar como alternativa el uso de ganciclovir.
 - * Citomegalovirus: usar combinación de ganciclovir más foscarnet; no debe utilizarse cidofovir debido a su imposibilidad para
- Tratamiento antiviral

atravesar la barrera hematoencefálica.

- * Virus Epstein-Barr: no se recomienda el uso de aciclovir.
- * Herpesvirus 6: ganciclovir o foscarnet deberían utilizarse en pacientes inmunocomprometidos.
- * Virus Influenza: puede utilizarse oseltamivir.
- * Sarampión: puede utilizarse ribavirina.
- * El resto de los virus tienen tratamiento de soporte.

5. SECUELAS

- La encefalitis herpética sin tratamiento tiene una mortalidad del 70 %. Si recibe tratamiento con aciclovir puede disminuir a 19 %.
- Disfunción intelectual moderada: 12 %.
- Disfunción intelectual severa: 42 %.
- Desarrollo de focos epileptógenos.
- Déficit motor: espasticidad y ataxia.
- Recaída de un 5 % a 10 %.

Virus	Fármaco	Dosis	Duración	Vía de administración
VHS	Aciclovir	-20 mg/kg/8 h en menores de 12 años -10 mg/kg/8 h en mayores de 12 años	21 días	VEV
VVZ	Aciclovir	10-15 mg/kg/8 h	14 días	VEV
CMV	Ganciclovir	5 mg/kg/12 h	14 a 21 días	VEV

REFERENCIAS

1. Andes DR, Craig WA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis. *Infect Dis Clin North Amer* . 1999;13:595-618.
2. Brouwer M, Tunkel A, Van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):467-492.
3. Brouwer M, McIntyre P, De Gans, Prasad, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 10, Art, No, CD004405, DOI: 10.1002/14651858.
4. Cabellos C, Fernández V, Gudiol F. Tratamiento de la Infecciones del Sistema Nervioso Central. En: Drobnic L, editor. *Tratamiento Antimicrobiano*, 3 edición, Barcelona: ergon; 2002, p 605-15
5. CLSI2010, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement".
6. Chaudhuri A, et al. Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol*. 2008;15:649-659
7. Chávez-Bueno S, McCracken Jr, George, Bacterial meningitis in Children. *Pediatr Clin of North Amer*. 2005;52:795-810.
8. Chowdhury M., Tunkel AR. Antibacterial Agents In Infections Of The Central Nervous System. *Infect Dis Clin N Am*. 2000;14(2).
9. Dubos F, Martinot A. Clinical decision rules for

- evaluating meningitis in children. *Curr Opin Neurol*. 2009;22:288-293.
10. Fitch MT, Abrahamian FM, Moran GJ, Talan DA. Emergency department management of meningitis and encephalitis. *Infect Dis Clin N Am*. 2008;22:33-52.s
 11. Harrison L, Epidemiological Profile of Meningococcal Disease in the United States. *Clin Infec Dis*. 2010; 50:S37-S44
 12. Honda H, Warren DW, Central Nervous System Infections: Meningitis and Brain Abscess. *Infect Dis Clin N Am*. 2009;23:609-623.
 13. Joseph L, George Z. *Streptococcus pneumoniae*: Epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(3):217-225.
 14. Kastrop, O, Wanke I, Maschke M. *NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2005;2(2).
 15. Lynch J, Zhanel G. *Streptococcus pneumoniae*: Does Antimicrobial Resistance Matter? *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(2):210-238.
 16. Mace S. Acute Bacterial Meningitis. *Emerg Med Clin N Am*. 2008;38:281-317.
 17. Miranda J, Tunkel AR. Strategies and new developments in the management of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin N Am*. 2009;23:925-943.
 18. Navarro M, et al. Encefalitis 2006 Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Infectología Pediátrica, Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos>
 19. Peltola H, Roine I. Improving the outcomes in children with bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22:250-255.
 20. Pong Alice and Bradley John. Bacterial Meningitis And The Newborn Infant *Infect Dis Clin North Am*. 1999;13(3):711-733.
 21. Tunkel Allam, Glaser Carol, et al: IDSA Guidelines for Management of Encephalitis. *CID*. 2008;47:303-327.
 22. Sáez-Llorens X, McCracken Jr G. Bacterial meningitis in children. *Lancet*. 2003;361: 2139-48.
 23. Sáez-Llorens X, McCracken Jr G. Antimicrobial and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Amer*. 1999;13:619-636.
 24. Sinner S.W, Tunkel AR, Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin N Am*. 2004 ;18 581-602.
 25. Steiner I, Bucka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, Kennedy P: Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol*. 2005;12:331-343.
 26. TAN TQ. Antibiotic resistant infections due to *Streptococcus pneumoniae*: Impact on therapeutic options and clinical outcome. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16:271.
 27. Tunkel A, Sheld M. Treatment of bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2002;4:7-16.
 28. Tunkel A, Glaser C, Blosh K, Sejvar J, Marra C, Roos K. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47:303-327.
 29. Valero N, Henriquez R, Hernandez C, et al, Agentes virales en pacientes con procesos infecciosos del Sistema Nervioso Central. *Invest Clín*. 2001;42(4):241-254.
 30. Nudelman Y, Allan R. Tunkel: Bacterial Meningitis, Epidemiology, Pathogenesis and Management Update; *Drugs*. 2009;69(18):2577-2596.
 31. Zambrano Y, Chiarello A, Soca A, et al. Utilización de la Reacción en Cadena de la Polimerasa para el diagnóstico de infecciones del sistema nervioso central. *Invest Clin*. 2006;47(4):337-347.