

Etiología de la meningocelalitis purulenta en pediatría. Implicaciones terapéuticas

JUAN GAMES-ETERNOD
FORTINO SOLÓRZANO-SANTOS
JOSE LOPEZ DEL PRADO
LUCÍA ALVAREZ-HERNANDEZ
FAUSTINA RAMIREZ-CRUZ

Se hizo un estudio retrospectivo de 709 pacientes pediátricos con diagnóstico de meningocelalitis purulenta que hace una correlación entre los agentes etiológicos identificados (por cultivo o coaglutinación) y el grupo de edad. En 334/709 (48 %) se identificó la etiología. El *Haemophilus influenzae* tipo b fue el microorganismo más frecuente (70 %), seguido por el *Streptococcus pneumoniae* (14 %), enterobacterias (8 %) y *Streptococcus sp* (6.5 %). En los pacientes de edad menor a los dos meses predominaron enterobacterias (68 %). En los de entre dos meses y cinco años el *Haemophilus influenzae* tipo b (80 %) y el *Streptococcus pneumoniae* (12.5 %). En los mayores de seis años predomina el *Streptococcus pneumoniae*. Con base en los hallazgos etiológicos se proponen esquemas antimicrobianos de acuerdo al grupo de edad: en menores de dos meses ampicilina más amikacina o cefotaxima, de dos meses a cinco años penicilina más cloranfenicol y en mayores de seis años penicilina.

CLAVES: Meningocelalitis bacteriana, coaglutinación, *Haemophilus influenzae*.

SUMMARY

In order to know the etiology of purulent meningitis in infant and children, a retrospective study was done; 709 cases of a pediatric infectious disease service were analyzed. Diagnosis was established either by antigen detection (coagglutination) or bacterial culture. In 334/709 (48 %) the bacterial agent was identified. *Haemophilus influenzae* type b (70 %), *Streptococcus pneumoniae* (14 %), *Enterobacteriaceae* (8 %) and *Streptococcus sp* (6.5 %) were the most frequent. According to our results the epidemiologic pattern of purulent meningitis has not changed. A therapeutic approach is suggested.

KEY WORDS: Bacterial meningitis, coagglutination, *Haemophilus influenzae*.

Introducción

En hospitales pediátricos, particularmente en los que cuentan con áreas de concentración para pacientes infectados, la meningocelalitis purulenta (MEP) representa un verdadero problema de salud por la elevada

letalidad (10-30 %) y porque los pacientes que sobreviven con frecuencia sufren secuelas neurológicas.^{1,5}

Los microorganismos causantes de esta entidad varían según el país o la institución analizados. En los Estados Unidos de Norteamérica, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*

Juan Games-Eternod y Fortino Solórzano-Santos. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. José López del Prado, Lucía Alvarez-Hernández y Faustina Ramirez-Cruz. Hospital de Infectología. Centro Médico «La Raza». Instituto Mexicano del Seguro Social.

causan el 80 por ciento de los casos de MEP; en la etapa neonatal los *Streptococcus* del grupo B y las enterobacterias provocan alrededor de 70 por ciento de los casos.^{4,7} Las series de hace diez y veinte años muestran variaciones en los porcentajes de microorganismos identificados si se las compara con las del extranjero, hecho que probablemente se debe a la metodología empleada en el diagnóstico.^{8,9}

Los métodos de diagnóstico rápido recientes (coagulación, aglutinación con látex, inmunofluorescencia directa, ELISA, etc.), dada su sensibilidad y la especificidad para detectar antígenos bacterianos, han permitido incrementar los porcentajes de identificación bacteriana en la MEP.^{10,11}

En el Hospital de Infectología del Centro Médico «La Raza» (HICMR) se practica además del cultivo, prueba de coagulación con todas las muestras de líquido cefalorraquídeo LCR. Con esta base se realizó un estudio retrospectivo para conocer los microorganismos causales de MEP en los diferentes grupos de edad pediátrica.

Según los microorganismos predominantes en cada edad, se proponen los esquemas de tratamiento antimicrobiano.

Material y métodos

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de MEP egresados del Servicio de Pediatría del HICMR durante el período que comprende desde el 1° de enero de 1985 al 31 de diciembre de 1988.

El diagnóstico se estableció de acuerdo con los criterios siguientes: a) clínico (síndrome infeccioso, síndrome meníngeo, síndrome de hipertensión intracraneana y síndrome de daño neurológico); b) citológico (hipoglicorraquia o concentración de glucosa en LCR menor de las dos terceras partes de la cifra de glucosa sérica, hiperproteinorraquia o cifra de proteínas en LCR mayor de 50 mg/dl, pleocitosis mayor de 1000 células/mm³ y aspecto turbio del LCR); c) coagulación (CSF, Phadebact, Pharmacia, Upsala Sweden) contra antígenos de *Haemophilus influenzae* tipo b, *Haemophilus influenzae* a, c, d, f, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus* del grupo B.

Cultivo. Todas las muestras del LCR se inocularon en caldo tioglicolato, gelosa sangre, agar chocolate y agar MacConkey. El agar chocolate se incubó en ambiente microaerofílico (CO₂ 5-7 %); el agar MacConkey y la gelosa sangre fueron incubadas en ambiente aerobio. La identificación microbiana se realizó de

acuerdo con los criterios internacionales.¹²

En cada paciente se correlacionó la edad de post-eración con el microorganismo identificado por coagulación y/o cultivo. De manera arbitraria se establecieron cinco grupos etarios: 1) menores de dos meses; 2) de dos a seis meses; 3) de siete a veinticuatro meses; 4) de dos a cinco años, y 5) mayor o igual a seis años.

Se excluyeron los pacientes con MEP y defectos en el tubo neural, derivación ventriculoperitoneal o cirugía.

Se realizaron pruebas de sensibilidad antimicrobiana por el método de Kirby-Bauer en 75 cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b contra ampicilina, cefotaxima y cloranfenicol, y en dieciocho cepas de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina y ampicilina. El patrón de sensibilidad se estableció de acuerdo con los criterios de la NCCL.¹³ Las enterobacterias se probaron merced al método de dilución en agar.

Resultados

El período de estudio comprendió 48 meses; se incluyeron 709 niños que llenaban los criterios de diagnóstico compatible con MEP. En el 52 por ciento de los casos (375 pacientes) no se identificó el agente etiológico; en 48 por ciento (334) sí, por cultivo y/o coagulación (Cuadro 1). En 112/334 pacientes (33 %) se tuvieron cultivo y coagulación positivos, en dos cultivo positivo y coagulación negativa y en 220 (66 %) sólo coagulación positiva.

De manera general predominó el *Haemophilus influenzae* tipo b representando el 70 por ciento de los casos con agente microbiológico identificado, seguido por *Streptococcus pneumoniae* en el 14 por ciento, *Streptococcus* sp en 6.5 por ciento, *Escherichia coli* en 5.4 por ciento y *Salmonella* sp en 1.8 por ciento ocupando los cinco primeros lugares (Cuadro 1).

Al analizar los grupos por la edad, en los menores de dos meses se identificaron enterobacterias en el 68 por ciento (26/38), en segundo lugar *Streptococcus* sp en el 26 por ciento (10/38); en 2/38 (5 %) se aislaron *Pseudomonas* sp. En los pacientes de entre dos meses y cinco años (288) se encontró predominio de *Haemophilus influenzae* tipo b (80 %), mientras que *Streptococcus* sp en 5.2 por ciento; la frecuencia de enterobacterias en este grupo de edad fue bajo (1.4 %), aisló *Salmonella* sp. y un caso por *Neisseria meningitidis* (0.35 %). Por otra parte, en los pacientes de siete a 24 meses de edad se observó un mayor número de casos con infección por *Haemophilus influenzae*, en tanto que en los mayores de seis años prevaleció el *Streptococcus pneumoniae*.

Cuadro 1

Microorganismos	Nº casos	Grupos de edad				
		<2 meses	2 a 6 meses	7 a 24 meses	2 a 5 años	>6 años
<i>Haemophilus influenzae</i> «b»	231	0	75	132	24	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	46	5	17	13	6	5
<i>Streptococcus</i> sp.	22	4	7	5	3	3
<i>Escherichia coli</i>	18	18	0	0	0	0
<i>Salmonella</i> sp.	6	2	3	1	0	0
<i>Klebsiella</i> sp.	2	2	0	0	0	0
<i>Pseudomonas</i> sp.	2	2	0	0	0	0
<i>Enterobacter</i> sp.	2	2	0	0	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	2	2	0	0	0	0
<i>Streptococcus</i> grupo B	2	1	1	0	0	0
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	0	0	0	1	0
Desconocido	375	36	118	157	46	18
Total	709	74	221	308	80	26
Por ciento	100	10	31	43	11	4

Sólo se encontraron dos casos de meningitis por *Streptococcus* del grupo B, que se presentaron en menores de 6 meses.

La letalidad fue semejante para los pacientes con afección bacteriana identificada (12 %) que para aquellos en los que no se demostró el germen (16 %) por cultivo o coaglutinación. La letalidad global fue del 14 por ciento.

En las 75 cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b se encontró resistencia para ampicilina del 37 por ciento, para cloranfenicol 8 por ciento y para cefotaxima 6 por ciento. Todos los *Streptococcus pneumoniae* fueron sensibles a penicilina y ampicilina. Las enterobacterias tuvieron un porcentaje de resistencia a la ampicilina del 70 por ciento a gentamicina 22 por ciento, amikacina y cefotaxima del 4 por ciento.

Discusión

La meningocelitis purulenta representa la segunda causa de hospitalización en pediatría del HICMR. Su letalidad ha sido del 14.2 por ciento durante los últimos seis años, dato semejante a los de otras casuísticas.^{1-4, 14,15}

El diagnóstico oportuno y la identificación del agente etiológico permiten administrar el tratamiento específico, lo que aunado al manejo oportuno de las complicaciones de la fase aguda, son factores que influyen

de manera determinante en el pronóstico de ésta enfermedad.¹⁻⁶ La frecuencia de meningocelitis bacteriana es mayor en los extremos de la vida, en este trabajo el 84 por ciento de los casos se presentó en individuos menores de dos años de edad.

El desarrollo de reactivos capaces de detectar antígenos bacterianos en LCR ha permitido identificar certeramente la etiología de la MEF.^{10,11} En esta serie alrededor de 60 por ciento de los casos de meningitis causados por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* tuvieron cultivos negativos; sin embargo, la coaglutinación fue positiva. Aunque el diagnóstico se establece al aislar el germen en los cultivos, éstos suelen ser positivos en 50 por ciento de los casos,¹⁰⁻¹⁶ que en este trabajo sólo alcanzó el 34 por ciento. El reactivo de coaglutinación es capaz de detectar antígeno no viable, lo que permite que aún después de haber recibido tratamiento se obtengan resultados positivos y sea el método recomendable para establecer de manera rápida el diagnóstico etiológico de probabilidad.^{10,11} Por lo tanto está indicado en toda muestra de LCR, lo que además permitirá seleccionar el tratamiento antimicrobiano específico.

En el grupo de menores de dos meses predominan las enterobacterias (68 %), seguidas de los Gram positivos (26 %); la baja frecuencia de algunos Gram positivos referidos en otras publicaciones nacionales^{17,18} y el predominio de Gram negativos probablemente

obedece a que los pacientes atendidos en el HCMR son referidos de otras unidades hospitalarias donde habitualmente recibirían tratamiento antibiótico.

Con base en los hallazgos microbiológicos, para este grupo de edad se propone un esquema de tratamiento combinando un betalactámico (ampicilina) más un aminoglucósido (amikacina o gentamicina), con lo que se logra una cobertura adecuada de los gérmenes Gram positivos sensibles a betalactámicos y de los gérmenes Gram negativos. Este esquema continúa siendo el más aceptado por diversos centros hospitalarios en los Estados Unidos de América y Canadá.¹⁹ Con base en la sensibilidad antimicrobiana encontrada en nuestro medio, esta asociación antimicrobiana es la recomendada para el grupo de los menores de dos meses. En algunos hospitales se propone asociar ampicilina más una cefalosporina de tercera generación como esquema alternativo. En casos comprobados de infección por enterobacterias se pueden emplear cefalosporinas de tercera generación, considerando su adecuada penetración y las altas concentraciones que alcanzan en LCR y que superan las concentraciones inhibitorias mínimas necesarias para la mayoría de las enterobacterias.^{20, 21}

A semejanza de lo descrito en el extranjero, *Haemophilus influenzae* tipo b es el principal agente etiológico en pacientes mayores de dos meses y menores de seis años. En esta revisión representan el 70 por ciento de los casos con germen identificado; por otra parte, el 90 por ciento de los casos de infecciones por *H. influenzae* se presentaron en el grupo de dos a 24 meses, lo cual es semejante a lo descrito en el extranjero.^{5,6,16,22} En el estudio realizado hace diez años por Muñoz y col⁹ se obtuvo menor identificación del *H. influenzae*. La diferencia probablemente radica en que empleando un método inmunobacteriológico para diagnóstico que permite detectar incluso antígeno no

viable, aumentó el número de identificaciones de *Haemophilus influenzae* tipo b.

A partir de 1979 se observa incremento paulatino de la resistencia del *Haemophilus influenzae* tipo b a la ampicilina en nuestro medio,²³ que importó el 37 por ciento de las cepas estudiadas.

Los reportes de resistencia al cloranfenicol son esporádicos a nivel mundial.²⁴⁻²⁶ excepto entre la población española donde se registra un patrón de resistencia elevado;²⁷ en este trabajo sólo se encontró en 8 por ciento, lo que permite seguirlo considerando el antibiótico de primera elección. En los casos de falla terapéutica con el cloranfenicol, y con base en el perfil de sensibilidad, se propone como alternativa la cefotaxima.²⁸

En el grupo de pacientes de entre dos meses y seis años, el 98 por ciento de los casos de meningitis fueron causados por *Haemophilus influenzae* tipo b y el género *Streptococcus* por lo que el esquema empírico debe ser penicilina más cloranfenicol.

En los mayores de seis años predominan los *Streptococcus*^{2,8} por lo que el manejo debe ser exclusivamente con penicilina. En nuestro país no se han referido cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina, hecho confirmado durante el presente estudio, sin embargo este fenómeno sí se ha referido en el extranjero. Con base en los hallazgos epidemiológicos se propone la guía terapéutica mostrada en los cuadros II y III. El empleo de esquemas antimicrobianos apoyados en la epidemiología se tornan necesarios por la gravedad de la entidad nosológica, lo que permite que a pesar de no identificar a plenitud el microorganismo causal, se logren resultados satisfactorios como puede inferirse de los obtenidos en el grupo de pacientes sin identificación bacteriana analizados en este estudio.

Cuadro II

Tratamiento antimicrobiano empírico en meningitis purulenta		
Sin agente etiológico	Antimicrobiano	
	Primera elección	Alternativa
A) Recién nacidos (2 meses)	Ampicilina+Amikacina	Cefotaxima + Ampicilina
B) 2 meses a 6 años	Penicilina + Cloranfenicol	Cefotaxima
c) Mayores de 6 años	Penicilina	Cloranfenicol

Cuadro III

Tratamiento antimicrobiano específico en meningitis purulenta		
Microorganismo	Antimicrobiano	
	Primera elección	Alternativa
A) <i>Haemophilus influenzae</i>	Cloranfenicol	Cefotaxima
B) <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina	Cloranfenicol
C) Enterobacterias	Cefotaxima	De acuerdo a sensibilidad*
D) <i>Pseudomonas</i> sp	Ceftazidima	Ceftazidima + Amikacina
E) <i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina	Ampicilina
F) <i>Salmonella</i> sp	Cloranfenicol	Ceftriaxona
G) <i>Streptococcus</i> grupo B	Penicilina	Penicilina + Amikacina
H) <i>Staphylococcus</i> sp	Dióxocilina + Amikacina	Vancomicina
I) <i>Listeria monocytógenes</i>	Ampicilina	Ampicilina + Amikacina

* Valorar sensibilidad *in vitro* a otras cefalosporinas, quinolonas y aztreonam

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de los doctores Felipe M. Alonso Vázquez, María del Carmen Gorbea, Felipe González Velázquez y de la química Norma Alarcón Olivares por su colaboración en el presente estudio.

Referencias

- McCracken GH Jr. Management of bacterial meningitis in infants and children current status and future prospects. *Am J Med* 1984; 76: 215.
- Muñoz O, Cantú-Jiménez J, Trejo J, Fierro H. Meningoencefalitis purulenta. II. Complicaciones de la fase aguda y su manejo. Dificultad secuelas y pronóstico. *Gac Med Mex* 1979; 115: 91.
- Sell SH. Long term sequelae of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 501.
- Girgis NI, Farid Z, Mikhail IA, et al. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 848.
- Klein JO, Feigin RD, McCracken GH Jr. Report of the task force on the diagnosis and management of meningitis. *Pediatrics* 1986; 78: 959.
- Weinstein L. Bacterial meningitis. Specific etiologic diagnosis on the basis of distinctive epidemiologic, pathogenetic and clinical features. *Med Clin North Am*. 1985; 2: 219.
- Meade RH. Bacterial meningitis in the neonatal infant. *Med Clin North Am*. 1985; 2: 257.
- Olarte J. Etiología de la meningitis purulenta en niños de la ciudad de México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1961; 18: 621.
- Muñoz O, Cantú-Martínez J, Trejo-Pérez JA, Fierro H. Meningoencefalitis purulenta: etiología y tratamiento antibiótico. *Gac Med Mex*. 1979; 115: 89.
- Guiscafré H, Marrufó C, Trejo JA, Ramírez M, González S, Muñoz O. Meningoencefalitis por *H. influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. Diagnóstico rápido por coagulación en líquido cefalorraquídeo. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1984; 42: 262.
- Olcen O. Serological methods for rapid diagnosis of *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid: a comparison of coagulation, immunofluorescence and immunoelectrophoresis. *Scand J Infect Dis*. 1978; 10: 283.
- Lenette EH, Balows A, Hausler WJ, Shadomy HJ. *Manual of Clinical Microbiology*. 4th ed. American Society for Microbiology Washington, D. C. 1985.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. USA, 1988; 8.
- Archivo. Hospital Infectología Centro Médico «La Raza», Instituto Mexicano del Seguro Social.
- McCracken GH Jr. New concepts in the management of infants and children with meningitis. *Pediatr Infect Dis*. 1983; 2 (suppl): 551.
- Dabbjartasson A, Ludvigsson P. Bacterial meningitis, diagnosis and initial management. *Pediatr Clin North Am*. 1987; 1: 214.
- Solórzano SF, Arredondo JL, Udaeta ME, Ortiz IFJ, Echaniz AG, Beltrán ZM. Infección sistémica neonatal por *Listeria monocytógenes*. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1990; 46: 709.
- Solórzano SF, Arredondo JL, Ortiz IFJ, Díaz RR, Cázares OM, Echaniz AIG. *Streptococcus* del grupo B en la etiología de la infección neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1990; 47: 146.
- Word BM, Klein JO. Therapy of bacterial sepsis and meningitis in infants and children: 1989 pool of director of programs in pediatric infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 1989; 8: 635.
- Lefrock JL, Smith Br. Gram-negative bacillary meningitis. *Med Clin North Am*. 1985; 69: 243.
- Cherubin CH, Eng RHK, Norrby R, Modai J, Humbert G, Overturf G. Penetration of newer cephalosporins into cerebrospinal

- pinal fluid. Rev Infect Dis. 1989; 11: 526.
22. Bolan G. Acute bacterial meningitis in children and adults. A perspective. Med Clin North Am 1985; 65: 231.
 23. Guiscafré H, González SA, Hernández VR, Muñoz O. ¿Existe en México *Haemophilus influenzae* tipo b resistente a la ampicilina? Bol Med Hosp Infant Mex. 1979; 36: 919.
 24. Uchiyama N, Greene GR, Kitts DB, Thrupp D. Meningitis due to *Haemophilus influenzae* type b resistant to ampicillin and chloramfenicol? J Pediatr 1980; 97: 421.
 25. Meldelman PM, Doroshov CA, Gandy SI. Plasmid mediated resistance in multiply resistant *Haemophilus influenzae* type b causing meningitis molecular characterization of one strain and review of the literature. J Infect Dis 1984; 150: 30.
 26. Guiscafré H, Solórzano SF, Delgado O, Muñoz O. *Haemophilus influenzae* type b meningitis resistant to ampicillin and chloramphenicol. Arch Dis Child. 1986; 61: 691.
 27. Campos J, García-Tornel S, Gairi JM, Fabregues I. Multiply resistant *Haemophilus influenzae* type b causing meningitis, comparative clinical and laboratory study. J Pediatr. 1986; 108: 807.
 28. Peltola H, Anttila M, Renkonen O. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. Lancet. 1989; 1; 1281.
 29. Hansman D, Glasgow H, Sturt et al. Increased resistance to penicillin of pneumococci isolated from man. N Engl J Med. 1971; 284: 175.
 30. Jacobs MR, Koornhof DJ, Robins-Browne RM et al. Emergence of multiple resistant pneumococci. N Engl J Med 1978; 299: 735.

