



PERFIL CLÍNICO Y ANALÍTICO DE LAS INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PEDIATRÍA

ALUMNO: MARÍA RODRÍGUEZ CAPILLA

TUTOR: DR. ALFREDO CANO GARCINUÑO

Trabajo Fin de Grado.

Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

Curso 2020-2021

ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	2
1.1	Introducción.	2
1.2	Objetivos.....	2
1.3	Métodos.	2
1.4	Resultados.	2
1.5	Conclusiones.....	2
1.6	Palabras clave	2
2	INTRODUCCIÓN	2
2.1	Epidemiología de las infecciones del SNC.	3
2.2	Agentes causales más habituales de las infecciones del SNC en pediatría.	3
2.3	Manifestaciones clínicas de las infecciones del SNC en pediatría.....	4
2.4	Diagnóstico de las infecciones del SNC.	5
2.5	Pronóstico.....	6
2.6	Tratamiento.....	7
2.7	Prevención.....	8
3	MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
3.1	Hipótesis	8
3.2	Objetivos.....	8
3.3	Pacientes y métodos.....	9
4	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA	11
5	DISCUSIÓN	15
5.1	Hallazgos.....	15
5.2	Limitaciones.....	16
5.3	Interpretación.....	16
6	CONCLUSIONES	17
7	BIBLIOGRAFÍA.	18
8	ANEXO	20
8.1.	Tablas y gráficos	20
8.2.	Póster.....	22
8.3.	Evaluación favorable del comité de ética.....	23

1. RESUMEN

1.1 Introducción.

Las infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC) se siguen diagnosticando actualmente a pesar de la disminución de su incidencia, de su morbilidad y mortalidad debido a la introducción de la vacunación en el calendario vacunal de patógenos bacterianos muy virulentos. Con ello se ha conseguido reducir las infecciones bacterianas y que la principal etiología hoy día sean virus.

1.2 Objetivos.

Los objetivos de este trabajo son determinar la incidencia de hospitalización por infecciones del SNC en el Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de Valladolid en 2018 y 2019; además de identificar los motivos de sospecha de infección del SNC y realización de PL, así como las características clínicas y analíticas de estas infecciones y la comparación de éstas entre niños con infección del SNC y sin infección del SNC.

1.3 Métodos.

En cuanto a métodos, se ha realizado un estudio descriptivo y retrospectivo en niños de 21 días a 14 años a los que se realizó una punción lumbar para descartar infección del SNC. Se realizó un análisis descriptivo de los resultados y se compararon las variables clínicas y analíticas entre los niños con y sin infección SNC.

1.4 Resultados.

Sobre los resultados, con una muestra de 64 pacientes, 23 cumplían criterios de MV (35,9%). El principal motivo de realización de PL fue el síndrome febril. Todas las infecciones del SNC fueron causadas por agentes virales y el principal agente causante fueron los enterovirus (34,8%). Para el diagnóstico fue fundamental el análisis del LCR, incluyendo la realización de pruebas PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa). Ningún paciente requirió ingreso en UCI. No hubo secuelas ni neurológicas ni fallecimientos.

1.5 Conclusiones.

Como conclusiones podemos afirmar que las infecciones del SNC graves son infrecuentes actualmente gracias a la instauración de la vacunación universal, y que por ello las más frecuentes son meningitis víricas (MV).

1.6 Palabras clave

Meningitis, punción lumbar, líquido cefalorraquídeo, niños.

2 INTRODUCCIÓN

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) son patologías importantes a tener en cuenta debido a la elevada morbimortalidad que pueden alcanzar, y por ello, debemos ser capaces de identificarlas y tratarlas con la mayor brevedad posible (1).

La sintomatología inicial puede ser muy inespecífica, por ello es de vital importancia obtener la mayoría de información mediante una buena historia clínica y exploración física, así como las exploraciones complementarias necesarias para su diagnóstico (1).

Pueden estar causadas por bacterias, virus, parásitos u hongos. Entre las más frecuentes en nuestro medio caben destacar las meningitis bacterianas y víricas, así como las encefalitis o meningoencefalitis (1).

En este trabajo van a ser excluidas las infecciones en el período de las 3 primeras semanas de vida, el periodo neonatal, por presentar características muy particulares diferentes al resto de franjas de edad.

2.1 Epidemiología de las infecciones del SNC.

La incidencia de las infecciones del SNC en edad pediátrica, sin abarcar el periodo neonatal son las siguientes: en cuanto a la encefalitis vírica encontramos 3-13 casos por cada 100000 niños y año, siendo la incidencia mayor entre niños menores de un año (2); la meningitis viral 10-20 casos por cada 100000 niños y año, siendo la incidencia mayor en menores de un año y con un segundo pico en mayores de 5 años de edad. En zonas de climas templados la mayoría tienen lugar en verano y otoño (reflejando el pico de infecciones por enterovirus e infecciones transmitidas por artrópodos) (4); la meningitis bacteriana presenta una incidencia de 0,4 a 7 casos por 100000 niños y año (3).

Tras la introducción de las vacunas contra patógenos causantes de infecciones del SNC en el calendario vacunal, se ha conseguido en nuestro medio una reducción muy notable de la incidencia de las mismas en los últimos años(3).

Algunas de las vacunas referidas son: las vacunas conjugadas frente Haemophilus influenzae tipo b (Hib) y Streptococcus pneumoniae (con las que la incidencia de meningitis bacteriana disminuyó en todos los grupos de edad excepto en los <2 meses) (3), vacunas contra virus como el de la poliomielitis o el sarampión, o Neisseria meningitidis.

2.2 Agentes causales más habituales de las infecciones del SNC en pediatría.

En general, y excluyendo el periodo neonatal, los agentes que más frecuentemente causan encefalitis y meningitis aguda en nuestro medio son **virus** (4).

En cuanto a la **meningitis bacteriana**, la etiología varía según los grupos de edad. En los lactantes menores de 1 año predominan Streptococcus grupo B (SGB) y Escherichia coli (E.coli). Menos común en este grupo podemos encontrar otros bacilos gram negativos, Streptococcus pneumoniae (S.pneumoniae) y Neisseria meningitidis (N.meningitidis); en niños mayores los más comunes son S. pneumoniae y N.meningitidis (60-70%). Menos comunes en este grupo son SGB,

Hib y otros gram negativos; por último, en adolescentes el patógeno más común es N.meningitidis (3).

Entre los agentes que más frecuentemente causan **meningitis virales y encefalitis virales** encontramos los enterovirus (destacando Echovirus y Coxackie). Otros patógenos de importancia son parechovirus, herpesvirus (Virus herpes simple [VHS] 1 y 2, Virus Epstein Bar, Virus varicela zóster, citomegalovirus [CMV], herpes virus humano 6 [VHH6]), arbovirus o influenza (2,5,9). Los virus respiratorios son poco frecuentes representando solo un 5% (2).

2.3 Manifestaciones clínicas de las infecciones del SNC en pediatría.

Las manifestaciones clínicas de las infecciones del SNC se diferencian, y es muy importante saber reconocerlas, según qué síndrome clínico sea: meningitis o encefalitis. En rasgos generales, en las encefalitis suele haber una afectación de las funciones cerebrales superiores, la cual no se suele presentar en las meningitis. Sin embargo, en ocasiones puede haber afectación tanto de las meninges como del parénquima cerebral y solaparse la clínica, encontrándonos ante una meningoencefalitis (4).

Centrándonos en la **meningitis**, las víricas suelen tener una clínica menos florida que las bacterianas (7). La meningitis bacteriana se caracteriza por presentarse con una triada: fiebre, rigidez de cuello y cefalea (3,11). Además, pueden presentar alteración del estado mental (que no suele ser profundo) como letargia, confusión o irritabilidad. Destacar en niños pequeños el abombamiento de la fontanela, rechazo del alimento, vómitos o diarrea. Además, podrían presentar manifestaciones propias de un estado de shock séptico (3).

Las meningitis bacterianas pueden presentarse de dos maneras (3):

- Una forma progresiva de varios días de duración que puede ir precedida de un cuadro febril.
- Una forma fulminante y aguda, con clínica de sepsis y que se desarrolla en pocas horas.

Las meningitis víricas generalmente tienen una presentación similar a las bacterianas, pero menos severas y suelen ser autolimitadas. Las manifestaciones pueden variar según edad, estado inmunológico o agente causal. Las causadas por VHS presentan mayor riesgo de manifestaciones sistémicas como neumonía, hepatitis o miocarditis necrotizante. También pueden presentar clínica viral típica como rash, conjuntivitis o faringitis. Las causadas por enterovirus asocian fiebre entre 38-40 °C en más del 50% de los casos acompañada de sintomatología inespecífica como anorexia, vómitos, exantemas, mialgias o síntomas respiratorios (7).

Respecto a las **encefalitis**, causan disfunción neurológica con síntomas variados que dependen del agente, la región afectada, la edad y la inmunidad del paciente. En niños pequeños la presentación puede ser inespecífica causando fiebre, rechazo del alimento o letargia. En niños

mayores y adolescentes puede presentarse con fiebre, síntomas psiquiátricos, alteraciones del movimiento o ataxia, estupor, coma o síntomas neurológicos focales como hemiparesias, alteraciones de pares craneales... en casos graves puede a ver convulsiones, edema cerebral, SIADH o fallo cardiorrespiratorio (6).

2.4 Diagnóstico de las infecciones del SNC.

De forma general, los niños con sospecha de meningitis deben ser presuntamente diagnosticados de meningitis bacteriana y manejados como tal hasta que se excluya este diagnóstico o se diagnostique específicamente de meningitis vírica (7).

El diagnóstico se basaría en:

- La historia clínica: ayuda a descartar y acotar las posibles causas, siempre teniendo en cuenta que la frecuencia aumenta a menor edad.
- Exploración física: observación de signos de inflamación meníngea (rigidez nuchal y signos de Kernig y Brudzinski), alteración del estado mental (empleando la escala de Glasgow), presencia de síntomas neurológicos focales (que nos harían sospechar encefalitis) o signos específicos de determinados patógenos (ej: conjuntivitis, rash, faringitis... en enterovirus).
- Pruebas de laboratorio en sangre: hemograma, bioquímica, marcadores inflamatorios (proteína C reactiva [ProtCR] o procalcitonina [PCT]), estudio de coagulación y niveles de lactato.

En general, estos datos aislados no nos permiten distinguir entre meningitis bacteriana o vírica, pero junto al resto sí son de utilidad estando notablemente más alterados en las bacterianas.

- Pruebas en líquido cefalorraquídeo (LCR): para ello se realiza punción lumbar a los pacientes y se miden distintas variables: contaje de células y tipo, concentración de glucosa y proteínas, así como el aspecto macroscópico del líquido. Además, se realizan estudios microbiológicos: tinción de gram, cultivos del líquido y estudios moleculares (sobre todo Reacción en Cadena de la Polimerasa [PCR]) para identificar el genoma. Estos estudios moleculares han ido reemplazando (en el caso de detección de virus principalmente) a los cultivos y pruebas serológicas habiéndose convertido en las más usadas, ya que son muy sensibles y específicas, además de obtenerse resultados más rápidamente (7).

Las características del LCR son fundamentales para una primera orientación diagnóstica urgente: puede ser **normal** (teniendo presión entre 8-20 mmHg, aspecto transparente, <10 leucocitos/mm³, proteínas <40mg/dL y glucosa 65-80% de la plasmática); probablemente **vírico** (con presión normal/alta, aspecto claro, <1000 mononucleares [MN], proteínas 40-80mg/dL, glucosa normal o levemente disminuida y LDH normal); y **bacteriano**

(con presión alta, aspecto turbio, polimorfonucleares [PMN] $>1000 / \text{mm}^3$, proteínas ≥ 80 mg/dL, glucosa $<40\%$ de la plasmática y LDH elevada) (1,7). Actualmente, se ha desarrollado el Bacterial Meningitis Score (**BMS**) que clasifica a los pacientes como “riesgo muy bajo de meningitis bacteriana” si hay ausencia total de los criterios en los que se basa, los criterios son: resultado gram positivo en LCR, neutrófilos en LCR ≥ 1000 cels/ mm^3 , proteínas en LCR ≥ 80 mg/dl, neutrófilos en sangre periférica ≥ 10000 cels/ mm^3 y convulsiones (8).

- Neuroimagen: no son pruebas que se realicen de rutina en la sospecha de meningitis, si no que se reservan para niños con clínica preocupante como alteración del estado mental, signos de hipertensión craneal, déficits neurológicos focales... cuando presentan este tipo de clínica es necesario realizar pruebas de imagen para descartar principalmente causas de hipertensión craneal y poder realizar la punción lumbar (PL) sin riesgo.

En el caso de las encefalitis sí es obligatorio realizar estas pruebas, ya que se encuentran alteraciones en buena parte de los pacientes (60-70%)(7).

Las más empleadas son la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y la Tomografía axial computarizada (TAC). Suele ser más frecuente el empleo de TAC debido a la mayor disponibilidad y menor coste (7).

- Estudios microbiológicos complementarios: ayudan al diagnóstico cuando el estudio de LCR ha sido negativo. Entre ellos destacan hemocultivo y toma de muestras para identificación de virus de frotis faríngeo, frotis rectal y lesiones cutáneas. También se realiza un urocultivo en lactantes pequeños ante sospecha de infecciones urinarias que podrían ser foco de sepsis y meningitis en estos pacientes (7).

2.5 Pronóstico.

El pronóstico de las encefalitis varía según la edad del paciente (siendo de mayor gravedad a menor edad), los hallazgos neurológicos al diagnóstico y el patógeno causante. La mortalidad oscila entre el 0 y 7%, pero aumenta con determinados patógenos como el VHS (y al menos dos de cada tres niños de los que sobreviven a encefalitis por VHS padecen secuelas neurológicas). En cuanto a las secuelas neurológicas, la letargia y el coma mejoran en días o semanas. Sin embargo, los déficits focales tienen una más lenta recuperación. Algunas de las secuelas neurológicas persistentes pueden ser: cambios de personalidad, trastorno de comportamiento (incluido trastorno de déficit de atención), trastornos motores como tics, discapacidad intelectual, trastornos de aprendizaje, cefaleas recurrentes, paresias o ataxia (9).

En las meningitis bacterianas, juega un papel vital el tratamiento adecuado y sobre todo la inmediatez del mismo (11,12). Sin tratamiento presentan una mortalidad del 100%, y aún con tratamiento adecuado tienen una mortalidad y morbilidad elevada y secuelas neurológicas bastante frecuentes (3,11,12). La mortalidad oscila entre 0-15%, variando según el agente causal: siendo un

3.8% para Hib; un 7,5% para N.meningitidis; y 15,3% para S.pneumoniae. Las secuelas neurológicas más frecuentes incluyen sordera, discapacidad intelectual, espasticidad o paresias, así como convulsiones (11).

La mayoría de niños que padecen meningitis vírica se recuperan completamente, no presentando secuelas. Algunos pueden sufrir durante semanas de fatiga, dificultad de concentración, debilidad muscular, espasmos, irritabilidad o incoordinación. Igualmente, el pronóstico depende de la edad y el agente: las meningitis por enterovirus (EV) tienen un curso benigno con ausencia de déficits neurológicos, sin embargo, en inmunosuprimidos las tasas de secuelas y mortalidad aumentan. Cuando llegan a fallecer suele ser por fallo hepático por echovirus o por miocarditis debido al virus coxackie (5).

2.6 Tratamiento.

Retrasos en el tratamiento de las infecciones del SNC puede tener consecuencias devastadoras, incrementándose la mortalidad y morbilidad asociada (1,12).

Por ello, ante sospecha de meningitis y la posibilidad de que sea bacteriana, es imprescindible un tratamiento empírico antibiótico con fármacos que atraviesen fácilmente la barrera hematoencefálica (BHE) y que cubran los patógenos más probables según edad y zona geográfica (11). Los más usados son cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima o ceftriaxona, añadiendo ampicilina (en < 3 meses) o vancomicina (en > 3 meses) (1).

La duración de la antibioterapia en meningitis no complicadas es de 14 días para SGB, Listeria monocytogenes, y S. pneumoniae; y se prolonga hasta 21 días para casos menos frecuentes de Pseudomonas o E. coli (1,12).

La adición de dexametasona se suele emplear en la infección por Hib, ya que disminuye las secuelas neurológicas (1).

Este tratamiento empírico se modificará posteriormente en función de las pruebas complementarias microbiológicas, según el patógeno causante (1).

Si tras dichas pruebas se confirma meningitis vírica, es posible la retirada de los antibióticos. El tratamiento consistirá en medidas de soporte, corrección de desequilibrios electrolíticos, de disregulación autónoma y de disfunción hepática o renal (10).

Actualmente, hay algoritmos que basándose en una combinación de pruebas analíticas en sangre y LCR, son capaces de predecir con alta sensibilidad la presencia de una meningitis bacteriana, permitiendo evitar un tratamiento antibiótico innecesario en las infecciones víricas. El más usado hasta ahora es el BMS, comentado anteriormente.

Algunos virus son susceptibles de tratamiento específico como el VHS que se trata con aciclovir (pudiéndose añadir como tratamiento empírico ante sospecha de infección por VHS o signos de encefalitis), y el CMV (en niños inmunodeprimidos o inmunocompetentes con síntomas de infección por CMV) que se trata con ganciclovir (5,10).

En cuanto al tratamiento de soporte empleado se incluyen la fluidoterapia; antiinflamatorios para cefalea, dolor o fiebre (13); o tratamiento de convulsiones o status epilepticus (10).

2.7 Prevención.

La prevención se puede realizar con la vacunación, con tratamiento antibiótico (tras contacto estrecho) o con medidas generales que eviten la transmisión respiratoria (13).

En los últimos años, ha sido un gran avance la introducción en el calendario vacunal en España de vacunas contra los patógenos más habituales causantes de infección del SNC en nuestro medio: S.pneumoniae, Neisseria meningitidis y Hib; además de otros microorganismos que pueden causar meningitis como el virus del sarampión o el virus varicela zoster (13).

Aunque hay diferencias entre algunas comunidades autónomas, en Castilla y León se incluyen las siguientes (13,14):

- Hib y S.neumoniae (neumococo): a los 2,4 y 11 meses.
- N.meningitidis (meningococo) C: a los 4 meses.
- Meningococo A-C-W-Y: a los 12 meses y a los 12 años.
- Meningococo B: a los 3, 5 y 12 meses. (Es el causante de la mayoría de casos en la actualidad, pero no se ha conseguido incluir en el calendario vacunal a nivel nacional) (14).

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Hipótesis

Las infecciones del SNC son infrecuentes actualmente en los niños fuera del periodo neonatal, aunque se siguen diagnosticando, y causan una morbilidad y mortalidad reducidas.

3.2 Objetivos

Objetivos primarios

- Determinar la incidencia de hospitalización por infecciones del SNC en niños de 21 días a 14 años en el Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de Valladolid en los años 2018-2019.

Objetivos secundarios

- Identificar los motivos de sospecha de infección SNC por los que se realizó una punción lumbar en niños de esa población: características epidemiológicas (edad, sexo, estacionalidad) y clínicas (síntomas, exploración física).

- Identificar las características clínicas y analíticas de esas infecciones.

- Comparar las características clínicas y analíticas de niños con infección del SNC con niños en los que se descartó infección del SNC.

3.3 Pacientes y métodos

Diseño: Estudio descriptivo y retrospectivo.

Fuente de datos: Historia clínica informatizada en el HURH.

Pacientes:

- Criterios de inclusión: Niños de 21 días a 14 años a los que se realizó una punción lumbar para descartar infección del SNC en el HURH desde el 1/1/2018 hasta el 31/12/2019.

- Criterios de exclusión:

- Niños con punción lumbar realizada por motivos diferentes al diagnóstico de infección SNC (por ejemplo, diagnóstico de extensión de procesos malignos o punciones realizadas para aplicación de tratamientos intratecales o punciones evacuadoras).

- PL repetidas en el mismo paciente.

Variables:

- Demográficas: edad, fecha del estudio, sexo.

- Motivo aparente de realización de PL: se identificó tras revisión de las historias clínicas y se categorizó como síndrome febril, presencia de signos meníngeos, alteración del estado mental, cefalea, ataxia, convulsiones, shock/sospecha de sepsis, vómitos y parotiditis.

- Clínicas: Manifestaciones clínicas que hicieron sospechar infección SNC, hallazgos de la exploración física y diagnóstico final (meningitis bacteriana, meningitis vírica, encefalitis, o infección SNC descartada)

- Analíticas: Resultados del estudio LCR (celularidad, bioquímica, estudios microbiológicos). Resultado de otros estudios microbiológicos, así como resultados analíticos de sangre (hemograma, ProtCR, PCT).

En cuanto a los datos del hemograma, se han considerado normales los siguientes puntos de corte para cada variable: leucocitos normales <15000 cels/ μ l, neutrófilos normales <10000 cels/ μ l, ProtCR normal <20 mg/L y PCT normal <0,5ng/ml (15).

Sobre el análisis del LCR, en primer lugar comentar que se ha tenido que realizar una corrección del número de leucocitos y proteínas en LCR en función de la cifra de hematíes de cada PL, siendo la corrección de la siguiente forma (16):

- Por cada 500 hematíes en LCR, se ha descontado 1 leucocito.
- Por cada 1000 hematíes en LCR, descontad 1,1 mg/dl de proteínas (16).

En cuanto a los valores utilizados: consideramos leucocitos normales en LCR $<10/\text{mm}^3$, entre 10 y $1000 \text{ leucocitos}/\text{mm}^3$ poco sugestivos de meningitis bacteriana y mayor o igual a $1000 \text{ leucocitos}/\text{mm}^3$ sugestivos de meningitis bacteriana; en cuanto al tipo de leucocitos se ha realizado recuento solo de los pacientes que presentaban pleocitosis (10 o más leucocitos ya corregidos), expresándose el predominio ($>50\%$) polimorfonuclear (PMN), sugerente de infección bacteriana, o mononuclear (MN) que sugiere poca probabilidad de infección bacteriana; las proteínas en LCR se han considerado normales valores $<40\text{mg/dL}$, poco sugestivos de meningitis bacteriana entre 40 y 80 mg/dl y sugestivos de meningitis bacteriana mayor o igual a 80 mg/dL ; los neutrófilos en LCR mayores o igual a $1000 \text{ cels}/\text{mm}^3$ se consideran sugestivos de infección bacteriana del SNC; y en cuanto a la glucosa se considera sugestivo de meningitis bacteriana $<40\text{mg/dL}$. Estos datos han sido actualizados con el BMS (1,8).

- EEG (si se realizó) y resultado.
- Neuroimagen (si se realizó) y resultado.

Se establecieron las siguientes definiciones para la meningitis bacteriana y la meningitis vírica (17):

- o Meningitis bacteriana: Cultivo bacteriano positivo en LCR, o pleocitosis en LCR ($> 10 \text{ leucocitos}/\text{mm}^3$) junto a un hemocultivo positivo para neumococo o meningococo.
- o Meningitis vírica: Identificación positiva de un virus mediante PCR en LCR, o pleocitosis en LCR ($> 10 \text{ leucocitos}/\text{mm}^3$) junto a un cultivo en LCR negativo y un hemocultivo negativo para neumococo y meningococo (16).

Análisis:

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, describiéndolas con medidas de frecuencia (porcentajes) en las variables cualitativas y medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar o amplitud intercuartil) en las variables cuantitativas. Se analizó también la frecuencia de las manifestaciones clínicas, alteraciones analíticas y alteraciones en otras pruebas complementarias en cada uno de los diagnósticos clínicos.

Se compararon las frecuencias relativas de características clínicas y epidemiológicas entre pacientes con y sin infección SNC mediante pruebas de chi cuadrado, aceptándose como estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

Ética: Se sometió el proyecto del estudio al Comité de Ética del HURH. Los datos se recogieron en bases de datos anonimizadas. El estudio se realizó de acuerdo con el Código de Deontología

Médica del Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España (2011) y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (2013).

4 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

Procederé a un análisis descriptivo de los resultados de las PL realizadas:

En total se realizaron 64 punciones lumbares (PL) en dicho periodo, de las cuales 23 casos (35,9%) cumplían nuestra definición de meningitis vírica (MV), pero sólo 11 de ellas con comprobación de la presencia de virus específicos en LCR mediante PCR, cuya etiología comentaré más adelante. Las demás meningitis víricas se identificaron por el criterio de pleocitosis y bacteriología negativa, como se expuso en Métodos.

No hubo meningitis bacterianas, es decir, el cultivo de LCR fue negativo en todos los casos, realizándose PCR en LCR en todos ellos.

En cuanto al motivo de realización de las PL, en el total de las PL se puede destacar que 29 de las mismas (un 45,3%) fue debido a síndrome febril, siendo el motivo más frecuente; 7 por cefalea (10,9%); y 11 por convulsiones (un 17,2%). El resto son motivos variados que suponen un menor porcentaje.

En el grupo de MV destacan síndrome febril con 12 punciones (52,2%), cefalea con 4 (17,4%) y signos meníngeos con 3 (13,0%). El resto son motivos variados que suponen un menor porcentaje y quedan reflejados en la *Figura 1*. En cuanto al grupo en el que se descarta infección del SNC destaca síndrome febril con 17 (45,1%), convulsiones con 9 (22,0%) y signos meníngeos y alteración del estado mental con 4 cada uno (9,8%). El resto también queda reflejado en la *Figura 2*.

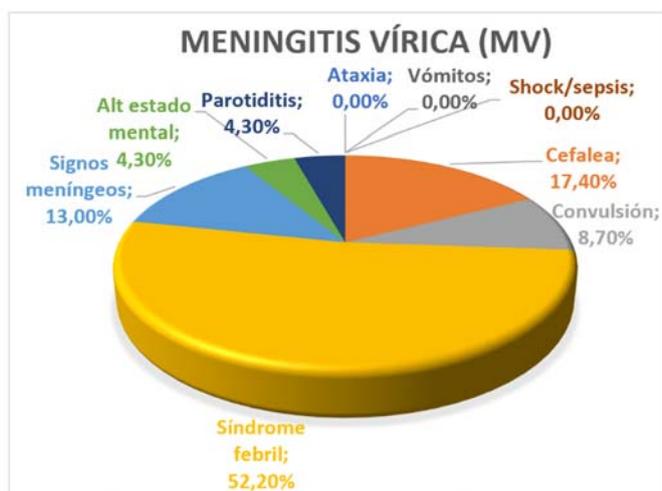


Figura 1: Motivo de realización de PL en el grupo de MV.

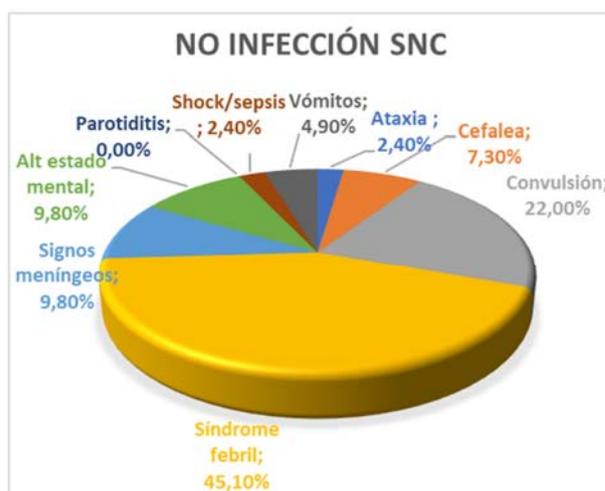


Figura 2: Motivo de realización de PL en el grupo de No infección del SNC.

Respecto a las características epidemiológicas merece ser comentada la **edad** de los pacientes, no siendo significativas las diferencias entre el grupo de MV y el de no infección del SNC. Las PL realizadas a menores de 6 meses representan mayor porcentaje en ambos grupos como se observa en la *Tabla 1 (Anexo)*.

Otro dato epidemiológico a comentar sería la **estacionalidad** con la que se realizaron las PL, siendo más frecuentes en los meses de invierno (36,6%) en los no infectados, y en los meses de otoño (34,8%) en el grupo de MV. No hubo diferencias significativas. La *tabla 2 (Anexo)* lo expone.

En la distribución por **sexos**, tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos, siendo 27 varones (65,9%) de los pacientes sin infección SNC y 13 (56,5%) de los niños con MV.

En cuanto a las manifestaciones clínicas de los pacientes, **no hubo diferencias estadísticamente significativas en la clínica que presentaban los niños con y sin MV, excepto en alteración estado mental, que era menos frecuente en los niños con MV (p = 0,004)**. Hubo 2 niños con MV que presentaban alteración del estado mental pero sin disminución de conciencia (Glasgow=15), sin convulsiones y sin signos focales, por lo que no se consideraron encefalitis.

Entre los niños sin infección las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: fiebre en 28 pacientes (68,3%), TEP alterado en 20 (48,8%), alteración del estado mental en 18 (43,9%) y convulsiones en 12 pacientes (29,3%).

En el grupo de probable MV, destaca sin duda fiebre en 15 pacientes (65,2% de los infectados), así como cefalea en 6 (26,1% de infectados), TEP alterado y signos meníngeos también en 6 (26,1%) o náuseas/vómitos (17,4% de infectados).

Siendo así la fiebre la manifestación clínica más frecuente tanto en pacientes con infección del SNC como en no infectados. El resto de manifestaciones se recogen en la *Figura 3 (Anexo)*.

Centrándonos en el resultado de las PL, como se comentaba al inicio del análisis descriptivo, de las 64 PL realizadas a las sospechas de infección del SNC **sólo se confirmó infección en 11** de ellos, y en **otros 12 pacientes que no presentaron confirmación microbiológica** pero sí otros criterios de MV (pleocitosis y bacteriología negativa, como se expuso en Métodos), por lo que en total se consideran **infectados 23 de nuestros pacientes, con meningitis vírica (MV)**. En los casos confirmados podemos saber el agente causal tras la realización de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), pudiendo destacar que 8 de ellas fueron causadas por enterovirus (un 34,8% de los infectados), 2 de ellas por VHH6 (representando un 8,7% de los infectados) y 1 de ellas estuvo causada por enterovirus y VHH6 (un 4,35%).

Por tanto, todas las infecciones fueron causadas por **agentes virales**, siendo el gram y los cultivos realizados negativos en su totalidad.

Los datos analíticos del LCR que comentaremos a continuación nos pueden orientar hacia la etiología de la infección cuando aún no conocemos el agente causal (Tabla 3). Lógicamente **hubo diferencias significativas en la celularidad LCR ($p<0,001$)** entre ambos grupos, ya que era criterio para definir meningitis. Además, 5 niños (21,7%) con infección vírica comprobada mediante PCR en LCR no presentaban pleocitosis en LCR. También **hubo diferencias estadísticamente significativas en la concentración de proteínas en LCR, siendo mayor en niños con MV ($p=0,014$)**.

ANÁLISIS LCR		NO INFECCIÓN SNC	MV
Leucocitos	<10/mm ³	100,0%	21,7%
	10 - 1000/mm ³	0,0%	73,9%
	>1000/mm ³	0,0%	4,3%
Tipo leucocitos	Predominio MN (>50%)	-	68,4%
	Predominio PMN (>50%)	-	-
Proteínas	<40mg/dL	65,9%	30,4%
	40-80 mg/dL	15,9%	52,2%
	>80mg/dL	14,6%	17,4%
Neutrófilos	>1000/ mm ³	0,0%	0,0%
Glucosa	≤40mg/dL	4,9%	13,0%
	>40mg/dL	95,1%	87,0%

Tabla 1: Datos analíticos del LCR comparando ambos grupos.

Además, se realizaron otras pruebas a parte de las PL y análisis del LCR. Los hemocultivos realizados fueron sólo 43, 28 a no infectados y 15 a pacientes con MV. De los que no tenían infección del SNC, hubo 2 hemocultivos positivos a E. coli (7,1%) y otro positivo a S.Agalactiae (3,6%). De los que tenían MV, hubo dos hemocultivos positivos a E. coli:

- Un niño de 1 mes con hemocultivo y urocultivo positivos para E.coli, estudiado por síndrome febril, y con solo 12 células/mm³ en LCR y sin detección de virus en LCR.
- Otro niño, también de un mes, estudiado por síndrome febril, con urocultivo negativo, 18 células/mm³ en LCR y detección de enterovirus en LCR.

En los urocultivos realizados (sólo 29), 18 a niños sin infección SNC y 11 a niños con MV, el resultado fue positivo en 5 pacientes del grupo de no infección del SNC (4 causados por E. coli y 1 causado por E. coli junto a Klebsiella pneumoniae); y en 3 de los MV, los 3 causados por E. coli:

- El niño antes comentado, que también tenía E. coli en hemocultivo.

- Un niño de 22 días estudiado por síndrome febril, con 15 células en LCR.
- Un niño de tres meses estudiado por crisis febril, con solo 10 células en LCR.

También se realizaron otros estudios microbiológicos:

- En niños sin infección SNC: En PCR de lavado nasofaríngeo se encontraron: 1 bordetella pertussis, 2 virus gripales, 1 virus parainfluenza y dos virus respiratorios sincitiales. Además, hubo un coprocultivo positivo para Salmonella.
- En niños con MV: 1 enterovirus en PCR de Frotis rectal, 1 enterovirus en PCR de frotis rectal y frotis oral, 1 metapneumovirus en PCR de lavado nasofaríngeo, y 1 S. aureus en un frotis oral.

Respecto a los valores analíticos sanguíneos no hubo diferencias significativas (tabla 4). Los porcentajes hallados son sobre los datos recogidos.

ANÁLISIS SANGUÍNEO		N	NO INFECCIÓN SNC	MV
Leucocitos >15000 cels/μl		62	11 (28,2%)	3 (13,0%)
Neutrófilos >1000 cels/μl		57	6 (16,7%)	1 (4,8%)
ProtCR	20-50 mg/L	62	12(30,0%)	3 (13,6%)
	>50 mg/L		8 (20,0%)	6 (27,3%)
PCT	0,5-10 ng/mL	51	8 (25,8%)	6 (30,0%)
	>10 ng/mL		4 (12,9%)	0 (0,0%)

Además, se realizaron exploraciones complementarias a algunos pacientes: 5 TAC, 4 a pacientes del grupo de no infectados SNC, y 1 a un paciente con MV; y 6 RMN, 4 en el grupo de no infectados y 2 en el de MV. Todas las pruebas de imagen fueron normales.

En cuanto al tratamiento de nuestros pacientes, 33 de ellos recibieron antibioterapia (51,6%). La duración media del tratamiento fue de 8,6 días en el grupo de no infección del SNC, y de 8,1 días en MV. La desviación estándar (DE) fue de 4,2 en ambos grupos. Se usaron combinaciones que incluían betalactámicos, entre ellos penicilinas (ampicilina) y cefalosporinas de 3ª generación (cefotaxima), y también aminoglucósidos (gentamicina).

En otros pacientes también se emplearon otros tratamientos en menor porcentaje como corticoides en 3 pacientes de los no infectados (7,3%) o aciclovir en 3 de los no infectados (7,3%) y 1 de MV (4,3%).

Ninguno de los pacientes estuvo ingresado en UCI ni tuvieron secuelas neurológicas, ninguno necesitó intubación y no hubo éxitus.

5 DISCUSIÓN

5.1 Hallazgos

Tras realizar nuestro análisis de datos, podemos concluir que de las 64 PL realizadas a nuestros pacientes, sólo 23 cumplían criterios de infección del SNC. Además, sugerían infección vírica que sólo se confirmó microbiológicamente en 11 de ellas mediante PCR. Se descartó en todos los casos infección bacteriana al ser negativos todos los cultivos de LCR.

Los motivos de realización de las PL más frecuentes en ambos grupos fueron síndrome febril, signos meníngeos, convulsión o cefalea. Signos clínicos que son orientativos de meningitis previamente a realizar pruebas en lugar de orientar a encefalitis, ya que ésta suele causar disfunción neurológica, la cual no presentaban nuestros pacientes (3,6,7).

Las características epidemiológicas destacables han sido en cuanto a la edad, el predominio de realización de PL de la franja etaria de menores de 6 meses en ambos grupos; y en cuanto a la estacionalidad el predominio en los meses de otoño e invierno, sin haber diferencias significativas.

En cuanto a la clínica tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos, siendo la manifestación más frecuente fiebre.

Respecto a la etiología de las infecciones, como ya comenté antes, son víricas en su totalidad siendo el agente más frecuente los enterovirus (4).

A parte de análisis de LCR, PCR del LCR y análisis sanguíneo se realizaron otras pruebas como hemocultivos y urocultivos. Entre los resultados obtenidos cabe destacar que de los que tenían MV hubo 2 hemocultivos positivos a E. coli, y 3 urocultivos también positivos a E. coli. Estos tres niños con urocultivo positivo tenían detección negativa de virus en la PCR del LCR.

En estos casos de infección urinaria y sepsis por E.coli en los niños con MV, es posible que no se trate realmente de una meningitis, sino de una **reacción inflamatoria debida a una infección de otro origen**, ya que hay descripciones de pleocitosis en LCR en niños pequeños con infección de orina, así como estudios que apoyan que esa pleocitosis es efectivamente inflamatoria y no es causada por una infección del SNC (17).

Por otro lado, había un niño con meningitis vírica y leucocitos en LCR en rango sugerente de meningitis bacteriana. Esto no es un error, ya que no era una punción traumática (0 hematíes). Era un niño mayor estudiado por cefalea y con afectación del estado general, pero presentaba analítica sanguínea normal y en LCR los demás valores (glucosa y proteínas) no eran sugerentes de

meningitis bacteriana, a pesar de presentar una pleocitosis tan elevada. Por lo que su diagnóstico era acertadamente de MV, aunque a veces algún dato analítico pueda inducir a confusión.

Comentar también los niños con MV comprobada mediante PCR en LCR que no presentaban pleocitosis. Esto se puede explicar ya que los enterovirus son los patógenos que más comúnmente causan meningitis aséptica en niños (sin pleocitosis). Por ello, en niños pequeños la ausencia de pleocitosis en LCR no puede ser causa de exclusión de MV causada por enterovirus, y por ello es necesario la realización de una PCR (18).

Sobre la antibioterapia, merece la pena volver a recordar el importante papel del BMS para evitar tratamiento antibiótico innecesario en infecciones víricas (8).

5.2 Limitaciones

Las limitaciones más a tener en cuenta son: El escaso tamaño muestral, con tan solo 64 pacientes; La base de datos de tan solo 2 años, ya que las infecciones víricas pueden tener ondas pluri-anales y la frecuencia puede variar de un año a otro; y que los pacientes pudieron tomar tratamiento antibiótico previamente a la PL y desconocemos, por lo que alteraría los resultados aumentando los falsos negativos.

5.3 Interpretación

Teniendo en cuenta que en el área estudiada hay aproximadamente 30000 niños menores de 14 años, la incidencia obtenida durante estos dos años sería de 38 casos/100000/año. Con esto se quiere decir, que las infecciones del SNC tienen una incidencia bastante baja y no son muy frecuentes, pero se siguen diagnosticando hoy en día y por ello hay que saber identificarlas con la mayor brevedad posible e iniciar su tratamiento de forma precoz (1). Aun así, llama la atención que hemos obtenido una incidencia superior a la que recoge la bibliografía que databa de 10-20 casos/100000/año (4), por lo que es un aumento notable.

Tras nuestro estudio hemos comprobado que la **etiología más frecuente en nuestro medio es vírica**, siendo el agente causal más notable los **enterovirus** (5).

Esto es así debido a la introducción de la **vacunación universal** en el calendario vacunal frente a agentes que eran causantes de meningitis muy agresivas y con mayor morbilidad y mortalidad, como H.influenzae tipo b y S.neumoniae (13,14). Tras esto, se redujo enormemente la incidencia de infecciones bacterianas del SNC y su morbilidad y mortalidad, dando protagonismo actualmente a los virus como principales causantes.

Al convertirse los virus en el principal agente etiológico, han cobrado mucha importancia aquellas pruebas que ayudan a su detección. Para el diagnóstico de infección del SNC se utilizan multitud de pruebas, que ya han sido comentadas previamente: análisis sanguíneo, pruebas de imagen, cultivos... hoy día, frente a una causa viral no nos ayudan mucho en la orientación diagnóstica. Sí

que nos orienta el análisis del LCR, pero la confirmación y diagnóstico definitivo sólo lo proporciona el análisis microbiológico, quedando relegadas las pruebas de detección bacterianas (gram y cultivo) por pruebas para detectar etiología viral como la **PCR**. Así se explica el auge de dicha prueba diagnóstica (4).

6 CONCLUSIONES

Las infecciones del SNC graves son poco frecuentes actualmente. Esto se debe a la reducción notable de la incidencia de infecciones de origen bacteriano, debido a la introducción de la vacunación frente algunos de los patógenos bacterianos más virulentos en el calendario vacunal. Por ello hoy en día la etiología más frecuente es vírica (destacando los EV) y el síndrome clínico más habitual es la MV, causando infección del SNC con una mortalidad y morbilidad más reducidas.

La incidencia de hospitalización en el HURH por infección del SNC en estos dos años estudiados es de 38 casos por cada 100000 niños al año, superior a la referida en la bibliografía.

No hubo diferencias significativas en los motivos de sospecha de infección del SNC por los que se realizó una PL entre el grupo de MV y el de no infección del SNC, siendo el síndrome febril el motivo más frecuente; en cuanto a la edad (más frecuente en < 6 meses), sexo o estacionalidad tampoco hubo diferencias significativas; y respecto a la clínica no hubo diferencias significativas (siendo la fiebre la manifestación más frecuente) excepto en la alteración del estado mental, que fue superior en el grupo de no infectados; tampoco hubo diferencias significativas en la exploración física entre ambos grupos.

En las pruebas analíticas hubo diferencias significativas en la celularidad del LCR, siendo mayor en el grupo de MV, aunque hubo algunos casos confirmados con PCR del LCR que no presentaron pleocitosis. También hubo diferencias estadísticamente significativas en la concentración de proteínas en LCR, mayor en niños con MV.

Ninguno de nuestros pacientes tuvo infección grave.

7 BIBLIOGRAFÍA.

1. Gastón I, Muruzábal J, Quesada P, Maraví E. Infecciones del sistema nervioso central en urgencias. *An Sist Sanit Navar*;31.
2. Hardason HS. Acute viral encephalitis in children: Pathogenesis, incidence, and etiology. [Internet]. En: UpToDate, Edwards MS, Armsby C (Ed). Uptodate, [Consultado 17/01/2021]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
3. Mohsenipour R, Gharib B, Eshaghi H, Rahmani P. Antibiotic susceptibility of bacterial agents causing meningitis in children older than 1 month. *Drug Res (Stuttg)*. 2020;70(04):174-7.
4. Codina MG, de Cueto M, Vicente D, Echevarría JE, Prats G. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central. *Enferm Infecc y Microbiol Clí*. 2011;29(2):127-34.
5. Di Pentima C. Viral meningitis: Epidemiology, pathogenesis, and etiology in children. [Internet]. En: UpToDate, Kaplan SL, Armsby C (Ed) Uptodate.[Consultado 20/01/2021]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
6. Hardason HS. Acute viral encephalitis in children: Clinical manifestations and diagnosis. [Internet]. En: UpToDate, Kaplan SL, Fleisher GR, Nordli DR (Ed). Uptodate.[Consultado 20/01/2021]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
7. Di Pentima C. Viral meningitis in children: Clinical features and diagnosis. [Internet]. En UpToDate, Kaplan SL, Armsby C (Ed). Uptodate, [Consultado 20/01/2021]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
8. 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.
9. Hardason HS. Acute viral encephalitis in children: Treatment and prevention. [Internet]. En: UpToDate, Kaplan SL, Fleisher GR, Nordli DR (Ed). Uptodate, [Consultado 21/01/2021]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
10. Costa BK da, Sato DK. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 (Suppl 1):12-9.
11. Kaplan SL. Bacterial meningitis in children older than one month: treatment and prognosis. [Internet] En: UpToDate, Edward MS, Nordli Jr DR (Ed). Uptodate. 2020 [Consultado 15/02/2021]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
12. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in the infant. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):29-45.
13. Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J, Garcés-Sánchez M, García Sánchez N, Garrote Llanos E, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2021. *An Pediatr (Barc)* 2021;94(1):53.e1-53.e10.
14. Vacunas contra la meningitis [Internet]. Asociación Española contra la Meningitis. [citado 17 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://contralameningitis.org/vacunas-contra-la-meningitis/>

15. Díaz de Heredia C, Bastida P. Interpretación del hemograma pediátrico. *An Pediatr Contin* 2004;2(5):291-6.
16. Mintegi S, García S, Martín MJ, Durán I, Arana-Arri E, Fernandez CL, et al. Clinical prediction rule for distinguishing bacterial from aseptic meningitis. *Pediatrics* 2020;146:e20201126.
17. Yam AO, Andresen D, Kesson AM, Isaacs D. Incidence of sterile cerebrospinal fluid pleocytosis in infants with urinary tract infection. *J Pediatr Child Health* 2009;45(6):364-7.
18. Tan NWH, Lee EY, Khoo GMC, Tee NWS, Krishnamoorthy S, Choong CT. Cerebrospinal fluid white cell count: discriminatory or otherwise for enteroviral meningitis in infants and young children? *J Neurovirol* 2016;22(2):213-7.

8 ANEXO

8.1. Tablas y gráficos

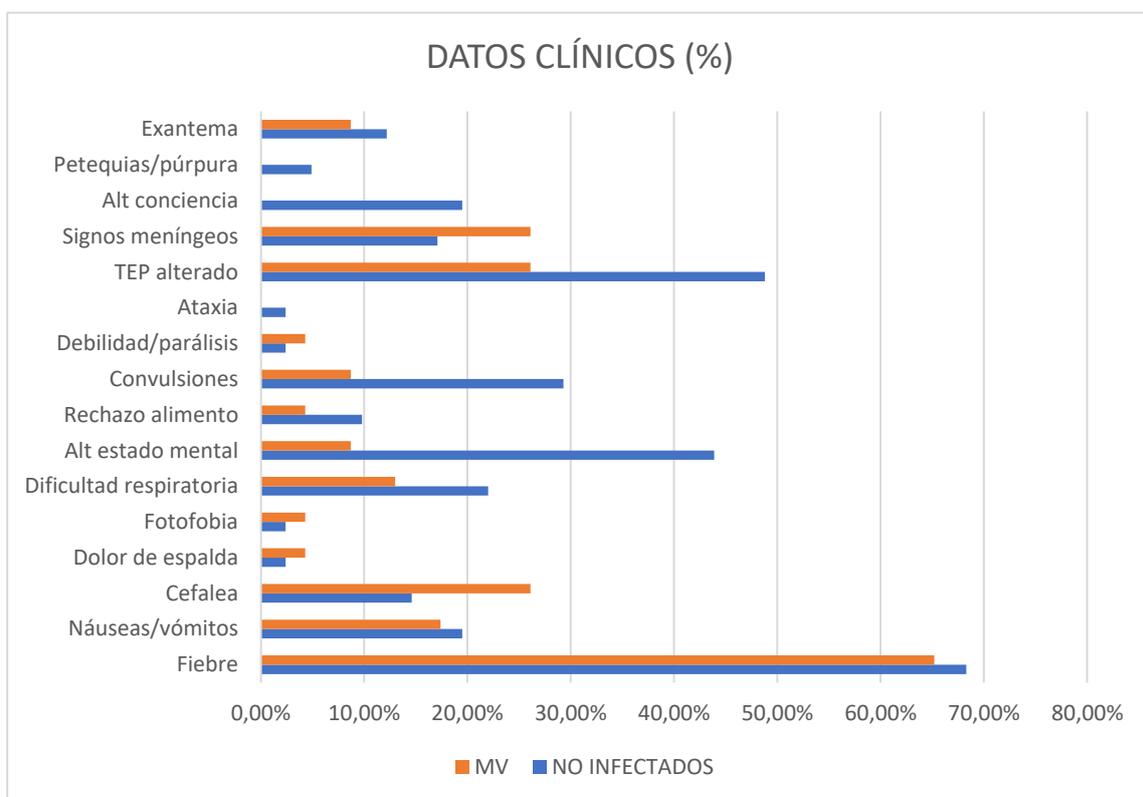


Figura 3: Comparación de datos clínicos expresados en % entre el grupo de MV y de No infectados SNC.

EDAD	NO INFECCIÓN SNC n (%)	INFECCIÓN VÍRICA SNC: MV n (%)
< 6 meses	17 (41,5%)	11 (47,8%)
6 meses - 2 años	7 (17,1%)	2 (8,7%)
2 años - 6 años	11 (26,8%)	5 (21,7%)
> 6 años	6 (14,6%)	5 (21,7%)

Tabla 1: Comparación de la edad a la que se realizaron las PL en ambos grupos.

ESTACIONALIDAD	NO INFECCIÓN SNC	PROBABLE INFECCIÓN VÍRICA SNC
Primavera (20/03 - 20/06)	9 (22,0%)	5 (21,7%)
Verano (21/06 - 21/09)	8 (19,5%)	5 (21,7%)
Otoño (22/09 - 20/12)	9 (22,0%)	8 (34,8%)
Invierno (21/12 - 19/03)	15 (36,6%)	5 (21,7%)

Tabla 2: Comparación de la estacionalidad en la que se realizaron las PL en ambos grupos.

8.2. Póster



