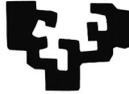


**Universidad del País Vasco  
Euskal Herriko Unibertsitatea**

**Departamento de Pediatría  
Pediatria Saila**

eman ta zabal zazu



**Universidad  
del País Vasco**

**Euskal Herriko  
Unibertsitatea**

# **MANEJO AMBULATORIO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MUY BAJO RIESGO DE MENINGITIS BACTERIANA**

**Silvia García González**

**2018**



***“Si he logrado ver más lejos,  
ha sido porque he subido  
a hombros de gigantes”  
Newton***

***A mi familia***



## **AGRADECIMIENTOS**

El primer agradecimiento está dirigido al director de la tesis, el Dr. Santiago Mintegi, por guiarme durante el desarrollo de este proyecto de investigación, hacerme ver que todo es posible y que, todo sacrificio tiene su recompensa. Gracias por confiar en mí.

Al Dr. Javier Benito, por brindarme su apoyo y contribuir en mi crecimiento profesional a lo largo de todos estos años.

A todos mis compañeros del Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital Universitario Cruces sin cuyo trabajo este proyecto no hubiese sido posible. Es un orgullo poder formar parte de esta “familia”.

A Janire Echevarri, Médico Interno Residente, por su entusiasmo y el gran trabajo que realizó.

A todos los investigadores colaboradores de los Servicios de Urgencias participantes en el estudio del Grupo de Meningitis de RISEUP-SPERG, por su labor, dedicación y apoyo en el desarrollo de este estudio.

Por último a Eunáte Arana-Arri, de la Unidad de Epidemiología Clínica y Soporte Metodológico del Instituto de Investigación Biocruces, y a Mercedes Sota, del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Cruces, base y apoyo en el desarrollo de este trabajo.



## ABREVIATURAS:

- BMS: Bacterial meningitis score
- BMS-PCT: Bacterial meningitis score modificado por la procalcitonina
- CDC: Centro para el Control y prevención de enfermedades
- CMV: *Citomegalovirus*
- DE: desviación estándar
- E: especificidad
- EBV: *virus de Epstein-Barr*
- ENI: enfermedad neumocócica invasiva
- EV: *enterovirus*
- HHV: *herpesvirus* humano
- Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b
- HSV: *virus herpes simplex*
- IBI: Infección bacteriana invasiva
- IBPG: Infección bacteriana potencialmente grave
- IC: intervalo confianza
- IL: Interleucina
- mL: microlitro
- mg/dL: miligramos/decilitro
- mg/l: Miligramos/litro
- mmHg: milímetros de mercurio
- LCR: Líquido cefalorraquídeo
- ngr/ml: Nanogramos/mililitro
- OMS: Organización mundial de la Salud
- PCR: reacción en cadena de la polimerasa
- PCT: Procalcitonina
- PCV7: vacuna neumocócica conjugada heptavalente
- PCV13: vacuna conjugada neumocócica 13-valente

- PEVh: *parechovirus* humano
- PL: punción lumbar
- PMN: leucocitos polimorfonucleares
- RiSEUP-SPERG: Red de Investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría
- RM: resonancia magnética nuclear
- RR: Riesgo relativo
- RV: Cociente de probabilidad
- S: sensibilidad
- SEUP: Sociedad Española de Urgencias de Pediatría
- SNC: Sistema nervioso central
- SUP: Servicio de Urgencias de Pediatría
- TEP: Triángulo de evaluación pediátrico
- TNF: factor de necrosis tumoral
- UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos
- UFC: unidades formadoras de colonias
- VZV: virus *Varicela Zoster*
- VPN: Valor predictivo negativo
- VPP: Valor predictivo positivo
- VSG: Velocidad de sedimentación globular

# **ÍNDICE ABREVIADO**



	<b>Páginas</b>
<b>1. Introducción</b>	27
<b>2. Justificación</b>	75
<b>3. Hipótesis de trabajo</b>	81
<b>4. Objetivo principal</b>	85
<b>5. Objetivos secundarios</b>	89
<b>6. Método</b>	93
<b>7. Resultados</b>	107
<b>8. Discusión</b>	137
<b>9. Conclusiones</b>	155
<b>10. Resumen</b>	159
<b>11. Publicación relacionada</b>	169
<b>12. Bibliografía</b>	179
<b>13. Anexos</b>	197



# ÍNDICE



	<b>Páginas</b>
<b>1. Introducción</b>	27
1.1. Consideraciones históricas de la meningitis	29
1.2 Anatomía de las meninges y espacios intracraneales	34
1.3. Definición	36
1.4. Epidemiología	37
1.4.1 Epidemiología de las meningitis víricas	37
1.4.1.1 <i>Enterovirus</i>	37
1.4.1.2 <i>Herpesvirus</i>	40
1.4.1.3 <i>Parechovirus</i> humano	41
1.4.1.4 Virus de la <i>parotiditis</i>	42
1.4.2 Epidemiología de las meningitis bacterianas	42
1.4.2.1 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	43
1.4.2.2 <i>Neisseria meningitidis</i>	44
1.4.2.3 <i>Haemophilus influenzae</i> tipo <i>b</i>	46
1.5. Patogenia y fisiopatología de las meningitis	48
1.6. Manifestaciones clínicas	51
1.7. Diagnóstico	54
1.7.1 Análisis del líquido cefalorraquídeo	54

1.7.1.1 LCR normal	55
1.7.1.2 Análisis bioquímico del LCR	55
1.7.1.3 Análisis microbiológico del LCR	58
1.7.1.3.1 Tinción de Gram	59
1.7.1.3.2 Cultivo	59
1.7.1.3.3 Reacción en cadena de la polimerasa	61
1.7.1.4 Biomarcadores sanguíneos	62
1.7.1.4.1 Recuento leucocitario	62
1.7.1.4.2 Proteína C reactiva	64
1.7.1.4.3 Procalcitonina	65
1.7.1.5 Escalas diagnósticas	66
1.8. Tratamiento	70
1.8.1 Meningitis bacterianas	70
1.8.2 Meningitis virales	72
<b>2. Justificación</b>	<b>75</b>
<b>3. Hipótesis de trabajo</b>	<b>81</b>
<b>4. Objetivo principal</b>	<b>85</b>
<b>5. Objetivos secundarios</b>	<b>89</b>
<b>6. Método</b>	<b>93</b>
6.1. Diseño global del estudio	95

6.2. Sujetos del estudio	95
6.3. Definiciones	95
6.4. Criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana	97
6.5. Criterios de inclusión para el manejo ambulatorio	97
6.6. Criterios de exclusión	98
6.7. Proceso de inclusión de pacientes	99
6.8. Seguimiento y valoración de la seguridad	99
6.9. Análisis estadístico	100
6.10. Recogida de datos y flujo de información	103
6.11. Consideraciones éticas	104
<b>7. Resultados</b>	<b>107</b>
7.1. Descripción de la población general	109
7.2. Niños de 2-14 años de edad con pleocitosis	118
7.3. Niños de 2-14 años de edad con pleocitosis y criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana	121
7.4. Características de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión para el manejo ambulatorio	123
7.5. Manejo ambulatorio de los pacientes con muy bajo riesgo de meningitis bacteriana	126
7.6. Pacientes con BMS =1 por recuento absoluto de neutrófilos en sangre	

superior a 10.000 / mm <sup>3</sup>	130
7.7 Rendimiento BMS / BMS-PCT	132
7.7.1 En los mayores de 2 años con pleocitosis	132
7.7.2 En la población para la cual es aplicable el BMS	134
<b>8. Discusión</b>	<b>137</b>
<b>9. Conclusiones</b>	<b>155</b>
<b>10. Resumen</b>	<b>159</b>
<b>11. Publicación relacionada</b>	<b>169</b>
<b>12. Bibliografía</b>	<b>179</b>
<b>13. Anexos</b>	<b>197</b>

# **1. INTRODUCCIÓN**



### **1.1. Consideraciones históricas de la meningitis.**

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) son tan antiguas probablemente como la humanidad. Debido a sus síntomas cardinales de cefalea, fiebre y alteración del sensorio es fácil rastrear sus orígenes a través de registros históricos. Se puede intuir que las civilizaciones antiguas conocían muchas enfermedades infecciosas que afectaban al SNC y en algunos casos podemos incluso hacer diagnósticos “modernos” basados en descripciones de la enfermedad plasmados fundamentalmente a través del arte (1).

Tanto en la literatura como en el cine también fue tratada por los mejores autores. Hermann Hesse describió el grito meníngeo, las convulsiones y el opistótonos en su novela *Rosshalde*, Horacio Quiroga describe en su cuento *La meningitis y su sombra* la fiebre alta, el delirio e inconsciencia y también la nombra en su más famoso cuento *La gallina degollada*. Thomas Mann en *Doktor Faustus* describe los espasmos y convulsiones de un niño de 5 años. Uno de los clásicos de la historia del cine, *El tercer hombre* (1950) con Orson Welles y guión de Graham Greene, trata el contrabando y adulteración de penicilina en Viena y las consecuencias de su empleo en niños con meningitis, como si fuera una droga ilegal, lo que condicionó fracasos terapéuticos que les produjeron daños neurológicos residuales.

La meningitis ya se describe en los textos de Hipócrates que la define como una combinación de cefalea severa y fiebre asociado a otros síntomas tales como alteración del estado mental y que incluyen casos que hoy en día podrían ser considerados como encefalitis y / o meningitis (2).

Los principales avances en la historia de la meningitis se iniciaron en el siglo XVI por la descripción por primera vez de la inflamación de las meninges por Thomas Willis, relacionado con el círculo arterial en la base del cerebro

("Polígono de Willis"). Éste fue considerado un gran anatomista cerebral y pionero en el enfoque experimental para el análisis del sistema nervioso. En repetidas ocasiones trató de correlacionar sus observaciones clínicas de la enfermedad con su conocimiento de la neuroanatomía e incluso con los resultados que obtuvo en los estudios de fisiología experimental (1).

Más tarde, en el siglo XVII, Robert Whytt describió de forma detallada las etapas de la meningitis tuberculosa dividiendo los síntomas de esta enfermedad en tres fases. Describe una primera etapa 4-6 semanas previas a la muerte, "Al principio pierden el apetito y el ánimo; Parecen pálidos y pierden peso; Tienen siempre un pulso rápido y cierto grado de fiebre" Luego continuó: "Se quejan de un dolor en la coronilla, o en la frente sobre sus ojos... No pueden soportar la luz, y se quejan cuando una vela se pone ante sus ojos." En la segunda etapa, que comienza 2-3 semanas antes de la muerte, el pulso se desacelera y se convierte en irregular. Los síntomas presentes en la primera etapa continúan y los niños están cada vez más somnolientos. Describió la parálisis de los movimientos extra-oculares y la aparición de parálisis del nervio oculomotor. "Sus ojos suelen volverse hacia su nariz, o miran hacia fuera, y veces se quejan de ver objetos dobles". En la etapa final, los niños se vuelven somnolientos y, finalmente, comatosos. Whytt señaló que "Frecuentemente uno de los párpados pierde su movimiento, y después el otro se vuelve paralítico. Alrededor de este tiempo, o más bien antes, la pupila de uno o ambos ojos cesa de contraerse, y permanece dilatada con mayor luz." Posteriormente John Cheyne detalló esta enfermedad, describiendo una forma de enfermedad aguda, que podría durar sólo unos pocos días, caracterizada por fiebre alta, cefalea severa y estupor, y una forma crónica que podría durar de 4 a 6 semanas (1, 3).

El primer brote de meningitis meningocócica fue descrito en Ginebra en 1805 por Gaspard Vieusseux. "Aparece un fuerte dolor de cabeza, especialmente

en la frente, vómitos, rigidez de la columna y en los lactantes, convulsiones. En los casos de evolución fatal, se produce una pérdida de conciencia siendo el curso de esta enfermedad muy rápido. En los casos en los que se produce la muerte en las primeras 24 horas, el cuerpo está cubierto de manchas púrpura”. Posteriormente se describieron otras epidemias de esta enfermedad en Europa, Estados Unidos y África (1, 4).

En los siglos XVIII y XIX, se realizaron importantes avances en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y en la técnica de la punción lumbar. Hasta el siglo XIX el diagnóstico de meningitis era exclusivamente clínico, con confirmación post mortem tras el examen del cerebro y las meninges. La capacidad de diagnóstico ante mortem de esta enfermedad no se consiguió hasta incluir de rutina el examen del LCR en las herramientas diagnósticas de enfermedades neurológicas. Heinrich Quincke utilizó su nueva técnica de punción lumbar para incluir el examen de LCR en pacientes con meningitis purulenta y fue el primero en reconocer en estos pacientes pleocitosis e hipogluorraquia así como de identificar bacterias en LCR (1).

A lo largo del tiempo se ha descrito que la mayor parte de los casos de meningitis bacteriana aguda son resultado de una infección por *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, y *Listeria monocytogenes*. *Haemophilus Influenzae* fue una causa importante de meningitis bacteriana previa a la introducción de la vacuna Hib. *Mycobacterium tuberculosis* sigue causando numerosos casos de meningitis aguda y crónica en muchas partes del mundo. Estos organismos, con la excepción de *Listeria*, fueron identificados y asociados con enfermedades específicas, incluida la meningitis, durante parte del siglo XIX. En la segunda mitad del siglo XX se comenzó a identificar los virus de la gripe A y B y *adenovirus* como causa de meningitis. Smorodintsev, virólogo e inmunólogo soviético demostró en

1968 que más de 200 virus diferentes podían causar infecciones meníngeas(1).

Los tratamientos iniciales para la meningitis incluían sangrías, diuréticos, purgantes e incluso estimulantes. Los avances en el tratamiento de la meningitis bacteriana fueron dados por Georg Jochmann en Alemania y Simon Flexner en los Estados Unidos en los siglos XVIII y XIX respectivamente, introduciendo los antisueros equinos para el tratamiento de la meningitis meningocócica con éxito (5). Esta terapia con sueros fue sustituida por el uso de antibióticos empezando tras el descubrimiento de las sulfonamidas por Gerhard Domagk. Tras el uso exitoso de este primer antibiótico y sus derivados posteriores para tratar infecciones bacterianas graves, Domagk recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina. Ya en el siglo XX, François Schwentker describió el éxito del tratamiento con sulfonamidas para el tratamiento específico de la meningitis meningocócica y sepsis que superaba con creces los mejores informes de la terapia con sueros. Después de las sulfonamidas, la penicilina, descubierta por el Dr. Alexander Fleming se convirtió en el siguiente gran avance en el tratamiento antibiótico para el tratamiento de meningitis bacterianas combinando la administración de este antibiótico por vía sistémica e intratecal. La aparición de gérmenes resistentes provocó la transición de la utilización de altas dosis de penicilina a terapia con cefalosporinas de tercera generación. A medida que la resistencia neumocócica tanto a penicilina como a cefalosporinas se fue extendiendo, el tratamiento de la meningitis neumocócica evolucionó para incluir la vancomicina y así proporcionar cobertura a estas cepas resistentes (1, 5).

En el siglo XX, otro logro notable en la lucha contra la meningitis bacteriana se consiguió mediante la introducción de la vacunación contra *N. meningitidis* y *H. influenzae*. De hecho la inmunización contra *H. influenzae*

tipo *b* se ha denominado "el mayor logro en las enfermedades infecciosas pediátricas en esta generación " (1).

La historia de la meningitis representa el mejor ejemplo del efecto en la salud pública al introducir agentes antimicrobianos y las vacunas. Hasta los comienzos del siglo XXI en que la vacunación la ha combatido con éxito, lo cierto es que antes de ello esta terrible enfermedad ha arrasado pueblos enteros y la continuidad del éxito citado dependerá en el futuro en las autoridades sanitarias y de la propia responsabilidad de la población.

## **1.2. Anatomía de las meninges y espacios intracraneales (6)**

Las meninges son un conjunto de membranas protectoras situadas entre el SNC y su protección ósea, tanto a nivel de encéfalo como de médula espinal. Éstas se disponen en tres capas, que de superficie a profundidad son: duramadre, aracnoides y piamadre. Entre estas membranas, el encéfalo y el cráneo se limitan compartimentos o espacios donde se ubican las estructuras intracraneales y el LCR.

- **Duramadre.**

Es una hoja gruesa formada por tejido conjuntivo con fibroblastos y fibras de colágeno que se disponen en varios planos y direcciones. Se describen dos caras, externa e interna. En el cráneo está adherida a los huesos en su mayor extensión, siendo esta adhesión mayor en los orificios de la base del cráneo y las suturas. La dura espinal sin embargo, está separada del estuche óseo por el espacio epidural, constituido por tejido conectivo y lípidos y por donde transcurren vasos y nervios. De la cara interna, a nivel craneal, parten prolongaciones o tabiques (hoz del cerebro, tienda del cerebelo y tienda de la hipófisis) que delimitan la cavidad craneal en diferentes celdas. Entre ambas capas discurren los senos venosos que comunican ampliamente entre sí y confluyen en los senos laterales que a su vez desaguan en las yugulares.

La duramadre no es totalmente continua lo que explica la posibilidad de comunicación de los espacios subaracnoideos con el extradural. Entre la duramadre y aracnoides se encuentra el espacio subdural que es una muy leve separación entre estas meninges por el cual circula el líquido intersticial, el cual baña y nutre las células de las diferentes estructuras.

- Aracnoides.

La aracnoides está situada entre la duramadre y la piamadre. Está constituida por un tejido areolar que se condensa en su parte externa donde contacta con la duramadre y se solidariza por su cara interna a la piamadre a la que acompaña y con la que se introduce en todas las entradas y surcos que ofrece el neuroeje. En este complicado sistema formado por las areolas, que es el espacio subaracnoideo, se encuentra el LCR. El espacio es pequeño sobre las circunvalaciones cerebrales, más acentuado en los lugares correspondientes a los surcos y amplio en las llamadas cisternas, verdaderos reservorios de LCR desde donde se distribuye éste al resto del cerebro.

En ciertos puntos de la aracnoides se producen condensaciones de su tejido llamadas vellosidades aracnoideas que se prolongan hacia el exterior, perforan la duramadre y penetran en la luz de los senos venosos del cráneo. Es a través de estas vellosidades donde el LCR es devuelto al flujo sanguíneo.

- Piamadre.

Conjuntamente con la aracnoides forman las leptomeninges o meninges blandas. La piamadre es la más interna de las meninges siendo una membrana constituida por tejido conjuntivo muy delicado, de gran vascularización e inervación. Presenta un contacto estrecho con la superficie del neuroeje. Esta membrana se infiltra por las cisuras y circunvoluciones cerebrales. En la parte de la piamadre en contacto con los ventrículos cerebrales podemos encontrar los plexos coroideos, estructuras en las que se sintetiza y libera el LCR que riega el sistema nervioso.

### **1.3. Definición.**

La meningitis se define como la inflamación de las meninges que afecta a piamadre, aracnoides y espacio subaracnoideo. La etiología de la enfermedad es diversa e incluye infecciones víricas, bacterianas, fúngicas, micobacterianas y diversas causas no infecciosas. Aunque la meningitis vírica es mucho más frecuente, la etiología bacteriana se asocia a elevadas tasas de morbimortalidad, particularmente en áreas de pobreza y en ausencia de vacunación contra los patógenos comunes. La supervivencia o el riesgo de secuelas dependen del tratamiento antimicrobiano oportuno y efectivo (6). En la práctica clínica se hace referencia también al término de meningitis aséptica como aquel proceso de inflamación meníngea en el que no se identifica patógeno bacteriano tras las pruebas microbiológicas oportunas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) sostiene que la meningitis es una de las diez afecciones principales del ser humano y debe ser considerada como una emergencia infectológica. Sus estadísticas indican que en períodos no epidémicos, el 25% de los afectados son menores de 1 año y el 50% menor de 3 años. Por esto es fundamental tomar conciencia de que esta enfermedad es causa de muerte en niños de todo el mundo sin distinción de raza, nivel económico o sociocultural.

## **1.4. Epidemiología.**

Aunque la meningitis es una enfermedad de declaración obligatoria en muchos países, la tasa de incidencia exacta se desconoce (7). La mayoría de las meningitis son asépticas y, cuando la causa es identificada, en más del 90% de los casos están implicados los *enterovirus* (8-10). De hecho, en los últimos años se ha experimentado un descenso de las meningitis bacterianas por la introducción de las vacunas conjugadas frente a las bacterias responsables de la mayoría de los casos (*Haemophilus influenzae* tipo b, *N. meningitidis* C y *S. pneumoniae*) (11-16). Aun así, alrededor del 5% de las meningitis en la infancia son bacterianas (17-19).

### **1.4.1. Epidemiología de las meningitis víricas**

La incidencia reportada de meningitis vírica casi con certeza subestima la verdadera incidencia, particularmente de la producida por enterovirus, el patógeno más comúnmente identificado. De las restantes causas de meningitis viral y de infecciones del SNC, el virus *herpes simplex* (HSV) continúa siendo uno de los patógenos más importantes en términos de morbilidad y mortalidad, aunque la infección de parotiditis ha resurgido recientemente como un patógeno importante en adultos jóvenes. La mayoría de los virus que causan meningitis presentan una marcada estacionalidad, en ocasiones una distribución geográfica específica, lo que subraya la importancia de obtener un historial de viaje preciso en pacientes con meningitis aséptica (20).

#### **1.4.1.1. Enterovirus**

Los enterovirus causan una amplia variedad de enfermedades incluyendo polio, enfermedad boca-mano-pie, miocarditis y meningitis aséptica. Según el Comité Internacional de Taxonomía de Virus se clasifican en cinco

especies: *enterovirus* humanos A-D (incluyendo *echovirus* y *coxsackievirus*) y *poliovirus*. Los serotipos predominantemente identificados en las meningitis asépticas son los *echovirus* 4, 6, 7, 9, 11, 16 y 30, los virus *Coxsackie* B2-B2 y los *enterovirus* 70-71 (20, 21).

Los *enterovirus* presentan una distribución mundial. Se producen infecciones durante todo el año aunque en climas templados son más frecuentes en verano y otoño (8, 10). Afectan a cualquier grupo de edad pero son los lactantes y los menores de 3 años los que presentan mayor tasa de infección. La baja condición socioeconómica supone un mayor riesgo asociado fundamentalmente a malas condiciones higiénicas y hacinamiento. La transmisión se produce fundamentalmente por vía fecal-oral aunque otras vías de transmisión pueden ser a través de secreciones respiratorias, manos, fómites, alimentos contaminados e incluso aguas residuales (22). Los lactantes asintomáticos son los transmisores más eficaces de la infección describiéndose tasas de infección secundaria superiores al 50% entre convivientes susceptibles. El período de incubación de las infecciones enterovirales no poliomiélticas suele ser de alrededor de 3-7 días (9, 20, 21, 23).

La clínica típica de la meningitis por *enterovirus* en niños se caracteriza por cefalea, vómitos, anorexia, erupción cutánea o síntomas respiratorios, a menudo precedido por síntomas similares a la gripe y dolor de garganta. Los signos neurológicos focales o convulsiones son raros, excepto en los recién nacidos que tienen un mayor riesgo de desarrollar meningoencefalitis y complicaciones sistémicas graves como miocarditis o hepatitis fulminante, que están asociadas con una mortalidad considerable (20, 23).

Los *poliovirus* causan la poliomiéltis. Las formas asintomáticas de polio constituyen el 90-95 % de los casos mientras que las formas clínicas

sintomáticas de la polio oscilan entre una enfermedad inaparente y una poliomielitis paralítica.

La polio menor, abortiva o inaparente (4-8%), se manifiesta por un cuadro de fiebre, cefalea, odinofagia, vómitos, estreñimiento, diarrea y dolores musculares de 2 a 3 días de duración. En un bajo porcentaje de los contagiados, a los pocos días de haberse resuelto el cuadro, se desarrolla una meningitis aséptica, a veces con parestesias. Los síntomas duran entre 2 y 10 días con una recuperación completa posterior (24).

La poliomielitis paralítica, o forma mayor de la enfermedad, ocurre en menos del 1 % de infecciones. El virus ataca el SNC, se replica en las neuronas motoras del asta anterior y/o del tronco encefálico, provocando parálisis flácidas permanentes. Las parálisis establecidas progresan durante unos 6-7 días y se estabilizan alrededor del mes. Se inicia entonces la fase de recuperación, que puede prolongarse de 9 a 12 meses, seguida de una fase de secuelas y lesión permanente en dos tercios de los casos (24).

Aunque la poliomielitis ha sido prácticamente erradicada en todo el mundo, en los últimos 10 años se han observado brotes de lo que han denominado la “nueva” polio, producidos por *enterovirus 71* (EV 71) en Asia y el Pacífico. Este virus afecta principalmente a los niños, manifestándose como enfermedad de mano-pie-boca, meningitis aséptica, parálisis flácida aguda de tipo poliomiélico, encefalitis y otros trastornos sistémicos graves, incluyendo edema pulmonar y colapso cardiorrespiratorio. Los predictores clínicos de enfermedad grave incluyen fiebre alta y letargo, y la punción lumbar podría mostrar pleocitosis. La PCR del frotis de garganta y del líquido vesicular es de las pruebas más eficaces para su diagnóstico. Característicamente se puede observar afectación de las astas anteriores de la médula espinal, las protuberancias dorsal y la médula en la RM. Aunque

no se dispone de un tratamiento antiviral efectivo, parece que la inmunoglobulina intravenosa podría ser útil en su tratamiento (25).

Otro serotipo emergente en los últimos años causante de parálisis flácida es el *enterovirus* D68 (EV-D68). Hasta mediados de 2014, EV-D68 estaba exclusivamente asociado con enfermedades respiratorias leves, pero en el año 2014 se describieron brotes de cuadros respiratorios graves en toda América del Norte. Además, se describieron casos de parálisis flácida en los que solo se pudo detectar EV-D68.

Posterior a los brotes producidos en Estados Unidos, los casos de parálisis severa o mielitis asociada con la infección por EV- D68 se reportaron nuevos casos en Francia, Noruega, Australia y Gran Bretaña (26-29) y recientemente en nuestro país. Clínicamente, los casos descritos aquí son similares a los otros reportados: cuadro de infección respiratoria precedente al desarrollo de la sintomatología neurológica, característicamente debilidad de extremidades. En la RM de estos pacientes se puede observar de forma característica afectación de la médula espinal (30).

#### **1.4.1.2. Herpesvirus**

La mayor parte de infecciones del SNC por *herpesvirus* son producidas por los *herpes simplex* tipos 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), que son la causa más común de encefalitis aguda en adultos y niños mayores de 6 meses de edad (31), aunque se han descrito meningitis asépticas por *virus de Epstein-Barr*, *citomegalovirus*, *virus varicela zoster* y más recientemente *herpesvirus* tipo 6. El espectro de infección del SNC de estos virus incluye meningitis, encefalitis, mielitis y, ocasionalmente, radiculitis. El curso clínico y el resultado de la meningitis aséptica asociada con la mayor parte de los virus de la familia del herpes es generalmente bueno y estos pacientes son clínicamente indistinguibles de aquellos con meningitis aséptica de otras

etiologías. Sin duda, la manifestación clínica más grave producida por esta familia de virus es la encefalitis (23). La encefalitis por HSV es predominantemente causada por HSV-1, mientras que la meningitis es más frecuentemente causada por HSV-2.

Otros *herpesvirus* asociados con meningoencefalitis incluyen *virus de Epstein-Barr* (EBV), *Citomegalovirus* (CMV), *virus Varicela Zoster* (VZV) y *herpesvirus* humano 6 (HHV-6). Las infecciones del SNC producidas por estos virus se observan principalmente en huéspedes inmunocomprometidos. El CMV y el VZV también pueden causar una mielitis u, ocasionalmente, una ventriculitis. Las características clínicas de cada uno de estos virus nos podría orientar hacia una etiología concreta; así, una clínica compatible con un síndrome mononuclear sugeriría la posibilidad de EBV o CMV, una erupción vesicular generalizada de VZV y un exantema súbito infección por HHV-6 (20, 23, 32).

#### **1.4.1.3. Parechovirus humano**

Recientemente se ha descrito la implicación de los *parechovirus* humanos (PEVh, familia Picornaviridae) en episodios de meningitis linfocitaria. El *parechovirus* humano genotipo 3 ha mostrado especial tropismo por el sistema nervioso central, y se ha detectado en episodios de meningitis linfocitaria en niños pequeños, fundamentalmente por debajo del año de edad. La incidencia de infección por PEVh ha sido infraestimada ya que hay estudios que afirman que es tan prevalente como los *enterovirus* (más del 90% de los niños por debajo de los 2 años han sido infectados en algún momento por PEVh). El mejor método microbiológico para su detección es la identificación por PCR, obteniéndose las mejores sensibilidades en muestras de LCR, sangre y heces. Aunque todavía el conocimiento es muy preliminar, es posible que en un futuro haya que considerar este patógeno emergente

en episodios de meningitis linfocitaria no filiados, y por lo tanto diseñar protocolos específicos para detectarlo (33, 34).

#### **1.4.1.4. Virus de la parotiditis**

La meningitis por el virus de la *parotiditis* es una de las causas más comunes de meningitis viral en poblaciones no vacunadas contra este virus. Los varones son de 2 a 5 veces más propensos que las mujeres a desarrollar esta infección, y los niños son más comúnmente afectados, aunque en los últimos años se ha descrito un aumento de la incidencia entre los adolescentes y adultos jóvenes que no recibieron una pauta correcta de vacunación contra la parotiditis (35). La meningitis asociada a este virus es más frecuente que la encefalitis. La afectación simultánea de la parótida sólo es evidente en alrededor de la mitad de todos los casos. Las complicaciones asociadas como encefalitis, neuropatías, mielitis o síndrome de Guillain-Barré son excepcionales, y la mortalidad es muy rara (20).

#### **1.4.2. Epidemiología de las meningitis bacterianas**

La meningitis bacteriana sigue siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad en neonatos y niños en todo el mundo. La introducción de las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo *b*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* y la profilaxis antibiótica intraparto contra el *Streptococcus* grupo *B* han cambiado la epidemiología de la meningitis bacteriana en los últimos años. Mientras *Streptococcus* grupo *B* y los bacilos Gram negativos siguen siendo los patógenos más frecuentemente encontrados entre los lactantes hasta los 3 meses de vida (36-39), *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* siguen siendo los principales patógenos por encima de esta edad (40).

#### **1.4.2.1. *Streptococcus pneumoniae***

*Streptococcus pneumoniae* es un coco grampositivo que forma cadenas cortas. Existen 93 serotipos, cada uno de ellos definido por la especificidad de su polisacárido capsular del que depende la inmunidad tipospecífica. Esta bacteria inicia la colonización nasofaríngea en los primeros meses de vida; la máxima colonización se alcanza a los 3 años, cuando entre el 25 % y el 80 % de los niños llegan a estar colonizados. El neumococo causa dos formas de enfermedad: invasiva (meningitis, bacteriemia, sepsis, neumonía bacteriémica y otras) y no invasiva, como la neumonía no bacteriémica, la otitis media y la sinusitis.

La colonización nasofaríngea constituye el único reservorio del neumococo y contribuye a la diseminación comunitaria e intrafamiliar del microorganismo (21).

A mediados de la década de 1990, *Streptococcus pneumoniae* era la principal causa de meningitis bacteriana en niños. Aunque la vacuna polisacárida 23-valente estaba disponible desde 1977, ésta era poco eficaz en niños menores de 2 años debido a la inmadurez de la respuesta inmunitaria en estos niños pequeños. En el año 2000, se aprobó una vacuna neumocócica conjugada heptavalente (PCV7), constituida por polisacáridos de siete serotipos de *S. pneumoniae* (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), que luego se añadió al programa de inmunización infantil en los Estados Unidos y de forma progresiva en Europa. Esta vacuna cubría a más del 80% de las infecciones invasivas por neumococo en los Estados Unidos en el año 2000 (40-42). Desde la introducción de esta vacuna ha disminuido de forma sustancial la incidencia global de infecciones neumocócicas invasivas en todos los grupos de edad aunque especialmente en los menores de 2 años, incluidos los niños no vacunados (13, 14, 37, 38).

A pesar de la inmunización universal con PCV7, estudios recientes y varios informes de redes de vigilancia registraron un aumento de infecciones causadas por serotipos no vacunales como el 1, el 19A, el 7F, el 3 y el 6A, produciéndose el llamado “reemplazo de serotipos”. Además, el serotipo 19A, un serotipo que llevaba asociadas más del 80% de las multirresistencias antimicrobianas surgió como una causa importante de enfermedad invasiva neumocócica en la época posterior a la vacuna conjugada heptavalente (13-15, 43).

En 2010, una vacuna conjugada neumocócica 13-valente (PCV13) reemplazó a la PCV7 en el programa de inmunización de los Estados Unidos. Esta vacuna incluía “serotipos de reemplazo”, entre ellos el 19A y el 7F. Una publicación reciente de los Centros para el Control y prevención de enfermedades (CDC) ha demostrado que el cambio de PCV7 a PCV13 ha dado lugar, en los niños menores de 5 años, a una disminución de la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) producida por cualquier serotipo del 64 % y del 93 % de la ENI causada por los serotipos contenidos en la PCV13, pero no en la PCV7 (serotipos PCV13). En los niños de 5-15 años, la incidencia de ENI por los serotipos PCV13 disminuyó un 75 %. En todos los grupos de edad, el descenso de ENI se ha debido fundamentalmente a la caída de los casos producidos por el 19A y el 7F. Hasta la fecha actual, no se ha producido un aumento significativo de casos de enfermedad neumocócica invasiva por serotipos no PCV13 (44).

#### **1.4.2.2. *Neisseria meningitidis***

*Neisseria meningitidis* es un microorganismo diplococo gramnegativo que se divide antigénicamente en, al menos, 13 serogrupos, de los que el B y el C han sido históricamente los principales causantes de enfermedad en los países occidentales.

Las formas más comunes de presentación de la enfermedad invasiva producida por meningococo son la meningitis, la sepsis o una combinación de ambas. El período de incubación suele ser de 3-4 días. Entre el 5 y el 20 % de las enfermedades meningocócicas invasoras se presentan como sepsis meningocócica sin meningitis. La sepsis comienza bruscamente y se caracteriza por la presentación de fiebre y exantema petequial, a menudo asociada con hipotensión, shock y fallo multiorgánico. La letalidad de la enfermedad meningocócica, a pesar de la mejora en los métodos diagnósticos y terapéuticos, continúa siendo alta (10 %), siendo mayor en los casos de sepsis que en la presentación de meningitis de forma aislada (21, 37, 38).

El meningococo es la única causa de meningitis bacteriana que puede causar epidemias. La enfermedad epidémica, sobre todo en países en vías de desarrollo, suele deberse al serogrupo A.

La mayor incidencia de enfermedad meningocócica ocurre entre los menores de un año de edad, seguida de los niños de 1 a 4 y los adolescentes de entre 15 y 19 años.

Los casos aparecen a lo largo de todo el año pero pueden ser más frecuentes durante el invierno y la primavera y después de infecciones por el virus de la gripe. Los portadores nasofaríngeos de *N. meningitidis* se dan en un 1-15% de los adultos pudiendo durar de semanas a meses. La colonización reciente pone a los niños pequeños no inmunizados en situación de alto riesgo de contagio de meningitis.

La incidencia de la enfermedad meningocócica en España presenta una tendencia descendente desde el año 2000. Ese año, el 90% de casos confirmados en nuestro país se debieron a los serogrupos B (70%) y C (20%).

Sin embargo, en los últimos años los casos por serogrupo C se han ido reduciendo gracias a la vacunación en niños con la vacuna conjugada frente al serogrupo C de *N. meningitidis* (13, 14). La efectividad de esta vacuna ha sido ampliamente demostrada a lo largo de los años de tal forma que podemos observar que la incidencia de enfermedad meningocócica invasora por serogrupo C se reduce en España cada año y actualmente sigue siendo muy baja (0,04 casos/100.000 habitantes en la temporada 2014-2015)(45, 46). También se ha constatado un descenso en la incidencia de enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B, afectando a todos los grupos de edad. Esta disminución en la incidencia, puede deberse, probablemente, a los cambios cíclicos que afectan a la evolución a largo plazo de la enfermedad, pero podría haber otros factores no conocidos que explicaran el descenso.

Actualmente la única vacuna disponible en Europa contra el serogrupo B de *N. meningitidis* es Bexsero<sup>®</sup> demostrando en los diferentes ensayos clínicos que es inmunógena, segura e induce respuesta inmunológica. En el año 2015, Reino Unido incluyó esta vacuna en su calendario vacunal notificando una efectividad del 83% frente a cualquier cepa de *N. meningitidis* B y del 94% frente a las cepas cubiertas por la vacuna. Además, los casos notificados de enfermedad meningocócica invasiva por *N. meningitidis* B se han reducido en un 50% en la población diana de la vacunación. De todas formas, el número total de casos es muy bajo y probablemente estos resultados puedan variar con el tiempo (45).

#### **1.4.2.3. *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)**

El *Haemophilus influenzae* es un cocobacilo gramnegativo que puede producir enfermedades locales e invasoras. En función de las características antigénicas de su cápsula polisacáridica se describen 6 tipos capsulares (a-f).

Existen, además, cepas no capsuladas a las que se denominan no tipables, las cuales predominan en la colonización y en la enfermedad localizada respiratoria. De todos los tipos capsulares, el Hib causaba la mayoría de las infecciones invasoras antes de extenderse la vacunación, afectando principalmente a los niños menores de 5 años, e incluían meningitis, neumonía, epiglotitis, infección osteoarticular y celulitis bacteriémicas.

El Hib fue uno de los principales gérmenes causante de meningitis bacterianas durante la época prevacunal, de tal forma que aproximadamente el 70% de las meningitis bacterianas en EEUU observadas entre el primer y 5º año de vida eran ocasionadas por este germen(13, 14, 37, 38, 47). El pronóstico de la meningitis por *Hib* depende de la edad de presentación, la duración de la enfermedad con anterioridad a la instauración del tratamiento adecuado, de la concentración de polisacárido capsular en el LCR y de la rapidez con que éste se elimina del LCR, sangre y orina. Alrededor de un 6% de los pacientes con meningitis sufrían problemas de audición debidos a la inflamación de la cóclea y el laberinto (21).

En el año 1997 se introduce la vacunación contra Hib en el calendario vacunal en España. Desde el año 2001 las coberturas de primovacunación y de refuerzo superan, a nivel nacional, el 95% y el 94%, respectivamente, de tal forma que a partir de entonces la incidencia de enfermedad invasora ha descendido drásticamente en los menores de 5 años más de un 95 % respecto a su incidencia en la etapa prevacunal (48).

### **1.5. Patogenia y fisiopatología de las meningitis**

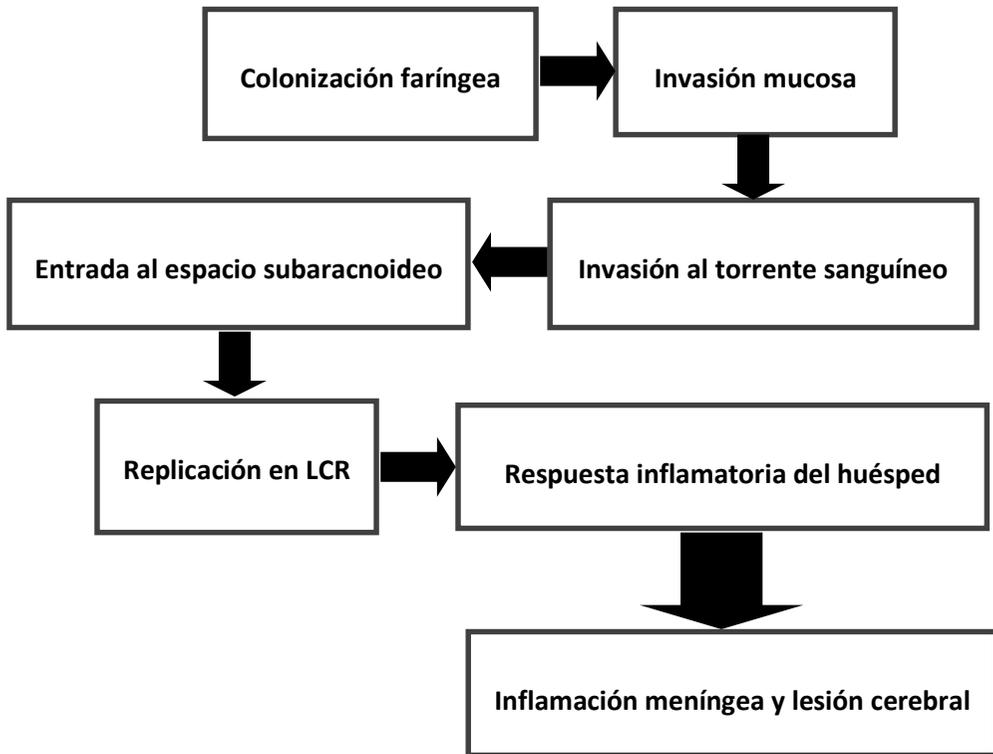
Los virus entran en el SNC a través de varios mecanismos. Muchos, como los *enterovirus*, penetran en el organismo por vía oral o respiratoria, se implantan en la faringe o en la mucosa intestinal e inician su replicación. Se produce inicialmente una viremia menor o primaria que afecta a órganos tales como hígado, pulmón, corazón e incluso SNC. En estos órganos se produce a su vez una replicación más significativa originando como resultado una viremia mayor o secundaria que se asocia a los signos y síntomas de la infección viral. El SNC puede verse afectado con la viremia menor o mayor. Allí, las partículas virales pasan directamente a través de la barrera hematoencefálica, o son transportadas a través de leucocitos infectados (por ejemplo, el virus de la *parotiditis* o *herpesvirus*), y luego infectan células vasculares endoteliales. Otros virus invaden a través de los nervios periféricos como los *poliovirus* o los nervios craneales como los *herpes simplex*. Una vez alcanzado el SNC, se desencadena una respuesta inflamatoria que produce la meningitis. Las células inflamatorias, incluidos los linfocitos se acumulan en el SNC. Esto se acompaña con la liberación de citoquinas inflamatorias como la interleucina (IL) -1 $\beta$ , la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) - $\alpha$  así como la producción local de inmunoglobulinas por las células plasmáticas. Esta respuesta inflamatoria aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica permitiendo la entrada de inmunoglobulinas circulantes. Estas inmunoglobulinas tienen un papel fundamental en la respuesta inmunitaria para la prevención contra las infecciones por *enterovirus* y la recuperación de los pacientes infectados ya que previenen la diseminación del *enterovirus* a los órganos diana. La detección de estas inmunoglobulinas sobre el 5º a 7º días postinfección se asocia a la eliminación vírica (20, 21, 23, 49).

En cuanto a la meningitis bacteriana, ésta habitualmente se produce tras la invasión del torrente sanguíneo por organismos que han colonizado las superficies mucosas. La patogenia de las meningitis bacterianas varía dependiendo de la edad del huésped. En el periodo neonatal los patógenos se adquieren principalmente, aunque no exclusivamente, durante el parto, por contacto y aspiración de las secreciones intestinales y genitales de la madre. En lactantes y niños, generalmente se desarrolla después de que las bacterias encapsuladas que han colonizado la nasofaringe se diseminen en la sangre y penetren a través de la barrera hematoencefálica al espacio subaracnoideo. La meningitis también puede desarrollarse mediante la extensión directa de la infección de un seno paranasal o desde el oído medio a través de la mastoides a las meninges. Determinadas circunstancias del huésped como fracturas craneales con licuorrea, procedimientos neuroquirúrgicos, heridas penetrantes... pueden ser favorables también al desarrollo de una meningitis bacteriana (6, 21, 37, 38).

Una vez los patógenos han entrado en el sistema nervioso central se replican rápidamente y liberan componentes proinflamatorios de la pared o membrana celular, es decir, ácido lipoteicoico y fragmentos de peptidoglicano en organismos grampositivos y lipopolisacáridos en gramnegativos. Estas potentes sustancias inflamatorias estimulan a las células presentadoras de antígenos, los astrocitos, las células de la microglia y neutrófilos, lo que lleva a producir citoquinas tales como factor de necrosis tumoral, IL-1 y otros mediadores inflamatorios como IL-6, IL-8, factor activador de plaquetas, óxido nítrico, metabolitos del ácido araquidónico y proteínas derivadas de macrófagos. Todo ello resulta en lesión del endotelio vascular, alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y el consecuente edema vasogénico, edema citotóxico y finalmente lesión tisular (6, 21, 37, 38).

La figura 1 refleja un esquema de la patogenia de las meningitis.

**Figura 1: Patogenia de las meningitis**



## **1.6. Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas de la meningitis dependen fundamentalmente de la edad del paciente, el germen implicado, el tiempo de evolución, así como de la respuesta inmunitaria del huésped a la infección.

En ocasiones la rapidez en la consulta en los servicios de urgencias hace que los signos y/o síntomas que acompañaban a la presentación descrita clásicamente como habitual de esta enfermedad, se vean con mucha menor frecuencia. Hasta un 30% de los pacientes que acuden a nuestro servicio de urgencias pediátrico (SUP) lo hacen por procesos de una duración inferior a las 6 horas siendo los motivos de consulta tan inespecíficos como fiebre, dificultad respiratoria o vómitos. (50) Diferentes series apuntan estos hallazgos incluso tratándose de infecciones bacterianas invasivas (39, 51, 52).

Las manifestaciones clínicas en neonatos y lactantes generalmente son más sutiles y atípicas. Los neonatos suelen presentar irritabilidad, rechazo a la ingesta, hipoactividad, fiebre o hipotermia, cianosis e incluso apnea. Incluso en ocasiones pueden debutar con convulsión. En el lactante los síntomas siguen siendo muy inespecíficos: irritabilidad o letargia, vómitos, rechazo a la ingesta, y fiebre. En niños y adolescentes los síntomas son más clásicos: fiebre, vómitos, fotofobia y cefalea intensa.

En cuanto a los hallazgos de la exploración física, los signos clínicos relacionados con meningitis también suelen ser más inespecíficos en neonatos y lactantes. La fontanela abombada no es específica de meningitis pero puede orientar a ello como describe Curtis en un estudio de revisión de hallazgos clínicos de meningitis. Así, cuando un padre detectaba la fontanela abombada y llevaba a su hijo al hospital la posibilidad de que tuviese una meningitis bacteriana era 8 veces mayor. De igual forma, si la fontanela

abombada era detectada por el pediatra, el riesgo de meningitis bacteriana era 3.5 veces mayor. Sin embargo, cuando estaba ausente el riesgo disminuía sólo ligeramente. Una de las principales características de esta población era la alta prevalencia de meningitis (53). Sin embargo, en estudio posteriores realizados en nuestro medio donde la prevalencia de esta enfermedad es mucho más baja, la fontanela abombada no es un hallazgo clásico de presentación de meningitis, posiblemente porque es un hallazgo tardío sugestivo de aumento de presión intracraneal, y los pacientes consultan en los servicios de urgencias en las primeras horas de aparición de fiebre(54).

En los niños mayores los signos clásicos de meningitis como los signos de Kerning (respuesta rígida de la nuca cuando se intenta la flexión de la cadera), Brudzinski (respuesta rígida de la nuca cuando se intenta su flexión) y rigidez de nuca tampoco son específicos de meningitis ya que se han descrito en procesos neumónicos, faringoamigdalitis, infecciones del tracto urinario en incluso gastroenteritis (55-57). No obstante, hay series que demuestran que la presencia de cualquiera de estos signos aumenta la posibilidad de padecer una meningitis (37, 55, 58).

Diferentes estudios han intentado combinar signos clínicos cuya agrupación nos oriente hacia el diagnóstico de meningitis (53). Así, Weber describió que la asociación de convulsión, letargia o inconsciencia y rigidez nuchal tenía una sensibilidad del 98% y especificidad del 70% para el diagnóstico de meningitis (59) aunque, posteriormente otros autores utilizando el mismo modelo encontraron cifras de sensibilidad y especificidad significativamente inferiores (60, 61). Desgraciadamente, se ha demostrado que ningún signo clínico aislado es diagnóstico y que el valor de la combinación de varios aún está por determinar.

Algunos hallazgos clínicos nos pueden orientar hacia un agente etiológico concreto: el exantema purpúrico o petequiral suele estar asociado a *N. meningitidis*, aunque pueden estar presentes en la meningitis por *H influenzae*, el rápido desarrollo de una coagulación vascular diseminada asociada a shock es casi patognomónico de la meningococemia, la afectación articular sugiere infección por *N meningitidis* o *H influenzae* y la presencia de una historia de traumatismo craneal con o sin fractura es más probable que se asocie con una meningitis neumocócica.

Los patrones de presentación también nos pueden orientar en el diagnóstico diferencial de meningitis. Así, en las meningitis bacterianas se han descrito dos patrones clásicos de presentación; uno de instauración rápidamente progresiva con shock, púrpura, coagulación vascular diseminada, disminución del nivel de conciencia que puede progresar a muerte en menos de 24 horas; y otro de curso más insidioso en el que la meningitis viene precedida de fiebre de varios días de evolución asociado a síntomas respiratorios o gastrointestinales seguidos de síntomas de afectación del sistema nervioso central tales como irritabilidad o letargia progresiva. En el caso de las meningitis virales, fundamentalmente producidas por *enterovirus*, el comienzo puede ser también brusco o progresivo, con breves pródromos de fiebre y escalofríos. Puede observarse faringitis y hasta en un 30-50% exantema petequiral que plantea diagnóstico diferencial con la meningococemia. Se observa rigidez nuchal en la mitad de los casos en los niños mayores de 1-2 años. La fiebre se resuelve en 3-5 días y la afectación neurológica en una semana. En algunos casos, la enfermedad puede seguir un curso bifásico, primero acompañado de síntomas constitucionales (coincidiendo con la viremia primaria), desapareciendo la sintomatología para después volver a presentarse con signos neurológicos (20, 23).

## **1.7. Diagnóstico.**

El principal objetivo que tiene un pediatra cuando atiende a un niño en urgencias es identificar a aquel paciente que puede padecer una meningitis. Además, en un paciente con meningitis es muy importante establecer una orientación diagnóstica inicial dadas las diferencias existentes entre la meningitis viral y la meningitis bacteriana. La administración precoz de antibiótico mejora el pronóstico de los pacientes con meningitis bacteriana y la identificación de los niños con meningitis viral puede evitar hospitalizaciones y tratamientos antibióticos innecesarios. Hoy en día, el reconocimiento de estos pacientes es un verdadero reto en los servicios de urgencias, no sólo porque no existe una sintomatología patognomónica de esta enfermedad, como hemos visto en el apartado anterior, sino porque estos síntomas además suelen ser inespecíficos y comunes a la gran mayoría de los patógenos, sobre todo en etapas iniciales. Esto, añadido a la rapidez en la consulta en los servicios de urgencias, hace especialmente difícil el diagnóstico en las etapas tempranas de la infección. Es por ello que se han ido buscando herramientas tanto clínicas como analíticas que nos ayuden a la identificación de estos pacientes.

### **1.7.1. Análisis del líquido cefalorraquídeo**

El examen de LCR obtenido por punción lumbar es la piedra angular en el diagnóstico de meningitis y si el estado del paciente lo permite, debe realizarse ante la menor sospecha de esta enfermedad. Las características físicas, químicas y microbiológicas del LCR son los pilares tanto del diagnóstico inicial como del diagnóstico etiológico.

### **1.7.1.1. Líquido cefalorraquídeo normal**

El LCR es incoloro e inodoro, transparente, similar al agua destilada. Muchos de los constituyentes del LCR son similares a los de la sangre, por lo que es recomendable comparar ciertos valores del LCR con los de una muestra de sangre obtenida de forma simultánea.

La presión normal del LCR en los niños oscila entre 5 y 18 mmHg siendo algo inferior en neonatos. Consideramos que la presión está elevada cuando de forma mantenida se encuentra por encima 18 mmHg.

En condiciones normales, la concentración de proteínas en plasma es 200 veces superior a la del LCR. El 80% deriva de la sangre y la albúmina es la que se encuentra en mayor concentración. Otras proteínas que se pueden encontrar en el LCR son prealbúmina, alfa-2-macroglobulina, fibrinógeno, transferrina y ceruloplasmina.

La concentración de glucosa en el LCR es un reflejo de la concentración en suero, siendo aproximadamente un 50-75% de ésta última.

Los valores normales en el recuento de leucocitos del LCR van a depender de la edad del paciente. No hay consenso entre los diferentes autores en relación al punto de corte de la pleocitosis. Lo más aceptado es que en los menores de 1 mes se considere que la aparición de hasta 20 células/mm<sup>3</sup> en LCR podría ser normal y por encima de esta edad hasta 10 células/mm<sup>3</sup> (62). En ambos grupos de edad existe un predominio de linfocitos o monocitos.

### **1.7.1.2. Análisis bioquímico del LCR**

Clásicamente se describen en los libros de texto una serie de características del LCR que nos orientan hacia una meningitis bacteriana o viral. Así, el

examen del LCR de un paciente con meningitis bacteriana aguda revela característicamente un líquido turbio, con un aumento de leucocitos con predominio de leucocitos polimorfonucleares (PMN), una concentración de glucosa baja en relación al valor sérico y una concentración de proteínas elevada. Generalmente la pleocitosis descrita para meningitis bacteriana es superior a 1000 células/mcL aunque en algunas ocasiones, especialmente en etapas muy tempranas de la enfermedad, el recuento de células puede ser normal a pesar de un cultivo positivo de LCR. En las meningitis virales generalmente aparece una pleocitosis discreta, con predominio linfocitario, los valores de proteinorraquia son normales o ligeramente aumentados y los valores de glucorraquia son normales. Además, también se han descrito casos de meningitis por enterovirus sin pleocitosis, particularmente en lactantes pequeños (9, 24, 54, 63).

Estas diferencias bioquímicas en el LCR de meningitis bacterianas y virales no son tan claras. Son varios los estudios que afirman que se produce un predominio de PMN en las meningitis virales, fundamentalmente en época epidémica, y no sólo en las primeras 24 horas de la enfermedad (64-68). De hecho, Negrini describió que hasta el 51% de los pacientes a los que se les realizaba una punción lumbar pasado el primer día de la enfermedad, mantenían un predominio de PMN. Incluso pasadas más allá de las 48 horas se seguía manteniendo esta predominancia de PMN (67).

Dado lo inespecífico de los parámetros bioquímicos clásicos en el análisis del LCR, en los últimos años se están desarrollando estudios para tratar de encontrar nuevos marcadores que nos ayuden a diferenciar la meningitis bacteriana de la viral, tales como el ratio de neutrófilos-linfocitos (69) o el porcentaje de neutrófilos inmaduros en LCR (70), nuevos puntos de corte de la pleocitosis (68, 71, 72) o incluso de la concentración de proteínas o

glucosa (71). No obstante, son necesarios más estudios que corroboren los hallazgos encontrados.

Mención aparte debe hacerse de los hallazgos bioquímicos del LCR en aquellos pacientes con sospecha de meningitis que han recibido antibiótico previo a la realización de la punción lumbar. En estos pacientes se puede observar un aumento en los niveles de glucosa y una disminución en los niveles de proteínas sin llegar a modificar la cifra global de leucocitos ni de neutrófilos en LCR. Este aumento de la concentración de glucosa y disminución de la concentración de proteínas puede observarse a partir las 12 horas tras iniciar el tratamiento antibiótico (73). Estas consideraciones deben tenerse en cuenta a la hora de aplicar diferentes scores que utilizan estos parámetros para el diagnóstico diferencial de meningitis. De hecho, muchos de estos scores dejan de ser aplicables en este tipo de pacientes.

Cuando la punción lumbar resulta traumática surge un problema en la interpretación del LCR ya que, en este caso, la valoración directa de la citología no es correcta, y hay que hacer la corrección del número de leucocitos obtenidos en el LCR. Se han descrito varios métodos de corrección de los leucocitos en LCR, siendo el siguiente uno de los más aceptados: Leucocitos reales en LCR= leucocitos en LCR- (hematíes en LCR x leucocitos en sangre/hematíes en sangre). Entre los lactantes menores de 2 meses de edad es relativamente frecuente obtener punciones lumbares traumáticas (15-40%)(74). Es por ello que estos lactantes son más frecuentemente hospitalizados y reciben más antibioterapia que los que no tienen punción lumbar traumática. Los métodos de corrección de leucocitos en LCR no están tan estudiados en este grupo de edad. Lyons et al realizaron un estudio multicéntrico con una cohorte de más de 20.000 lactantes menores de 60 días de edad, con punción lumbar realizada para estudiar factores de corrección de leucocitos en punción lumbar traumática. Encontraron que la

ratio hematíes en LCR: leucocitos en LCR de 877:1 podía reducir del 78% al 33% la proporción de lactantes que recibía el diagnóstico de pleocitosis, aunque perdían a 7 pacientes con meningitis bacteriana. La ratio 1000:1 obtenía resultados similares, concluyendo que este método de corrección podría ser útil para identificar a pacientes de bajo riesgo de meningitis bacteriana. (75) De la misma forma que en una punción lumbar traumática se incrementa la celularidad en LCR, lo hace también la proteinorraquia. Esto conlleva una dificultad añadida para valorar el riesgo de meningitis bacteriana en estos pacientes. De nuevo, este autor, determinó en otro estudio que, por cada 1000 hematíes en LCR, la proteinorraquia aumentaba 1.1 mg/dL (intervalo confianza 95%: 1.0-1.2 mg/dL), observando también que la proteinorraquia corregida, tenía una sensibilidad similar a la no corregida pero una mayor especificidad para el diagnóstico de meningitis bacteriana (76).

### **1.7.1.3. Análisis microbiológico del LCR**

El análisis microbiológico del LCR nos ayuda a establecer el diagnóstico etiológico de las meningitis. El patrón oro en este análisis siempre ha sido el cultivo. Sin embargo, esta prueba precisa al menos 24 horas para que se observe crecimiento del germen, por lo que no es de gran ayuda en los servicios de urgencias a la hora de establecer unas pautas iniciales de manejo en los niños con meningitis. A esto hay que añadir que el rendimiento del cultivo puede variar en función del patógeno implicado. Es por todo ello que en los servicios de urgencias, donde es prioritario establecer el diagnóstico inicial de meningitis bacteriana versus viral, tenemos que recurrir a pruebas microbiológicas de resultado más rápido tales como la tinción de Gram o las nuevas técnicas de PCR tanto para bacterias como para virus.

#### 1.7.1.3.1. Tinción de Gram

La tinción de Gram tiene una moderada sensibilidad y alta especificidad para meningitis bacteriana (77). En una serie publicada por Nigrovic et al, la tinción de Gram mostró una sensibilidad del 61% y una especificidad del 99% para meningitis bacterianas (40). A pesar de que la tinción de Gram en LCR tiene una excelente especificidad, en la práctica clínica, dada la baja prevalencia de meningitis bacteriana, tiene un pobre valor predictivo positivo (77, 78). Estos resultados remarcan la necesidad de considerar otros marcadores en el LCR, no sólo la tinción de Gram, para establecer el diagnóstico de meningitis bacteriana y comenzar a administrar antibioterapia empírica.

La posibilidad de visualizar bacterias en el frotis depende de su concentración en LCR.

Una concentración menor o igual a  $10^3$  unidades formadores de colonias (UFC)/ mL se asocia a un cultivo positivo en el 25% de los casos;  $10^3$ - $10^5$ UFC/mL a un 60% y concentraciones superiores a  $10^5$  a un 97% (38). El 90% de los niños con meningitis neumocócica tiene una tinción de Gram positiva; cerca del 80% en el caso de meningitis meningocócicas, la mitad en las meningitis producidas por bacilos gram negativos y sólo un tercio de las producidas por *Listeria monocitogenes* (37).

#### 1.7.1.3.2. Cultivo

El cultivo de LCR se considera el estándar de referencia en las meningitis de etiología bacteriana. El aislamiento de la bacteria, además del diagnóstico etiológico, permite realizar pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos y estudios de tipificación. El procesamiento de la muestra de LCR debe ser

inmediato. Esta práctica es crucial si se trata de meningitis bacteriana, en la que se recomienda un procesamiento en un tiempo inferior a 1 hora (33).

La rentabilidad del cultivo está supeditada fundamentalmente al germen implicado, así como en la toma previa de tratamiento antibiótico. El cultivo resulta positivo en el 90% de los niños con meningitis por *S. pneumoniae* y en el 75% de las meningitis por *N. Meningitidis* (6). Un problema importante en cuanto a la identificación de la bacteria a través del cultivo es la administración previa de antibiótico. En ocasiones debido a la inestabilidad clínica del paciente, el riesgo de herniación por la realización de la PL etc, hacen que esta técnica se demore con el consecuente retraso en la toma de muestras para cultivo y se administre antibiótico de forma empírica. Kanegaye et al describieron que una única dosis de ceftriaxona a 50 mg/kg era capaz de esterilizar los cultivos transcurrido un tiempo entre 1 y 2 horas en el caso de *N. Meningitidis*, entre 4 y 10 horas en *S. Pneumoniae* y en 8 horas en el caso de *S. Grupo B* (37, 70).

En el caso del diagnóstico de las meningitis virales el cultivo celular tiene en muchos casos una sensibilidad relativamente baja en torno a un 65-75% (79) además de ofrecer un resultado demasiado tardío para la mayoría de los virus responsables. Los serotipos de enterovirus comúnmente implicados en la meningitis viral crecen a partir del tercer día de incubación, dependiendo de la carga de virus que contenga la muestra. La muestra idónea para diagnosticar un caso de meningitis viral mediante cultivo es el LCR, en el cual las cargas virales no suelen ser elevadas. A esto se añade que una demora tanto en el transporte como en el procesamiento de la muestra disminuye aún más la cantidad de virus viables necesarios para replicarse en líneas celulares (33).

### 1.7.1.3.3. Reacción en cadena de la polimerasa

Las técnicas genómicas como la PCR en tiempo real han supuesto uno de los mayores avances diagnósticos en los últimos años. Esta técnica se basa en amplificar regiones conservadas del genoma viral o bacteriano que hay que detectar (en el caso de los enterovirus: región 5' no codificante), de tal forma, que es capaz de sintetizar millones de copias de un segmento genómico específico in vitro, a partir de una o pocas copias, cantidad indetectable por otros métodos (33, 80).

Esta técnica tiene varias ventajas con respecto a las técnicas clásicas de detección microbiológica. Por un lado, la rapidez, ya que podemos disponer del resultado en pocas horas; por otro su sensibilidad, ya que dependiendo del patógeno son más sensibles que el cultivo celular; por último, esta técnica no está tan condicionada por la viabilidad de la muestra.

Estas técnicas a día de hoy no pueden sustituir al cultivo tradicional como método diagnóstico de referencia de las infecciones bacterianas agudas. Aun así, ya hemos comentado que en el caso de las meningitis bacterianas la instauración de un tratamiento antibiótico precoz es de vital importancia para el pronóstico de estos pacientes. En los pacientes que reciben antibiótico previo a la realización de la punción lumbar se ha demostrado que la PCR tiene mayor sensibilidad que el cultivo puesto que la sensibilidad de esta técnica apenas se afecta (37, 81, 82).

Sin embargo, en el caso de las meningitis virales las técnicas de amplificación genómica proporcionan mayor sensibilidad y rapidez, al tiempo que son sencillas de realizar, no precisan una carga viral elevada, por lo que están desplazando al cultivo de virus. La PCR identifica el virus en LCR de forma rápida, hecho de gran importancia para evitar tratamientos y

hospitalizaciones innecesarias (79, 83-85). Además, la positividad de esta prueba para *enterovirus* en niños con pleocitosis hace que pueda plantearse su manejo ambulatorio de forma segura debido a su bajo riesgo de padecer una coinfección bacteriana (86).

#### **1.7.1.4. Biomarcadores sanguíneos**

Se define biomarcador como aquella molécula cuantificable en una muestra biológica que podemos utilizar como indicador del estado (normal o patológico) de un proceso biológico permitiendo su monitorización en base a las concentraciones de la misma (87).

Debido a los cambios en la prevalencia de las infecciones bacterianas invasivas (IBI) en los últimos años, así como la rapidez de la consulta en los servicios de urgencias, el médico recurre en ocasiones a diferentes biomarcadores sanguíneos para incrementar la certeza diagnóstica y poder identificar a los pacientes con un mayor riesgo de IBI, incluida la meningitis. Todo ello ha afectado al rendimiento de los diferentes test (88), cuestionándose la aplicabilidad de las pruebas que clásicamente se realizaban en urgencias: el recuento leucocitario y el número absolutos de neutrófilos e introduciendo en el abordaje de estos pacientes la proteína C reactiva y más recientemente la procalcitonina (PCT), que se ha mostrado como un biomarcador que puede ofertar una serie de ventajas sobre todo en procesos poco evolucionados.

##### **1.7.1.4.1. Recuento leucocitario**

El diagnóstico de la mayoría de las infecciones bacterianas tradicionalmente ha dependido de la detección de un aumento en el número total de leucocitos y de forma más específica del número de neutrófilos en sangre

periférica. Estos biomarcadores han sido ampliamente estudiados estableciéndose que puntos de corte de 15.000 leucocitos y 10.000 neutrófilos en sangre periférica son óptimos para la identificación de pacientes con mayor riesgo tanto de bacteriemia oculta neumocócica como de infecciones bacterianas invasivas (88, 89). Teniendo en cuenta que el neumococo sigue siendo el principal causante de IBI (51, 52), podría explicarse el valor de estos biomarcadores para el diagnóstico concreto de la infección producida por *S. pneumoniae*. Sin embargo, debido a su bajo valor predictivo, la decisión de comenzar un tratamiento antibiótico basada en el punto de corte de 15.000 leucocitos resultaría en un tratamiento antibiótico innecesario hasta en un 85 a 95% de los casos (90, 91). Otros autores sugieren que el valor absoluto de neutrófilos es un test más preciso a la hora de detectar IBI aunque en general el perfil del valor absoluto de neutrófilos es similar al del recuento leucocitario(92).

En el caso de las meningitis, Nigrovic et al, a pesar de reconocer el punto de corte de 10.000 neutrófilos en sangre periférica como predictor de meningitis bacteriana junto con otras variables tanto clínicas como analíticas, reconocía que este valor de neutrofilia en sangre periférica presentaba amplias zonas de solapamiento entre las meningitis bacterianas y virales (18).

Haciendo referencia a los niños por debajo de los 3 meses, los resultados para la identificación de pacientes con meningitis bacteriana a través del recuento leucocitario en sangre periférica no son satisfactorios. De hecho, Bonsu describió que tomando valores de leucocitos en sangre periférica de 15.000 células/mm<sup>3</sup> y 20.000 células/mm<sup>3</sup> como de bajo riesgo de meningitis bacteriana, se excluían falsamente el 41% y 64% de los niños con meningitis bacteriana. Más aún, si tomaba valores de leucocitos en sangre periférica superiores a 15.000 células/mm<sup>3</sup> o 20.000 células/mm<sup>3</sup> como de alto riesgo

de meningitis bacteriana, no identificaba al 73% y el 96% de los lactantes menores de 90 días con meningitis respectivamente (93).

#### 1.7.1.4.2. Proteína C reactiva

La Proteína C reactiva es un reactante de fase aguda producido por el hígado en respuesta a la elevación de las citocinas producidas por la inflamación. Se comienza a producir entre 4 a 6 horas tras la inflamación y se duplica cada 8 horas hasta alcanzar su pico máximo a las 36 horas.

Los puntos de corte de proteína C reactiva para el diagnóstico de infección bacteriana más aceptados en la literatura son > 10 a 15 mg/l para neonatos y > 20 a 40 mg/l para niños mayores. Sin embargo, algunos pacientes con infecciones virales tienen valores elevados de proteína C reactiva. Gendrel et al describen ya a la proteína C reactiva como un buen biomarcador para el diagnóstico de infecciones bacterianas con una sensibilidad cercana a la de la PCT pero con mucha menor especificidad. De hecho, en su estudio, un 47% de los niños con infecciones virales tenían una concentración de proteína C reactiva > 10 mg/l y el 26,9% tenían una concentración de proteína C reactiva > 20 mg/l por lo que este hecho resultaría en un sobretratamiento antibiótico innecesario (94).

La proteína C reactiva ha demostrado en diferentes estudios que tiene un valor predictivo superior al recuento leucocitario o la neutrofilia para el diagnóstico de infección bacteriana severa en niños, incluyendo el diagnóstico de meningitis bacteriana. Aun así, como biomarcador único no ofrece buen poder discriminativo para infección bacteriana por lo que sería apropiado combinarlo con otros biomarcadores para el diagnóstico de infecciones bacterianas graves (91, 95).

### 1.7.1.4.3. Procalcitonina

La PCT es un precursor de calcitonina que en condiciones normales es sintetizada en pequeñas cantidades en las células C de la glándula tiroides y en células neuroendocrinas del pulmón. Sin embargo, en respuesta a una infección, sus niveles en sangre aumentan de forma notable ya que es sintetizada en diferentes tejidos y órganos como el bazo, hígado, testículos, grasa o cerebro. En comparación con la proteína C reactiva, el aumento de la PCT circulante en la infección bacteriana o sepsis es más rápido y específico.

Hace casi 20 años, Gendrel et al (94) demostró la superioridad de la PCT sobre la proteína C reactiva para distinguir una infección bacteriana de una infección viral en niños. Este hecho se ha confirmado de igual manera posteriormente por otros autores, demostrando que tiene un mayor rendimiento que otros reactantes de fase aguda para identificar pacientes con IBI (96-99). Se han descrito sensibilidades y especificidades que oscilan entre el 73% y 96% y 50% y 94%, respectivamente, dependiendo del estudio (100). Estos valores son mucho mejores que los obtenidos para el recuento leucocitario y la neutrofilia (101).

En el caso de un paciente con meningitis, estudios más recientes han determinado que valores superiores a 0,5 ng/mL ofrecen una sensibilidad del 99% (95% CI, 97%-100%) y una especificidad del 83% (95% CI, 76%- 90%) para identificar los pacientes con una meningitis bacteriana (96, 102).

Aunque la PCT es probablemente el mejor marcador biológico disponible actualmente para distinguir entre una meningitis bacteriana de viral, no puede ser utilizado de forma aislada ya que no dispone de una sensibilidad del 100%. Una serie de pacientes puede tener valores de PCT inicialmente bajos en el caso de infecciones bacterianas. Hay autores que han intentado

aumentar la especificidad de este biomarcador combinándolo con otros predictores de meningitis bacteriana incluidos en escalas de decisión clínica (103). Sin embargo, aunque estos resultados han sido alentadores, se necesitan más estudios prospectivos de validación antes que proceder a cambios en la práctica clínica.

#### **1.7.1.5. Escalas diagnósticas**

Dado que no disponemos de ninguna prueba que sea 100% sensible y específica para el diagnóstico de meningitis viral vs bacteriana, se han desarrollado diferentes escalas diagnósticas que combinan datos clínicos y exploraciones complementarias.

A lo largo de los últimos años diversos autores han ido desarrollando diferentes escalas clínicas que permitan una mejor aproximación al diagnóstico y la necesidad de instaurar terapia antimicrobiana empírica en las meningitis: Thomé et al (comúnmente conocido como Score de Boyer) (104), Spanos et al (105), Hoen et al (106), Bonsu et al (107), Chavanet et al (96), Oostenbrick et al (50), Dubos et al (17), Nigrovic et al (19)... Algunas de estas escalas se basan en complicados modelos multivariantes, otras basan sus decisiones en un modelo algorítmico y en otras ocasiones han utilizado sistemas de puntuación simple o una lista de elementos. Muchas de ellas ni siquiera ha sido validadas externamente por investigadores independientes o ni siquiera ha sido comprobada su eficacia en niños. Casi la totalidad de estas escalas hacen mayor énfasis en determinar a qué pacientes se les debe administrar antibióticos, restando importancia a la administración de antibióticos a pacientes que no los requieren como es el caso de las meningitis virales.

En 2013, Kulik et al revisó la calidad y el rendimiento de las escalas de predicción clínica publicadas hasta la fecha para niños con sospecha de meningitis bacteriana (108). Revisó 11 estudios que describían 6 escalas diagnósticas diferentes y que incluían a un total de 6675 niños con meningitis aguda. Concluía que estas reglas de decisión no eran lo suficientemente precisas y confiables como para que se pudiese evitar la hospitalización y el tratamiento antibiótico empírico en los niños con sospecha de meningitis bacteriana y que no podían identificar de forma segura a pacientes susceptibles de manejo ambulatorio. De entre todas las escalas estudiadas, el Bacterial meningitis score (BMS) diseñado por Nigrovic et al obtuvo los mejores resultados, pero al igual que todas las demás reglas de decisión descritas, necesitaría ser validada de forma prospectiva para así identificar de forma segura a niños con bajo riesgo de meningitis bacteriana.

El BMS (18, 19) es una regla de predicción clínica validada que permite identificar niños con muy bajo riesgo de meningitis bacteriana. El BMS incluye cinco predictores dicotómicos (la presencia de convulsiones, el valor absoluto de neutrófilos en sangre periférica y en LCR, la proteinorraquia y la tinción de Gram en LCR) dando una posible puntuación de 0 a 6 puntos como se refleja en la tabla 1. Se define también un subconjunto de niños en los cuales BMS no es aplicable (menor de dos meses de edad, aquellos gravemente enfermos, aquellos con púrpura, niños no previamente sanos, con intervención neuroquirúrgica reciente o tratados con antibióticos 72 horas antes de la punción lumbar).

**Tabla 1: Bacterial meningitis score**

Predictor	Puntuación	
	Presente	Ausente
Tinción de Gram en LCR positiva	2	0
Recuento absoluto de neutrófilos en LCR $\geq 1.000$ células/microl	1	0
Proteínas en LCR $\geq 80$ mg/dL	1	0
Neutrofilia en sangre $\geq 10.000$ células/microl	1	0
Historia de convulsión antes o en el momento de presentación	1	0

Abreviaturas: LCR: líquido cefalorraquídeo

**Alto riesgo de meningitis bacteriana:** score  $\geq 2$

**Bajo riesgo de meningitis bacteriana:** score = 0

En el estudio inicial el valor igual o superior a 1 mostró una sensibilidad del 100% para identificar los niños con una meningitis bacteriana (18). En ese estudio, los autores subrayaban que los pacientes clasificados con un BMS= 0 podían ser manejados ambulatoriamente previa administración de una dosis de antibiótico. En un meta-análisis de los estudios de validación del BMS, la sensibilidad del mismo era cercana al 100% (109), mostrando un muy pequeño número de pacientes menores de 1 año o con meningitis meningocócica no correctamente identificados. Por otra parte, la especificidad del BMS oscila alrededor del 50% y alguna variable, como el recuento de neutrófilos en sangre periférica, mostró amplias zonas de solapamiento en pacientes con meningitis bacteriana y aséptica (40, 67).

Todo esto sugiere que pacientes seleccionados con criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana podrían ser manejados ambulatoriamente. De hecho, pacientes seleccionados son manejados en ocasiones de manera ambulatoria sin recibir tratamiento antibiótico (19, 68, 110), si bien los criterios de selección de estos pacientes no siempre están especificados.

## **1.8. Tratamiento**

Una vez establecido el diagnóstico de sospecha inicial, el siguiente paso en un paciente con meningitis es decidir de forma empírica el inicio o no del tratamiento antibiótico empírico, así como su destino. En los casos de meningitis bacteriana o en aquellos en los que exista una duda acerca de la etiología del proceso, la hospitalización y la instauración de tratamiento antibiótico empírico es obligatorio. Por otro lado, salvo en los primeros días de vida, la meningitis viral tiene un curso benigno en la mayoría de las ocasiones (9, 20, 32, 34, 111) requiriendo únicamente tratamiento de soporte y pudiendo plantearse el manejo de estos pacientes de forma ambulatoria (8, 9, 20, 32, 110, 111).

### **1.8.1. Tratamiento de las meningitis bacterianas**

Se ha demostrado que la administración temprana de antibióticos en la meningitis bacteriana disminuye la mortalidad, así como el riesgo de secuelas neurológicas. El tratamiento empírico se establece de acuerdo con el presunto agente etiológico, la edad del paciente, los antecedentes de vacunación, los factores de riesgo, la epidemiología y los patrones de resistencia local y el resultado de la tinción de Gram.

Ante un paciente con una afectación rápidamente progresiva, signos de hipertensión endocraneal o signos neurológicos focales, se debe administrar antibióticos tan pronto sea posible. También está indicado el tratamiento inmediato del posible fallo multiorgánico asociado, así como el shock. Los antibióticos seleccionados deberían alcanzar niveles bactericidas en el LCR.

La elección antibiótica empírica inicial del tratamiento de la meningitis bacteriana en lactantes y niños inmunocompetentes está influenciada fundamentalmente por la susceptibilidad a los antibióticos del *S. pneumoniae*.

Existen diferencias geográficas importantes en la frecuencia de las resistencias antibióticas de este germen a la penicilina, encontrándose incluso resistencias a la cefotaxima y ceftriaxona, aunque en menor medida. Por todo ello, ante una sospecha de meningitis neumocócica se recomienda asociar vancomicina a las cefalosporinas de tercera generación. En cambio, la mayoría de las cepas de *N. meningitidis* son sensibles a las penicilinas y las cefalosporinas. Por todo ello y basándonos en la eficacia de las cefalosporinas de tercera generación para la cobertura de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. Influenzae*, se deben utilizar estos fármacos como primera opción ante un paciente con sospecha de meningitis bacteriana. En los supuestos de una meningitis bacteriana por *L. monocytogenes* o por bacilos Gram negativos, fundamentalmente en lactantes pequeños, habría que aumentar la cobertura antibiótica administrando ampicilina o un aminoglucósido respectivamente (37, 38).

Además del tratamiento antibiótico empírico inicial, deberemos tomar las medidas adecuadas para mantener una correcta oxigenación, prevención de la hipoglucemia y la hiponatremia, tratamiento anticonvulsivante y medidas para disminuir la hipertensión endocraneal.

En los últimos años ha habido una controversia con respecto al uso de dexametasona en el tratamiento de las meningitis bacterianas. Por un lado, se describen efectos beneficiosos para la prevención de las secuelas neurológicas y auditivas asociadas a la meningitis por *H. influenzae*, que parece que pudieran aplicarse también a la meningitis por *S. pneumoniae*. Por otro lado, se plantea la preocupación por el uso de esteroides en pacientes con infección causada por cepas neumocócicas altamente resistentes, debido a la disminución de la penetración de antibióticos cuando se usa dexametasona. Hasta la fecha, los datos clínicos disponibles sugieren que la dexametasona no interfiere con la erradicación de los neumococos

resistentes mediante el tratamiento combinado con una cefalosporina de tercera generación y la vancomicina. En vista de estos datos, se cree que las ventajas del tratamiento con dexametasona, cuando se administra antes de la primera dosis parenteral de antibiótico, superan las posibles desventajas, por lo que sigue jugando un papel en el tratamiento de la meningitis bacteriana en lactantes y niños (38, 112, 113).

### 1.8.2. Tratamiento de las meningitis virales

La mayor parte de las meningitis virales son autolimitadas y requieren exclusivamente tratamiento de soporte.

En el caso de las meningitis por *enterovirus* la fiebre y la cefalea pueden tratarse con antipiréticos y analgésicos, aunque en ocasiones, fundamentalmente en niños mayores y adultos hay que recurrir a analgésicos más potentes que los usados habitualmente. Los lactantes y niños más pequeños pueden deshidratarse como consecuencia de los vómitos, la anorexia o la fiebre requiriendo fluidoterapia intravenosa. Hay que controlar el balance de líquidos debido a la secreción de hormona antidiurética asociada a la meningitis.

Las opciones terapéuticas para infecciones más graves son limitadas. Las inmunoglobulinas intravenosas han sido utilizadas en la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad neonatal grave, en la miopericarditis aguda y en pacientes inmunodeprimidos con meningoencefalitis. Los neonatos pueden desarrollar un síndrome sepsis-like severo por infección por enterovirus vía transplacentaria o de adquisición periparto. Se han descrito curaciones tras la administración de inmunoglobulinas de una variedad de serotipos de *enterovirus* obtenidos del suero materno o de preparados comerciales. Otros autores hablan de evolución tórpida con resultado de muerte incluso a pesar de dicha terapia. Previo a esta terapia intravenosa, se

administraban inmunoglobulinas por vía intratecal o intramuscular en pacientes inmunocomprometidos con resultados similares a los obtenidos por vía intravenosa(23).

El pleconaril es un fármaco antiviral inhibidor de la cápside que administrado por vía oral tiene un perfil farmacocinético favorable ya que es capaz de alcanzar altas concentraciones en el tejido cerebral. Ha sido probado clínicamente contra un espectro de infecciones por *enterovirus* y *rinovirus*, incluyendo infecciones graves por *enterovirus*. Sin embargo, pleconaril no está actualmente disponible para la administración sistémica. En un ensayo de 61 recién nacidos con enfermedad grave por *enterovirus* se observó que aquellos que habían recibido este fármaco tenían un aclaramiento viral más rápido con una mortalidad menor que los que habían recibido placebo. Los resultados de otros ensayos con pleconaril en niños mayores y adultos parece que apuntan a que puede acortar la duración de la meningitis por *enterovirus* (8, 32, 114).

En las meningoencefalitis producidas por virus *herpes simplex* o *varicela zoster* el tratamiento de elección es el Aciclovir. Es la terapia antiviral más importante disponible para el tratamiento de estas meningoencefalitis reduciendo la mortalidad de encefalitis por HSV al 20%. Debe utilizarse empíricamente en cualquier paciente con signos clínicos de encefalitis o con otras características de la infección por HSV, como herpes labial o lesiones genitales, mientras espera resultados de la PCR en el LCR o hasta que se identifique otro patógeno potencialmente responsable del cuadro clínico (20).



## **2. JUSTIFICACIÓN**



La meningitis aguda es una inflamación de las membranas que envuelven al cerebro y la médula espinal. La etiología de la enfermedad es diversa e incluye infecciones víricas, bacterianas, fúngicas, micobacterianas y diversas causas no infecciosas. Aunque la meningitis viral es mucho más frecuente, la etiología bacteriana se asocia a elevadas tasas de morbimortalidad. Es por ello muy importante establecer una orientación diagnóstica inicial dadas las diferencias existentes entre la meningitis viral y la meningitis bacteriana. La administración precoz de antibiótico mejora el pronóstico de los pacientes con meningitis bacteriana y la identificación de los niños con meningitis viral puede evitar hospitalizaciones y tratamientos antibióticos innecesarios.

En el modelo sanitario tradicional en el que la asistencia está enfocada en la enfermedad y no en el enfermo, los pacientes con fiebre y alteraciones en la citoquímica del LCR eran ingresados en el hospital con tratamiento antibiótico de amplio espectro pendiente de los resultados microbiológicos de LCR y sangre, a pesar de que, en una gran parte de los niños con meningitis, la conjunción de la anamnesis, la exploración física detallada y las pruebas complementarias facilitan un correcto diagnóstico inicial y en consecuencia, que los pacientes con meningitis viral puedan ser manejados de forma ambulatoria (8, 9, 20, 32, 110, 111). De todas formas, aunque sea una práctica relativamente habitual entre los pediatras de Urgencias, y a pesar de los resultados obtenidos con el BMS, no existen series publicadas que validen el manejo ambulatorio de pacientes con criterios de bajo riesgo de meningitis bacteriana. Los beneficios de esta estrategia de tratamiento ambulatorio son indudables no sólo en lo referente a lo económico sino también en cuanto a la atención centrada en el paciente y su familia, los riesgos de la hospitalización, riesgos derivados de la antibioterapia etc.

El coste económico de las meningitis es muy importante y con una amplia diferencia según el manejo sea ambulatorio o con hospitalización (115).

Cuando hablamos de costes en las meningitis virales nos referimos no sólo al coste directo derivado de la atención médica, del ingreso hospitalario, de los fármacos administrados, de los procedimientos realizados tales como punción lumbar o tomografías computarizadas, reconsultas, rehospitalizaciones o atención médica de seguimiento, sino también a los costes indirectos derivados de días perdidos de escolarización por parte del niño o laborales por parte de las familias.

Hoy en día en el que la atención en urgencias camina hacia la asistencia centrada en el paciente y su familia, donde toda atención es planificada por el personal sanitario en torno a la familia y el niño, no cabe duda que involucrar a la familia en las decisiones médicas conlleva una reducción en la ansiedad familiar reduciendo no sólo los tiempos de estancia hospitalaria sino también las rehospitalizaciones y el uso de los servicios de urgencias. Los profesionales sanitarios tenemos que convencernos de que esta forma de actuar incrementará la calidad de la atención prestada, la seguridad y la satisfacción de los padres (116-118).

Como hemos apuntado en varias ocasiones, es habitual que ante un paciente con meningitis viral se comience con tratamiento antibiótico. Esta decisión puede contribuir al desarrollo de bacterias resistentes como por ejemplo la colonización nasofaríngea por neumococos resistentes así como al riesgo de contraer una enfermedad invasiva por microorganismos resistentes con la dificultad consiguiente de su tratamiento. Es por ello que tenemos que hacer un uso juicioso de antibióticos, haciendo esto referencia a la prescripción sólo cuando están indicados, a que el elegido tenga el espectro más corto necesario para ser efectivo y a que la dosis y duración sean adecuadas para no promover el desarrollo de resistencias.

Por todo ello es primordial involucrar a las familias de la decisión no sólo de la restricción de antibioterapia en las meningitis virales, sino también de su manejo ambulatorio ya que todo ello puede implicar importantes beneficios no sólo personales sino también colectivos de evitación de resistencias.

Sin embargo, no es infrecuente encontrarnos con dificultades a la hora de realizar un correcto diagnóstico diferencial inicial en las meningitis, en ocasiones debido a la edad del paciente, al germen implicado, al tiempo de evolución etc, dificultando todo ello que se haga un manejo menos agresivo en los niños con sospecha de meningitis viral. Por todo ello es necesario establecer una serie de medidas de seguridad previo al manejo ambulatorio de los pacientes con muy bajo riesgo de meningitis bacteriana. Éstas podrían hacer referencia a:

- Punto de corte edad: la mayor prevalencia de infecciones bacterianas invasivas entre los menores de 2 años (51, 52, 81) junto a una clínica más inespecífica y sutil y las mayores dificultades para realizar una correcta observación domiciliaria en este grupo de edad hace que seamos más cautos en este grupo de pacientes.
- BMS 0 y PCT  $\leq 0.5$  ng/mL. EL BMS se describe como un score capaz de identificar pacientes con bajo riesgo de meningitis bacteriana con una sensibilidad cercana al 100% (19) pero, sin embargo, según se describió en un metaanálisis de validación del BMS, un pequeño número de pacientes con meningitis meningocócica no eran correctamente identificados (109). Creemos que añadir la PCT al BMS podría incrementar la especificidad de esta herramienta diagnóstica para estos pacientes ya que, la PCT se ha mostrado como una excelente herramienta para diferenciar entre meningitis viral y meningitis bacteriana (96, 102). Por ello, añadir la PCT al BMS aportaría mayor seguridad al manejo ambulatorio de pacientes seleccionados.

- Observación hospitalaria. En ocasiones el patrón de presentación tanto de las meningitis bacterianas como de las virales puede ser rápidamente progresivo, con un deterioro clínico importante en las primeras horas de su presentación. Por ello, la observación hospitalaria durante unas horas, que garantice la estabilidad del paciente y la ausencia de deterioro clínico, puede incrementar aún más la seguridad de un posterior manejo ambulatorio.

## **3. HIPÓTESIS DE TRABAJO**



Nuestra hipótesis consiste en que niños seleccionados de 2 a 14 años diagnosticados de meningitis aguda con criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana (combinación de un buen estado general, BMS= 0, PCT < 0.5 ng/mL y observación sin incidencias durante unas horas en Urgencias) pueden ser manejados ambulatoriamente sin recibir tratamiento antibiótico.



## **4. OBJETIVO PRINCIPAL**



El objetivo principal del estudio es analizar la evolución de pacientes de 2 a 14 años diagnosticados de meningitis con criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana en los servicios de urgencia pediátricos y que fueron manejados ambulatoriamente sin antibióticos.



## **5. OBJETIVOS SECUNDARIOS**



Los objetivos secundarios son

- Analizar el impacto de esta estrategia en el manejo de los niños con meningitis aguda.
- Analizar el valor de la sustitución del número absoluto de neutrófilos por la PCT en el rendimiento del BMS (BMS modificado por la PCT, BMS-PCT).
- Describir la prevalencia de los diferentes tipos de meningitis aguda en la infancia.



## **6. MÉTODO**



### **6.1. Diseño global del estudio**

Estudio observacional, prospectivo.

**Lugar de realización:** multicéntrico, 9 SUP en España. Los centros reclutados debían cumplir los siguientes requisitos:

- Existencia de un responsable (investigador local), miembro de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP), encargado de reclutar los casos y enviar los datos al coordinador del estudio.
- El centro debía poder, al menos, realizar cultivos de líquido cefalorraquídeo y hemocultivos y hemograma completo y procalcitonina en sangre periférica.

**Tiempo de estudio:** un periodo de 3 años (Octubre 2012 - Septiembre 2015).

### **6.2. Sujetos del estudio**

Niños de 2 y 14 años de edad con pleocitosis en el LCR y criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana.

### **6.3. Definiciones**

- Meningitis bacteriana: Paciente con clínica compatible y detección de un patógeno bacteriano en LCR (tinción de Gram en LCR positiva y/o cultivo bacteriano de LCR positivo y/o detección del genoma de la bacteria en LCR); paciente con clínica compatible y pleocitosis en LCR y aislamiento del microorganismo o detección del genoma de la bacteria en hemocultivo.
- Meningitis aséptica: Se incluyeron

- pacientes diagnosticados de meningitis vírica: paciente con clínica compatible, cultivos bacterianos negativos y aislamiento o detección del genoma del virus en LCR.
- pacientes diagnosticados de meningitis inespecífica: paciente con clínica compatible y pleocitosis en LCR y cultivos de LCR y sangre negativos sin detección de genoma de ningún microorganismo ni en sangre ni en LCR.
- Cultivo de sangre o LCR positivo: cultivo de sangre o LCR con crecimiento de patógenos verdaderos como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *enterococos*, *estreptococos* del grupo A y B, *Listeria* o especies de *Salmonella*. El crecimiento de *estafilococos* coagulasa negativos, *Propionibacterium*, *S. viridans* y corinebacterias en niños inmunocompetentes previamente sanos (sin antecedentes de enfermedad cardíaca, derivación ventrículo-peritoneal, catéteres, prótesis u otros) se clasifican como contaminantes.
- Pleocitosis: presencia de más de 10 leucocitos por mm<sup>3</sup> LCR (19).
- En punción lumbar hemorrágica usamos el factor corrector: Leucocitos reales en LCR= leucocitos en LCR- (hematíes en LCR x leucocitos en sangre/hematíes en sangre).
- Niños previamente no sanos: inmunodeficiencia, derivación ventrículo-peritoneal, intervención neuroquirúrgica en el año previo, fístulas de LCR e implantes cocleares.
- Buen estado general: hallazgos normales según la valoración del triángulo de evaluación pediátrica (TEP) (apariencia, respiración y circulación) evaluados por el médico responsable del paciente en la primera hora de su llegada a Urgencias. El TEP es una herramienta rápida y sencilla recomendada por la Academia Americana de

Pediatría para profesionales sanitarios para evaluar el estado fisiológico global del niño. Se basa en indicios visuales y auditivos, sin contacto físico. Facilita una evaluación funcional inmediata en 30- 60 segundos y permite tomar medidas rápidas de soporte vital. El TEP incluye 3 apartados: apariencia, trabajo respiratorio y circulación. Los pacientes con los tres apartados normales son clasificados como buen estado general (119).

- Niños críticamente enfermos: alteración mental severa, evidencia de herniación cerebral o necesidad de apoyo respiratorio o hemodinámico.

#### **6.4. Criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana**

El paciente debía cumplir todos los siguientes:

- Previamente sano
- Edad mayor de 2 años
- Buen estado general
- Ausencia de afectación neurológica (nivel de conciencia normal, no focalidad neurológica)
- Ausencia de lesiones purpúricas
- BMS= 0
- PCT < 0,5 ng/ml
- No presentar incidencias en la Unidad de Observación de Urgencias (siempre menos de 24 horas).

#### **6.5. Criterios de inclusión para el manejo ambulatorio**

El paciente debía cumplir todos los siguientes:

- Criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana.
- Pleocitosis en el examen del LCR.

- Realizadas las siguientes determinaciones: hemograma, proteína C reactiva, PCT, hemocultivo, examen de líquido cefalorraquídeo (LCR), cultivo bacteriano de LCR, cultivo de enterovirus en LCR y/o PCR para enterovirus en LCR.
- Posibilidad de seguimiento por un pediatra en las siguientes 24 horas.
- Fácil accesibilidad al hospital en un tiempo máximo de 1 hora.
- Firma del consentimiento informado por parte de los padres/tutores legales y asentimiento por parte del niño cuando así proceda

### **6.6. Criterios de exclusión**

- Niños en los que el BMS no es aplicable:(18)
  - Niños críticamente enfermos (alteración mental severa, evidencia de herniación cerebral o necesidad de apoyo respiratorio o hemodinámico).
  - Presencia de lesiones purpúricas.
  - Previamente no sanos: inmunodeficiencia, derivación ventrículo-peritoneal, intervención neuroquirúrgica en el año previo, fístulas de LCR e implantes cocleares.
  - Tratados con antibiótico en las 72 horas previas a la realización de la punción lumbar.
- Menores de 2 años, por la mayor dificultad en diferenciar clínicamente ambos tipos de meningitis en este grupo de edad.
- Pacientes cuyos padres/tutores se niegan a la inclusión del paciente en el estudio.

- Niño que no asiente para su inclusión en el estudio.

### **6.7. Proceso de inclusión de pacientes**

A todos los pacientes de 2 a 14 años que acudieron al SUP con sospecha de meningitis tras la realización de una punción lumbar y obtener su resultado, así como a sus padres/tutores, se les entregaba el documento de consentimiento informado (anexo 1 “HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PADRES”), para ser incluidos en el estudio.

Si se negaban a participar, el paciente no era reclutado. De todos modos, mensualmente se conocía el número de pacientes no reclutados para obtener la muestra global del estudio.

Para ser incluido en el estudio, el paciente deberá tener realizadas todas las siguientes determinaciones: hemograma, proteína C reactiva, procalcitonina, hemocultivo, examen de LCR, cultivo bacteriano de LCR, cultivo de *enterovirus* en LCR y/o PCR para *enterovirus* en LCR.

Si el paciente cumplía los criterios establecidos en este protocolo para el manejo ambulatorio era candidato a ser dado de alta a su domicilio.

### **6.8. Seguimiento y evaluación de la seguridad**

Se recogieron los datos de las variables reflejadas en la tabla incluida en el Anexo 2 para su posterior análisis epidemiológico.

**Resultado de la variable principal:** Niños con criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana manejados de forma ambulatoria sin antibióticos que son diagnosticados finalmente de meningitis bacteriana o que reconsultan en el SUP por un deterioro clínico.

- **Acontecimiento adverso grave (Falso negativo de la estrategia):**

- paciente con criterios de bajo riesgo para meningitis bacteriana manejado ambulatoriamente y en el que se aislaba una bacteria en LCR.
- paciente con criterios de bajo riesgo para meningitis bacteriana manejado ambulatoriamente y que tenía una evolución tórpida (fallecimiento o secuelas) independientemente de que se aislase una bacteria en LCR.
- **Acontecimiento adverso:**
  - paciente con criterios de bajo riesgo para meningitis bacteriana y que se ingresaba en planta.
  - Paciente sin criterios de bajo riesgo para meningitis bacteriana y que resultaba una meningitis viral (falso positivo de la estrategia).

Dado que se trató de un estudio de seguimiento con la seguridad en la capacidad discriminativa del algoritmo (ausencia de falsos negativos) como objetivo fundamental, se realizó una revisión mensual de los casos aportados, de tal forma que, si hubiese ocurrido un fallo definido como grave, se realizaría una notificación urgente al coordinador del estudio quien evaluaría la viabilidad de la continuidad del estudio.

### **6.9. Análisis estadístico**

Los datos se recogieron en un programa de gestión de datos que permitía proteger su confidencialidad (por medio de contraseña e inclusión de clave de identificación de pacientes) y establecer filtros y controles de inconsistencias lógicas y errores de introducción de datos. No se realizó ningún procedimiento estadístico hasta que se consideró la base de datos libre tanto como de errores o se llegó al mayor grado de corrección de errores y cumplimentación de valores faltantes posibles.

Los datos se expresaron como medias, intervalos de confianza (IC) y desviaciones estándar para las variables cuantitativas y como números y porcentajes para las variables categóricas. Las variables continuas se compararon con la prueba t de Student y las variables categóricas con la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher. El nivel de significación se fijó en  $p < 0,05$ .

Se cuantificó la tasa de acontecimientos adversos.

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo con sus intervalos de confianza al 95% tomando en consideración lo siguiente:

- Patrón oro de positividad: los criterios definidos como meningitis bacteriana:
  - Paciente con clínica compatible y detección de un patógeno bacteriano en LCR (tinción de Gram en LCR positiva y/o cultivo bacteriano de LCR positivo y/o detección del genoma de la bacteria en LCR);
  - Paciente con clínica compatible y pleocitosis en LCR y aislamiento del microorganismo o detección del genoma de la bacteria en hemocultivo.
- Patrón oro de negatividad: los criterios definidos como:
  - Pacientes diagnosticados de meningitis vírica: paciente con clínica compatible, cultivos bacterianos negativos y aislamiento o detección del genoma del virus en LCR.
  - Pacientes diagnosticados de meningitis inespecífica: paciente con clínica compatible y pleocitosis en LCR y cultivos de LCR y

sangre negativos sin detección de genoma de ningún microorganismo ni en sangre ni en LCR.

El análisis estadístico se realizó utilizando los IBM SPSS Statistics para Windows (versión 22, Armonk, Nueva York).

### **6.10. Recogida de datos y flujo de información**

La información del paciente fue obtenida por el médico responsable e introducida en una base de datos informatizada con el software de base de datos de Google Drive y enviada al investigador principal.

Existían dos bases de datos que se rellenaban vía on-line a través de la aplicación **Google Docs** utilizando los formularios diseñados para ello.

- Un protocolo por paciente, que incluía variables epidemiológicas, resultados de tests practicados, diagnóstico de salida y definitivo y evolución posterior. Se recogieron características demográficas (edad, sexo y mes de la visita), antecedentes personales, tratamiento previo con antibióticos, temperatura máxima y duración de la fiebre en el momento de la visita a urgencias, presencia o no de convulsión en el episodio, hallazgos en la exploración física (presencia de exantemas, signos meníngeos, focalidad neurológica), resultados de las pruebas de laboratorio, diagnóstico final, duración de la estancia hospitalaria, duración del tratamiento con antibióticos parenterales así como la aparición de complicaciones o secuelas. Además, se monitorizó la evolución de los pacientes: aquellos manejados ambulatoriamente a través de una entrevista telefónica realizada por un médico tras haber recibido una formación previa, un mes después de la visita a urgencias; en los pacientes ingresados a través de la historia del paciente.
- Un formulario a rellenar mensualmente con los datos siguientes:
  - El número total de pacientes atendidos durante el período de estudio.
  - El número total de pacientes de entre 2 y 14 años atendidos durante el período de estudio.

- Número de niños con meningitis atendidos durante el período de estudio.
- El número de niños excluidos y el motivo. Con el fin de obtener datos de buena calidad, por lo menos 80% de los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión debían ser reclutados.

El investigador principal fue el responsable de descargar periódicamente copias de seguridad de ambas bases de datos y de su revisión para detectar posibles errores en la introducción de datos.

### **6.11. Consideraciones éticas**

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Euskadi (Anexo 3). Del mismo modo, el investigador principal de cada centro podía proporcionar una copia del protocolo de estudio a su Comité Ético si lo consideraba necesario. A pesar de que todos los datos se extrajeron de un registro en el que las identidades de los pacientes eran anónimas y el cuál no supuso ninguna intervención adicional, se recogió consentimiento informado a los padres/tutores legales de estos pacientes.

Para mantener la confidencialidad de los pacientes incluidos, en la base de datos principal no se registró ningún dato personal (nombre, apellidos, número de episodio de urgencias) que permitiera identificar a cualquiera de los pacientes. Cada paciente recibió un código alfanumérico de identificación que no incluyó ningún dato que facilitara su identificación personal

El investigador principal era el responsable del control de la base de datos y aseguró el cumplimiento de los principios de confidencialidad y seguridad. Así mismo debía realizarse una monitorización de los datos a incluir en el registro para comprobar la veracidad de los mismos.

### Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de intereses en el desarrollo de este estudio.

El estudio fue avalado por la Red de Investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (RiSEUP-SPERG).



## **7. RESULTADOS**



### **7.1. Descripción de la población general (N=233)**

Durante el periodo estudiado, se registraron un total de 461.220 episodios correspondientes a niños menores de 14 años en los SUP incluidos, de los que 233 fueron diagnosticados de meningitis (0.05%, IC 95% 0.04-0.06). De ellos, 208 (89.3%, IC 95% 85.3-93.2) fueron meningitis asépticas y 25 bacterianas (10.7%. IC 95% 6.8-14.7). Las características de los pacientes pueden verse en la tabla 2.

**Tabla 2. Características de los pacientes con meningitis**

	<b>Meningitis aséptica</b> 208, 89.3% (85.3-93.2)	<b>Meningitis bacteriana</b> 25, 10,7% (6.7-14.6)	<b>p</b>
Niños previamente no sanos	0	3*, 12% (0-24.7)	0.001
Niños menores de 2 años	29, 13,9% (9.2-18.6)	15, 60% (40.8- 79.2)	< 0.0001
Sexo (hombre %)	141, 67.8% (61.4-74.1)	16, 64% (45.1- 82.8)	n.s.
Buen estado general	181, 87.0% (82.4-91.5%)	9, 36.0% (17.1- 54.8%)	<0.0001
Niños críticamente enfermos	0	6, 24% (7.2- 40.7)	<0.0001
Lesiones purpúricas	1, 0,5% (0 - 1,4)	2, 8% (0 - 18.6)	0.03
Antibiótico en las 72 horas previas	15, 7.2% (3.6- 10.7)	1,4% (0- 11.6)	n.s
Procalcitonina (ng/mL) **	<0.5	169/198,85.3% (80.3- 90.2)	<0.0001
	0.5-2	26/198, 13.1% (8.4- 17.8)	
	>2	3/198, 1.5% (0- 3.1)	
Etiología	<i>Enterovirus</i>	159, 76.4% (70.6- 82.1)	
	<i>S.pneumoniae</i>		9, 36% (17.1- 54.8)
	<i>N.meningitidis</i>		8, 32% (13.7- 50.2)
	Otras bacterias		8***, 32% (13.7- 50.2)

Los datos se expresan como n, porcentaje e intervalo de confianza para el 95%

\*Patología previa: 1 fístula de LCR

1 intervención neuroquirúrgica reciente

1 válvula de derivación ventrículo-peritoneal

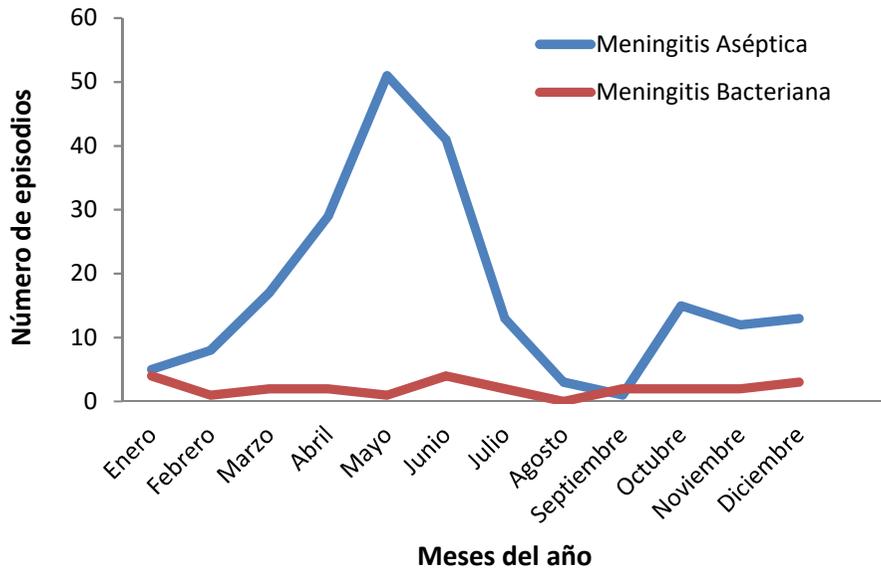
\*\* En pacientes con PCT realizada

\*\*\*Bacterias: 2 *Escherichia coli*, 2 *Haemophilus influenzae*, 1 *Streptococcus agalactiae*, 1 *Enterococcus faecalis*, 1 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Propionibacterium acnes*.

Abreviaturas: *S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae*; *N. Meningitidis*: *Neisseria meningitidis*;

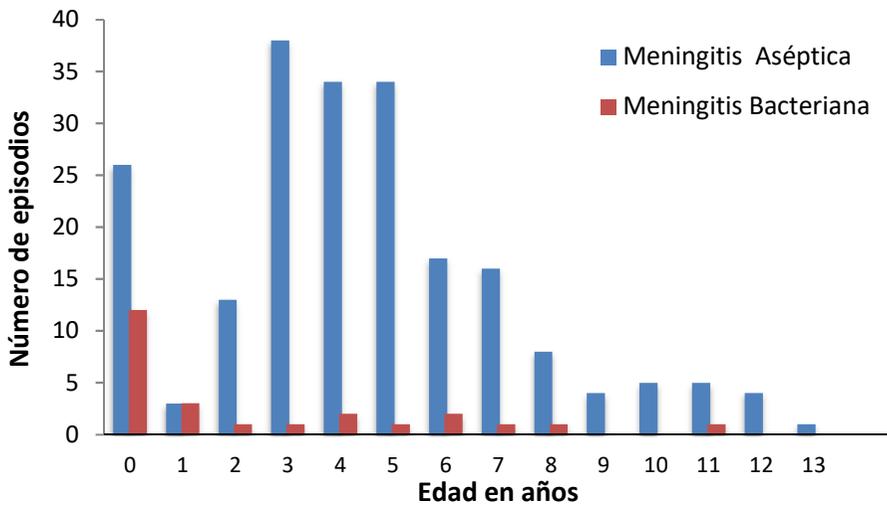
La distribución de las meningitis asépticas y las meningitis bacterianas a lo largo del año durante el periodo estudiado se refleja en la Figura 2.

**Figura 2: Distribución de las meningitis a lo largo del año.**



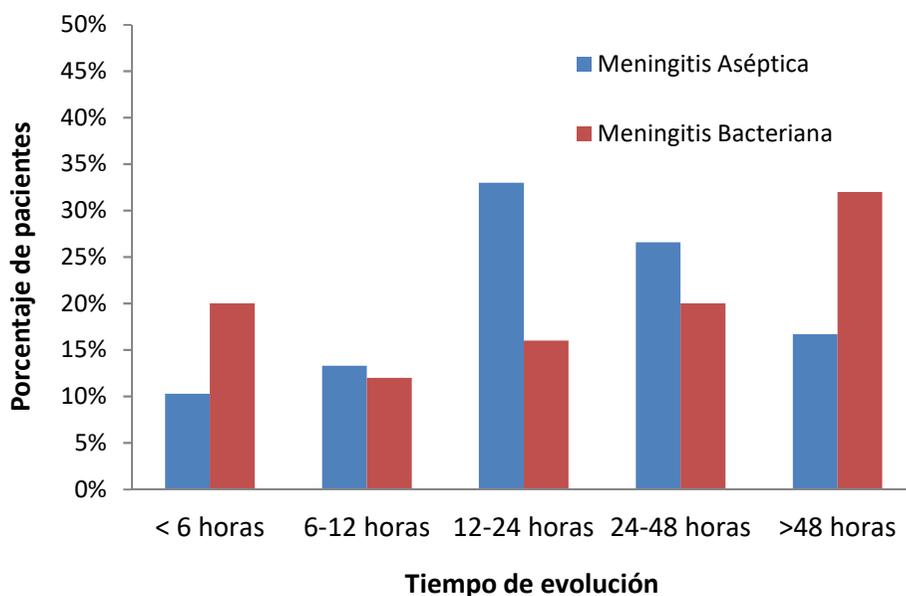
La figura 3 refleja la distribución de meningitis aséptica y meningitis bacteriana por edad del paciente al diagnóstico. La mediana de edad de las meningitis asépticas fue de 4 años y la de las meningitis bacterianas de 1 año siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

**Figura 3: Distribución de las meningitis asépticas y bacterianas por edad.**



De manera global, los niños con meningitis aséptica consultan más rápido que los niños con meningitis bacteriana (figura 4).

**Figura 4. Tiempo de evolución de sintomatología de niños que consultaron en los servicios de urgencias participantes en relación con el tipo de meningitis**



Esto se debe a la distribución de ambos tipos de meningitis en relación con la edad de los niños. De esta manera, el 55% de los niños con meningitis aséptica consultaron en los SUP con una clínica inferior a las 24 horas de evolución y un 16% con una clínica más evolucionada, superior a las 48 horas; siendo esto similar a los niños con meningitis bacteriana (un 48% de los pacientes consultaron en las primeras 24 horas del inicio de la clínica y un 32% con una clínica superior a las 48 horas). Los niños más jóvenes con meningitis aséptica consultaron más tarde (un 43% de los niños menores de 2 años consultaron con una clínica de más de 24 horas de evolución frente al 28% de los mayores de esa edad).

La temperatura máxima registrada en los pacientes con meningitis aséptica fue de  $38.2 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$  y la de los pacientes con meningitis bacteriana  $39 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$ . La sintomatología más frecuente por la que consultaban los pacientes en los SUP fue:

• Vómitos	175 (75.1%)
• Cefalea	171 (73.3%)
• Fiebre	157 (67.3%)
• Rigidez nuca	85 (36.4%)
• Irritabilidad	27 (11.5%)
• Dolor abdominal	11 (4.7%)
• Alteración del sensorio	7 (3%)
• Convulsión	5 (2.1%)
• Decaimiento	4 (1.7%)

#### Identificación de microorganismos:

- Meningitis bacteriana

Los gérmenes identificados en los 25 niños con meningitis bacteriana fueron: *Streptococcus pneumoniae* (9), *Neisseria meningitidis* (8), *Escherichia coli* (2), *Haemophilus influenza* (2), *Streptococcus agalactiae* (1), *Enterococcus faecalis* (1), *Klebsiella pneumoniae* (1) y *Propionibacterium acnés* (1). En la tabla 3 se muestra la distribución de las bacterias aisladas por edad del paciente.

**Tabla 3: Aislamiento de bacterias según la edad de los niños.**

Bacteria	Edad			
	< 3 meses	3 meses-3 años	3- 10 años	≥ 10 años
<i>S. pneumoniae</i>	1, 20%	5, 45.4%	3, 37.5%	0
<i>N. meningitidis</i>	0	3, 27.2%	4, 50%	1,100%
<b>S. grupo B</b>	1, 20%	0	0	0
<b>BGN</b>	3, 60%	0	0	0
<i>H. influenzae</i>	0	1, 9%	1,12.5%	0
<b>Otras bacterias*</b>	0	2, 18.1%	0	0

\* *Enterococcus faecalis* (1), *Propionibacterium acnés* (1)

Abreviaturas: *S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae*; *N. Meningitidis*: *Neisseria meningitidis*; *S. grupo B*: *Streptococcus grupo B*; *BGN*: Bacilo gram negativo; *H. influenzae*: *Haemophilus influenzae*.

La tinción de Gram del LCR fue positiva en 9 de estos pacientes (36%): 7 *Streptococcus pneumoniae* y 2 *Neisseria meningitidis*.

El hemocultivo identificó a 16 pacientes con meningitis bacteriana (64%): *Streptococcus pneumoniae* (7), *Neisseria meningitidis* (5), *Escherichia coli* (1), *Haemophilus influenzae* (1), *Streptococcus agalactiae* (1) y *Enterococcus faecalis* (1).

El cultivo de LCR identificó a 16 pacientes con meningitis bacteriana (64%): *Streptococcus pneumoniae* (5), *Neisseria meningitidis* (5), *Escherichia coli* (2), *Haemophilus influenzae* (2), *Klebsiella pneumoniae* (1) y *Propionibacterium acnés* (1).

La PCR para bacterias se realizó en 6 pacientes (100%) identificando a *Streptococcus pneumoniae* (2), *Neisseria meningitidis* (3) y *Haemophilus influenzae* (1).

- Meningitis aséptica

Entre la población con meningitis aséptica se identificó el *enterovirus* en 159 niños (76,4%). Las técnicas de identificación del *enterovirus* se describen en la Tabla 4.

**Tabla 4: Técnica de identificación de *enterovirus* de las meningitis asépticas**

Técnica identificación	N
Sólo PCR	128
PCR+ cultivo viral	23
Sólo cultivo viral	8
No realizado	5
Negativo (cultivo y/o PCR)	44

Abreviatura: PCR: reacción en cadena de la polimerasa

En cuanto al tratamiento de las meningitis bacterianas, todos los pacientes ingresaron con tratamiento antibiótico, 12 (48%) en la Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y 13 (52%) en la planta de hospitalización. Seis

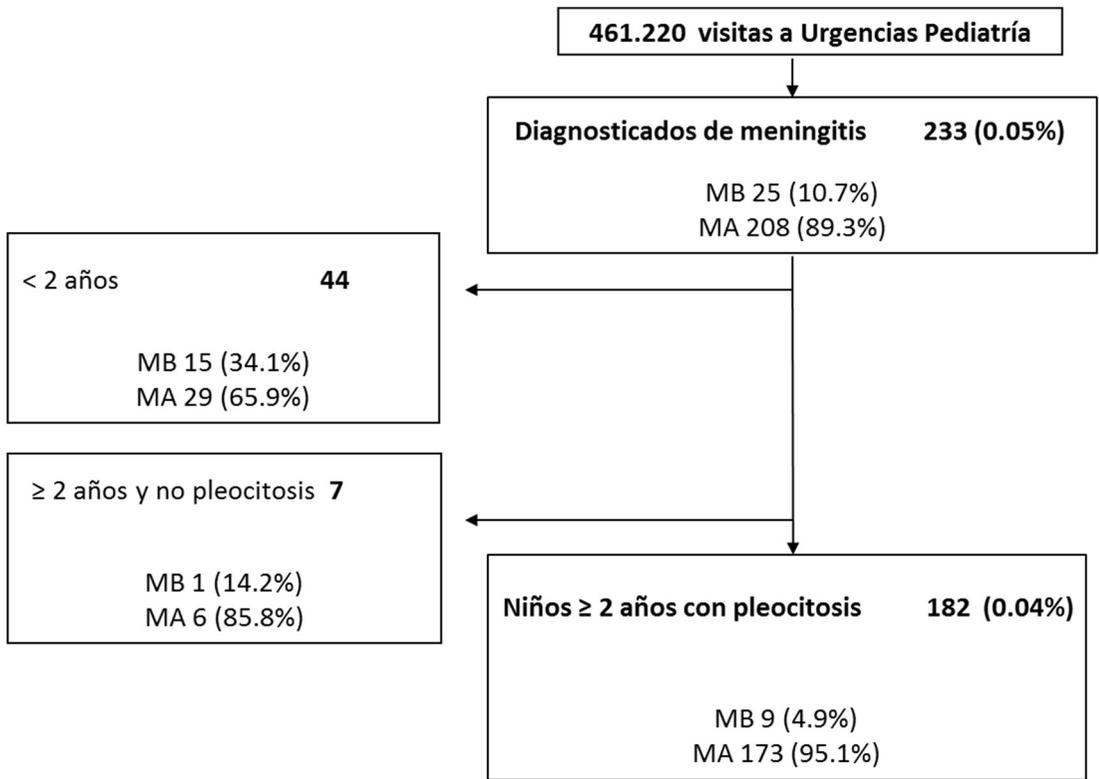
(24%) de ellos cursaron con sepsis. Ningún paciente falleció. Como secuelas a largo plazo sufrieron: 1 daño renal con proteinuria significativa secundario a fracaso renal agudo, 1 fístula de LCR, 1 sordera neurosensorial y 1 encefalopatía con hidrocefalia tetraventricular con ceguera cortical y sordera neurosensorial.

De los 208 niños con meningitis aséptica, 111 (53.4%) recibieron el alta tras un periodo de observación en urgencias inferior a 24 horas, 94 (45.2%) ingresaron en planta de hospitalización y 3 (1.4%) ingresaron en UCIP (1 por crisis convulsivas y 2 por alteración del nivel de conciencia). De los pacientes hospitalizados tanto en la planta de hospitalización como en la UCIP recibieron tratamiento antibiótico 52 (53.6%). Ningún paciente falleció ni presentó secuelas a largo plazo.

## **7.2. Niños de 2-14 años de edad con pleocitosis (N=182)**

De los 233 pacientes diagnosticados de meningitis, 44 niños tenían menos de dos años de edad siendo diagnosticados 15 (34.1%) de meningitis bacteriana. Siete pacientes con una edad superior a 2 años no presentaron pleocitosis en el LCR, siendo uno de ellos diagnosticado de meningitis bacteriana. Se trataba de una niña de 7 años críticamente enferma y con púrpura que fue diagnosticada de sepsis y meningitis por *Neisseria meningitidis B* con detección de este microorganismo tanto en el hemocultivo como en el cultivo de LCR. Finalmente, 182 niños mayores de 2 años presentaron pleocitosis en el LCR): 173 con meningitis aséptica (95.1%, 95% CI 91.6-98.2) y 9 con meningitis bacteriana (4.9%, 95% CI 1.76- 8.04). (figura 5)

Figura 5: Diagrama de flujo de la población a estudio.



Abreviaturas: MA: meningitis aséptica; MB: meningitis bacteriana

Las características de los pacientes mayores de 2 años con pleocitosis pueden verse en la Tabla 5.

**Tabla 5. Características de los 182 niños mayores de 2 años con pleocitosis (N, intervalo de confianza al 95%).**

	<b>Meningitis aséptica</b> N (%) [IC 95%]	<b>Meningitis bacteriana</b> N (%) [IC 95%]
Total	173 (95.1%) [90.8-97.3]	9 (4.9%) [2.6-9.1]
Previamente no sanos	0 [0-2.1]	2 (22.2%) [6.3-54.7]
Sexo (varones %)	121 (69.9%) [62.7-76.2]	6 (66.6%) [35.4-87.9]
No buen estado general	21 (12.1%) [8.0-17.8]	6 (66.6%) * [35.4-87.9]
Antibiótico en las 72 horas previas	14 (8.1%) [4.8-13.1]	1, (11.1%) [1.9-43.5]
Procalcitonina (ng/mL) **		
< 0.5	144/165, (87.2%) [81.3-91.5]	1/7 (14.3%) [2.5-51.3]
0.5-2	19/165, (11.5%) [7.5-17.3]	0 [0-35.4]
> 2	2/165 (1.2%) [0-4.3]	6/7, 66.7% [48.6-97.4]
Etiología		
<i>Enterovirus</i>	134, (77.4%) [70.7-83.3]	
<i>S. pneumoniae</i>		4, (44.4%) [18.8-73.3]
<i>N. meningitidis</i>		4, 44.4% [18.8-73.3]
<i>H. influenzae</i>		1 (11.1%) [1.9-43.5]

\* Dos de estos pacientes estaban críticamente enfermos (uno de ellos además con púrpura)

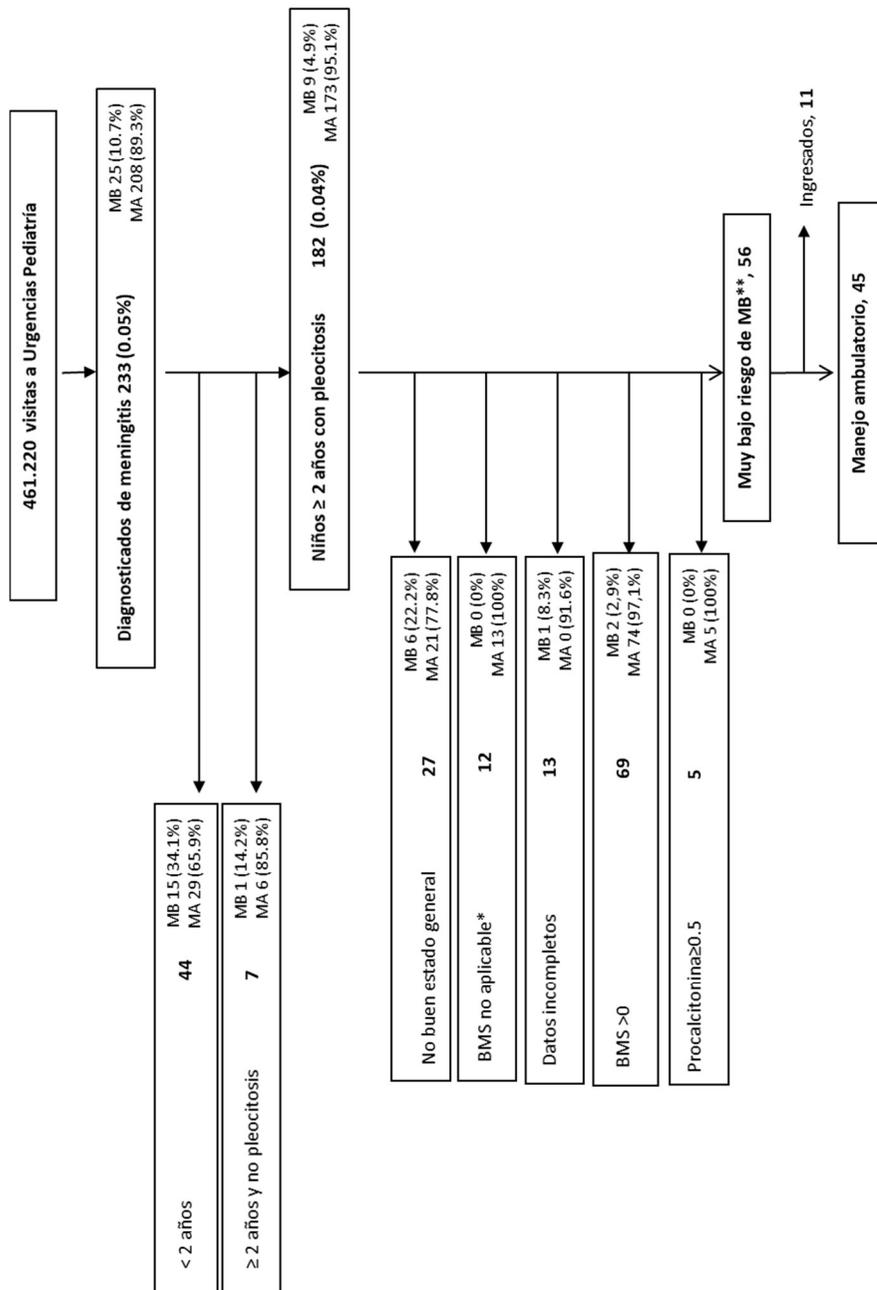
\*\* En pacientes con procalcitonina realizada

Abreviaturas: *S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae*; *N. Meningitidis*: *Neisseria meningitidis*; *H. influenzae*: *Haemophilus influenzae*.

**7.3. Niños de 2-14 años de edad con pleocitosis y criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana (N=56)**

De los 182 niños mayores de 2 años con pleocitosis, 56 (30.7%) pacientes cumplían los criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana (Figura 6):

Figura 6: diagrama de flujo de los pacientes con meningitis



Abreviaturas: MB: meningitis bacteriana; MA: meningitis aséptica; BMS: Bacterial Meningitis Score

\*Niños críticamente enfermos, aquellos con purpura, previamente no sanos o tratados con antibiótico en las 72 horas previas a la punción lumbar.

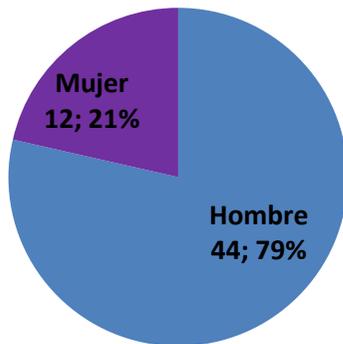
\*\*El paciente tenía que cumplir los siguientes criterios para ser considerado de muy bajo riesgo para meningitis bacteriana: buen estado general, no signos de compromiso neurológico, BMS = 0, PCT < 0.5 ng/mL y no deterioro clínico durante su estancia en la Unidad de Observación de Urgencias (siempre menos de 24 horas).

#### 7.4. Características de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión para el manejo ambulatorio (N= 56).

Cincuenta y seis pacientes mayores de 2 años con pleocitosis cumplían los criterios de inclusión de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana y fueron candidatos para el manejo ambulatorio.

##### Sexo (figura 7)

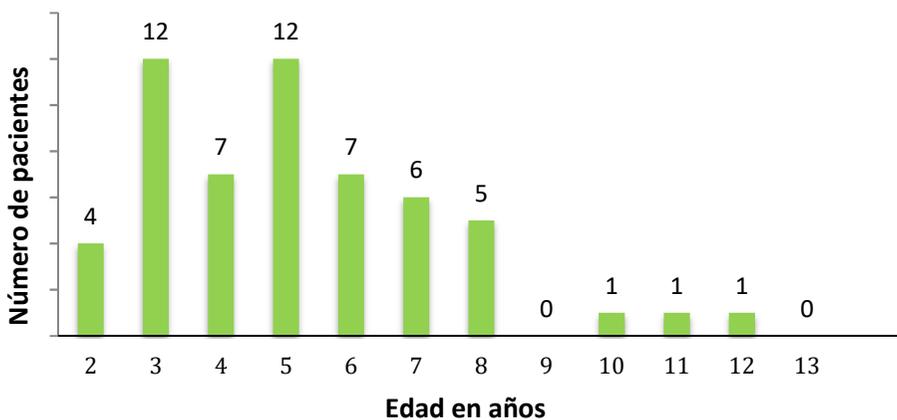
Figura 7: distribución de los pacientes por sexo



##### Edad

La edad media de estos pacientes fue de  $5.22 \pm 2.21$  con una mediana de 5 años. La figura 8 muestra la distribución de los pacientes por edad.

Figura 8: distribución de los pacientes por edad



### Tiempo de evolución de la clínica

El tiempo medio de evolución de la clínica por la que consultaban en urgencias fue de  $27.1 \pm 25.8$  horas con un mínimo de 1 hora y un máximo de 120 horas.

### Clínica

La temperatura máxima registrada en estos pacientes fue de  $38.1 \pm 0.7^{\circ}\text{C}$  con un rango de  $36^{\circ}\text{C}$  a  $40^{\circ}\text{C}$ .

### Microbiología

El aislamiento del *enterovirus* fue positivo en 46 (82.1%) pacientes. La técnica de identificación se puede ver en la tabla 6.

**Tabla 6: Técnica de identificación de los enterovirus**

Técnica identificación	N
Sólo PCR	36
PCR+ cultivo viral	7
Sólo cultivo viral	3

Abreviatura: PCR: reacción en cadena de la polimerasa

### Destino, estancia media y evolución

La estancia media de los pacientes que cumplían criterios de inclusión para el manejo ambulatorio pacientes fue de  $18.6 \pm 14$  horas.

Cuarenta y cinco pacientes se manejaron de forma ambulatoria y 11 pacientes con criterios de riesgo muy bajo de meningitis bacteriana fueron hospitalizados. Los motivos para la hospitalización de estos niños fueron: no disponer de una unidad de corta estancia en urgencias de pediatría (6,

54.5%), persistencia de cefalea o vómitos (4, 36.4%) o por residencia del paciente con difícil accesibilidad en menos de 1 hora al hospital (1, 9.1%). La estancia media de estos pacientes hospitalizados fue de  $40 \pm 14.1$  horas con un mínimo de 24 horas y un máximo de 66 horas. Todos fueron diagnosticados de meningitis viral, no recibieron tratamiento antibiótico y evolucionaron de forma favorable.

### **7.5. Manejo ambulatorio los pacientes con muy bajo riesgo de meningitis bacteriana (N=45).**

De los 56 pacientes con criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana, 45 (80.3%) fueron manejados de forma ambulatoria sin recibir antibioterapia tras un período de observación en el servicio de urgencias ( $13.3 \pm 7.1$  horas).

Los niños con criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana manejados ambulatoriamente fueron similares a los ingresados en planta. En la tabla 7 se muestran las características de la población con criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana manejada ambulatoriamente frente a la población que ingresa.

**Tabla 7: Características de la población con criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana manejada ambulatoriamente versus la hospitalizada.**

	Manejo ambulatorio	Ingreso	p
	45, 80.3%	11, 19.6%	
Sexo (varones %)*	35 (77.7%)	9 (81.8%)	n.s.
Edad **	5.3±2.2	4.5±1.8	n.s.
Tiempo de evolución de la clínica (en horas) **	27.5 ±27.5	25.5±18.6	n.s.
Temperatura máxima (°C) **	38.1± 0.7	38.2±0.8	n.s.
Aislamiento de enterovirus*	37 (82.2%)	9 (81.8%)	n.s.
Aislamiento enterovirus por PCR*	35 (77.8%)	8 (72.7%)	n.s.
Leucocitos por mm <sup>3</sup> en LCR***	87	95	n.s.
Cefalea*	42 (93.3%)	11 (100%)	n.s.
Vómitos*	39 (86.6%)	11 (100%)	n.s.
Fiebre*	28 (62.2%)	9 (81.8%)	n.s.

\* Los datos se expresan como n y porcentaje.

\*\* Los datos se expresan como media ± desviación estándar (DE).

\*\*\* Los datos se expresan como mediana

Abreviatura: PCR: reacción en cadena de la polimerasa; LCR: líquido cefalorraquídeo

Se aisló un enterovirus en el LCR en 37 (82,2%) casos. La técnica de identificación se detalla en la tabla 8.

**Tabla 8: técnica de identificación del enterovirus de la población con criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana manejados de forma ambulatoria**

<b>Técnica identificación</b>	<b>N</b>
Sólo PCR	28
PCR+ cultivo viral	7
Sólo cultivo viral	2

Abreviatura: PCR: reacción en cadena de la polimerasa

**Variable principal:**

Ninguno de los 45 pacientes con muy bajo riesgo de meningitis bacteriana manejados ambulatoriamente reconsultó por una evolución tórpida (fallecimiento o secuelas).

Ninguno de los 45 pacientes con muy bajo riesgo de meningitis bacteriana manejados ambulatoriamente fue diagnosticado de meningitis bacteriana.

## **Seguimiento de los pacientes con muy bajo riesgo de meningitis bacteriana manejados ambulatoriamente**

Nueve pacientes (20%) con criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana y manejados de forma ambulatoria reconsultaron en el SUP. Ninguno lo hizo por referir la familia un deterioro clínico.

Todos reconsultaron por persistencia de los síntomas (vómitos, cefalea).

Ninguno de ellos tenía mal estado general a su llegada a Urgencias.

Finalmente 3 ingresaron en planta para continuar tratamiento sintomático. Durante su hospitalización, no recibieron antibioterapia y su evolución fue favorable.

Se realizó un seguimiento telefónico a todos los pacientes manejados ambulatoriamente a las 4 semanas tras recibir el alta. Todos evolucionaron bien. Ninguno recibió tratamiento antibiótico.

Es decir, durante el estudio no se registró ningún acontecimiento adverso grave. La tasa de acontecimientos adversos fue:

- paciente con criterios de bajo riesgo para meningitis bacteriana y que se ingresaba en planta: 19.6%
- Paciente sin criterios de bajo riesgo para meningitis bacteriana y que resultaba una meningitis viral (falso positivo de la estrategia): 82.3%

### **7.6. Pacientes con BMS =1 por presentar exclusivamente un recuento absoluto de neutrófilos en sangre superior a 10.000 / mm<sup>3</sup> (N= 61)**

Sesenta y un pacientes de 2 a 14 años con pleocitosis tenían un BMS = 1, a expensas exclusivamente de un recuento absoluto de neutrófilos en sangre superior a 10.000 / mm<sup>3</sup>.

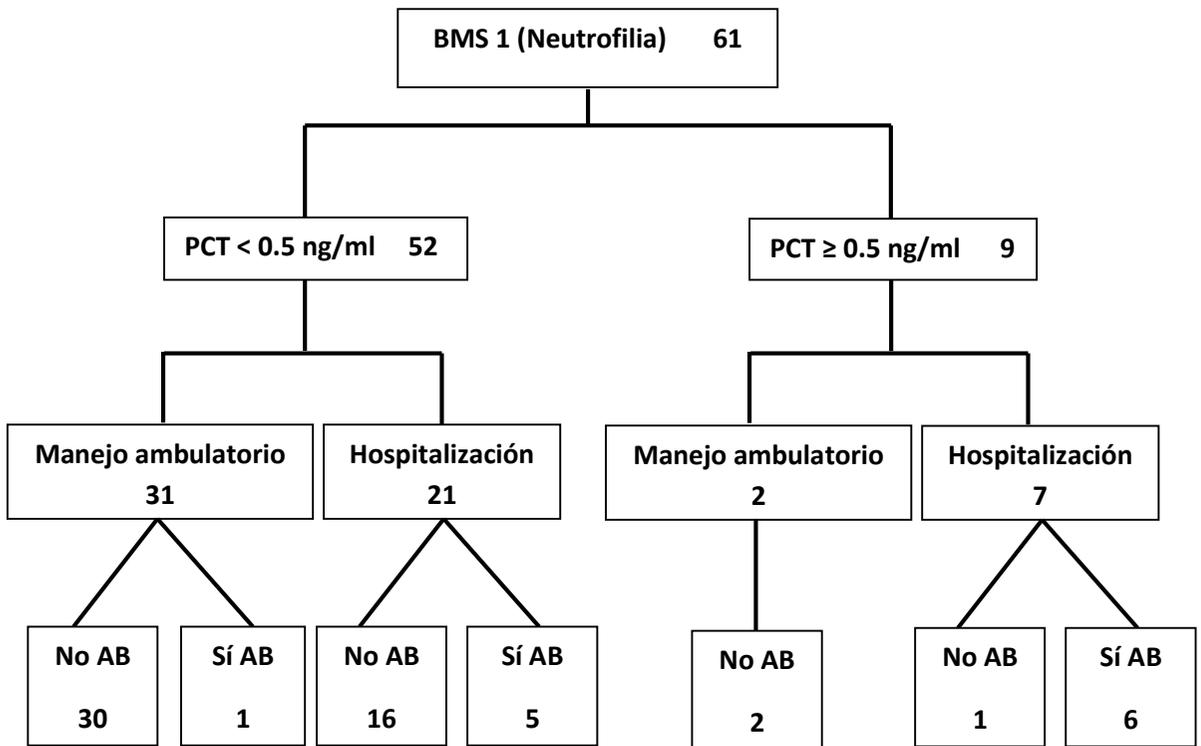
De ellos, 52 tenían una PCT <0,5 ng / ml (BMS-PCT = 0) y se les diagnosticó de meningitis aséptica; De estos 52 pacientes, 31 (59.6%) fueron manejados ambulatoriamente (30 sin tratamiento antibiótico). El único niño de este grupo que recibió tratamiento antibiótico fue un varón de 3 años con clínica de 12 horas de evolución, TEP normal en el que destacaba una cifra de 1081 leucocitos/ mm<sup>3</sup> con 811 neutrofilos/microL en LCR; recibió una única dosis de ceftriaxona, permaneció en observación durante 23 horas y se diagnosticó de meningitis vírica por técnica de PCR tras lo cual fue manejado ambulatoriamente. Todos los pacientes manejados ambulatoriamente evolucionaron bien. Los otros 21 pacientes fueron hospitalizados, aunque 16 de ellos no recibieron tratamiento antibiótico.

Los otros 9 pacientes con BMS =1 por recuento absoluto de neutrófilos en sangre superior a 10.000 / mm<sup>3</sup> tenían una PCT ≥ 0.5 ng / mL; 7 fueron hospitalizados durante más de 24 horas y 6 fueron tratados con antibióticos. Finalmente, todos fueron diagnosticados de meningitis aséptica. Los dos pacientes con PCT ≥ 0.5 ng/ml que fueron manejados ambulatoriamente sin tratamiento antibiótico fueron un niño de 5 años con clínica de 10 horas de evolución con una PCT = 0.5 ng/ml y una estancia de 17 horas en observación y una niña de 5 años con una clínica de 18 horas de evolución y una PCT = 0.6 ng/ml que se mantuvo en observación durante 10 horas. Ambos fueron diagnosticados de meningitis vírica por aislamiento de enterovirus por técnica de PCR. El otro niño que fue manejado sin antibioterapia fue un varón de 3 años con clínica de 24 horas de evolución y PCT de 0.6 ng/ml que

se mantuvo hospitalizado durante 25 horas. También fue diagnosticado de meningitis vírica por aislamiento de enterovirus por técnica de PCR.

La figura 9 muestra el diagrama de flujo de estos pacientes.

**Figura 9: diagrama de flujo de los pacientes con BMS = 1, a expensas exclusivamente de un recuento absoluto de neutrófilos en sangre superior a 10.000 / mm<sup>3</sup>.**



Abreviaturas: BMS: Bacterial meningitis score; PCT: procalcitonina; AB: antibiótico

## 7.7. Rendimiento BMS / BMS-PCT

### 7.7.1. En los mayores de 2 años con pleocitosis (N=148)

De los 182 niños mayores de 2 años y con pleocitosis, 15 tenían datos incompletos para calcular el BMS (ninguno fue diagnosticado de meningitis bacteriana) y 19 eran niños en los que BMS no era aplicable [5 (26.3%) pacientes con meningitis bacteriana]. Los motivos por los que el BMS no era aplicable fueron:

- Toma de antibiótico en las 72 horas previas a la realización de la punción lumbar: 15 ( 1 meningitis bacteriana)
- Previamente no sano: 2 (2 meningitis bacterianas)
- Críticamente enfermo (uno de ellos con púrpura asociada): 2 (2 meningitis bacterianas)

En 148 niños mayores de dos años con pleocitosis, el BMS fue aplicable y se disponía de resultado de PCT. El rendimiento del BMS y del BMS-PCT en los niños en los que el BMS es aplicable se muestra en las tablas 9 y 10.

**Tabla 9: Valores del Bacterial Meningitis Score y Bacterial Meningitis Score modificado por PCT en relación a la etiología de la meningitis.**

		SCORE	0	1	> 1
			N (%)	N (%)	N (%)
<b>Meningitis bacteriana</b>	<b>BMS</b>		0	0	4 (100%)
	<b>n = 4</b>	<b>BMS-PCT</b>	0	0	4 (100%)
<b>Meningitis aséptica</b>	<b>BMS</b>		64(44.4%)	73 (50.7%)	7 (4.9%)
	<b>n = 144</b>	<b>BMS-PCT</b>	121(84.0%)	21 (14.6%)	2 (1.4%)

Abreviaturas: BMS: Bacterial Meningitis Score; PCT: procalcitonina; BMS-PCT: Bacterial Meningitis Score modificado por PCT

**Tabla 10: Rendimiento del BMS y BMS-PCT para meningitis bacterianas [IC 95%]**

	S	E	VPP	VPN	RV+	RV-
<b>BMS ≥ 1</b>	100%	44.4%	4.7	100	1.8	0
	[51.0-100]	[36.6-52.6]	[1.9-11.6]	[94.3-100]	[1.5-2]	[0-ind*]
<b>BMS-PCT ≥ 1</b>	100	84.0	14.8	100	6.2	0
	[51.0-100]	[77.2-89.1]	[5.9-32.5]	[96.9-100]	[4.3-9.1]	[0-ind*]

\*indefinido: el cálculo no se puede realizar porque los valores introducidos incluyen el valor 0.

Abreviaturas: BMS: Bacterial Meningitis Score; PCT: procalcitonina; BMS-PCT: Bacterial Meningitis Score modificado por PCT; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RV+: cociente de probabilidad positivo; RV-: cociente de probabilidad negativo

### 7.7.2. En la población para la cual es aplicable el BMS (N= 162)

El BMS y BMS-PCT se pudo aplicar a 162 pacientes según los criterios de aplicabilidad establecidos por Nigrovic et a (19). De ellos 154 (95%) fueron meningitis asépticas y 8 (5%) fueron meningitis bacterianas. El rendimiento del BMS y del BMS-PCT en los niños en los que el BMS es aplicable se muestra en las tablas 11 y 12.

**Tabla 11: Valor del BMS y BMS-PCT en relación con la etiología de la meningitis en la población en la que el BMS era aplicable.**

		SCORE	0	1	> 1
			N (%)	N (%)	N (%)
<b>Meningitis bacteriana</b>	<b>BMS</b>		0	3, 37.5%	5, 62.5%
	<b>n = 8</b>	<b>BMS-PCT</b>	0	1, 12.5%	7, 87.5%
<b>Meningitis aséptica</b>	<b>BMS</b>		69, 44.8%	76, 49.4%	9, 5.8%
	<b>n = 154</b>	<b>BMS-PCT</b>	127, 82.5%	23, 14.9%	4, 2.6%

Abreviaturas: BMS: Bacterial Meningitis Score; PCT: procalcitonina; BMS-PCT: Bacterial Meningitis Score modificado por PCT

**Tabla 12: Rendimiento del BMS y BMS-PCT para meningitis bacterianas en la población en la que el BMS era aplicable**

	S	E	VPP	VPN	RV+	RV-
<b>BMS ≥ 1</b>	100%	44.8%	8.6	100	1.8	0
	[63.0-100]	[36.8-53.0]	[7.5-9.7]	[93.4-100]	[1.5-2]	[0-ind*]
<b>BMS-PCT ≥ 1</b>	100	82.4	22.8	100	5.7	0
	[63.0-100]	[75.5-88.1]	[17.3-29.4]	[96.3-100]	[4.0-8.0]	[0-ind*]

\*indefinido: el cálculo no se puede realizar porque los valores introducidos incluyen el valor 0.

Abreviaturas: BMS: Bacterial Meningitis Score; PCT: procalcitonina; BMS-PCT: Bacterial Meningitis Score modificado por PCT; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RV+: cociente de probabilidad positivo; RV-: cociente de probabilidad negativo

De los 53 pacientes con pleocitosis en los que el BMS no era aplicable (niños críticamente enfermos, presencia de lesiones purpúricas, niños previamente no sanos o tratados con antibiótico en las 72 horas previas a la realización de la punción lumbar), 13(24.5%) tuvieron una meningitis bacteriana.

Así mismo, 2 pacientes sin pleocitosis tuvieron una meningitis bacteriana. Uno de ellos, un lactante de 5 meses con BMS y BMS-PCT de 0 (si fuesen aplicables) con una meningitis por *Streptococcus pneumoniae* que recibió tratamiento antibiótico por la afectación del estado general y otra niña de 7 años con un BMS 0 y un BMS-PCT de 1 (si fuesen aplicables) por una PCT de 23.4 con una sepsis-meningitis por *Neisseria meningitidis* que también recibió tratamiento antibiótico por la afectación del estado general y estar críticamente enferma.



## **8. DISCUSIÓN**



Nuestro estudio sugiere que una combinación de criterios clínicos, BMS y PCT facilita el manejo ambulatorio seguro sin antibióticos de alrededor del 20% de los niños de 2 a 14 años de edad con pleocitosis en el LCR en un servicio de urgencias pediátrico. Ninguno de estos pacientes reconsultó por un deterioro clínico o fue finalmente diagnosticado de meningitis bacteriana. Si se utilizan criterios estrictos para identificar a pacientes seleccionados para el manejo ambulatorio se podría disminuir la probabilidad de diagnosticar erróneamente pacientes con meningitis bacteriana.

### **Manejo ambulatorio de los niños con criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana**

A pesar de que los niños con meningitis viral únicamente requieren tratamiento de soporte (9), y que pacientes seleccionados con bajo riesgo de meningitis bacteriana podrían ser manejados de forma ambulatoria (19), la antibioterapia y el ingreso de estos pacientes hasta la llegada de los resultados microbiológicos es una práctica generalizada.

De hecho, en una serie que incluye más de 7500 pacientes diagnosticados de meningitis viral (Nigrovic et al) (111) se destacaba que un 85% recibía tratamiento antibiótico y hasta un 91% era hospitalizado hasta la llegada de los resultados microbiológicos. Ésta es una de las mayores series publicadas de niños con meningitis viral. Además, en este estudio se señala que aquellos centros con menores tasas de hospitalización no mostraron un incremento de las tasas de reconsulta que finalmente terminasen en ingreso (111), lo que apoyaba la seguridad del posible manejo ambulatorio de estos pacientes.

Más aún, en diferentes series publicadas puede apreciarse que existe un porcentaje variable de pacientes con meningitis viral manejado

ambulatoriamente (9, 19, 110, 111). Este porcentaje es mayor en los niños mayores de 3 años (111). De la misma manera, un porcentaje variable de pacientes (oscila entre el 15 y el 50%) no recibe tratamiento antibiótico (9, 68, 110, 111, 120). De hecho, en nuestra misma serie, a pesar de que un porcentaje nada despreciable de niños con meningitis aséptica fue manejado ambulatoriamente, un 46.6% fue hospitalizado y de ellos un 53.6% recibió tratamiento antibiótico. A diferencia de los estudios previos, los criterios de manejo ambulatorio estaban claramente especificados, es un estudio prospectivo y multicéntrico y con un seguimiento realizado. Salvo uno (110), ninguno de los estudios previos define qué criterios se usaron para identificar a aquellos pacientes susceptibles de manejo ambulatorio, combinando probablemente datos de la anamnesis, exploración física y pruebas complementarias. El único estudio que define claramente los criterios de manejo ambulatorio fue retrospectivo y unicéntrico (110). El uso de unos criterios estrictos de selección de pacientes podría disminuir la variabilidad en el manejo de los pacientes y el riesgo de no identificar adecuadamente una meningitis bacteriana.

Aun así, en ocasiones no todos los pacientes que cumplen criterios de manejo ambulatorio reciben el alta domiciliaria. Aunque esto sucede con muy diferentes procesos atendidos en los SUP, es posible que sea más frecuente en niños diagnosticados de meningitis, por la preocupación que este término genera en las familias. En nuestra serie, de los 56 niños mayores de 2 años con criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana, 11 fueron hospitalizados, aunque ninguno de ellos recibió tratamiento antibiótico durante su estancia. Los motivos del ingreso fueron la necesidad de un buen control del dolor o la hidratación de los pacientes con vómitos, así como asegurar un seguimiento correcto de estos niños. Sin embargo cabe destacar que ninguno de los niños fue ingresado por reticencias mostradas

por la familia para un manejo ambulatorio. Tomar en consideración las preferencias de la familia para el manejo de las diferentes patologías y situaciones en un SUP es imprescindible hoy en día.

### **Identificación de los niños adecuados para un manejo ambulatorio:**

#### **Diagnóstico diferencial en el SUP entre meningitis bacteriana y aséptica**

Una de las claves en el manejo de los niños con meningitis es hacer un buen diagnóstico diferencial inicial.

La rapidez de la consulta en los SUP, hace que la clínica sea cada vez más inespecífica. Esto ya ha sido reflejado en diversas publicaciones en referencia a infecciones bacterianas invasivas incluso en nuestro propio entorno. Gómez et al describieron una media de 24 horas de fiebre (IQR:6-72) en pacientes con hemocultivo positivo en urgencias, no encontrando hallazgos en la exploración física en más de un tercio de estos pacientes (51). Gangoiti et al observaron que cerca de un tercio de los pacientes diagnosticados de IBI en el SUP presentaban fiebre de menos de 6 horas de evolución e incluso un 74% presentaba buen estado general a su llegada a urgencias (52). Estos tiempos de evolución son aún menores en los lactantes menores de 90 días como reflejan Martínez et al en su serie de meningitis bacterianas en este grupo de edad (39). En nuestro estudio, algo más de la mitad de los niños con meningitis consultaron en los SUP con una duración de los síntomas inferior a las 24 horas siendo la sintomatología más frecuente muy inespecífica como la presencia de fiebre, cefalea o vómitos. Es cierto que hasta un 32% de los niños con meningitis bacteriana consultaron con una clínica de más de 48 horas de evolución frente al 16% de las meningitis asépticas. Es probable que esta diferencia pueda deberse entre otros factores a que la edad de las meningitis bacterianas fuese menor, con una mediana de 1 año frente a los 4 años de las asépticas y que, por tanto, al ser

la clínica de los lactantes más inespecífica, la sospecha de meningitis por parte del facultativo fuese más tardía. De hecho, hasta un 43% de los menores de 2 años consultaron con una clínica superior a las 24 horas en el momento del diagnóstico de meningitis frente al 28% de los mayores de esta edad.

### **Identificación de los niños adecuados para un manejo ambulatorio: Scores o escalas de predicción clínica**

Las implicaciones pronósticas de la meningitis bacteriana y meningitis viral son claramente opuestas.

Esto justifica el enorme interés por disponer de herramientas útiles inmediatas de aplicación en los SUP para diferenciar ambas patologías. Con esa finalidad se han ido desarrollando a lo largo de los últimos años diferentes scores que nos faciliten la toma de decisiones.

A pesar de los esfuerzos, no todas han resultado de fácil aplicación en los SUP. En ocasiones porque los modelos sugeridos se basan en cálculos logarítmicos de difícil aplicación por el tiempo que requieren o porque los parámetros a utilizar no son accesibles en todos los SUP (105-107).

Dentro de las escalas de predicción clínica, el BMS es considerada a día de hoy como una herramienta de calidad y mejor rendimiento para el diagnóstico de meningitis bacteriana (108). No sólo es importante por la capacidad estadística discriminatoria entre ambas entidades sino también por lo sencilla que es su aplicación en la práctica clínica habitual, aspecto a destacar en el ámbito de los servicios de urgencias. La publicación y validación posterior del BMS por Nigrovic et al (18) definió con claridad los criterios que podían ser utilizados para la selección de los pacientes con

criterios de bajo riesgo de meningitis bacteriana. De entrada, una serie de pacientes con mayor riesgo de presentar meningitis bacteriana eran excluidos. Se trataba de niños menores de 2 meses, críticamente enfermos o con presencia de lesiones purpúricas, previamente no sanos (inmunodeficiencia, portador de derivación ventrículo peritoneal, intervención neuroquirúrgica reciente, con fístulas de LCR o implantes cocleares), o tratados con antibiótico en las 72 horas previas a la realización de la punción lumbar. Nuestra serie avala la utilización de estos criterios de alto riesgo de meningitis bacteriana, ya que la prevalencia de esta enfermedad en este grupo de pacientes fue aproximadamente del 32%, mucho más elevada que en la población global. En un estudio posterior de validación del BMS, en los pacientes en los que el BMS era aplicable, un valor de 0 tuvo un valor predictivo negativo de 99.7% para meningitis bacteriana (109). De hecho, de 2.274 pacientes con BMS=0, 9 (0.4%) fueron diagnosticados finalmente de meningitis bacteriana. De ellos, 5 eran menores de 1 año y el resto fueron meningitis meningocócicas. La meningitis bacteriana es más difícil de distinguir de casos de meningitis viral en niños menores de dos años de edad. Ello hace que en general seamos más cautos con los niños más pequeños. De hecho, como ya hemos comentado anteriormente, es mucho más frecuente la hospitalización de estos niños; Nigrovic et al refieren tasas de ingreso entre las meningitis virales significativamente menores en los pacientes más mayores (82% en  $\geq 3$  años vs 99% en  $< 3$  años) (111).

Por otro lado, es necesario destacar la importancia de aplicar correctamente estos scores a la población adecuada. Ya hemos comentado anteriormente que la prevalencia de meningitis bacteriana dentro de los pacientes excluidos, siguiendo los criterios de exclusión sugeridos por Nigrovic et al (18, 19, 109), era mayor que la descrita en la población general y, por lo

tanto, la aplicación del score podría dar lugar a pacientes mal clasificados. De hecho, si hubiésemos aplicado el BMS a esta población dentro de nuestra serie, varios pacientes con meningitis bacteriana tendrían un BMS=0 y habrían sido clasificados incorrectamente en el grupo de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana: un lactante de 9 meses portador de una válvula de derivación ventriculoperitoneal con una meningitis bacteriana por *P. acnes*, un lactante de 1 mes con meningitis bacteriana por *S. Agalactiae* y una niña de 7 años críticamente enferma y con púrpura con una meningitis por *N. meningitidis*. Además, en nuestra población, otros dos niños en el que no se podía aplicar la BMS por ausencia de pleocitosis en el LCR fueron diagnosticados de meningitis bacteriana. Uno de ellos era una niña de 7 años críticamente enferma sin pleocitosis en el LCR y el otro era un lactante de 5 meses sin pleocitosis en el LCR. Si hubiésemos aplicado y calculado erróneamente el score a estos niños, su BMS hubiera sido 0. El BMS es una regla de predicción clínica diseñada para aplicar en niños sanos y no críticamente enfermos mayores de 2 meses con pleocitosis en el LCR.

### **Identificación de los niños adecuados para un manejo ambulatorio: La edad**

Los fallos de identificación usando el BMS hicieron que añadiéramos a los criterios de muy bajo riesgo para manejo ambulatorio la edad y la PCT. Diversos estudios han mostrado la mayor prevalencia de infecciones invasivas en los niños menores de 2 años (51, 81, 121), incluida meningitis, además de la menor expresividad clínica de las meningitis bacterianas y las mayores dificultades para realizar una correcta observación domiciliaria en este grupo de edad.

### **Identificación de los niños adecuados para un manejo ambulatorio: La procalcitonina**

La PCT se ha mostrado como una excelente herramienta para identificar niños con infecciones bacterianas invasivas (97-99, 122) incluida la meningitis (96, 102).

La PCT es un reactante que se eleva de forma más precoz que los biomarcadores clásicos como la proteína C reactiva. Esto supone una gran ventaja para el diagnóstico de meningitis bacteriana en los pacientes con cuadros poco evolucionados. De hecho, el incremento de su concentración depende directamente de la carga bacteriana y/o de la presencia de endotoxinas siendo cuantificable a las 3-4 horas del inicio de la meningitis bacteriana con un pico en torno a las 12 horas y una vida media de 20-36 horas (87).

También se ha mostrado como un biomarcador más sensible y específico que la proteína C reactiva o el recuento de leucocitos en sangre para el diagnóstico de enfermedad meningocócica en los pacientes con fiebre y rash (122).

Sin embargo, existen discrepancias en lo referido a la literatura en cuanto al punto de corte óptimo para distinguir entre una infección bacteriana o viral. Algunos autores apuntan que un punto de corte de PCT  $\geq 1$  ng/ml es útil para distinguir entre infección bacteriana o viral (94) o incluso para distinguir entre infección bacteriana localizada o infección bacteriana severa (112). A pesar de ello, parece que en la mayor parte de la literatura refrendada se apuesta por puntos de corte de PCT  $\geq 0.5$  ng/dl como punto de corte óptimo (97, 98) incluso para distinguir entre meningitis bacteriana de viral (96, 102). De hecho, Dubos et al analizaron los valores de PCT en una cohorte de

pacientes con meningitis situando el mejor punto de corte para la PCT en 0.5 ng/ml con una sensibilidad de 99% y especificidad de 81%. El área bajo la curva ROC obtenida en este trabajo fue de 0.98 (IC 95%: 0.96-1). A la vista de estos resultados parecería razonable considerar la posibilidad de una meningitis bacteriana cuando los valores de PCT sean  $\geq 0.5$  ng/ml y así comenzar la cobertura antibiótica adecuada de forma inmediata. Sin embargo, aunque la PCT sea probablemente el mejor biomarcador disponible actualmente para distinguir entre una meningitis bacteriana de viral, no puede ser utilizado de forma aislada con una sensibilidad del 100% y una buena especificidad, independientemente del umbral escogido para cualquier paciente pediátrico. De hecho, en nuestra serie si bien es cierto que un 85.3% de los niños con meningitis aséptica tenía cifras de PCT inferiores a 0.5 ng/ml, 4 pacientes con meningitis bacteriana presentaba cifras que serían atribuibles al grupo de bajo riesgo ( $< 0.5$  ng/ml). Concretamente se trataba de un niño con una válvula de derivación ventriculoperitoneal, otro con el antecedente de neurocirugía reciente, ambas patologías con una mayor susceptibilidad para padecer una meningitis bacteriana, un niño de 3 años críticamente enfermo y una lactante de 5 meses sin pleocitosis con una afectación del estado general inicial; en estos dos últimos se aisló un *Streptococcus pneumoniae* e ingresaron con antibioterapia.

### **Identificación de los niños adecuados para un manejo ambulatorio:**

#### **Combinación de diferentes factores**

Por todo lo citado anteriormente, parece que la identificación adecuada de los niños con meningitis bacteriana y meningitis viral se mejora combinando diferentes factores.

Nigrovic et al, en su estudio de desarrollo y validación del BMS, utilizaron la cifra de neutrófilos en sangre periférica como uno de los ítems del score, otorgando un punto dentro de la escala a las cifras por encima de  $10.000/\text{mm}^3$  según los resultados del coeficiente  $\beta$  obtenidos en el modelo de regresión logística mediante el cual desarrollaron el BMS (18). Sin embargo, dentro de los ítems del BMS ( la presencia de convulsiones, el valor absoluto de neutrófilos en sangre periférica y en LCR, la proteinorraquia y la tinción de Gram en LCR), el recuento absoluto de neutrófilos en sangre periférica es el ítem que mayor solapamiento presenta en pacientes con meningitis bacteriana y aséptica (9, 40, 67). Dubos et al, en un intento de mejorar el BMS, analizaron este parámetro y al obtener un área bajo la curva ROC de 0.6 (IC 95% 0.4-0.6) decidieron suprimir este ítem de su escala diagnóstica, denominada Meningitest (103). Este mismo hallazgo fue observado dentro de nuestra población a estudio, por lo que también recomendamos sustituir este ítem del BMS por los valores de PCT. Parece que esta sustitución mantenía los mismos resultados en cuanto a sensibilidad de la prueba, es decir del 100% pero sin embargo se obtenían cifras significativamente mejores de especificidad (del 44% con el BMS al 84% con el BMS-PCT) y de valor predictivo negativo (del 4.7 con el BMS al 14.8 con el BMS-PCT). Atendiendo no sólo a los pacientes mayores de 2 años sino a toda la población en la que el BMS era aplicable, estas mismas cifras se mantenían (sensibilidad del 100% con especificidad que pasaba del 44.8% con el BMS al 82.4% con el BMS-PCT y valor predictivo negativo del 8.6 con el BMS al 22.8 con el BMS-PCT). Por todo ello, parece que la sustitución del número absoluto de neutrófilos en sangre periférica por la PCT en el BMS (BMS-PCT) parece aumentar el valor predictivo positivo del score además de mostrar un incremento significativo de la especificidad de tal forma que se facilitaría el manejo ambulatorio de más de un 40% de pacientes de nuestra serie, manteniendo la misma sensibilidad. La menor especificidad del

número absoluto de neutrófilos en sangre periférica es bastante conocido por la comunidad pediátrica de urgencias y, en nuestra opinión, es ésta la explicación de que, en nuestra serie, un grupo de pacientes con un BMS=1, a expensas exclusivamente del número absoluto de neutrófilos en sangre periférica, fuera manejado ambulatoriamente sin antibióticos.

Pero la edad o los criterios analíticos no son los únicos a tener en cuenta a la hora de seleccionar pacientes susceptibles de manejo ambulatorio. Otros factores, como el cuadro clínico inicial, la persistencia de los síntomas o la accesibilidad al sistema sanitario, deben ser tenidos en cuenta para garantizar la seguridad de los pacientes. Por ese motivo, todos los pacientes con criterios de bajo riesgo de meningitis bacteriana, fueron observados durante unas horas en la Unidad de Observación de Urgencias, no observándose deterioro en ninguno de ellos. Al ser pacientes que consultan pronto en los servicios de urgencias pediátricos, consideramos que una observación en el servicio durante unas horas podría ser útil para identificar un deterioro en algún paciente con meningitis bacteriana no identificado inicialmente. Esto no fue así y, a pesar de que esa estancia en Urgencias, pueda facilitar una mejor transmisión de la información a los padres e instruirles en el manejo del paciente en su domicilio, de nuestro estudio no se puede concluir que sea útil observar durante unas horas a estos niños en Urgencias. De la misma forma, con la finalidad de aumentar la seguridad de nuestra estrategia se decidió incluir dentro de los criterios del manejo ambulatorio la accesibilidad a un pediatra en las siguientes 24 horas. De cara a descartar que no hubiera habido una mala evolución posterior de estos pacientes, pero consultando en centros no incluidos en el estudio, se contactó telefónicamente con todos ellos tras un mes de su visita al servicio de urgencias. No se registró ningún un acontecimiento adverso grave en el seguimiento de estos pacientes.

### **Identificación del agente causante de la meningitis**

El establecimiento de la etiología viral mediante diagnóstico de laboratorio es muy importante. Por un lado, permite orientar el tratamiento con antivíricos específicos en algunos casos, como los *herpes*, y evita el uso innecesario de antibióticos, así como ingresos hospitalarios de casos producidos por agentes con buen pronóstico, como los *enterovirus*. Éstos últimos son además causantes de brotes epidémicos, que pueden producir en ocasiones situaciones de sobrecarga en los hospitales.

El cultivo viral está siendo desplazado por técnicas de amplificación genómica ya que éstas proporcionan una mayor sensibilidad y rapidez, al tiempo que son más sencillas de realizar. En más de un 80% de los pacientes con meningitis aséptica manejados ambulatoriamente incluidos en nuestro estudio se aisló un enterovirus en LCR. El aislamiento se realizó en más de un 75% mediante técnica de reacción en cadena de polimerasa. Esta técnica ha demostrado una mayor sensibilidad que el cultivo viral (90-100% vs 65-75%) para detectar *enterovirus* en LCR. Además, al tratarse de una prueba rápida, se pueden obtener sus resultados en unas horas (79, 80, 83-85), mientras que el tiempo medio de aislamiento de *enterovirus* mediante cultivo es de 4 días (83). Este aspecto es fundamental en urgencias para realizar un correcto diagnóstico diferencial de meningitis y así evitar la realización de pruebas complementarias e ingresos innecesarios (84). En un estudio reciente, se describe, además, que entre los pacientes con PCR positiva para *enterovirus*, la tasa de meningitis bacteriana fue de 0 de 735. Es por ello que sugieren que estos pacientes podrían ser tratados ambulatoriamente de forma segura (86).

Una PCR positiva para *enterovirus* puede, por otra parte, conllevar una gran reducción de costes. De esta manera, podemos evitar la realización de

pruebas complementarias adicionales, se puede suprimir la pauta antibioterapia, en el caso de que se haya iniciado, disminuyendo así la estancia hospitalaria y, por último y en relación a todo esto, los costes derivados del absentismo laboral de los padres y el absentismo escolar del propio niño. Así, hay autores que estiman un coste medio de unos 798 dólares por día de hospitalización (incluyendo precio por noche de hospital, coste directo de la antibioterapia y coste de la atención médica) frente a un coste aproximado de 90 dólares de la técnica de PCR (83). Haciendo referencia a los costes globales del manejo ambulatorio de meningitis viral frente al manejo hospitalario, se cifran valores de 450 dólares frente a más de 5000 dólares. Estos gastos engloban los derivados de visitas médicas, ingreso hospitalario, coste de procedimientos relacionados, costes de seguimiento etc. Así mismo se estima que los costes indirectos totales derivados de una meningitis viral son de 5 a 7 días de restricción de actividad escolar y laboral (115).

### **Medicina centrada en la familia**

Con el objetivo de reducir también estos costes sería primordial involucrar a las familias en la toma de decisiones desde los servicios de urgencias. Como ya se ha señalado anteriormente, en los últimos años hemos pasado de una medicina paternalista donde la figura del médico tenía “el control absoluto” del proceso diagnóstico-terapéutico y el enfermo se limitaba a “asumir y obedecer” a una medicina con un enfoque más integral donde se tiene en cuenta no solo la enfermedad del paciente en sí, sino también cómo la vive el propio paciente y cómo afecta tanto a su sistema de valores como a su entorno. Si logramos hacer partícipe al paciente del plan de abordaje y tratamiento de la enfermedad, en nuestro caso de la meningitis con bajo riesgo de meningitis bacteriana, consensuando los pasos a seguir, estaremos dando una respuesta más integral al problema del paciente. Ya ha sido

descrito en varias publicaciones que involucrar a la familia en las decisiones médicas conlleva una reducción en la ansiedad familiar reduciendo no sólo los tiempos de estancia hospitalaria sino también las rehospitalizaciones y el uso de los servicios de urgencias(123-126). En nuestra serie, ninguna familia se negó a un manejo ambulatorio de su hijo.

### **Prevalencia de los diferentes tipos de meningitis aguda en la infancia**

Aunque la tasa de meningitis bacteriana en niños mayores de dos años es similar a la previamente descrita en la literatura, si uno considera a todo el grupo de los 233 niños diagnosticados de meningitis en nuestros centros, la prevalencia de la meningitis bacteriana es superior a la descrita previamente (17-19).

Las meningitis bacterianas están disminuyendo debido al impacto de los programas de inmunización infantil en los últimos años (127). Los principales gérmenes implicados en las meningitis bacterianas de nuestra serie fueron el *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* de forma global, apareciendo *Escherichia coli* y *Streptococcus agalactiae* entre los menores de 3 meses tal y como se describe en diferentes series publicadas (40, 128, 129). Esta disminución en la prevalencia de las meningitis bacterianas no tendría que afectar a las tasas de meningitis virales. Sin embargo, hay autores que se muestran sorprendidos al observar una tendencia descendente de esta patología sin una clara explicación lógica (111). Esto podría deberse a la práctica relativamente frecuente en algunos servicios de urgencias pediátricos, de no realizar punción lumbar de forma rutinaria a niños mayores con sospecha de meningitis viral y buen estado general (19, 102). Esta estrategia (no realizar examen de LCR en niños con sospecha de meningitis viral) no ha sido estudiada ni validada. A esto se puede añadir que los propios facultativos no se sienten cómodos manejando de forma

ambulatoria pacientes con sospecha de meningitis viral y por ello estos pacientes pueden ser a veces codificados como infección viral, síndrome febril..., fundamentalmente cuando no se ha realizado una punción lumbar para llegar al diagnóstico (111).

Este hecho, además, trasluce un importante problema existente en la práctica de la Medicina: la existencia de una gran variabilidad en el manejo de los pacientes, tanto en la aproximación diagnóstica como en la aplicación de tratamientos. A pesar de la existencia de protocolos y de guías clínicas tanto para el diagnóstico como el tratamiento de meningitis, vemos que existe una amplia variabilidad en el manejo de estos pacientes, fundamentalmente en lo que se refiere a las meningitis virales. Además, aa morbilidad de la meningitis bacteriana y viral son tan opuestas que, a pesar de contar con herramientas ampliamente validadas para el diagnóstico de esta patología, como el BMS o la PCT, sigamos siendo reacios a un manejo menos agresivo de los pacientes con sospecha de meningitis viral. De hecho, en nuestra misma población vemos cómo pacientes de similares características han sido manejados de forma diferente. La variabilidad en la atención sanitaria en los servicios de urgencias para diversas patologías ya ha sido documentada (130). El conocimiento de esta variabilidad práctica es importante, necesario y plantea importantes cuestiones relativas a la eficiencia y eficacia de la asistencia sanitaria. La variabilidad en los servicios de urgencias pediátricos probablemente sea multifactorial y esté vinculado a los pacientes, el propio SUP, hospital, situación geográfica y por último con el pediatra de urgencias. Esta variabilidad, junto con la falta de la adhesión a las guías clínicas existentes para los pacientes pediátrico,s puede no permitir un manejo óptimo y homogéneo de los niños que consulta en los SUP (131). No obstante, la detección de esta variabilidad encontrada en la atención al paciente pediátrico entre los diferentes SUP, es una oportunidad de mejora para las sociedades científicas, quienes, a través de la creación de protocolos

consensuados dentro de los diferentes Grupos de trabajo implicados de las Sociedades científicas pediátricas, podrían ayudar a homogeneizar el manejo diagnóstico- terapéutico entre los diferentes SUP.

### **Limitaciones**

La principal limitación del estudio es el tamaño de la muestra. Ello es debido fundamentalmente a la baja prevalencia de meningitis en la población de niños que consulta en los SUP, así como al bajo número de pacientes que cumplieren todos los criterios de manejo ambulatorio. De hecho, son necesarios estudios más amplios que corroboren los resultados de nuestra serie. Sin embargo, al ser un estudio multicéntrico y prospectivo, hace que nuestros resultados puedan ser representativos de una población con similares circunstancias vacunales e identifica una población susceptible de manejo ambulatorio sin antibióticos.

Por otra parte, algunos pacientes no se incluyeron en el estudio porque no fue posible observarlos en el SUP durante algunas horas. Aunque ningún paciente mostró deterioro durante su estancia en el SUP, el papel de la observación en el SUP debe aclararse en estudios más amplios.

## **9. CONCLUSIONES**



1. El manejo ambulatorio el manejo ambulatorio sin antibióticos de pacientes entre 2 y 14 años de edad con pleocitosis en el LCR y criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana parece seguro.
2. Si se utilizan criterios estrictos para identificar a pacientes seleccionados para el manejo ambulatorio se podría disminuir el riesgo de diagnosticar erróneamente pacientes con meningitis bacteriana.
3. El BMS ha demostrado ser una herramienta de calidad con buen rendimiento para el diagnóstico de meningitis bacteriana, debido no solo a su capacidad estadística para diagnosticar, sino también por lo sencilla que es su aplicación en la práctica clínica habitual, aspecto a destacar en el ámbito de los servicios de urgencias.
4. El BMS debería aplicarse a la población adecuada para evitar dar lugar a pacientes mal clasificados.
5. El ítem del recuento absoluto de neutrófilos en sangre periférica del BMS presenta un amplio solapamiento en pacientes con meningitis bacteriana y aséptica.
6. La PCT es un buen biomarcador disponible para distinguir entre una meningitis bacteriana de viral, pero no puede ser utilizado de forma aislada con una sensibilidad del 100% y una buena especificidad para el diagnóstico de esta enfermedad.
7. La sustitución del ítem del número absoluto de neutrófilos en sangre periférica en el BMS por la PCT permite el manejo ambulatorio de un número significativo de pacientes. Se necesitan futuros estudios más amplios para evaluar el rendimiento de la sustitución del recuento absoluto de neutrófilos en sangre periférica por la PCT en el BMS.

8. La etiología de las meningitis en nuestra población es fundamentalmente viral, aislándose en más de un 75% un enterovirus en LCR.
9. Aunque nuestra tasa de meningitis bacteriana en niños mayores de dos años es similar a la previamente descrita en la literatura, de forma global la prevalencia de la meningitis bacteriana entre nuestros centros es superior a la descrita previamente.
10. El *Streptococcus pneumoniae* y la *Neisseria meningitidis* son las principales causas de meningitis bacteriana en nuestro entorno.
11. Existe una gran variabilidad en el manejo de los pacientes con meningitis aséptica en los SUP. Este hecho debe hacer reflexionar sobre las barreras existentes para la aplicación en los SUP de la evidencia existente sobre el diagnóstico y tratamiento de la meningitis y diseñar estrategias.

## **10. RESUMEN**



**TÍTULO:**

**MANEJO AMBULATORIO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MUY BAJO RIESGO DE MENINGITIS BACTERIANA**

**INTRODUCCIÓN:**

La meningitis aguda es una entidad poco frecuente en los servicios de urgencias de pediatría, sin embargo, su diagnóstico precoz es de vital importancia fundamentalmente por el carácter devastador que la meningitis bacteriana tiene en la infancia. Afortunadamente, la meningitis en la infancia es habitualmente aséptica y, cuando la causa es identificada, en más del 90% de los casos están implicados los *enterovirus* sobre todo en los meses cálidos.

Ante un paciente con meningitis, el problema fundamental inicial es diferenciar la meningitis viral de una meningitis bacteriana, recurriéndose a una combinación de datos clínicos y exploraciones complementarias. El manejo de ambas entidades es completamente diferente y, en el caso de la meningitis viral, un correcto diagnóstico etiológico inicial evita hospitalizaciones y tratamientos antibióticos innecesarios. Con este objetivo, se han ido desarrollando diferentes scores con objeto de poder analizar un diagnóstico etiológico inicial de la meningitis en un Servicio de Urgencias pediátrico y así establecer el tratamiento más apropiado. El más utilizado actualmente es el Bacterial meningitis score (BMS) que permite diferenciar a niños con bajo riesgo de meningitis bacteriana. El rendimiento de este score es altamente satisfactorio en mayores de 2 años.

Además, parece que añadir marcadores biológicos como la procalcitonina (PCT) a este score podría aumentar la sensibilidad sin perder especificidad permitiéndonos establecer un diagnóstico etiológico inicial correcto y, en consecuencia, facilitar un mejor manejo de los pacientes con meningitis. La

combinación del BMS y PCT puede aumentar la seguridad diagnóstica de los pacientes con criterios de bajo riesgo de meningitis bacteriana.

La meningitis viral tiene un curso benigno en la mayoría de las ocasiones, pudiendo ser manejados estos pacientes de forma ambulatoria. De esta forma, si un paciente cumple una serie de requisitos puede ser manejado ambulatoriamente. De hecho, existen series en las que se definen los requisitos a cumplir por estos pacientes (clínica y pruebas complementarias compatibles, mantener buen estado general, ausencia de afectación neurológica, observación sin incidencias durante unas horas en el hospital, edad > 1 año, posibilidad de seguimiento por su pediatra en las siguientes 24 horas y fácil accesibilidad al hospital).

De todas formas, aunque sea una práctica relativamente habitual entre los pediatras de Urgencias, y a pesar de los resultados obtenidos con el BMS, no existen series publicadas que validen el manejo ambulatorio de pacientes con criterios de bajo riesgo de meningitis bacteriana.

### **OBJETIVOS DEL ESTUDIO:**

**Objetivo principal:** Analizar la evolución de pacientes de 2 a 14 años diagnosticados de meningitis con criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana en los servicios de urgencia pediátricos y que fueron manejados ambulatoriamente sin antibióticos.

#### **Objetivos secundarios:**

- Analizar el impacto de esta estrategia en el manejo de los niños con meningitis aguda.
- Analizar el valor de la sustitución del número absoluto de neutrófilos por la PCT en el rendimiento del BMS (BMS modificado por la PCT, BMS-PCT).

- Describir la prevalencia de los diferentes tipos de meningitis aguda en la infancia.

### **MATERIAL Y MÉTODO:**

Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico que incluyó niños de 2 a 14 años con diagnóstico final de meningitis, atendidos en 9 servicios de urgencias pediátricos (SUP) durante un periodo de 3 años (Octubre 2012 - Septiembre 2015). El estudio fue avalado por la Red de Investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (RISEUP-SPERG).

#### **Selección de pacientes**

Pacientes de 2 a 14 años con pleocitosis en el LCR.

#### **Criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana**

El paciente debía cumplir todos los siguientes:

- Previamente sano
- Edad mayor de 2 años
- Buen estado general
- Ausencia de afectación neurológica (nivel de conciencia normal, no focalidad neurológica)
- Ausencia de lesiones purpúricas
- BMS= 0
- PCT < 0,5 ng/ml
- No presentar incidencias en la Unidad de Observación de Urgencias (siempre menos de 24 horas).

#### **Criterios de inclusión para el manejo ambulatorio**

El paciente debía cumplir todos los siguientes:

- Criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana.

- Pleocitosis en el examen del LCR.
- Realizadas las siguientes determinaciones: hemograma, proteína C reactiva, PCT, hemocultivo, examen de líquido cefalorraquídeo (LCR), cultivo bacteriano de LCR, cultivo de enterovirus en LCR y/o PCR para enterovirus en LCR.
- Posibilidad de seguimiento por un pediatra en las siguientes 24 horas.
- Fácil accesibilidad al hospital en un tiempo máximo de 1 hora.
- Firma del consentimiento informado por parte de los padres/tutores legales y asentimiento por parte del niño cuando así proceda

#### **Criterios de exclusión**

- Niños en los que el BMS no es aplicable:(18)
  - Niños críticamente enfermos (alteración mental severa, evidencia de herniación cerebral o necesidad de apoyo respiratorio o hemodinámico).
  - Presencia de lesiones purpúricas.
  - Previamente no sanos: inmunodeficiencia, derivación ventrículo-peritoneal, intervención neuroquirúrgica en el año previo, fístulas de LCR e implantes cocleares.
  - Tratados con antibiótico en las 72 horas previas a la realización de la punción lumbar.
- Menores de 2 años, por la mayor dificultad en diferenciar clínicamente ambos tipos de meningitis en este grupo de edad.

- Pacientes cuyos padres/tutores se niegan a la inclusión del paciente en el estudio.
- Niño que no asiente para su inclusión en el estudio.

**Criterios de manejo ambulatorio:** el paciente debía cumplir todos los criterios de muy bajo riesgo de meningitis bacteriana y tener disponibilidad de seguimiento por un pediatra en las siguientes horas.

**Criterios de exclusión**

- niños en los que el BMS no es aplicable: niños críticamente enfermos, presencia de lesiones purpúricas, niños previamente no sanos o tratados con antibiótico en las 72 horas previas a la realización de la punción lumbar.
- menores de 2 años, por la mayor dificultad en diferenciar clínicamente ambos tipos de meningitis en este grupo de edad.

**RESULTADOS:**

Durante el periodo de estudio se registraron 461.220 episodios, correspondiendo 233 (0,05%) a niños con meningitis. De éstos, 56 cumplían los criterios de muy bajo riesgo y 45 (19.3% del total de meningitis) fueron manejados ambulatoriamente sin antibiótico durante un periodo de tiempo de  $13.3 \pm 7.1$  horas. Ninguno reconsultó por deterioro clínico o fue diagnosticado de meningitis bacteriana. Otros 31 pacientes con BMS=1 a expensas exclusivamente de un número absoluto de neutrófilos en sangre  $>10.000/m^3$  y PCT  $<0.5$  ng/mL fueron manejados ambulatoriamente sin antibióticos, evolucionando bien y con diagnóstico final de meningitis aséptica.

Los valores y el rendimiento del BMS y BMS-PCT en relación con los diferentes tipos de meningitis (bacteriana y aséptica) pueden verse en las siguientes tablas.

**Tabla: Valores del Bacterial Meningitis Score y Bacterial Meningitis Score modificado por PCT en relación a la etiología de la meningitis.**

		SCORE	0	1	> 1
			N (%)	N (%)	N (%)
<b>Meningitis bacteriana</b>	<b>BMS</b>		0	0	4 (100%)
	<b>n = 4</b>	<b>BMS-PCT</b>	0	0	4 (100%)
<b>Meningitis aséptica</b>	<b>BMS</b>		64(44.4%)	73 (50.7%)	7 (4.9%)
	<b>n = 144</b>	<b>BMS-PCT</b>	121(84.0%)	21 (14.6%)	2 (1.4%)

Abreviaturas: BMS: Bacterial Meningitis Score; PCT: procalcitonina; BMS-PCT: Bacterial Meningitis Score modificado por PCT

**Tabla: Rendimiento del BMS y BMS-PCT para meningitis bacterianas [IC 95%]**

	S	E	VPP	VPN	RV+	RV-
<b>BMS ≥ 1</b>	100%	44.4%	4.7	100	1.8	0
	[51.0-100]	[36.6-52.6]	[1.9-11.6]	[94.3-100]	[1.5-2]	[0-ind*]
<b>BMS-PCT ≥ 1</b>	100	84.0	14.8	100	6.2	0
	[51.0-100]	[77.2-89.1]	[5.9-32.5]	[96.9-100]	[4.3-9.1]	[0-ind*]

\*indefinido: el cálculo no se puede realizar porque los valores introducidos incluyen el valor 0.

Abreviaturas: BMS: Bacterial Meningitis Score; PCT: procalcitonina; BMS-PCT: Bacterial Meningitis Score modificado por PCT; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP:

valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RV+: cociente de probabilidad positivo; RV-: cociente de probabilidad negativo

## **CONCLUSIONES:**

Una combinación de criterios clínicos, BMS y PCT permite el manejo ambulatorio seguro, sin antibióticos de alrededor del 20% de los niños con meningitis. La sustitución en el BMS del número absoluto de neutrófilos por la PCT facilitaría el manejo ambulatorio de otro importante número de pacientes. Son necesarios estudios más amplios que corroboren estos resultados.



## **11.PUBLICACIÓN RELACIONADA**



**García S, Echevarri J, Arana-Arri E, Sota M, Benito J, Mintegi S; Meningitis group of RISEUP-SPERG. Outpatient management of children at low risk for bacterial meningitis. Emerg Med J. 2018 Mar 21. pii: emermed-2017-206834. doi: 10.1136/emmermed-2017-206834. [Epub ahead of print]**

**Emergency Medicine Journal:** propiedad del Royal College of Emergency Medicine y BMJ.

JCR Science Edition, 2016 (no disponible 2017)

Índice de impacto: 1,861  
Categoría: Emergency Medicine  
Posición: 9/24  
Quartil: 2  
Año: 2018  
País Publicación: United Kingdom  
ISSN: 1472-0205

NCBI Resources How To  
PubMed.gov PubMed Advanced  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

Format: Abstract -

Send to -

*Emerg Med J.* 2018 Jun;35(6):361-366. doi: 10.1136/emmermed-2017-206834. Epub 2018 Mar 21.

**Outpatient management of children at low risk for bacterial meningitis.**

García S<sup>1,2</sup>, Echevarri J<sup>1,2</sup>, Arana-Arri E<sup>3</sup>, Sota M<sup>4</sup>, Benito J<sup>1,2</sup>, Mintegi S<sup>1,2</sup>, Meningitis group of RISEUP-SPERG.

Collaborators (6)

Fernandez AI, Puente S, Fernandez A, Iturralde J, Martin MJ, Rodriguez J.

Author information

- 1 Pediatric Emergency Department, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain.
- 2 Department of Pediatrics, University of the Basque Country, Bilbao, Spain.
- 3 Clinical Epidemiology Unit, BioCruces Health Research Institute, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain.
- 4 Microbiology Department, BioCruces Health Research Institute, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain.

Abstract

**OBJECTIVE:** To determine the outcome of children aged 2-14 years with cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis and at very low risk for bacterial meningitis managed as outpatients without antibiotics.

**METHODS:** Multicentre, prospective, observational study conducted at nine Spanish paediatric EDs. Patients were diagnosed with meningitis based on clinical suspicion of meningitis and CSF pleocytosis when evaluated in the ED. Children between 2 and 14 years of age with pleocytosis and very low-risk criteria for bacterial meningitis (well appearing, Bacterial Meningitis Score (BMS)=0, procalcitonin (PCT)<0.5 ng/mL and observation without deterioration for less than 24 hours in the ED) were treated as outpatients without antibiotics pending CSF cultures. The primary composite outcome was a final diagnosis of bacterial meningitis or return to the ED for clinical deterioration.

**RESULTS:** Of 182 children between 2 and 14 years old diagnosed with meningitis, 56 met the very low-risk criteria and 45 were managed as outpatients. None was diagnosed with bacterial meningitis or returned due to clinical deterioration. Another 31 patients with BMS=1 (due to a peripheral absolute neutrophil count (ANC)>10 000/mm<sup>3</sup>) and PCT <0.5 ng/mL were managed as outpatients, diagnosed with aseptic meningitis and did well. BMS using PCT had the same sensitivity but greater specificity than classic BMS.

**CONCLUSIONS:** This set of low-risk criteria appears safe for the outpatient management without antibiotics of children with CSF pleocytosis. Larger studies are needed to evaluate the predictive values of replacing peripheral ANC with PCT in the BMS.

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2018. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

## Outpatient management of children at low risk for bacterial meningitis

Silvia García,<sup>1,2</sup> Janire Echevarri,<sup>1,2</sup> Eunat Arana-Arri,<sup>3</sup> Mercedes Sota,<sup>4</sup> Javier Benito,<sup>1,2</sup> Santiago Mintegi,<sup>1,2</sup> on behalf of the Meningitis group of RISEUP-SPERG

<sup>1</sup>Pediatric Emergency Department, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain  
<sup>2</sup>Department of Pediatrics, University of the Basque Country, Bilbao, Spain  
<sup>3</sup>Clinical Epidemiology Unit, BioCruces Health Research Institute, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain  
<sup>4</sup>Microbiology Department, BioCruces Health Research Institute, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain

**Correspondence to**  
 Dr Santiago Mintegi, Paediatric Emergency Department, Cruces University Hospital, Bilbao 48903, Spain; santiago.mintegi@osakidetza.eus

Received 18 April 2017  
 Revised 1 February 2018  
 Accepted 5 March 2018  
 Published Online First 21 March 2018



**To cite:** García S, Echevarri J, Arana-Arri E, et al. *Emerg Med J* 2018;**35**:361–366.

### ABSTRACT

**Objective** To determine the outcome of children aged 2–14 years with cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis and at very low risk for bacterial meningitis managed as outpatients without antibiotics.

**Methods** Multicentre, prospective, observational study conducted at nine Spanish paediatric EDs. Patients were diagnosed with meningitis based on clinical suspicion of meningitis and CSF pleocytosis when evaluated in the ED. Children between 2 and 14 years of age with pleocytosis and very low-risk criteria for bacterial meningitis (well appearing, Bacterial Meningitis Score (BMS)=0, procalcitonin (PCT)<0.5 ng/mL and observation without deterioration for less than 24 hours in the ED) were treated as outpatients without antibiotics pending CSF cultures. The primary composite outcome was a final diagnosis of bacterial meningitis or return to the ED for clinical deterioration.

**Results** Of 182 children between 2 and 14 years old diagnosed with meningitis, 56 met the very low-risk criteria and 45 were managed as outpatients. None was diagnosed with bacterial meningitis or returned due to clinical deterioration. Another 31 patients with BMS=1 (due to a peripheral absolute neutrophil count (ANC)>10 000/mm<sup>3</sup>) and PCT <0.5 ng/mL were managed as outpatients, diagnosed with aseptic meningitis and did well. BMS using PCT had the same sensitivity but greater specificity than classic BMS.

**Conclusions** This set of low-risk criteria appears safe for the outpatient management without antibiotics of children with CSF pleocytosis. Larger studies are needed to evaluate the predictive values of replacing peripheral ANC with PCT in the BMS.

### INTRODUCTION

Meningitis is an inflammation of the membranes surrounding the central nervous system infection caused by different pathogens. Most meningitis cases are aseptic and, when the cause is identified, enteroviruses are involved in over 90% of the cases.<sup>1,2</sup> In recent years, there has been a decrease in bacterial meningitis cases as a result of the success of the conjugate childhood immunisation programmes.<sup>3,4</sup> Nevertheless, bacterial pathogens still are responsible for around 5% of the meningitis in children.<sup>5,7</sup>

Distinguishing bacterial meningitis from aseptic meningitis is necessary to manage adequately children with meningitis. Accurate and rapid diagnosis of acute bacterial meningitis is essential as early initiation of antibiotic improves patient's outcome.

### Key messages

#### What is already known on this subject

► Most meningitis in children are aseptic. Identifying these children may prevent unnecessary hospitalisations and antibiotic treatments. Different scores have been developed to distinguish children with aseptic and bacterial meningitis, being the most useful the Bacterial Meningitis Score.

#### What this study adds

► This prospective, multicentre study in nine Spanish paediatric EDs found that the combination of clinical criteria, the Bacterial Meningitis Score and low procalcitonin allows safe outpatient management without antibiotics for around 20% of children 2 years or older diagnosed with meningitis. Procalcitonin may improve the performance of the Bacterial Meningitis Score.

On the other hand, identifying children with viral meningitis can prevent unnecessary hospitalisations and antibiotic treatments. Different scores have been developed, including clinical data and rapidly available parameters, such as the peripheral white blood cell count and the cerebrospinal fluid (CSF) white cell count.<sup>6,8</sup> The Bacterial Meningitis Score (BMS) is a validated clinical prediction rule to identify children at low risk for bacterial meningitis.<sup>6</sup> The BMS includes five dichotomous predictors (the presence of convulsions, the absolute neutrophil count in peripheral blood and in CSF, CSF protein and CSF Gram stain), giving a possible score of 0 to 6 points. The authors also defined a subset of children in which BMS is not applicable (younger than 2 months old, those critically ill, those with purpura, children not previously healthy or treated with antibiotics 72 hours prior to the lumbar puncture). A subset of patients with BMS=0 (those well appearing, well hydrated, and without any signs of neurological or haemodynamic compromise) may be followed as outpatients, perhaps after the administration of a long-acting parenteral antibiotic.<sup>6</sup> Selected febrile children with pleocytosis are occasionally managed as outpatients without receiving antibiotic treatment, although the selection criteria are not always specified.<sup>7,9,10</sup>

## Original article

A meta-analysis of BMS validation studies found very few children with bacterial meningitis were misclassified.<sup>11</sup> Those misclassified were under 1 year old or had meningococcal meningitis. However, the specificity of the BMS is around 50% and some variables, like the peripheral absolute neutrophil count, show overlapping areas in patients with bacterial and aseptic meningitis.<sup>3</sup> Procalcitonin (PCT) has a better performance than other acute-phase reactants in identifying patients with an invasive infection<sup>12-14</sup> and, specifically, those due to *Neisseria meningitidis*.<sup>15</sup> Values of PCT higher than 0.5 ng/mL show a sensitivity of 99% (95% CI 97% to 100%) and a specificity of 83% (95% CI 76% to 90%) in identifying patients with bacterial meningitis.<sup>12-16</sup> It seems that a low PCT may be helpful to identify children with presumed viral meningitis suitable for outpatient management.

Our hypothesis is that selected children with very low-risk criteria for bacterial meningitis can be safely managed as outpatients without receiving antibiotics. The main objective of this study is to determine the outcome of patients aged 2 to 14 years old at very low-risk criteria for bacterial meningitis managed as outpatients without antibiotics.

The secondary objectives are:

- ▶ To analyse the impact of this approach in the management of children with acute meningitis.
- ▶ To analyse the value of replacing the peripheral absolute neutrophil count with PCT in the performance of the BMS (PCT modified BMS, BMS-PCT).

#### METHOD

We carried out a multicentre, prospective, observational study including children between 2 and 14 years of age diagnosed with meningitis in nine paediatric EDs for a period of 3 years (October 2012 to September 2015). The study was endorsed by the Spanish Paediatric Emergency Research Group (RISEUP-SPERG).

#### Selection of patients

We included children aged 2 to 14 years old with pleocytosis in the CSF examination when evaluated in the ED in which BMS was applicable and all the following tests were performed: white blood cell count, C reactive protein, PCT, blood culture, CSF examination (including bacterial and enteroviral culture, and enteroviral and bacterial PCR).

CSF examination was performed at the discretion of the physician in charge.

#### Exclusion criteria

- ▶ Children in which BMS is not applicable: critically ill children, those with purpura, children not previously healthy or treated with antibiotics 72 hours prior to the lumbar puncture.<sup>6</sup>
- ▶ Children younger than 2 years of age, due to the fact that in this age group clinical symptoms and signs are frequently overlapped between bacterial and aseptic meningitis.

The patient had to fulfil all the following to be considered at very low-risk criteria for bacterial meningitis: aged 2 to 14 years old, well appearing, no sign of neurological compromise, BMS=0, PCT <0.5 ng/mL and no deterioration while staying in the Observation Unit of the ED (always less than 24 hours). Finally, in order to consider outpatient management for a child at very low risk for bacterial meningitis, follow-up had to be available by the primary care paediatrician in the following 24 hours.

#### Main outcome measures

Children with very low-risk criteria for bacterial meningitis were managed as outpatients without antibiotics finally

diagnosed with bacterial meningitis or who returned to the ED due to clinical deterioration.

#### Definitions

**Bacterial meningitis:** detection of a bacterial pathogen in the CSF (positive bacterial culture and/or positive Gram stain and/or bacterial genomic detection) or in the blood culture with associated pleocytosis.

**Aseptic meningitis:** children diagnosed with aseptic meningitis included:

- ▶ Viral meningitis: positive enteroviral culture or positive enteroviral PCR in CSF.
- ▶ Non-specific meningitis: pleocytosis and no detection of a bacterial pathogen or enterovirus in CSF and blood.

**Positive blood or CSF culture:** isolation in blood or CSF of true pathogens such as *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Enterococci*, group A and B *Streptococci*, *Listeria* or *Salmonella* species. Isolation of coagulase-negative *Staphylococci*, *Propionibacterium*, *Streptococcus viridans* and *Corynebacteria* in previously healthy immunocompetent children (no history of heart disease, ventriculoperitoneal shunt, catheters, prostheses or others) were considered as contaminants.

**Pleocytosis:** 10 leucocytes/mm<sup>3</sup> or greater in CSF.<sup>7</sup>

In haemorrhagic lumbar punctures, we used the following correction factor: CSF white blood cell count (WBC) corrected=CSF WBC-(CSF red blood cell count (RBC) × peripheral WBC/peripheral RBC).

**Previously healthy children:** patients without any of the following risk factors: (1) immunosuppression (oncological illness, chronic renal failure, transplant patient, sickle cell disease), (2) the presence of a mechanical device (indwelling catheter, ventriculoperitoneal shunt, auditory prostheses) and (3) an invasive diagnostic or therapeutic procedure in the previous 10 days.

**Well-appearing patients:** defined by a normal paediatric assessment triangle after being evaluated by a paediatric emergency physician during the first hour after attending the paediatric ED. The paediatric assessment triangle is a simple, rapid and useful tool recommended by the American Academy of Paediatrics for health professionals to develop their first impression of the appearance of children. It assesses three aspects (appearance, work of breathing, and circulation to the skin) describing their physiological status and guiding the initial approach to their care, with no need to examine patients or measure their vital signs. Appearance, respiratory and circulatory items had to be classified as normal for infants to be classified as well appearing, and data had to be reflected on the patient's charts.

**Critically ill children:** severe mental disturbance, evidence of cerebral herniation or need for respiratory or haemodynamic support.

#### Data collection

We received endorsement from the Research Network of SEUP (Spanish Paediatric Emergency Research Group—RISEUP-SPERG) in April 2012. After that, prior to the initiation of the study, one of the main investigators (SG) distributed via email the electronic questionnaire to the site investigators of the EDs in order to confirm understanding of text, suitability of data collection at all participating sites and to ensure clarity of final data collection. All queries regarding data collection were dealt with by the main investigator in order to maintain consistency of data collection.

Patients were identified by ED physicians and collected demographic, clinical and management data: age, gender, personal history, any treatment administered before arriving to the ED, duration of the fever, symptoms, physical examination, tests,

diagnosis, treatments administered, length of stay in the hospital and evolution of the patient. A telephone follow-up at 1 month post-discharge was conducted for children managed as outpatients. During the telephone interview, we asked about additional medical assessments, admission to other hospitals, administration of antibiotics after discharge and clinical status. An electronic questionnaire via Google Drive for each patient was fulfilled by the physician in charge and sent to the main investigator.

**Ethics committee**

The study was approved by the Ethics Committee of the Basque Country. Informed consent was obtained from the parents/legal guardians of these patients.

**Statistical analysis**

The statistical analysis was carried out with IBM SPSS Statistics for Windows (V.22, Armonk, New York, USA). The data were expressed as means, CIs and SD for the quantitative variables and as numbers and percentages for the categorical variables. The continuous variables were compared with Student's t-test and the categorical variables with the  $\chi^2$  test and Fisher's exact test. The significance level was established at  $P < 0.05$ .

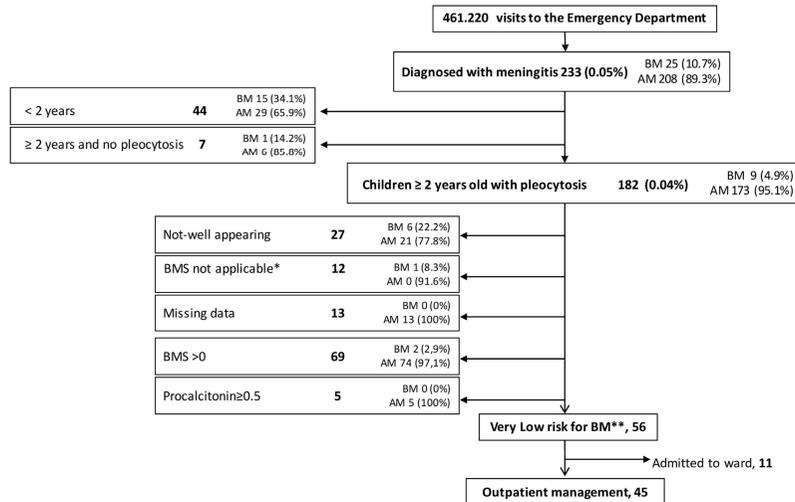
**RESULTS**

During the study period, we registered 461,220 episodes corresponding to children younger than 14 years of age in the included paediatric EDs. Of these, 233 were finally diagnosed

with meningitis (0.05%, 95%CI 0.04 to 0.06). Forty-four children were under 2 and 15 (34.1%) were diagnosed with bacterial meningitis. Finally, 182 were older than 2 years and showed pleocytosis in the CSF examination and were included in the study (figure 1): 173 aseptic meningitis (95.1%, 95%CI 91.6 to 98.2) and 9 bacterial meningitis (4.9%, 95%CI 1.76 to 8.04) (table 1).

Of the 182 children aged 2–14 years old with pleocytosis, 56 fulfilled the inclusion criteria for outpatient management. Of these, 45 (80.3%) were managed as outpatients without antibiotics after a period of observation in the ED (13.3±7.1 hours). None of these 45 children was finally diagnosed with bacterial meningitis or returned due to clinical deterioration. An enterovirus was isolated in the CSF in 37 (82.2%) cases. All patients were reached in telephone follow-up, and all were well. Nine patients (20%) returned to the ED due to persistence of the symptoms, but none had clinical deterioration, and three were admitted. During their hospitalisation, they did not receive antibiotics and did well. Eleven patients with very low-risk criteria for bacterial meningitis were hospitalised due to not having an observation unit in the paediatric ED (6, 54.5%), persistence of headache or vomiting (4, 36.4%) or having difficult access to the hospital (1, 9.1%). All of them were diagnosed with viral meningitis; they did not receive antibiotics and did well (hospital length of stay, 40 ± 14.1 hours).

Sixty-one patients had BMS=1, exclusively due to the absolute neutrophil count higher than 10,000/mm<sup>3</sup>. Of these, 52 had a PCT <0.5 ng/mL (BMS-PCT=0) and were diagnosed with aseptic meningitis. Of these, 31 (59.6%) were managed as



**Figure 1** Flow chart of the patients. AM, aseptic meningitis; BM, bacterial meningitis; BMS, Bacterial Meningitis Score. \*Critically ill children, those with purpura, children not previously healthy or treated with antibiotics 72 hours prior to the lumbar puncture. \*\*The patient had to fulfil all the following to be considered at very low-risk criteria for bacterial meningitis: good general condition, no sign of neurological compromise, BMS=0, procalcitonin <0.5 ng/mL and no deterioration while staying in the Observation Unit of the ED (always less than 24 hours).

García S, et al. *Emerg Med J* 2018;**35**:361–366. doi:10.1136/emered-2017-206834

Emerg Med J, first published as 10.1136/emered-2017-206834 on 21 March 2018. Downloaded from http://emj.bmj.com/ on 21 May 2018 by guest. Protected by copyright.

Original article

**Table 1** Characteristics of the 182 children older than 2 years with pleocytosis (N, 95% CI)

	Aseptic meningitis N (%) (95% CI)	Bacterial meningitis N (%) (95% CI)
Total	173 (95.1) (90.8 to 97.3)	9 (4.9) (2.6 to 9.1)
Previously unhealthy children	0 (0 to 2.1)	2 (22.2) (6.3 to 54.7)
Sex (male %)	121 (69.9) (62.7 to 76.2)	6 (66.6) (35.4 to 87.9)
Not well appearing	21 (12.1) (8.0 to 17.8)	6 (66.6)* (35.4 to 87.9)
Antibiotics in the previous 72 hours	14 (8.1) (4.8 to 13.1)	1 (11.1) (1.9 to 43.5)
Procalcitonin (ng/mL)†		
<0.5	144/165 (87.2) (81.3 to 91.5)	1/7 (14.3) (2.5 to 51.3)
0.5–2	19/165 (11.5) (7.5 to 17.3)	0 (0 to 35.4)
>2	2/165 (1.2) (0 to 4.3)	6/7 (85.7) (48.6 to 97.4)
Aetiology		
Enterovirus	134 (77.4) (70.7 to 83.3)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		4 (44.4) (18.8 to 73.3)
<i>Neisseria meningitidis</i>		4 (44.4) (18.8 to 73.3)
<i>Haemophilus influenzae</i>		1 (11.1) (1.9 to 43.5)

\*Two of these patients were critically ill (one of them also with purpura).  
†In patients with procalcitonin performed.

outpatients and did well. The other nine had a PCT >0.5 ng/mL and six were put on antibiotics, seven were admitted for more than 24 hours and were ultimately diagnosed with aseptic meningitis.

Of the 182 children, 15 had incomplete data to build the BMS (none diagnosed with bacterial meningitis) and 19 were children in which BMS was not applicable (including five patients with bacterial meningitis). In 148 children older than 2 years old with pleocytosis, the BMS was applicable and had a PCT obtained. The performance of the BMS and BMS-PCT in the children in which the BMS is applicable is shown in tables 2 and 3.

**Table 2** Value of the Bacterial Meningitis Score and procalcitonin-modified Bacterial Meningitis Score related to the aetiology of the meningitis\*

Value of the BMS and BMS-PCT in regard to the aetiology of meningitis	Aetiology		
	0	1	>1
Score	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Bacterial meningitis, n=4</b>			
BMS	0	0	4 (100%)
BMS-PCT	0	0	4 (100%)
<b>Aseptic meningitis, n=144</b>			
BMS	64 (44.4%)	73 (50.7%)	7 (4.9%)
BMS-PCT	121 (84.0%)	21 (14.6%)	2 (1.4%)

\*For the 148 children who had complete data and for whom BMS was applicable. BMS, Bacterial Meningitis Score; BMS-PCT, procalcitonin-modified BMS.

364

DISCUSSION

Our study suggests that a combination of clinical criteria, BMS and PCT enables safe outpatient management without antibiotics for around 20% of children aged 2 to 14 years with CSF pleocytosis in the paediatric ED. None of these patients was finally diagnosed with bacterial meningitis or returned due to clinical deterioration.

Although children with viral meningitis only require supportive treatment,<sup>2</sup> antibiotic therapy and admission of these patients is a generalised practice. However, a variable percentage of patients with suspected viral meningitis are managed as outpatients,<sup>2,7,9,17</sup> especially those over 3 years of age,<sup>7</sup> and between 15% and 50% of these patients did not receive antibiotics.<sup>2,7,9,17</sup> Hospitals with lower admission rates for meningitis did not show an increase in non-scheduled re-visits to the ED resulting in admission.<sup>17</sup> Except for a retrospective and single-centre study, none of these studies defined the criteria used to identify suitable patients for outpatient management.<sup>9</sup> Using strict criteria to identify children suitable for outpatient management should decrease the risk of misdiagnosing patients with bacterial meningitis.

Distinguishing bacterial meningitis from presumed aseptic meningitis is essential to the adequate management of children with meningitis. Nigrovic *et al* defined the criteria to identify patients at low risk for bacterial meningitis.<sup>6</sup> First of all, a series of patients at higher risk for having bacterial meningitis were excluded: critically ill children, those with purpura, previously non-healthy children or those receiving antibiotics 72 hours prior to the CSF examination. Our series supports these criteria, as the prevalence of bacterial meningitis in this group was around 25%. In a later validation study of the BMS, in patients in which the BMS was applicable, a value of 0 had a negative predictive value of 99.7% for bacterial meningitis.<sup>11</sup> In fact, of 2274 patients with BMS=0, 9 (0.4%) were finally diagnosed with bacterial meningitis. Of these, five were under 1 year old and the others were diagnosed with meningococcal meningitis. Bacterial meningitis is more difficult to distinguish from viral meningitis in children less than 2 years of age. In addition, several studies, including ours, have shown a higher prevalence of invasive bacterial infections, including meningitis, in these patients.<sup>18,19</sup> This is why we decided to exclude in our study young children and add PCT to identify suitable patients for outpatient management.

We added PCT because it is an excellent tool for identifying children with invasive bacterial infections,<sup>13–15</sup> including meningitis.<sup>12,16</sup> In fact, replacing the absolute neutrophil count for PCT in the BMS seems to increase the positive predictive value of the BMS. In our study, when compared with BMS, BMS-PCT showed a significant increase in the specificity with the same sensitivity. In addition, a group of patients was managed as outpatients without antibiotics although they had BMS=1, at the expense of the absolute neutrophil count. All these patients had a PCT <0.5 ng/mL and did well. As commented above, the absolute neutrophil count shows some overlapping in patients with bacterial and aseptic meningitis.<sup>2</sup>

Persistence of symptoms or accessibility to the ED should also be kept in mind to guarantee the safety of patients. For this reason, we also recommend to observe these patients in the ED before sending them home.

It is necessary to underline the importance of correctly applying these scores to the appropriate population. In our population, two children in which the BMS cannot be applied were diagnosed with bacterial meningitis. One of them was a 7-year-old critically ill girl without pleocytosis and the other one was a 5-month-old girl without pleocytosis. If calculated and mistakenly applied to these individuals, their BMS would have been 0. The BMS is a clinical prediction rule designed to apply in otherwise healthy and not critically ill children older than 2 months with CSF pleocytosis.

García S, *et al*. *Emerg Med J* 2018;**35**:361–366. doi:10.1136/emmermed-2017-206834

Emerg Med J: first published as 10.1136/emmermed-2017-206834 on 21 March 2018. Downloaded from <http://emj.bmj.com/> on 21 May 2018 by guest. Protected by copyright.

**Table 3** Test characteristics of the Bacterial Meningitis Score and procalcitonin-modified Bacterial Meningitis Score for bacterial meningitis

Performance of the BMS and BMS-PCT for bacterial meningitis (95% CI)						
	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Likelihood ratio positive	Likelihood ratio negative*
BMS ≥1	100% (51.0 to 100)	44.4% (36.6 to 52.6)	4.7 (1.9 to 11.6)	100 (94.3 to 100)	1.8 (1.5 to 2)	0 (0—undefined)
BMS-PCT ≥1	100 (51.0 to 100)	84.0 (77.2 to 89.1)	14.8 (5.9 to 32.5)	100 (96.9 to 100)	6.2 (4.3 to 9.1)	0 (0—undefined)

\*The upper limit of the CI for likelihood ratio negative cannot be calculated because the values entered include one instance of 0.  
BMS, Bacterial Meningitis Score; BMS-PCT, procalcitonin-modified BMS.

Although the rate of bacterial meningitis among children older than 2 years is similar to those previously reported,<sup>5-7</sup> if one considers the entire group of 233 children diagnosed with meningitis at our centres, the prevalence of bacterial meningitis is higher than previously described. This may be a bit surprising as the proportion of aseptic meningitis is increasing due to the impact of conjugate childhood immunisation programmes.<sup>20</sup> This may be due to the fact that the CSF examination sometimes is not practised when a viral meningitis is suspected in previously healthy well-appearing children.<sup>7,13</sup> In our study, an enterovirus was isolated in the CSF in more than 80% of the patients with aseptic meningitis managed as outpatients. The PCR test has a better performance than the viral culture to detect enterovirus in the CSF (sensitivity, 90%–100% vs 65%–75%). In addition, it can provide results within a few hours and have the potential to significantly affect the clinical management of CSF pleocytosis in children.<sup>21,22</sup> In this way, PCR test helps clinicians to determine the optimum therapy, avoiding supplementary examinations and unnecessary admissions. In a recent study, in 735 patients with an enterovirus detected in the CSF using this test, none had bacterial meningitis, suggesting that these patients could be safely treated as outpatients.<sup>23</sup>

The main limitation of the study is the sample size, due mainly to the low prevalence of meningitis in the children coming to the ED, as well as the low number of patients who fulfilled the criteria for outpatient management. Indeed, larger studies are needed to confirm these results. Nevertheless, as this was a multicentre, prospective study, our results may be representative of a population with similar vaccination conditions and identify a population that is suitable for outpatient management without antibiotics. On the other hand, some patients were not included in the study because it was not possible to observe them in the ED during some hours. Although no patient showed deterioration while staying in the ED, the role of the observation in the ED needs to be clarified in larger studies.

We can conclude that outpatient management for patients between 2 and 14 years of age with CSF pleocytosis who fulfilled this set of low risk criteria appears safe. The replacement of the peripheral absolute neutrophil count with PCT in the BMS enables the outpatient management of another significant number of patients. Future larger studies are needed to evaluate the yield of replacing peripheral absolute neutrophil count with PCT in the BMS.

**Acknowledgements** The authors acknowledge the Meningitis group of Research Network of the Spanish Society for Paediatric Emergency Medicine (RISEUP-SPERG).

**Collaborators** Meningitis group of Research Network of the Spanish Society for Paediatric Emergency Medicine (RISEUP-SPERG). Site investigators: Ana Isabel Fernandez (Paediatric Emergency Department, Basurto University Hospital, Bilbao, Basque Country, Spain); Sara Puente (Paediatric Department, Rio Hortega Hospital, Valladolid, Spain); Anna Fernandez (Paediatric Department, Arnau de Vilanova de Lleida University Hospital, Lleida, Spain); Itziar Iturralde (Paediatric Department, Quiron Bizkaia Hospital, Bilbao, Basque Country, Spain); Maria Jose Martin (Paediatric Emergency Department, Niiro Jesus Paediatric University Hospital, Madrid,

Spain); Jose Rodriguez (Paediatric Department, Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain).

**Contributors** SG conceptualised and designed the study, supervised data collection, analysed the data, wrote the initial draft of the manuscript and approved the final manuscript as submitted. JE supervised data collection, analysed the data and approved the final manuscript as submitted. EA-A collaborated in the design of the study, analysed the data and critically revised the manuscript. MS supervised data collection and approved the final manuscript as submitted. JB collaborated in the design of the study and critically revised the manuscript. SM collaborated in the design of the study, analysed the data, revised multiple versions of the initial manuscript and critically revised the final manuscript. All the members of the meningitis group of RISEUP-SPERG gave the final approval of the manuscript.

**Funding** The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Competing interests** None declared.

**Patient consent** Parental/guardian consent obtained.

**Ethics approval** Ethical Committee of the Basque Country.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2018. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

**REFERENCES**

- Rubio G, Mintegi S, Gaztelurrutia L, et al. [Meningitis by enterovirus in pediatrics. Clinical characteristics and virologic diagnosis]. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1998;16:14–18.
- Lee BE, Chawla R, Langley JM, et al. Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of aseptic meningitis. *BMC Infect Dis* 2006;6:68.
- Nigrovic LE, Malley R, Kuppermann N. Cerebrospinal fluid pleocytosis in children in the era of bacterial conjugate vaccines. *Pediatr Emerg Care* 2009;25:112–7.
- Castelblanco RL, Lee M, Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:813–9.
- Dubos F, Lamotte B, Bibi-Triki E, et al. Clinical decision rules to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *Arch Dis Child* 2006;91:647–50.
- Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenzae era. *Pediatrics* 2002;110:712–9.
- Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 2007;297:52–60.
- Dubos F, Korczowski B, Ayyun DA, et al. Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules. *Arch Dis Child* 2010;95:963–7.
- Mintegi S, Raso S, Sánchez Echániz J, Benito Fernández J, et al. Tratamiento extrahospitalario de los niños con meningitis viral. *Anales de Pediatría* 2000;52:430–4.
- Bötter A, Daneschnejd S, Handrick W, et al. A season of aseptic meningitis in Germany: epidemiologic, clinical and diagnostic aspects. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1126–32.
- Nigrovic LE, Malley R, Kuppermann N. Meta-analysis of bacterial meningitis score validation studies. *Arch Dis Child* 2012;97:799–805.
- Dubos F, Korczowski B, Ayyun DA, et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:1157–63.
- Gomez B, Bressan S, Mintegi S, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics* 2012;130:815–22.
- Luaces-Cubells C, Mintegi S, Garcia-Garcia JJ, et al. Procalcitonin to detect invasive bacterial infection in non-toxic-appearing infants with fever without apparent source in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1645–7.
- Carroll ED, Newland P, Riordan FA, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child* 2007;86:787–5.

Original article

- 16 Dubos F, Moulin F, Gajdos V, et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr* 2006;149:72–6.
- 17 Nigrovic LE, Fine AM, Monuteaux MC, et al. Trends in the management of viral meningitis at United States children's hospitals. *Pediatrics* 2013;131:670–6.
- 18 Herrero M, Alcalde M, Gómez B, et al. Invasive bacterial infections in a paediatric emergency department in the era of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Emerg Med* 2012;19:89–94.
- 19 Gomez B, Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, et al. Bacteremia in previously healthy children in emergency departments: clinical and microbiological characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:453–60.
- 20 McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, et al. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet* 2012;380:1703–11.
- 21 Ramers C, Billman G, Hartin M, et al. Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. *JAMA* 2000;283:2680–5.
- 22 Robinson CC, Willis M, Meagher A, et al. Impact of rapid polymerase chain reaction results on management of pediatric patients with enteroviral meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:283–6.
- 23 Nigrovic LE, Malley R, Agrawal D, et al. Low risk of bacterial meningitis in children with a positive enteroviral polymerase chain reaction test result. *Clin Infect Dis* 2010;51:1221–2.

Emerg Med J, first published as 10.1136/ememed-2017-206834 on 21 March 2018. Downloaded from <http://emj.bmj.com/> on 21 May 2018 by guest. Protected by copyright.



## **12. BIBLIOGRAFÍA**



1. Tyler, KL. "A history of bacterial meningitis". In *History of Neurology: Handbook of Clinical Neurology*, Edited by: Finger, S, Boller, F and Tyler, KL. Vol. 95, Edinburgh: Elsevier, 2010; p417-433
2. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. Does This Adult Patient Have Acute Meningitis? *JAMA*. 1999;282(2):175–181
3. Breathnach CS. Robert Whytt (1714-1766): from dropsy in the brain to tuberculous meningitis. *Ir J Med Sci*. 2014 Sep;183(3):493-9.
4. Greenwood B. Editorial: 100 years of epidemic meningitis in West Africa - has anything changed? *Trop Med Int Health*. 2006 Jun;11(6):773-80.
5. Swartz MN. Bacterial meningitis--a view of the past 90 years. *N Engl J Med*. 2004 Oct 28;351(18):1826-8.
6. Luciani K, Sáez-Llorens X. Meningitis aguda y meningitis recurrente. En: Moro M, Málaga S, Madero L, eds. *Cruz. Tratado de pediatría 11ª ed*. Madrid: Panamericana, 2014; p746-750.
7. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis*. 2002 Jul 1;35(1):46-52.
8. Sawyer MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Dec;18(12):1033-9; quiz 1040.
9. Lee BE, Chawla R, Langley JM, Forgie SE, Al-Hosni M, Baerg K, et al. Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of aseptic meningitis. *BMC Infect Dis*. 2006 Apr 10;6:68.
10. Rubio G, Mintegui S, Gaztelurrutia L, Sanchez J. Meningitis by enterovirus in pediatrics. Clinical characteristics and virologic diagnosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1998 Jan;16(1):14-8.
11. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*. 2011 May 26;364(21):2016-25.

12. Nigrovic LE, Malley R, Kuppermann N. Cerebrospinal fluid pleocytosis in children in the era of bacterial conjugate vaccines: distinguishing the child with bacterial and aseptic meningitis. *Pediatr Emerg Care*. 2009 Feb;25(2):112-7; quiz 118-20.
13. Martin NG, Sadarangani M, Pollard AJ, Goldacre MJ. Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis*. 2014 May;14(5):397-405.
14. Castelblanco RL, Lee M, Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Sep;14(9):813-9.
15. Dubos F, Marechal I, Husson MO, Courouble C, Aurel M, Martinot A, et al. Decline in pneumococcal meningitis after the introduction of the heptavalent-pneumococcal conjugate vaccine in northern France. *Arch Dis Child*. 2007 Nov;92(11):1009-12.
16. Casado-Flores J, Rodrigo C, Aristegui J, Martinon JM, Fenoll A, Mendez C. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Nov;27(11):1020-2.
17. Dubos F, Lamotte B, Bibi-Triki F, Moulin F, Raymond J, Gendrel D, et al. Clinical decision rules to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *Arch Dis Child*. 2006 Aug;91(8):647-50.
18. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-*Haemophilus influenzae* era. *Pediatrics*. 2002 Oct;110(4):712-9.
19. 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 Jan 3;297(1):52-60.
20. Chadwick DR. Viral meningitis. *Br Med Bull*. 2006 Feb 10;75-76:1-14.

21. Prober CG. Infecciones del sistema nervioso central. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds *Neurol. Nelson. Tratado de pediatría* 18ª ed. Barcelona: Elsevier, 2009; p2512-2523..
22. Wilfert CM, Lehrman SN, Katz SL. Enteroviruses and meningitis. *Pediatr Infect Dis.* 1983 Jul-Aug;2(4):333-41
23. Rotbart HA. Viral meningitis. *Semin.* 2000;20(3):277-92.
24. De Crom SC, van Furth MA, Peeters MF, Rossen JW, Obihara CC. Characteristics of pediatric patients with enterovirus meningitis and no cerebral fluid pleocytosis. *Eur J Pediatr.* 2012 May;171(5):795-800.
25. Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardoso MJ, Solomon T. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol.* 2010 Nov;9(11):1097-105.
26. Lang M, Mirand A, Savy N, Henquell C, Maridet S, Perignon R, et al. Acute flaccid paralysis following enterovirus D68 associated pneumonia, France, 2014. *Euro Surveill.* 2014 Nov 6;19(44).
27. Pfeiffer HC, Bragstad K, Skram MK, Dahl H, Knudsen PK, Chawla MS, et al. Two cases of acute severe flaccid myelitis associated with enterovirus D68 infection in children, Norway, autumn 2014. *Euro Surveill.* 2015 Mar 12;20(10):21062
28. Levy A, Roberts J, Lang J, Tempone S, Kesson A, Dofai A, et al. Enterovirus D68 disease and molecular epidemiology in Australia. *J Clin Virol.* 2015 Aug;69:117-21.
29. Williams CJ, Thomas RH, Pickersgill TP, Lyons M, Lowe G, Stiff RE, et al. Cluster of atypical adult Guillain-Barre syndrome temporally associated with neurological illness due to EV-D68 in children, South Wales, United Kingdom, October 2015 to January 2016. *Euro Surveill.* 2016;21(4).
30. Cabrerizo M, Garcia-Iniguez JP, Munell F, Amado A, Madurga-Revilla P, Rodrigo C, et al. First Cases of Severe Flaccid Paralysis Associated with Enterovirus D68 Infection in Spain, 2015-2016. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Dec;36(12):1214-1216.

31. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes*. 2004 Jun;11 Suppl 2:57A-64A.
32. Romero JR, Newland JG. Viral meningitis and encephalitis: traditional and emerging viral agents. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003 Apr;14(2):72-82.
33. Marí JM, Ruiz MP, Anza DV. Diagnóstico de laboratorio de las meningitis linfocitarias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Jan;28 Suppl 1:56-61.
34. De Crom SC, Rossen JW, van Furth AM, Obihara CC. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *Eur J Pediatr*. 2016 Aug;175(8):1023-9.
35. Martin NG, Iro MA, Sadarangani M, Goldacre R, Pollard AJ, Goldacre MJ. Hospital admissions for viral meningitis in children in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Nov;16(11):1279-1287.
36. Ouchenir L, Renaud C, Khan S, Bitnun A, Boisvert AA, McDonald J, et al. The Epidemiology, Management, and Outcomes of Bacterial Meningitis in Infants. *Pediatrics*. 2017 Jul;140(1).
37. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis*. 2010 Jan;10(1):32-42.
38. Saez-Llorens X, McCracken GH, Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet*. 2003 Jun 21;361(9375):2139-48.
39. Martinez E, Mintegi S, Vilar B, Martinez MJ, Lopez A, Catediano E, et al. Prevalence and predictors of bacterial meningitis in young infants with fever without a source. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 May;34(5):494-8.
40. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R, Bacterial Meningitis Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Children with bacterial meningitis presenting to the emergency department during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med*. 2008 Jun;15(6):522-8

41. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Mar;19(3):187-95.
42. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics.* 2000 Aug;106(2 Pt 1):362-6.
43. Kaplan SL, Mason EO, Jr., Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* 2004 Mar;113(3 Pt 1):443-9.
44. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis.* 2015 Mar;15(3):301-9.
45. Moreno-Perez D, Alvarez Garcia FJ, Aristegui Fernandez J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, Garcia Sanchez N, et al. Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2017 recommendations. *An Pediatr (Barc).* 2017 Feb;86(2):98.e1-98.e9.
46. Gil-Prieto R, Garcia-Garcia L, Alvaro-Meca A, Gonzalez-Escalada A, Viguera Ester P, Gil De Miguel A. The burden of hospitalizations for meningococcal infection in Spain (1997-2008). *Vaccine.* 2011 Aug 5;29(34):5765-70.
47. Freedman SB, Marrocco A, Pirie J, Dick PT. Predictors of bacterial meningitis in the era after *Haemophilus influenzae*. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001 Dec;155(12):1301-6.
48. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2015. Disponible en:

<http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=08/07/2015-2>.  
(actualizado junio 2015, consultado enero 2018)

49. Neth O, Croche Santander B. Infecciones por enterovirus y poliovirus. En: Moro M, Málaga S, Madero L, eds. Cruz. Tratado de pediatría 11ª ed. Madrid: Panamericana, 2014; p 908-916.
50. Mintegi Raso S, Benito Fernández J, García González S, Corrales Fernández A, Bartolomé Albistegui MJ, Trebolazabala Quirante N. Demanda y asistencia en un servicio de urgencias hospitalario. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61(2):156-61.
51. Gomez B, Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, Mintegi S, Bacteraemia Study Working Group from the Infectious Diseases Working Group. Spanish Society of Pediatric Emergencies (SEUP). SSoPE. Bacteremia in previously healthy children in emergency departments: clinical and microbiological characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Mar;34(3):453-60.
52. Gangoiti I, Valle JR, Sota M, Martinez-Indart L, Benito J, Mintegi S. Characteristics of children with microbiologically confirmed invasive bacterial infections in the emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2018 Aug;25(4):274-280.
53. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, Simel DL, Klassen T. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics*. 2010 Nov;126(5):952-60.
54. Gomez B, Mintegi S, Rubio MC, Garcia D, Garcia S, Benito J. Clinical and analytical characteristics and short-term evolution of enteroviral meningitis in young infants presenting with fever without source. *Pediatr Emerg Care*. 2012 Jun;28(6):518-23.
55. Oostenbrink R, Moons KG, Theunissen CC, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Moll HA. Signs of meningeal irritation at the emergency department: how often bacterial meningitis? *Pediatr Emerg Care*. 2001 Jun;17(3):161-4.

56. Barnett ED, Bauchner H, Teele DW, Klein JO. Serious bacterial infections in febrile infants and children selected for lumbar puncture. *Pediatr Infect Dis J.* 1994 Nov;13(11):950-3.
57. Mintegui Raso S, Benito Fernandez J, Sanchez Echaniz J, Rubio Fernandez G, Vazquez Ronco MA, Navarro de Prado MM, et al. Puncion lumbar en Urgencias de Pediatria: algo mas que una tecnica diagnostica. *An Pediatr (Barc).* 1999;50(1):25-8.
58. Oostenbrink R, Moons KG, Donders AR, Grobbee DE, Moll HA. Prediction of bacterial meningitis in children with meningeal signs: reduction of lumbar punctures. *Acta Paediatr.* 2001 Jun;90(6):611-7.
59. Weber MW, Herman J, Jaffar S, Usen S, Oparaugo A, Omosigho C, et al. Clinical predictors of bacterial meningitis in infants and young children in The Gambia. *Trop Med Int Health.* 2002 Sep;7(9):722-31.
60. Berkley JA, Mwangi I, Ngetsa CJ, Mwarumba S, Lowe BS, Marsh K, et al. Diagnosis of acute bacterial meningitis in children at a district hospital in sub-Saharan Africa. *Lancet.* 2001 Jun 2;357(9270):1753-7.
61. Berkley JA, Versteeg AC, Mwangi I, Lowe BS, Newton CR. Indicators of acute bacterial meningitis in children at a rural Kenyan district hospital. *Pediatrics.* 2004 Dec;114(6):e713-9.
62. Kestenbaum LA, Ebberson J, Zorc JJ, Hodinka RL, Shah SS. Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants. *Pediatrics.* 2010 Feb;125(2):257-64.
63. Seiden JA, Zorc JJ, Hodinka RL, Shah SS. Lack of cerebrospinal fluid pleocytosis in young infants with enterovirus infections of the central nervous system. *Pediatr Emerg Care.* 2010 Feb;26(2):77-81.
64. Chiou CC, Liu WT, Chen SJ, Soong WJ, Wu KG, Tang RB, et al. Coxsackievirus B1 infection in infants less than 2 months of age. *Am J Perinatol.* 1998 Mar;15(3):155-9.
65. Lepow ML, Coyne N, Thompson LB, Carver DH, Robbins FC. A clinical, epidemiologic and laboratory investigation of aseptic meningitis during the

four-year period, 1955-1958. II. The clinical disease and its sequelae. *N Engl J Med.* 1962 Jun 7;266:1188-93.

66. Harrison SA, Risser WL. Repeat lumbar puncture in the differential diagnosis of meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1988 Feb;7(2):143-5.

67. Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics.* 2000 Feb;105(2):316-9.

68. Bottner A, Daneschnejad S, Handrick W, Schuster V, Liebert UG, Kiess W. A season of aseptic meningitis in Germany: epidemiologic, clinical and diagnostic aspects. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Dec;21(12):1126-32.

69. Mentis AF, Kyprianou MA, Xirogianni A, Kesanopoulos K, Tzanakaki G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in the differential diagnosis of acute bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 Mar;35(3):397-403.

70. Kanegaye JT, Nigrovic LE, Malley R, Cannavino CR, Schwab SH, Bennett JE, et al. Diagnostic value of immature neutrophils (bands) in the cerebrospinal fluid of children with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Pediatrics.* 2009 Jun;123(6):e967-71.

71. White K, Ostrowski K, Maloney S, Norton R. The utility of cerebrospinal fluid parameters in the early microbiological assessment of meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012 May;73(1):27-30.

72. Agueda S, Campos T, Maia A. Prediction of bacterial meningitis based on cerebrospinal fluid pleocytosis in children. *Braz J Infect Dis.* 2013 Jul-Aug;17(4):401-4.

73. Nigrovic LE, Malley R, Macias CG, Kanegaye JT, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, et al. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics.* 2008 Oct;122(4):726-30.

74. Pingree EW, Kimia AA, Nigrovic LE. The effect of traumatic lumbar puncture on hospitalization rate for febrile infants 28 to 60 days of age. *Acad Emerg Med.* 2015 Feb;22(2):240-3.

75. Lyons TW, Cruz AT, Freedman SB, Neuman MI, Balamuth F, Mistry RD, et al. Interpretation of Cerebrospinal Fluid White Blood Cell Counts in Young Infants With a Traumatic Lumbar Puncture. *Ann Emerg Med*. 2017 May;69(5):622-631.

76. Lyons TW, Cruz AT, Freedman SB, Arms JL, Aronson PL, Fleming AH, et al. Correction of Cerebrospinal Fluid Protein in Infants With Traumatic Lumbar Punctures. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Oct;36(10):1006-1008.

77. Neuman MI, Tolford S, Harper MB. Test characteristics and interpretation of cerebrospinal fluid gram stain in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Apr;27(4):309-13.

78. Brizzi K, Hines EM, McGowan KL, Shah SS. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid gram stain in children with suspected bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Feb;31(2):195-7.

79. Ramers C, Billman G, Hartin M, Ho S, Sawyer MH. Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. *JAMA*. 2000 May 24-31;283(20):2680-5.

80. DeBiasi RL, Tyler KL. Polymerase chain reaction in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Arch Neurol*. 1999 Oct;56(10):1215-9.

81. Herrero M, Alcalde M, Gomez B, Hernandez JL, Sota M, Benito J, et al. Invasive bacterial infections in a paediatric emergency department in the era of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Emerg Med*. 2012 Apr;19(2):89-94.

82. Klouche M, Schroder U. Rapid methods for diagnosis of bloodstream infections. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(7):888-908.

83. Nigrovic LE, Chiang VW. Cost analysis of enteroviral polymerase chain reaction in infants with fever and cerebrospinal fluid pleocytosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000 Aug;154(8):817-21.

84. Robinson CC, Willis M, Meagher A, Giesecker KE, Rotbart H, Glode MP. Impact of rapid polymerase chain reaction results on management of

pediatric patients with enteroviral meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Apr;21(4):283-6. P

85. Archimbaud C, Chambon M, Bailly JL, Petit I, Henquell C, Mirand A, et al. Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the management of infants, children, and adults with aseptic meningitis. *J Med Virol.* 2009 Jan;81(1):42-8.

86. Nigrovic LE, Malley R, Agrawal D, Kuppermann N, Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of P. Low risk of bacterial meningitis in children with a positive enteroviral polymerase chain reaction test result. *Clin Infect Dis.* 2010 Nov 15;51(10):1221-2.

87. Julian-Jimenez A, Candel-Gonzalez FJ, Gonzalez Del Castillo J. Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014 Mar;32(3):177-90.

88. Mintegi S, Benito J, Sanchez J, Azkunaga B, Iturralde I, Garcia S. Predictors of occult bacteremia in young febrile children in the era of heptavalent pneumococcal conjugated vaccine. *Eur J Emerg Med.* 2009 Aug;16(4):199-205.

89. Lee GM, Fleisher GR, Harper MB. Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: a cost-effectiveness analysis. *Pediatrics.* 2001 Oct;108(4):835-44.

90. Isaacman DJ, Shults J, Gross TK, Davis PH, Harper M. Predictors of bacteremia in febrile children 3 to 36 months of age. *Pediatrics.* 2000 Nov;106(5):977-82.

91. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics.* 2001 Dec;108(6):1275-9.

92. Kuppermann N, Fleisher GR, Jaffe DM. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med.* 1998 Jun;31(6):679-87.

93. Bonsu BK, Harper MB. Utility of the peripheral blood white blood cell count for identifying sick young infants who need lumbar puncture. *Ann Emerg Med.* 2003 Feb;41(2):206-14.
94. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1999 Oct;18(10):875-81.
95. Dubos F, De la Rocque F, Levy C, Bingen E, Aujard Y, Cohen R, et al. Sensitivity of the bacterial meningitis score in 889 children with bacterial meningitis. *J Pediatr.* 2008 Mar;152(3):378-82.
96. Dubos F, Moulin F, Gajdos V, De Suremain N, Biscardi S, Lebon P, et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr.* 2006 Jul;149(1):72-6.
97. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics.* 2012 Nov;130(5):815-22.
98. Fernandez Lopez A, Luaces Cubells C, Garcia Garcia JJ, Fernandez Pou J, Spanish Society of Pediatric Emergencies. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Oct;22(10):895-903.
99. Luaces-Cubells C, Mintegi S, Garcia-Garcia JJ, Astobiza E, Garrido-Romero R, Velasco-Rodriguez J, et al. Procalcitonin to detect invasive bacterial infection in non-toxic-appearing infants with fever without apparent source in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Jun;31(6):645-7.
100. Manzano S, Bailey B, Girodias JB, Galetto-Lacour A, Cousineau J, Delvin E. Impact of procalcitonin on the management of children aged 1 to 36 months presenting with fever without source: a randomized controlled trial. *Am J Emerg Med.* 2010 Jul;28(6):647-53.

101. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *The Pediatr Infect Dis J.* 2007 Aug;26(8):672-7.
102. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, Galetto-Lacour A, et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008 Dec;162(12):1157-63.
103. Dubos F, Moulin F, Raymond J, Gendrel D, Breart G, Chalumeau M. Distinction between bacterial and aseptic meningitis in children: refinement of a clinical decision rule. *Arch Pediatr.* 2007 May;14(5):434-8.
104. Thome J, Bovier-Lapierre M, Vercherat M, Boyer P. Bacterial or viral meningitis? Study of a numerical score permitting an early etiologic orientation in meningitis difficult to diagnose. *Pediatric.* 1980 Apr-May;35(3):225-36.
105. Spanos A, Harrell FE, Jr., Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA.* 1989 Nov 17;262(19):2700-7.
106. Hoen B, Viel JF, Paquot C, Gerard A, Canton P. Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995 Apr;14(4):267-74.
107. Bonsu BK, Ortega HW, Marcon MJ, Harper MB. A decision rule for predicting bacterial meningitis in children with cerebrospinal fluid pleocytosis when gram stain is negative or unavailable. *Acad Emerg Med.* 2008 May;15(5):437-44.
108. Kulik DM, Uleryk EM, Maguire JL. Does this child have bacterial meningitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with suspected bacterial meningitis. *J Emerg Med.* 2013 Oct;45(4):508-19.
109. Nigrovic LE, Malley R, Kuppermann N. Meta-analysis of bacterial meningitis score validation studies. *Arch Dis Child.* 2012 Sep;97(9):799-805.

110. Mintegi Raso S, Sánchez Echániz, J, Benito Fernandez J, Vázquez Ronco MA, Rubio Fernández G, Capapé Zache S et al. Tratamiento extrahospitalario de los niños con meningitis viral. *An Pediatr (Barc)*. 2000(52):430-4.
111. Nigrovic LE, Fine AM, Monuteaux MC, Shah SS, Neuman MI. Trends in the management of viral meningitis at United States children's hospitals. *Pediatrics*. 2013 Apr;131(4):670-6.
112. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 1;39(9):1267-84.
113. Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD004405. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD004405.
114. Abzug MJ, Cloud G, Bradley J, Sanchez PJ, Romero J, Powell D, et al. Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Apr;22(4):335-41.
115. Parasuraman TV, Frenia K, Romero J. Enteroviral meningitis. Cost of illness and considerations for the economic evaluation of potential therapies. *Pharmacoeconomics*. 2001 Jan;19(1):3-12.
116. Forster HP, Schwartz J, DeRenzo E. Reducing legal risk by practicing patient-centered medicine. *Arch Intern Med*. 2002 Jun 10;162(11):1217-9.
117. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric Emergency M, American College of Emergency Physicians Pediatric Emergency Medicine C, O'Malley P, Brown K, Mace SE. Patient- and family-centered care and the role of the emergency physician providing care to a child in the emergency department. *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5):2242-4.
118. Committee on Pediatric Emergency Medicine, American Academy of Pediatrics, Krug SE, Frush K. Patient safety in the pediatric emergency care setting. *Pediatrics*. 2007 Dec;120(6):1367-75.

119. Dieckmann RA, Brownstein D, Gausche-Hill M. The pediatric assessment triangle: a novel approach for the rapid evaluation of children. *Pediatr Emerg Care*. 2010 Apr;26(4):312-5.
120. Mohseni MM, Wilde JA. Viral meningitis: which patients can be discharged from the emergency department? *J Emerg Med*. 2012 Dec;43(6):1181-7.
121. Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, Hansen J, Baxter RP, Black SB, et al. Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Apr;25(4):293-300.
122. Carrol ED, Newland P, Riordan FA, Thomson AP, Curtis N, Hart CA. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child*. 2002 Apr;86(4):282-5.
123. Committee On Hospital Care, Institute For Patient, Family-Centered Care. Patient- and family-centered care and the pediatrician's role. *Pediatrics*. 2012 Feb;129(2):394-404.
124. Desai AD, Popalisky J, Simon TD, Mangione-Smith RM. The effectiveness of family-centered transition processes from hospital settings to home: a review of the literature. *Hosp Pediatr*. 2015 Apr;5(4):219-31.
125. Byczkowski TL, Gillespie GL, Kennebeck SS, Fitzgerald MR, Downing KA, Alessandrini EA. Family-Centered Pediatric Emergency Care: A Framework for Measuring What Parents Want and Value. *Acad Pediatr*. 2016 May-Jun;16(4):327-35.
126. Boland L, Kryworuchko J, Saarimaki A, Lawson ML. Parental decision making involvement and decisional conflict: a descriptive study. *BMC Pediatr*. 2017 Jun 13;17(1):146.
127. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet*. 2012 Nov 10;380(9854):1703-11.

128. Kowalsky RH, Jaffe DM. Bacterial meningitis post-PCV7: declining incidence and treatment. *Pediatr Emerg Care*. 2013 Jun;29(6):758-66; quiz 767-8.
129. Oordt-Speets AM, Bolijn R, van Hoorn RC, Bhavsar A, Kyaw MH. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jun 11;13(6):e0198772.
130. Venkatesh AK, Dai Y, Ross JS, Schuur JD, Capp R, Krumholz HM. Variation in US hospital emergency department admission rates by clinical condition. *Med Care*. 2015 Mar;53(3):237-44.
131. Isaacman DJ, Kaminer K, Veligeti H, Jones M, Davis P, Mason JD. Comparative practice patterns of emergency medicine physicians and pediatric emergency medicine physicians managing fever in young children. *Pediatrics*. 2001 Aug;108(2):354-8.



## **13. ANEXOS**



## **ANEXO 1: hojas de consentimiento informado para la inclusión en el estudio.**

### **HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PADRES**

#### **TÍTULO DEL ESTUDIO: MANEJO AMBULATORIO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CRITERIOS DE MENINGITIS NO BACTERIANA.**

Estamos realizando un trabajo de investigación a nivel multicéntrico de los niños con meningitis no bacteriana que cumplen criterios de manejo ambulatorio.

#### **¿Qué es lo que estamos haciendo?**

El objetivo de este estudio es validar una serie de criterios tanto analíticos como clínicos para el manejo ambulatorio seguro de los pacientes con sospecha de meningitis viral.

#### **¿Por qué es importante validar estos criterios?**

Ante un paciente con meningitis, el problema fundamental inicial es diferenciar la meningitis viral de la meningitis bacteriana, recurriéndose a una combinación de datos clínicos y exploraciones complementarias. El manejo de ambas entidades es completamente diferente y, por ello validar estos criterios sería importante porque, en el caso de la meningitis viral, un correcto diagnóstico etiológico inicial evitaría hospitalizaciones y tratamientos antibióticos innecesarios.

#### **¿Qué es lo que le pedimos?**

En este estudio queremos validar criterios clínicos y analíticos descritos ya en la literatura, que nos permitan el manejo ambulatorio **seguro** de las meningitis no bacterianas. Por esta razón solicitamos su autorización para

poder utilizar los datos de la historia clínica de su hijo en el trabajo de investigación que estamos haciendo.

### **¿Qué es lo que tiene que hacer?**

Si decide su participación tendrá que firmar en una hoja de consentimiento informado. Esta decisión es voluntaria y no influirá en el tratamiento que le pautará el médico. Tampoco se le van a hacer más análisis ni otro tipo de pruebas por participar en este estudio. Si decide participar, nos pondremos en contacto telefónico con usted para conocer cuál ha sido la evolución de su hijo. La decisión de participar es voluntaria y podrá revocarla en cualquier momento, sin dar explicaciones y sin que esto tenga consecuencias en la atención médica.

### **¿Obtendrá su hijo algún beneficio por participar en el estudio?**

El niño no tendrá ningún efecto beneficioso con la participación en este estudio; sin embargo contribuirá a mejorar el conocimiento de las meningitis, pudiendo ser de utilidad para el tratamiento de otros niños en el futuro .

### **¿Qué pasará con los datos y resultados del estudio?**

Los resultados de este estudio podrán utilizarse para publicarlos en revistas científicas o comunicarlos en Congresos y Reuniones científicas. Todos los datos pertenecerán a la historia clínica del niño y aquellos que se extraigan de ella para el estudio estarán codificados para que su nombre no aparezca en ningún documento fuera del hospital. La utilización de los datos se hará cumpliéndose lo establecido en las Leyes vigentes en España de protección de datos (LOPD) Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. El estudio cumple las normas de la Declaración

de Helsinki y ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Institución correspondiente. Para cualquier pregunta posterior relacionada con el estudio contactar con la promotora del estudio: Dra. Silvia García González de Urgencias de Pediatría del Hospital de Cruces ( Teléfono: 94 600 6463).

## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PADRES

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** MANEJO AMBULATORIO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS  
CON CRITERIOS DE MENINGITIS NO BACTERIANA.

Yo .....

He leído la hoja de información que el médico que firma esta hoja me ha dado. He tenido tiempo para pensar y le he preguntado las dudas que tenía y me las ha resuelto de forma adecuada y por tanto entiendo claramente para qué se hace este estudio.

Comprendo que la participación de mi ..... (relación con el paciente),.....  
...(nombre y apellidos del niño) es voluntaria y que puedo retirarse del estudio cuando quiera, sin dar explicaciones y sin que esto cambie su atención médica.

Nombre del padre, madre o tutor y DNI                      Fecha                      Firma

Nombre y DNI médico    Fecha                      Firma

### APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo ..... revoco el consentimiento de participación de mi ..... (relación con el paciente).....  
.....( nombre y apellidos del niño)  
en el estudio arriba firmado con fecha .....

Nombre del padre, madre o tutor y DNI

Fecha de la revocación .....

Firma

## **HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS NIÑOS MAYORES DE 6 AÑOS.**

### **TÍTULO DEL ESTUDIO: MANEJO AMBULATORIO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CRITERIOS DE MENINGITIS NO BACTERIANA.**

Estamos realizando un trabajo de investigación de los niños con meningitis que pueden ser enviados a casa para su curación.

La meningitis es una infección del sistema nervioso que produce fiebre, dolor de cabeza y vómitos fundamentalmente. Existen dos tipos de meningitis, una producida por bacterias, en la que tiene que el niño tiene que quedarse en el hospital para recibir tratamiento antibiótico y otra, producida por virus, en la que puede ir a casa para curarse. Es importante diferenciar estos dos tipos de meningitis para evitar ingresar a un niño que podría irse a casa con su familia. Este estudio intenta comprobar que es seguro mandar a casa a los niños con meningitis producidas por virus. Es por ello que necesitamos poder utilizar datos como tu edad, tu estado general, así como los resultados de las pruebas que se te realicen o los tratamientos que se te administren.

Si decides participar en este estudio contribuirás a mejorar el conocimiento de la meningitis pudiendo ser de gran ayuda para el tratamiento de otros niños con meningitis en el futuro. No te haremos más pruebas o te daremos tratamientos diferentes tanto si decides participar como si no.

Los resultados de este estudio podrán utilizarse para publicarse en revistas o congresos médicos pero tu nombre no aparecerá en ningún documento fuera del hospital.

**Paciente de entre 6 y 12 años, ¿consiente por asentimiento? SI NO**

**Paciente de más de 12 años: ¿acepta participar en el estudio? SI NO**

**Firma del paciente mayor de 12 años:**

**ANEXO 2 : variables recogidas en el cuaderno de recogida de datos para su posterior análisis.**

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	
Número de paciente	
Fecha de nacimiento	En formato fecha
Sexo	1=Hombre; 2=Mujer
Fecha de la consulta	En formato fecha
Apariencia general	0=No buen estado general ;1=Buen estado general
TEP	0=anormal , 1=normal
Previamente sano	0=No ; 1=Sí
Tiempo de evolución	Horas desde el inicio de los síntomas
Temperatura máxima	°C
Temperatura en Urgencias	°C
Síntomas	1= Fiebre; 2= Cefalea; 3= Vómitos; 4= Irritabilidad; 5= Rigidez de nuca; 6= Dolor de espalda; 7= Confusión; 8= Alteración del sensorio; 9= Convulsión 10= Petequias/ púrpura; 11= Focalidad; 12=Otro
Toma de Antibiótico previo	0= No ;1= Sí
PCT	ng/ml
PCR	mg/l
Leucocitos sangre	leucocitos/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos sangre	neutrófilos/mm <sup>3</sup>

Glucosa en sangre	mg/dl
Glucosa en LCR	mg/dl
Proteínas en LCR	mg/dl
Leucocitos (corregidos si procede) en LCR	leucocitos/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos el LCR	neutrófilos/mm <sup>3</sup>
Gram LCR	0=Negativo; 1=Positivo; 2= No realizado
Características microorganismos visualizados en el Gram	
Hemocultivo	0=Negativo; 1=Positivo
Micoorganismo aislado en Hemocultivo	
Cultivo bacteriano de LCR	0=Negativo; 1=Positivo
Cultivo viral de LCR	0=Negativo; 1=Positivo
Microorganismo aislado en LCR	
Reacción en cadena de la polimerasa para enterovirus	0=Negativa; 1=Positiva; 2= No realizada
Reacción en cadena de la polimerasa para bacterias	0=Negativa; 1=Positiva; 2= No realizada
Microorganismo detectado con la prueba anterior	
Valor del BMS	

Destino	1=Alta; 2=Alta tras observación ≤ 24 horas; 3=Ingreso en planta; 4=Ingreso en UCIP.
Duración de la estancia en el hospital, en horas	
Diagnóstico inicial	1=Meningitis viral; 2=Meningitis bacteriana; 3=Meningitis inespecífica; 4=Sepsis; 5= Síndrome febril; 6= Otro
Reconsulta	0=No; 1=Sí, no programada; 2=sí, programada (ej: llegada de cultivo positivo)
Destino consulta	1=Alta; 2=Alta tras observación ≤ 24 horas; 3=Ingreso en planta; 4=Ingreso en UCIP.
Tratamiento antibiótico	0= no; 1=sí
Seguimiento (telefónico si no ingresó)	1= Buena evolución; 2= Secuelas; 3= Muerte
Diagnóstico final	1=Meningitis viral; 2=Meningitis bacteriana; 3=Meningitis inespecífica; 4=Sepsis; 5= Síndrome febril; 6= Encefalitis; 7= Otro
Observaciones	Para añadir información no incluida en ítems anteriores y que el investigador considere importante para el estudio

### ANEXO 3: Certificado de aprobación del estudio por el Comité Ético de Euskadi



#### **LISTADO DE MIEMBROS DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE EUSKADI (CEIC-E)**

ACTA Nº 04/2012

Fecha: 25 de Abril de 2012

REUNIÓN EN: sala de sala 5 (3ª planta Edificio Arantzazu), hospital Donostia

CONVOCADOS: Todos los miembros del Comité, al actuar como comité referencia

ASISTENTES:	PRESIDENTE:	D. Carlos Romeo Casabona
	VICEPRESIDENTE:	D. Txema González de Castro
	SECRETARIA:	D <sup>a</sup> . Iciar Alfonso
	VOCALES:	D <sup>a</sup> . Ana Aguirrezabal
		D. Pedro Gorrotxategi (Pediatra)
		D. Miguel Angel Goenaga Sánchez
		D. Jesús Rosa
		D <sup>a</sup> . Nekane Jaio
		D <sup>a</sup> . Nerea Egües
		D. Javier Vivanco
		D. Jose Ignacio Pijoan
		D <sup>a</sup> . María José López Varona
		D <sup>a</sup> . Amaia Martínez Galarza
		D. Ernesto Pérez
		D. Carmelo Aguirre

AUSENTES: Excusan su asistencia: Maite Audicana, José Antonio Fernández de Legaria, Sonia Gaztambide, Isabel Tejada, Iñaki Tobalina, Marianela Hernández, Antonio Escobar, Iñaki Fernández Manchola, Antonio Escobar, Nekane Murga, Felipe Aizpuru, Julio Audicana

En Vitoria, a 25 de Abril de 2012

Fdo:

Dra. Iciar Alfonso Farnós  
Secretaria del CEIC de la Comunidad Autónoma del País Vasco



Euskadiko Ikerketa Klinikoetarako Batzorde Etikoa  
Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-E)

Referencia legal: DECRETO 3/2005, de 11 de enero, por el que se crea el Comité Ético de Investigación Clínica de la Comunidad Autónoma del País Vasco, y resto de normativa aplicable.

**INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DE  
EUSKADI (CEIC-E)**

Dra. Iciar Alfonso Farnós como Secretaria del CEIC de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIC-E)

**CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado, el proyecto de investigación, titulado **"MANEJO AMBULATORIO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON CRITERIOS DE MENINGITIS NO BACTERIANA"**,

Versión Inicial del Protocolo: versión 4 Abril 2012  
Versión Inicial de la HIP: GENERAL / Versión 3/Diciembre 2011

Y que este Comité reunido el día 25/04/2012 (recogido en acta 04/2012) ha decidido emitir **informe favorable** a que dicho proyecto sea realizado por los siguientes investigadores:

- Dra. Silvia García González Hospital Universitario Cruces

Lo que firmo en Vitoria, a 03 de mayo de 2012

Fdo:

Dra. Iciar Alfonso Farnós  
Secretaria del CEIC de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIC-E)



03 MAY 2012

Euskadiko Ikerketa Klinikoetarako Batzorde Etikoa  
Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-E)

