



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN-MANAGUA

**Facultad de Ciencias Médicas
Hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota"**

Tesis para optar al título de Especialista en Pediatría

Utilidad de la Procalcitonina y Proteína C Reactiva como marcadores diagnóstico y pronóstico en pacientes pediátricos con meningitis aguda atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" periodo año 2021-2022.

Autor:

Dra. Claudia María Arguello Avendaño

Residente de 3er. año de pediatría

Hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota"

Tutor:

Dra. Tania Estrada Rivera

MD. Especialista en Neurología pediátrica.

Hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota"

Managua, marzo de 2023

Opinión del tutor

La meningitis en niños es una urgencia médica neurológica e infectológica grave potencialmente mortal que requiere un diagnóstico y tratamiento oportuno para disminuir la tasa de mortalidad y las posibles secuelas neurológicas.

En la práctica clínica, es difícil diferenciar entre las etiologías bacterianas y no bacterianas de meningitis. Por lo tanto, existe una gran necesidad de pruebas diagnósticas con adecuada sensibilidad y especificidad que nos pueda permitir esta diferenciación e incidir en el tratamiento adecuado y oportuno.

Se han identificado diferentes biomarcadores séricos en los últimos años con potencial interés para la toma de decisiones clínicas que ayuden a distinguir entre infecciones sistémicas o localizadas, bacterianas o no bacterianas, fúngicas o virales, con valor pronóstico o guía de terapia médica indicada, entre estos la procalcitonina (PCT) y Proteína C Reactiva son los más estudiados, se ha encontrado que la PCT es uno de los más específicos para identificar infección bacteriana, la PCR en el contexto de meningitis no bacterianas.

Con la realización de esta tesis de investigación titulada como: *Utilidad de la Procalcitonina y Proteína C Reactiva como marcadores diagnóstico y pronóstico en meningitis aguda en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera. Periodo año 2021-2022*, se evalúa la utilidad de estas pruebas aplicadas en la práctica clínica diaria de nuestros pacientes ingresados en esta unidad de salud con el objetivo de generar resultados con soporte científico-teórico que agregan valor clínico en nuestro medio de atención.

Dra. Tania Estrada
Neuróloga pediatra
Resumen

Dedicatoria

A Dios quien me ha dado la vida, fuerzas y sabiduría para poder concluir un logro más en mi vida profesional.

A mi familia, por ser mi pilar constante y apoyarme incondicionalmente en mi camino académico.

A mi madre Martha Lorena Avendaño Mendoza quien ha sido mi pilar de vida, quien con sus palabras constantes no me dejaban decaer para que siguiera adelante y siempre perseverante, quien con todo su amor y sacrificio cuidaba a mi hija mientras yo estudiaba o estaba de turno, brindándome siempre su apoyo incondicional.

A mis abuelitos Eduardo Avendaño y Rosalía Mendoza que me han brindado todo su amor, cariño, tiempo y paciencia toda la vida y han creído en mí siempre, motivándome a ser mejor cada día

A mi esposo Arlin Antonio Montoya Rodríguez y mi hija Sophia Isabella Montoya Arguello, quienes desde un principio me han brindado su amor, paciencia y comprensión y han sido mi fuente constante de alegría y motivación para nunca rendirme en cada paso que doy, siendo mis compañeros incondicionales a lo largo de este camino.

A mi hermano Carlos Javier Arguello Avendaño quien siempre ha creído en mi y me ha motivado a salir adelante.

A mis amigos compañeros de residencia, por su compañía, risas y apoyo en los buenos y malos momentos. Han sido una fuente constante de motivación y alegría a lo largo de este camino.

A nuestra jefa docente Dra. Martha Fabiola Gutiérrez, por proporcionarme los conocimientos, herramientas y oportunidades para crecer académica y profesionalmente a lo largo de la residencia médica.

A los participantes en este estudio, sin ellos no habría sido posible la realización de esta investigación académica.

Este logro es el resultado del arduo trabajo y apoyo de muchas personas queridas y estoy profundamente agradecido por cada uno de ellas.

Agradecimientos

A Dios, por darnos la vida, sabiduría y fortalezas para seguir adelante en nuestro camino, y por haberme permitido llegar hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A mis abuelitos, les doy gracias de todo corazón por su amor, paciencia y apoyo incondicional a lo largo de mi vida. Han sido mi fuente de motivación en los momentos difíciles y sin duda han sido clave en el éxito.

A mi mamá Martha Lorena Avendaño Mendoza la cual ha sido mi consejera, mi apoyo incondicional, mi todo, me has motivado a salir adelante siempre en los momentos difíciles. Me has dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mis estudios sin tu apoyo esto jamás hubiera sido posible.

A mi esposo Arlin Antonio Montoya Rodríguez, mi compañero de vida, gracias por tu paciencia, sabiduría, por ser mi confidente y mi apoyo incansable. Has sido mi pilar en mis momentos difíciles y has hecho posible que yo pueda llegar hasta aquí.

A mi hija Sophia Isabella Montoya Arguello, mi razón de ser, gracias por ser luz de mi vida y por llenar mis días de felicidad. Eres mi orgullo y motivación para seguir adelante.

A mi tutora Dra. Tania Estrada Rivera, Neuróloga pediátrica por su paciencia, guía experta y dedicación en ayudarme a alcanzar este logro. Sus enseñanzas y orientación han sido inestimables en mi desarrollo profesional y en la realización de esta investigación científica.

Este logro, esta tesis, es resultado de su amor, dedicación y esfuerzo. Los quiero con todo mi corazón.

Siglas y abreviaturas

ABC: Área bajo la curva

ROC: Receiver Operating Characteristic (Característica Operativa del Receptor)

SIR: Síndrome de respuesta inflamatoria

PCT: Procalcitonina

PCR: Proteína C reactiva

LCR: líquido céfalo raquídeo

CTL: Conteo total de leucocitos

LILAC: Literatura latinoamericana en ciencias de la salud

CEDOC: Centro de documentación

UNAN: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

SNC: Sistema nervioso central

MBA: meningitis bacteriana aguda

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

VMI: ventilación mecánica invasiva

Resumen

Introducción: La meningitis bacteriana es una emergencia pediátrica con alta mortalidad y morbilidad que requiere diagnóstico y tratamiento oportunos. Se ha identificado valores elevados de procalcitonina sérica (PCT) y Proteína C Reactiva (PCR) en infecciones bacterianas, incluida la meningitis, pero sin puntos de corte definidos. Por lo tanto, este estudio se realizó para evaluar la utilidad diagnóstica de la PCT y PCR sérica como marcador diagnóstico y pronóstico en niños con meningitis aguda.

Diseño metodológico: estudio descriptivo, transversal, de tipo pruebas diagnósticas y correlacional analítico. Los pacientes se dividieron en 2 grupos según datos clínicos y exámenes de laboratorio, todos contaban con punciones lumbares al ingreso y fueron clasificados como meningitis bacteriana 29 y no bacteriana 29, a todos se les realizó PCT y PCR al ingreso y a las 72 horas, se realizó curva ROC y se calculó puntos de corte, sensibilidad, especificidad, se aceptaron como estadísticamente significativos aquellos resultados con valor de $p < 0.05$.

Resultados: La edad promedio de los pacientes en estudio fue en 56.8 meses, el sexo masculino predominó en 16 (38 %) en meningitis bacteriana y 26 (61 %) en meningitis no bacteriana, los pacientes con meningitis bacteriana mostraron valores estadísticamente más altos de procalcitonina sérica que los pacientes con meningitis no bacteriana ($p < 0,001$). Después de 72 h de tratamiento, los pacientes del grupo de meningitis bacteriana mostraron valores estadísticamente significativos de procalcitonina sérica más bajos que sus valores iniciales ($P < 0,05$). Para la PCT el punto de corte de 0.05 ng/dl con un área bajo de la curva ROC de 0.90 (IC 0.81 – 0.99 valor de $P < 0.001$) presentó una sensibilidad del 100 %, especificidad 83 %.

Conclusión: La PCT sérica tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico precoz de la meningitis aguda en niños. Puede ser un complemento útil para diferenciar la meningitis bacteriana de la no bacteriana y brindar un manejo adecuado.

Índice

CAPÍTULO I. GENERALIDADES.....	1
1.1. Introducción.....	1
1.2. Antecedentes.....	3
Internacionales	3
Nacionales	6
1.3. Justificación.....	8
1.4. Planteamiento del problema	9
1.5. Objetivos	10
Objetivo General	10
Objetivos Específicos.....	10
1.6. Marco teórico.....	11
Meningitis bacteriana aguda	11
Epidemiología	11
Factores de riesgo.....	15
Patogenia.....	16
Manifestaciones clínicas	20
Métodos diagnósticos.....	24
Procalcitonina.....	25

Proteína C Reactiva PCR.....	26
Punción lumbar y líquido cefalorraquídeo.....	30
Manejo terapéutico de la meningitis.....	33
Antimicrobianos.....	34
Estudios de pruebas diagnósticas.....	35
Como evaluar una prueba diagnóstica.....	35
1.7 Hipótesis del estudio.....	38
Hipótesis nula.....	38
Hipótesis alternativa.....	38
CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO.....	39
2.1 DISEÑO METODOLÓGICO.....	39
2.1.1 Tipo de estudio.....	39
2.1.2 Áreas de Estudio.....	39
2.1.3 Período de Estudio.....	39
2.1.4 Universo.....	39
2.1.5 Tamaño de la muestra.....	39
2.1.6 Selección de la muestra.....	40
a) Criterios de inclusión:.....	40
b) Criterios de exclusión:.....	40

2.1.7	Unidad de análisis	41
2.1.10	Variables por objetivos.....	41
	Matriz de Operacionalización de variable.	43
2.1.12	Plan de análisis y procesamiento de la información.....	45
2.1.14	Plan de análisis	45
2.1.16	Consideraciones éticas	45
CAPITULO III DESARROLLO.....		46
3.1	Resultados	46
3.2	Discusión.....	49
3.3	Conclusiones	53
3.4	Recomendaciones	54
CAPITULO IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		55
CAPITULO V. ANEXOS		61

CAPÍTULO I. GENERALIDADES

1.1. Introducción

La meningitis bacteriana es una inflamación de las meninges asociada con la invasión bacteriana (Kwang Sik Kim, 2010). Los patógenos causales varían según la edad y la región geográfica, con la introducción de la vacunas conjugadas Hib (en 1990) y la vacuna conjugada neumocócica heptavalente (en 2000) se evidencio una disminución en la incidencia general de meningitis bacteriana en los países donde se ha implementado (Swanson, 2015). Sin embargo, sigue siendo considerable que la meningitis bacteriana tenga una alta tasa de mortalidad (hasta el 34 % incluso si se trata con antibióticos) y la incidencia de secuelas a largo plazo (hasta el 50 %), por lo tanto, el diagnóstico urgente y la pronta administración de antibióticos apropiados son cruciales en pacientes con sospecha de dicha enfermedad (Swanson, 2015).

La meningitis bacteriana pediátrica se diagnostica por la presencia de síntomas clínicos (es decir, fiebre, dolor de cabeza, letargo, irritabilidad, estado mental alterado, fotofobia, náuseas, vómitos y rigidez en el cuello) y el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido por punción lumbar (Swanson, 2015; Tunkel et al., 2004). Específicamente, la identificación de bacterias mediante cultivo o detección de antígenos bacterianos en el LCR puede confirmar un diagnóstico.

Aunque los parámetros del LCR (recuento de células con niveles diferenciales de proteína y glucosa) pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de varios tipos de meningitis (Tunkel et al., 2004), pueden ocurrir resultados falsos negativos en los casos en los que reciben terapia con antibióticos antes de la punción lumbar. Además, la probabilidad de detectar bacterias en una tinción de Gram del LCR depende del patógeno y la cantidad de organismos presentes, y el

cultivo del LCR generalmente toma tiempo para producir un resultado (Kwang Sik Kim, 2010; Swanson, 2015)

La meningitis en pediatría tiene una alta tasa de mortalidad y los que sobreviven quedan con importantes secuelas para toda la vida, por lo tanto, siendo que el pronóstico de estos pacientes con meningitis bacteriana aguda depende de un rápido diagnóstico y tratamiento adecuado es clínicamente importante encontrar biomarcadores sanguíneos complementarios útiles para complementar el examen del LCR para el diagnóstico de emergencia y la terapia antibiótica oportuna.

No se han encontrado marcadores con adecuada sensibilidad y especificidad para diagnosticar la meningitis aguda. Excluyendo los parámetros del LCR existentes, se han sugerido el conteo total de glóbulos blancos y niveles elevados de PCR, sin embargo se ha identificado que estos marcadores pueden estar elevados en diferentes condiciones que lleven a inflamación (Dashti et al., 2017).

Se han identificado diferentes biomarcadores de séricos en los últimos años con potencial interés en el apoyo a tomar decisiones clínicas que ayuden a distinguir entre infecciones sistémicas o localizadas, bacterianas o no bacterianas, fúngicas o virales, con valor pronóstico o guía de terapia médica indicada, entre estos la procalcitonina (PCT) y Proteína C Reactiva son los más extensamente estudiados, donde se ha encontrado que la PCT es uno de los más específicos para identificar infección bacteriana, la PCR en el contexto de meningitis virales, con niveles séricos que incrementan tempranamente en comparación con otros biomarcadores (Henry et al., 2016), por lo tanto, se realiza esta investigación para evaluar la utilidad de la PCT y PCR en el diagnóstico y pronóstico de meningitis bacteriana en esta unidad de salud.

1.2. Antecedentes

Internacionales

Ibrahim, K. A., et al. (2011). "Valor diagnóstico de los niveles de procalcitonina en niños con meningitis: una comparación con el recuento de leucocitos en sangre y niveles de proteína C reactiva. Se realizó este estudio con el objetivo de determinar los niveles séricos de procalcitonina, proteína C reactiva y leucocitos en niños con meningitis bacteriana y no bacteriana y documentar la eficacia en el diagnóstico diferencial donde se evaluaron a 38 pacientes con sospecha clínica de meningitis en los departamentos de pediatría, Al-Jedaany Hospital, Jeddah, KSA, con procalcitonina sérica, PCR, conteo total de leucocitos y punciones lumbares y análisis de LCR. Los pacientes se clasificaron en meningitis bacteriana grupo I (18) y meningitis no bacteriana grupo II (20). Resultados: Los niveles séricos de PCT fueron significativamente más altos en la meningitis bacteriana media $4,8 \pm 3,85$ ng/ml (2,911,6) en comparación con la meningitis no bacteriana media $0,38 \pm 0,25$ ng/ml (0,31-0,61) $P < 0,001$. Existe una correlación positiva entre la PCT sérica, la CTL y la PCR en los casos de meningitis bacteriana y no bacteriana, pero esta relación se vuelve muy significativa en el grupo positivo de meningitis bacteriana. La PCT en suero del tratamiento del día 3 y el día 6 fue menor que en los niveles de admisión ($P < 0,001$) (Ibrahim et al., 2011)

Alkholi et al., 2011 realizan estudio en el Departamento de Pediatría, Universidad de Zagazig, Zagazig, Egipto (Alkholi et al., 2011) El objetivo de este trabajo fue estudiar el comportamiento de la procalcitonina (PCT) y si puede utilizarse para diferenciar niños con meningitis bacteriana de aquellos con meningitis viral. También se comparó la PCT con la proteína C reactiva (PCR) y el recuento de glóbulos blancos. Pacientes y Métodos: Se

estudiaron cuarenta niños de 4 meses a 12 años con sospecha clínica de meningitis. Se realizaron punciones lumbares en todos los casos antes de iniciar el tratamiento antibiótico inicial. De acuerdo con los resultados de los cultivos bacterianos y el perfil citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR), los pacientes se clasificaron en dos grupos: grupo de meningitis bacteriana y grupo de meningitis viral. PCT, PCR y recuento de leucocitos se midieron en el momento del ingreso y después de 3 días. Resultados: Los niveles de PCT fueron significativamente más altos en pacientes con meningitis bacteriana (media, 24,8 ng/ml) en comparación con pacientes con meningitis viral (media, 0,3 ng/ml) ($P < 0,001$). Los niveles de PCT en el grupo de meningitis bacteriana disminuyeron después de 3 días de comenzar el tratamiento, pero se mantuvieron más altos que en el grupo de meningitis viral (media, 10,5 ng/ml). Todos los parámetros del LCR, los leucocitos en sangre y la PCR mostraron valores superpuestos entre los dos grupos. La PCT sérica con valor de corte >2 ng/ml mostró sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 100 %, 66 %, 68 % y 100 %, respectivamente, para el diagnóstico de meningitis bacteriana.

Umran & Radhi, 2014. Realizan estudio en Hospital Universitario Al-Zahra, Facultad de Medicina, Universidad de Kufa, Iraq, el Objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad diagnóstica de la Procalcitonina en meningitis bacteriana. Se incluyeron 45 pacientes con sospecha de meningitis en el estudio y fueron evaluados clínicamente e investigados mediante punciones lumbares para análisis de líquido cefalorraquídeo, proteína C reactiva y recuento leucocitario diferencial. Los pacientes con indicios clínicos y de laboratorio de causas bacterianas se consideraron como grupo de meningitis bacteriana (29 pacientes), y aquellos que sugirieron causas no bacterianas se consideraron como grupo no bacteriano (16 pacientes).

Hallazgos: Los niveles séricos de procalcitonina fueron significativamente más altos en el grupo de meningitis bacteriana (637 ± 325 pg/ml) en comparación con la meningitis no bacteriana (380 ± 170 pg/ml); $P < 0,001$. Los niveles de procalcitonina fueron más sensibles y específicos (79 %, 81 %) que la proteína C reactiva (76 %, 75 %) y el recuento de glóbulos blancos (72 %, 75 %) en el diagnóstico de meningitis bacteriana (Umran & Radhi, 2014).

Barseem et al., 2018, realizan estudio en Arabia Saudita en dos hospitales pediátricos militares, titulados como utilidad de la procalcitonina sérica en el diagnóstico de meningitis bacteriana en niños. El objetivo fue evaluar el valor diagnóstico de la PCT sérica en niños con meningitis aguda. Método: estudio prospectivo se realizó en 40 niños con sospecha clínica de meningitis aguda. Eran 23 hombres y 17 mujeres. Sus edades oscilaban entre los 4 meses y los 14 años. Todos los pacientes fueron admitidos en el departamento de pediatría de los hospitales militares de Al Hada y Taif, Arabia Saudita. los pacientes fueron asignados en dos grupos: grupo de meningitis bacteriana (24 pacientes) y grupo de meningitis aséptica (16 pacientes). Veinticinco niños aparentemente sanos de la misma edad y sexo sirvieron como grupo de control. La procalcitonina, la proteína C reactiva y el recuento de leucocitos se midieron inicialmente en el momento del ingreso y de nuevo a las 72 h. Inicialmente, los pacientes con meningitis bacteriana mostraron mayor estadísticamente significativa valores de procalcitonina sérica que los pacientes con meningitis aséptica y los grupos de control ($p < 0,001$). Después de 72 h de tratamiento, los pacientes del grupo de meningitis bacteriana mostraron estadísticamente significativa valores de procalcitonina sérica inferiores a sus valores iniciales ($P < 0,05$). El punto de corte de la procalcitonina necesario para el diagnóstico precoz de la meningitis bacteriana era >10 ng/ml en el momento del ingreso. Sin embargo, valores de

procalcitonina >2 ng/ml tuvieron una sensibilidad del 100%. Considerando que la especificidad, el valor predictivo negativo y valor predictivo positivo de la procalcitonina fueron 63%, 100% y 67% respectivamente. (Barseem et al., 2018)

Chaudhary et al., 2018, Nepal, realizan estudio en el departamento de Pediatría del Instituto de Ciencias de la Salud BP Koirala, evaluar la PCT sérica como marcador diagnóstico para diferenciar la meningitis bacteriana y no bacteriana en niños. Método: fue un estudio transversal realizado durante un período de 5 meses (agosto de 2016 a diciembre de 2016) 50 niños de 3 meses a 15 años con sospecha de meningitis fueron inscritos e investigados con investigaciones relevantes como hemogramas completos y análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) junto con PCT en suero. Los pacientes se clasificaron en meningitis bacteriana (22) y no bacteriana (28) de acuerdo con los hallazgos clínicos y del LCR. Resultados: los niveles séricos de PCT fueron significativamente más altos en el grupo de meningitis bacteriana (mediana = 2,04 (1,2–3,18) ng/ml) en comparación con la meningitis no bacteriana (mediana = 0,35 (0,18–0,35) ng/ml); $p < 0,001$. La sensibilidad y la especificidad de la PCT sérica en el diagnóstico de meningitis bacteriana con un nivel de corte de 0,5 ng/ml fueron del 95,45 % y del 84,61 %, respectivamente. La procalcitonina mostró un área máxima bajo la curva de características operativas del receptor (ROC) de 0,991 (0,974–1,00) ($p < 0,001$) en comparación con el recuento total de leucocitos y la citoquímica del LCR.(Chaudhary et al., 2018)

Nacionales

Para evaluar la utilidad de la procalcitonina y proteína C reactiva como marcador diagnóstico y pronóstico de meningitis en pacientes atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera La Mascota, el periodo de enero de 2021 a diciembre de 2022 se decide referir la consulta

documental de trabajos realizados que guardan relación con los objetivos propuestos en este estudio. Se hizo una búsqueda personal en la biblioteca Salomón de la Selva y el CEDOC de la Facultad de ciencias médicas de la UNAN-Managua, sin lograr obtener resultados de investigaciones sobre este tema en Nicaragua, que utilizaran la procalcitonina y PCR en el diagnóstico y pronóstico de meningitis bacteriana por lo que, en función a ello, esta sería una investigación pionera en este campo de la pediatría.

1.3. Justificación

La meningitis bacteriana (MB) en niños es una enfermedad grave y potencialmente mortal que requiere un diagnóstico y tratamiento rápidos para disminuir la tasa de mortalidad y las posibles secuelas neurológicas.

Clínicamente, a menudo es difícil diferenciar entre las etiologías bacterianas y no bacterianas de la meningitis. Por lo tanto, existe una gran necesidad de una prueba con una sensibilidad cercana al 100 % y una especificidad lo suficientemente alta como para permitir esta diferenciación (Dubos et al., 2008; Henry et al., 2016).

Si bien la punción lumbar y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) son el estándar de oro (Swanson, 2015), las pruebas complementarias de biomarcadores como la proteína C reactiva (PCR) y PCT también son usadas en la práctica clínica.

La PCT y PCR séricas ha surgido como nuevos biomarcadores potenciales para reemplazar los marcadores tradicionales de infección bacteriana como la leucocitosis y alteraciones del LCR que en los últimos años ha generado un gran interés debido a su producción por tejidos extra tiroideos en el curso de una infección bacteriana, lo cual no es observado en otro tipo de infecciones (Dashti et al., 2017).

En nuestro medio disponemos de la evaluación de estos biomarcadores en sangre PCR y PCT, sin embargo, la utilidad diagnóstica al evaluar esta patología no ha sido evaluada, así mismo se necesita de estudios para evaluar el pronóstico de esta enfermedad, por lo cual se plantea esta investigación, la cual nos permitirá evidenciar la utilidad y optimizar el uso estas pruebas en la atención de estos pacientes.

1.4. Planteamiento del problema

Caracterización del problema

La meningitis bacteriana no tratada tiene una alta tasa de mortalidad cercana al 100 % de quienes la padecen asimismo complicaciones principalmente secuelas neurológicas por lo que se requiere de una evaluación y manejo urgente y oportuno.

Dada la enorme complejidad de la meningitis, la dificultad para reducir sus complicaciones y las limitaciones de los instrumentos clínicos y analíticos conocidos hasta el momento, ponen de manifiesto la necesidad de seguir investigando en nuevas formas de hacer diagnósticos más tempranos y formas de pronosticar la evolución de este tipo de pacientes.

Delimitación del problema

Según la evidencia científica disponible la procalcitonina y la PCR son marcadores útiles para el diagnóstico y pronóstico de severidad en meningitis bacteriana aguda.

Por lo tanto, se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la utilidad de la procalcitonina y la PCR como marcadores diagnóstico y pronóstico en pacientes pediátricos atendidos con meningitis aguda en el hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo de estudio de enero de 2021 a diciembre de 2022?

1.5. Objetivos

Objetivo General

Determinar la utilidad de la procalcitonina y proteína C reactiva como marcadores diagnóstico y pronóstico en pacientes pediátricos atendidos con meningitis aguda en el hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo de estudio de enero 2021 a diciembre de 2022.

Objetivos Específicos

1. Describir las características demográficas de la población en estudio.
2. Identificar las manifestaciones clínicas de los pacientes atendidos con diagnóstico de meningitis.
3. Correlacionar los parámetros de laboratorio procalcitonina y PCR con la meningitis.
4. Determinar el rendimiento diagnóstico de la procalcitonina y PCR en pacientes con meningitis bacteriana

1.6. Marco teórico

Meningitis bacteriana aguda

Infección bacteriana potencialmente mortal, de las meninges que puede provocar secuelas neurológicas graves; considerado una emergencia médica infecto lógica (K. S. Kim, 2010)

Epidemiología

La incidencia de la meningitis bacteriana aguda MBA en todo el mundo es difícil de determinar debido a la amplia variación en la vigilancia en diferentes regiones del mundo, junto con la notificación insuficiente de muchas naciones en desarrollo. La incidencia ha disminuido a 1–3 casos por 100 000 habitantes por año en el mundo desarrollado. (Agrawal & Nadel, 2011; Pfister et al., 1993) Durante la meningitis meningocócica pandémica en el África subsahariana, las tasas de ataque superan los 100–800 casos por 100 000 habitantes por año, con las tasas de ataque más altas alcanzan hasta 1 en 100.

La mayoría de las bacterias patógenas humanas pueden causar infección meníngea, pero tres especies bacterianas, a saber, *Haemophilus influenzae* tipo b (*Hib*), *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, son responsables de más del 90 % de los casos notificados de MBA en el mundo más allá del período neonatal. La epidemiología de la MBA ha cambiado drásticamente en las últimas dos décadas con la introducción de vacunas nuevas y altamente efectivas. Antes de la introducción de la vacuna de polisacáridos conjugados contra Hib, Hib era la causa más común de MBA en todo el mundo. Más recientemente, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* han convertido en las causas más comunes de MBA debido a la disminución de la incidencia de meningitis por Hib luego de la introducción de la vacuna contra Hib. (Posadas & Fisher, 2018)

Los organismos causantes de MBA varían según la población estudiada, la edad del grupo de estudio y el área geográfica estudiada. La epidemiología microbiana de la meningitis también está cambiando en niños mayores y adultos, en quienes la meningitis nosocomial representa una proporción cada vez mayor de infecciones (Posadas & Fisher, 2018). Muchos de estos están asociados con una intervención neuroquirúrgica reciente o un traumatismo. En tales casos, *Pseudomonas aeruginosa*, enterococos, *Staphylococcus aureus* y los estafilococos coagulasa negativos son los organismos causales más comunes (van de Beek et al., 2016).

Incidencia: en un estudio de vigilancia basado en la población de los Estados Unidos (2006 a 2007), la incidencia anual de meningitis bacteriana en niños varió con la edad de la siguiente manera (Thigpen et al., 2011):

- <2 meses – 81 por 100.000 habitantes
- 2 meses a 2 años – 7 por 100.000 habitantes
- 2 a 10 años – 0,6 por 100.000 habitantes
- 11 a 17 años – 0,4 por 100.000 habitantes

Organismos causales: la frecuencia relativa de diferentes patógenos causales varía según la edad y la región geográfica. Además, ciertos patógenos pueden ser más probables según la vía de adquisición y los factores subyacentes del huésped.

Edad: los patógenos más frecuentes varían según la edad de la siguiente manera (Pellegrino et al., 2014):

Bebés <3 meses de edad: el estreptococo del grupo B (GBS) y la *Escherichia coli* son los patógenos más comunes en los recién nacidos y los bebés pequeños. Otros bacilos gramnegativos entéricos, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* son menos

comunes en este grupo de edad. Otros patógenos poco comunes incluyen *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, estreptococos del grupo A y *Haemophilus influenzae*.

Bebés más grandes y niños – *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* son los patógenos más comunes en este grupo de edad, y juntos representan aproximadamente del 60 al 70 por ciento de los casos. Como se analiza a continuación, las frecuencias relativas de estos dos patógenos varían un poco en diferentes regiones geográficas. Los patógenos menos comunes en este grupo de edad incluyen estreptococos del grupo A y GBS, *H. influenzae* y otros organismos gramnegativos. (Pellegrino et al., 2014)

Adolescentes – *N. meningitidis* es el patógeno más común en los adolescentes y representa más de la mitad de todos los casos. (Hasbun et al., 2019)

Región geográfica: los patógenos más frecuentes varían un poco de una región a otra (Oordt-Speets et al., 2018):

América del Norte: en América del Norte, *S. pneumoniae* es el patógeno más frecuente, representando del 35 al 60 por ciento de los casos, seguido por *N. meningitidis* (15 a 25 por ciento), *H. influenzae* (15 a 20 por ciento, predominantemente no tipo B en la era posterior a la vacuna Hib), GBS (10 a 15 por ciento), *E. coli* (7 por ciento), y *L. monocytogenes* (2 a 3 por ciento).

Tabla 1. Rasgos característicos de las causas comunes de meningitis bacteriana.

Organismo	Sitio de entrada	Rango de edad	Condiciones predisponentes
<i>Neisseria meningitidis</i>	Nasofaringe	Todas las edades	Por lo general ninguno, rara vez deficiencia del complemento
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Nasofaringe, extensión directa a través de la fractura de cráneo o desde focos de infección contiguos o distantes	Todas las edades	Todas las condiciones que predisponen a la bacteriemia neumocócica, fractura de placa cribosa, implantes cocleares, otorrea de líquido cefalorraquídeo por fractura basilar del cráneo, defectos del huesecillo del oído (defecto de Mondini)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Tracto gastrointestinal, placenta	Adultos mayores y neonatos	Defectos en la inmunidad mediada por células (p. Ej., glucocorticoides, trasplante [especialmente trasplante renal]), embarazo, enfermedad hepática, alcoholismo, malignidad
Estafilococos coagulasa negativos	Cuerpo extraño	Todas las edades	Cirugía y cuerpo extraño, especialmente drenajes ventriculares
<i>Estafilococo aureus</i>	Bacteriemia, cuerpo extraño, piel	Todas las edades	Endocarditis, cirugía y cuerpo extraño, especialmente drenajes ventriculares; celulitis, úlcera de decúbito
<i>Haemophilus influenzae</i>	Nasofaringe, diseminación contigua por infección local	Adultos; bebés y niños si no están vacunados	Inmunidad humoral disminuida

África subsahariana: en el cinturón de meningitis en África subsahariana, *N. meningitidis* representa aproximadamente del 50 al 60 por ciento de los casos; sin embargo, *S. pneumoniae* y *H. _influenzae* también son causas importantes en esta región. En una revisión sistemática y metaanálisis de la carga mundial de meningitis bacteriana, *S. pneumoniae* representó el 41 por ciento de los casos entre niños en toda la región africana; *H. _influenzae* representó el 13 por ciento y *N. meningitidis* 7,5 por ciento.

Factores de riesgo

inmunodeficiencia congénita o adquirida (p. ej., asplenia, deficiencia del complemento, hipogammaglobulinemia, infección por VIH, uso de glucocorticoides, diabetes mellitus, otros defectos inmunitarios innatos)

- Defectos anatómicos de la médula espinal (p. ej., seno dérmico), el cerebro o el oído interno
- Defectos craneales adquiridos debido a fractura de la base del cráneo o cirugía
- Presencia de un dispositivo médico (p. ej., derivación de LCR, implante coclear)
- Infecciones para meníngeas (p. ej., sinusitis, mastoiditis)
- Infección reciente (especialmente infecciones respiratorias y del oído)
- Exposición reciente a alguien con meningitis
- Defectos anatómicos de la médula espinal (p. ej., seno dérmico), el cerebro o el oído interno

Patogenia

responsable de la mayoría de los casos de meningitis en bebés y niños, pero no se comprende por completo cómo esos patógenos cruzan la barrera hematoencefálica y causan meningitis. Los modelos animales experimentales y los casos humanos de meningitis sugieren que *E. coli* y el estreptococo del grupo B penetran en el cerebro inicialmente a través de la vasculatura cerebral. (Doran et al., 2005) La barrera hematoencefálica es una barrera estructural y funcional formada por células endoteliales microvasculares del cerebro que protege el cerebro de cualquier microbio y toxinas que circulan en la sangre. Sin embargo, se ha demostrado que los patógenos causantes de meningitis, incluidos *E. coli*, estreptococos del grupo B, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, cruzan la barrera hematoencefálica como bacterias vivas. (Unkmeir et al., 2002)

Los patógenos causantes de la meningitis cruzan la barrera hematoencefálica por vía transcelular, paracelular o por medio de fagocitos infectados (el llamado mecanismo del caballo de Troya). Se ha demostrado el paso transcelular de la barrera hematoencefálica para la mayoría de los patógenos causantes de meningitis en bebés y niños, incluidos *E. coli*, estreptococos del grupo B y *S. pneumoniae* (Kim, 2008)

Estudios recientes han demostrado que el paso microbiano de la barrera hematoencefálica se produce a través de interacciones microbianas con los receptores del huésped. Por ejemplo, la penetración de *E. coli* en el cerebro implica su unión e invasión de las células endoteliales microvasculares del cerebro humano (HBMEC) que constituyen la barrera hematoencefálica. (Kim, 2008) Las proteínas de *E. coli* que contribuyen a la unión de HBMEC (es decir, FimH y OmpA) lo hacen a través de interacciones con sus respectivos receptores de

HBMEC, CD48 y endoplasmina (anteriormente gp96). (Khan et al., 2007) La endoplasmina es un parálogo del retículo endoplásmico de la proteína de choque térmico 90 que también está presente en la superficie de HBMEC. Además, actúa como un receptor celular para *L. monocytogenes* Vip, que está involucrado en la infección del bazo, el hígado y el cerebro de los ratones. Sin embargo, la endoplasmina también interactúa con OmpA, lo que afecta a diferentes moléculas de señalización del huésped. (Khan et al., 2007)

También se ha demostrado que la invasión de por *E. coli* ocurre a través de otras interacciones con los receptores del huésped. Por ejemplo, el factor necrosante citotóxico 1 (CNF1) interactúa con la subunidad A de la proteína ribosomal 40S (RPSA) en HBMEC. El monómero de RPSA (proteína receptora de laminina de 37 kDa) es una proteína citoplasmática asociada a ribosomas y un precursor del receptor de laminina de 67 kDa. No está claro cómo madura y sintetiza el receptor de laminina a partir de la proteína receptora de laminina, pero se muestra que el monómero maduro está presente en la superficie celular y funciona como un receptor de membrana para la proteína adhesiva de la membrana basal laminina. También se ha demostrado que es un objetivo celular para varios microorganismos que infectan el SNC, incluidos *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, Hib, el virus del dengue, el virus adenoasociado, el virus de la encefalitis equina venezolana y la proteína priónica. Queda por establecer el mecanismo por el cual el mismo receptor está involucrado en la penetración del SNC por diferentes organismos. (Join-Lambert et al., 2005)

Otros patógenos causantes de meningitis, como el estreptococo del grupo B y *L. monocytogenes*, poseen varias estructuras microbianas que permiten su unión e invasión de HBMEC. La unión de los estreptococos del grupo B a HBMEC ocurre a través de Lmb (proteína

de unión a laminina), FbsA (proteína de unión a fibrinógeno), pili e IagA (a través del anclaje del ácido lipoteicoico), pero si estas estructuras son exclusivas de la meningitis aislados de estreptococos del grupo B no está claro. La invasión de HBMEC por *L. monocytogenes* está mediada por *internalina B (InlB)*. Se han identificado varios receptores HBMEC para InlB, que incluyen el receptor para la cabeza globular del componente del complemento C1q (gC1q-R) y Met tirosina quinasa, pero sus contribuciones a la invasión de HBMEC por *L. monocytogenes* aún no se conocen por completo. Por ejemplo, InlB no compite por el mismo sitio de interacción en Met tirosina quinasa que el ligando natural, el factor de crecimiento de hepatocitos. gC1q-R también es el receptor HBMEC para eritrocitos infectados por *Plasmodium falciparum*. La penetración de *L. monocytogenes* en el SNC se ha atribuido a la trans migración de *L. monocytogenes*-Monocitos infectados y células mieloides a través de la barrera hematoencefálica, aunque la ruta principal de penetración de *L. monocytogenes* en el SNC aún debe determinarse. (Join-Lambert et al., 2005)

S. pneumoniae cruza la barrera hematoencefálica en parte a través de la interacción entre la fosforilcolina de la pared celular y el receptor del factor activador de plaquetas (PAFR), como lo demuestra la inhibición parcial de la invasión neumocócica de HBMEC por un antagonista de PAFR, y la translocación retardada de neumococos del pulmón a la sangre y de la sangre al líquido cefalorraquídeo (LCR) en ratones sin PAFR. También se ha demostrado que PAFR interactúa con Hib pero su contribución al paso de Hib por la barrera hematoencefálica no está clara.

La invasión de HBMEC por *N. meningitidis* está mediada por la unión de la proteína Opc de la membrana externa a la fibronectina, lo que ancla a la bacteria al receptor de la integrina

$\alpha_5 \beta_1$ en la superficie celular. Además, *N. meningitidis* pili se une a CD46 en HBMEC, y se ha demostrado que los lipooligosacáridos contribuyen a un alto grado de bacteriemia y posterior penetración en el SNC. CD46 también ha demostrado ser un receptor para el sarampión, el adenovirus y el herpesvirus humano 6 (Sokolova et al., 2004).

La participación de los receptores del huésped y las vías de transducción de señales en la invasión microbiana de la barrera hematoencefálica podría proporcionar una nueva forma de prevenir y tratar la meningitis al dirigirse a dichos receptores del huésped o moléculas de señalización. Un estudio de prueba de concepto ha demostrado que la modulación negativa del receptor HBMEC para CNF1 (RPSA) y el bloqueo o inhibición de las moléculas del huésped involucradas en la invasión de *E. coli* de HBMEC (p. ej., fosfolipasa A2 α citosólica) fue eficaz para prevenir la penetración de *E. coli* en el cerebro. Estudios recientes sugieren que este concepto también es relevante para otros patógenos causantes de meningitis y, de hecho, podría usarse para prevenir o tratar la meningitis. (Kim, 2009)

Cabe destacar que los mecanismos implicados en la invasión microbiana de la barrera hematoencefálica difieren de los implicados en la liberación de citocinas y quimiocinas en respuesta a patógenos causantes de meningitis. Por ejemplo, la secreción de interleucina-8 en respuesta a la cepa K1 de *E. coli* ocurre en HBMEC, pero no en células endoteliales no cerebrales (p. ej., células endoteliales de la vena umbilical humana). Sin embargo, las proteínas de *E. coli* implicadas en la unión y la invasión de HBMEC no afectaron la liberación de interleucina 8 de HBMEC. Se observaron hallazgos similares para un mutante Lmb de estreptococo del grupo B, que era defectuoso para la invasión de HBMEC, pero inducía concentraciones iguales de interleucina 8 en comparación con la cepa original. Además, *N*

meningitidis Se ha demostrado que la invasión de HBMEC involucra a las c-Jun quinasas 1 y 2, aunque la liberación de interleucinas 6 y 8 de HBMEC en respuesta a la invasión bacteriana involucra la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno p38. Estos hallazgos sugieren que los objetivos para la prevención de la penetración bacteriana en el cerebro difieren de los involucrados en la inflamación del SNC asociada con la meningitis. (Sokolova et al., 2004)

Manifestaciones clínicas

La meningitis bacteriana requiere un diagnóstico precoz y un tratamiento antimicrobiano empírico. Sin embargo, los síntomas y signos dependen de la edad del niño, la duración de la enfermedad y la respuesta del huésped a la infección. Las características clínicas de la meningitis bacteriana en bebés y niños pueden ser sutiles, variables, inespecíficas o incluso inexistentes. En los bebés, pueden incluir fiebre, hipotermia, letargo, irritabilidad, mala alimentación, vómitos, diarrea, dificultad respiratoria, convulsiones o fontanelas abultadas. En un estudio de meningitis neonatal, se notó fiebre o hipotermia en el 62% de los casos. En niños mayores, las características clínicas pueden incluir fiebre, dolores de cabeza, fotofobia, náuseas, vómitos, confusión, letargo o irritabilidad. (Posadas & Fisher, 2018)

Otros signos de meningitis bacteriana en el examen físico incluyen el signo de Kernig (flexión de la cadera y extensión de la rodilla para provocar dolor en la espalda y las piernas), el signo de Brudzinski (la flexión pasiva del cuello provoca la flexión de las caderas), hallazgos neurológicos focales y aumento presión intracraneal. Los signos de irritación meníngea están presentes en el 75% de los niños con meningitis bacteriana en el momento de la presentación. Por el contrario, en una revisión retrospectiva de 326 niños que acudieron a un servicio de urgencias pediátricas en los Países Bajos entre 1988 y 1998 con signos de irritación meníngea,

el 30 % tenía meningitis bacteriana. La ausencia de irritación meníngea en niños con meningitis bacteriana fue sustancialmente más común en los menores de 12 meses. La constelación de hipertensión sistémica, bradicardia y depresión respiratoria (tríada de Cushing) es un signo tardío de aumento de la presión intracraneal. (Posadas & Fisher, 2018; Sokolova et al., 2004)

Apariencia general: los niños con meningitis bacteriana generalmente parecen incómodos. En un estudio de 103 niños con meningitis bacteriana, tres cuartas partes de los niños tenían una apariencia tóxica en el momento de la admisión.

A menudo se presentan anomalías de los signos vitales (p. ej., taquicardia, taquipnea), sobre todo en niños pequeños. Los pacientes con presentación aguda y fulminante pueden presentar hipotensión y shock.

Signos meníngeos: los signos meníngeos (rigidez de nuca, dolor de cabeza, fotofobia, irritabilidad) están presentes en el momento del ingreso en la mayoría de los pacientes.

La rigidez de nuca se manifiesta por la incapacidad para colocar el mentón sobre el tórax, limitación de la flexión pasiva del cuello y signos de Kernig y Brudzinski.

Signo de Kernig: el signo de Kernig está presente si el paciente, en posición supina con la cadera y la rodilla flexionadas a 90°, no puede extender la rodilla más de 135° y/o hay flexión de la rodilla opuesta

Signo de Brudzinski: el signo de Brudzinski está presente si el paciente, mientras está en posición supina, flexiona las extremidades inferiores durante el intento de flexión pasiva del cuello.

Los signos de irritación meníngea están presentes en el momento de la presentación en aproximadamente el 60 al 80 por ciento de los niños afectados y pueden surgir en algún

momento durante el curso hospitalario en >90 por ciento de los niños afectados. Es posible que no se produzca rigidez de nuca en pacientes comatosos o con déficit neurológicos focales o difusos. Además, la rigidez de nuca puede ocurrir tarde en el curso, particularmente en niños pequeños. (van de Beek et al., 2016)

Si bien la rigidez de nuca es altamente sugestiva de meningitis, puede ocurrir en muchas otras afecciones.

Hallazgos neurológicos: las anomalías neurológicas pueden incluir estado mental deprimido o alterado (p. ej., irritabilidad, letargo, confusión, somnolencia), convulsiones, signos de presión intracraneal (PIC) elevada y otros hallazgos neurológicos focales. (Swanson, 2015)

Estado mental anormal: la mayoría de los pacientes afectados tienen un estado mental anormal en el momento de la presentación, que puede variar desde irritabilidad o confusión hasta letargo y coma.

En una revisión de 235 niños con meningitis bacteriana, aproximadamente las tres cuartas partes estaban irritables o letárgicos, el 7 % estaban somnolientos y el 15 % estaban semicomatosos o comatosos en el momento del ingreso. En otro estudio de 103 pacientes pediátricos con meningitis bacteriana, el 28 % tenía una puntuación en la escala de coma de Glasgow ≤ 10 en el momento del ingreso (Johansson Kostenniemi et al., 2015).

El nivel de conciencia en el momento del ingreso tiene importancia pronóstica; los pacientes que están obnubilados, semicomatosos o comatosos en el momento del ingreso tienen más probabilidades de tener un resultado adverso (Johansson Kostenniemi et al., 2015).

Convulsiones: aproximadamente del 20 al 30 por ciento de los pacientes con meningitis experimentan convulsiones antes de la presentación o dentro de las primeras 48 horas de la admisión. Las convulsiones suelen ser generalizadas. Las convulsiones focales pueden ocurrir más tarde en el curso, lo que puede indicar una lesión cerebral (Pomeroy et al., 1990).

•**Aumento de la PIC:** en los bebés, los signos de aumento de la PIC pueden incluir fontanela abultada o diástasis de las suturas craneales. En niños mayores, los signos de aumento de la PIC pueden incluir dolor de cabeza, vómitos y alteración del estado mental. La constelación de hipertensión sistémica, bradicardia y depresión respiratoria (tríada de Cushing) es un signo tardío de aumento de la PIC. El papiledema en el examen de fondo de ojo sugiere aumento de la PIC a cualquier edad, pero es un hallazgo poco común en la meningitis bacteriana aguda. El hallazgo de papiledema debe impulsar la evaluación de oclusión del seno venoso, empiema subdural o absceso cerebral.

Otros signos de aumento de la PIC que pueden ocurrir en la meningitis bacteriana incluyen parálisis de los nervios craneales tercero, cuarto y sexto (el más común).

Hallazgos neurológicos focales: los hallazgos neurológicos focales pueden incluir anomalías motoras (p. ej., hemiparesia, cuadriparesia), reflejos tendinosos asimétricos o ausentes, o parálisis de los nervios craneales (p. ej., respuesta pupilar a la luz anormal, defectos del campo visual, desviación del ojo o movimientos extraoculares anormales, asimetría facial).

En una revisión de 235 niños con meningitis bacteriana, el 10 % tenía hallazgos neurológicos focales en el momento del ingreso. La presencia de signos neurológicos focales en el momento del ingreso se asoció con un mayor riesgo de anomalías neurológicas persistentes y deterioro cognitivo un año después del alta.

Los hallazgos neurológicos focales también pueden ocurrir como una complicación tardía de la meningitis.

Hallazgos cutáneos: petequias y púrpura pueden ocurrir con cualquiera de los patógenos bacterianos, pero se observan con mayor frecuencia en *N. meningitidis*. Las lesiones suelen ser más pronunciadas en las extremidades y pueden ir precedidas de una erupción maculopapular eritematosa.

Hallazgos sistémicos: los niños con meningitis bacteriana presentan con frecuencia manifestaciones sistémicas, que pueden variar desde fiebre y escalofríos hasta shock séptico, coagulación intravascular diseminada, síndrome de dificultad respiratoria aguda, derrame pericárdico y artritis séptica o reactiva. La mayoría de estas complicaciones sistémicas son consecuencia de la bacteriemia que frecuentemente acompaña a la meningitis.

La artritis es más común con la enfermedad meningocócica, pero puede ocurrir con otras infecciones. Al principio del curso de la meningitis, la artritis puede estar relacionada con la invasión directa de la articulación, mientras que la artritis que se desarrolla tarde en el curso se considera un evento mediado por inmunocomplejos.

Métodos diagnósticos

El examen del LCR es de suma importancia para el diagnóstico de todas las formas de meningitis. Los pacientes con sospecha de meningitis deben recibir una punción lumbar después de que se haya descartado una lesión de masa por motivos clínicos o por tomografía computarizada de la cabeza, y si no hay compromiso cardiopulmonar. La evidencia de lesiones de masa incluirá signos neurológicos focales y evidencia de aumento de la presión intracraneal, y se debe registrar la presión del LCR durante la punción lumbar.

Procalcitonina

La procalcitonina, un péptido de 116 aminoácidos, que se somete a proteólisis postraducciona a calcitonina, se sintetiza en las células C de la glándula tiroidea y se secreta a partir de los leucocitos de la sangre periférica. El nivel de PCT aumenta (sin un aumento en el nivel de calcitonina) en presencia de lipopolisacáridos bacterianos y citocinas que se asocian con infecciones bacterianas graves. En contraste con esto, hay un aumento mínimo de PCT en pacientes infectados con virus (Ibrahim et al., 2011). Este tipo de respuesta a un estímulo bacteriano hace que el nivel de PCT sea un marcador potencialmente sensible de infecciones bacterianas graves, incluida la meningitis.

Varios estudios han demostrado los valores elevados de PCT en suero en infecciones bacterianas, incluida la meningitis (Dubos et al., 2010). Los estudios de adultos han demostrado que la PCT es una poderosa prueba de diagnóstico para la evaluación de la sospecha de meningitis, lo que permite una rápida diferenciación entre las etiologías bacterianas y no bacterianas (principalmente virales), y el inicio más temprano de las terapias apropiadas y necesarias.

La evidencia sugiere que, si bien la PCT sérica ofrece una especificidad similar a los marcadores de meningitis del LCR utilizados tradicionalmente, también confiere una mayor sensibilidad que permite un diagnóstico general más preciso en pacientes con sospecha de meningitis. Por lo tanto, se ha recomendado el uso de pruebas séricas de PCT en pacientes adultos con sospecha de meningitis, pero no se recomienda en niños (Vikse et al., 2015). Los resultados informados de estos estudios son variados y aún no se ha llegado a un consenso sobre el valor diagnóstico de la PCT en la meningitis.

Proteína C Reactiva PCR.

La PCR se ha utilizado tradicionalmente como biomarcador de la inflamación. Sin embargo, la puede mostrar un aumento tardío durante el curso de la infección bacteriana, lo que da como resultado pruebas falsas negativas en las primeras etapas de la enfermedad. (Hansson et al., 1993)

La PCR también puede estar elevada en las infecciones virales, lo que limita su capacidad para discriminar entre las etiologías bacterianas y virales de la meningitis. (Hofer et al., 2012)

La PCR forma parte de la respuesta de fase aguda, una reacción fisiológica y metabólica ante una lesión tisular aguda de diferentes etiologías (traumatismo, cirugía, infección, inflamación aguda, etc.) que tiene como objetivo neutralizar el agente inflamatorio y favorecer la cicatrización del tejido lesionado.

Después de un traumatismo o la invasión de microorganismos, se inicia una reacción inflamatoria aguda mediante la activación de células residentes locales que promueven el reclutamiento y la activación de otras células inflamatorias, incluidos fibroblastos, leucocitos y células endoteliales. Una vez activados, liberan citocinas proinflamatorias, incluidas IL-1, TNF- α e IL-6. Estas citoquinas inducen la producción de proteínas de la respuesta de fase aguda en el hígado. Estos incluyen, entre otros, componentes del sistema del complemento, factores de coagulación, inhibidores de la proteasa, proteínas de unión a metales y PCR (Hofer et al., 2012).

La producción de PCR en los hepatocitos es inducida principalmente por la IL-6, pero puede incrementarse aún más mediante la sinergia con la IL-1. Recientemente, Rifai y Ridker utilizaron tres técnicas diferentes de alta sensibilidad para determinar las distribuciones de PCR

en su cohorte de 22 000 adultos sanos de los Estados Unidos. Los valores medianos de PCR para hombres y mujeres fueron 1,5 y 1,52 mg/l; los percentiles 90 fueron 6,05 y 6,61 mg/l, respectivamente. Del mismo modo, Imhof et al. examinó los valores de CRP de 13.000 hombres y mujeres aparentemente sanos de diferentes poblaciones en Europa. La mediana de la concentración informada en las cohortes individuales osciló entre 0,6 y 1,7 mg/l, los percentiles 90 entre 3,2 y 8,0 mg/l (Imhof et al., 2003).

Durante la respuesta de fase aguda, la tasa de síntesis hepática de PCR aumenta en cuestión de horas y puede alcanzar niveles de 1000 veces. Los niveles permanecen altos mientras persiste la inflamación o el daño tisular y luego disminuyen rápidamente. El tiempo de vida media ha sido informado por Vigushin et al. a ser de 19 h en cualquiera de las enfermedades estudiadas, siendo la tasa catabólica fraccional independiente de la concentración plasmática de PCR. A partir de esta información, la tasa de síntesis de PCR aparece como el único determinante significativo de su nivel plasmático, lo que respalda el uso clínico de las mediciones de CRP para monitorear la actividad de la enfermedad en todos los trastornos caracterizados por una respuesta de fase aguda importante. (Hofer et al., 2012; Jaye & Waites, 1997)

Tabla 2. *Patógenos probables de infecciones del SNC sobre la base del análisis del líquido cefalorraquídeo*

	Presión de apertura (cm H₂O)	Glóbulos blancos (×10⁶ células por L)	Glucosa (mg/dL)	Proteína (mg/dL)
Bacterias *				
Común	>20	>1000	<10	>100
Menos común	<20	5–1000	10–45	50–100
<i>Tuberculosis micobacteriana</i>				
Común	>20	100–500	10–45	>100
Menos común	<20	5–100	<10	50–100
<i>Borrelia burgdorferi</i>				
Común	<20	100–500	10–45	50–150
Menos común	<20	5–100	<10	>150
<i>Treponema pallidum</i>				
Común	<20	5–500	10–45	50–150
Menos común	<20	>500	<10	>150
hongos				
Común	Variable	5–500	10–45	>100
infrecuente	Variable	>500	<10	50–100
Virus				
Común	<20	5–500	Normal	50–100
Menos común	<20	>500	10–45	>100

Una tinción de Gram del LCR mostrará si hay bacterias, y una tinción de Gram positiva muestra recuentos bacterianos superiores a 1×10^3 células por ml en el LCR. La tinción de Gram es positiva en aproximadamente el 90 % de los niños con meningitis neumocócica, aproximadamente el 80 % de los niños con meningitis meningocócica, la mitad de los pacientes con meningitis bacilar gramnegativa y un tercio de los pacientes con meningitis por listeria. La centrifugación Cytospin aumenta las posibilidades de detectar organismos en LCR teñido con Gram. El recuento y diferencial de células del LCR, y las concentraciones de proteína y glucosa son útiles en el diagnóstico diferencial de diversas formas de meningitis. Un recuento bajo de glóbulos blancos en el LCR con tinción de Gram positiva es un factor de riesgo para un resultado desfavorable.

El cultivo del LCR puede ser negativo en niños que reciben tratamiento antibiótico antes del examen del LCR. Por ejemplo, la esterilización completa de *N. meningitidis* del LCR ocurrió dentro de las 2 h posteriores a la administración de una cefalosporina parenteral de tercera generación y el comienzo de la esterilización de *S. pneumoniae* del LCR a las 4 h de tratamiento. En tales niños, el aumento del recuento de glóbulos blancos en el LCR y el aumento de la concentración de proteínas en el LCR suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico de meningitis bacteriana. Los hemocultivos o las pruebas de diagnóstico sin cultivo pueden ayudar a identificar el patógeno infeccioso. (Swanson, 2015; van de Beek et al., 2016)

Análisis de sangre: los análisis de sangre iniciales deben incluir:

Hemocultivo: los hemocultivos son positivos en aproximadamente el 60 al 85 por ciento de los pacientes con meningitis bacteriana.

Hemograma completo con diferencial.

Marcadores inflamatorios (p. ej., proteína C reactiva, procalcitonina): cuando se usan de forma aislada, la proteína C reactiva y la procalcitonina no son suficientemente específicas para discriminar con precisión entre meningitis viral y bacteriana. Sin embargo, estas pruebas pueden ser útiles cuando se usan junto con otras variables (p. ej., como parte de una regla de predicción clínica, como se analiza por separado).

Electrolitos séricos, glucosa, nitrógeno ureico en sangre y creatinina: son útiles para evaluar el estado del volumen y planificar la administración de líquidos. El nivel de glucosa en suero es necesario para determinar la proporción de glucosa en LCR a glucosa en sangre.

Estudios de coagulación (tiempo de protrombina [PT], índice internacional normalizado [INR], tiempo de tromboplastina parcial activada [TTPa]), especialmente en pacientes con petequias o lesiones purpúricas.

Nivel de lactato si existe preocupación por shock séptico.

Punción lumbar y líquido cefalorraquídeo

Indicaciones y contraindicaciones: se debe realizar una PL en todos los niños con sospecha de meningitis, a menos que existan contraindicaciones específicas para la PL. El umbral para el examen del LCR debe ser bastante bajo en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponerlos a la meningitis bacteriana.

También se debe considerar la PL en niños con bacteriemia y fiebre persistente, incluso si no hay signos meníngeos, ya que la bacteriemia puede progresar a meningitis.

Las contraindicaciones adicionales para PL incluyen compromiso cardiopulmonar e infección de la piel sobre el sitio de PL.

Es fundamental que la terapia antimicrobiana no se retrase si existe una contraindicación o incapacidad para realizar una PL o si la PL se retrasa por la necesidad de neuroimagen. En cualquiera de estas situaciones, se deben obtener hemocultivos y administrar antibióticos empíricos lo antes posible (antes del estudio de imagen en niños que requieren imagen).

Pruebas a realizar: el LCR debe enviarse para:

- Recuento de células y diferencial
- Concentración de glucosa y proteína
- Tinción de Gram y cultivo

En circunstancias especiales (p. ej., en huéspedes inmunocomprometidos) se pueden justificar pruebas adicionales para detectar patógenos inusuales. Es útil reservar un tubo de LCR para pruebas adicionales, que pueden ser necesarias si el paciente no mejora como se esperaba.

Interpretación: los hallazgos característicos del LCR en la meningitis bacteriana incluyen

- Pleocitosis del LCR con predominio de neutrófilos
- Proteína del LCR elevada
- Disminución de glucosa en LCR
- Tinción de Gram positiva

Las siguientes secciones brindan detalles adicionales sobre el recuento de células del LCR, la química del LCR, la interpretación de los estudios del LCR en pacientes con PL traumática y aquellos tratados previamente con antibióticos, y el enfoque para diferenciar entre meningitis bacteriana y aséptica:

Recuento de células: un recuento de glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés) en LCR > 9 WBC/microL se considera anormal para bebés < 3 meses de edad, y WBC en LCR

6/microL es anormal en niños ≥ 3 meses. El recuento de leucocitos en el LCR en la meningitis bacteriana aguda suele ser >1000 leucocitos/microL, con predominio de neutrófilos]. Sin embargo, al comienzo del curso (después de la invasión bacteriana pero antes de la respuesta inflamatoria), es posible que haya pocos glóbulos blancos o ninguno. Además, es importante reconocer que puede faltar pleocitosis en el LCR en niños con defectos inmunitarios innatos que tienen meningitis. Ni la presencia ni la cantidad de bandas (neutrófilos inmaduros) en el LCR ayuda a distinguir la meningitis bacteriana de la viral.

Glucosa y proteínas: el nivel de glucosa en LCR en la meningitis bacteriana suele ser bajo, por lo general <60 por ciento del nivel de glucosa en sangre, más de la mitad de los casos, la glucosa en LCR es <40 mg/dl. La proteína del LCR en la meningitis bacteriana aguda suele oscilar entre 100 y 500 mg/dl

PL traumática: cuando la PL es traumática, pequeñas cantidades de sangre ingresan al LCR, lo que puede afectar el recuento de células del LCR y las mediciones de proteínas:

Recuento de glóbulos blancos "corregido" solo si el LCR no tiene mucha sangre, es restar 1 WBC por cada 1000 glóbulos rojos (RBC)/microL. Otros restan 1 WBC por cada 500 RBC/microL

Proteína del LCR "corregida": la concentración de proteína del LCR puede aumentar en niños con PL traumática debido al aumento de la concentración de proteína en plasma y la liberación de proteínas de los glóbulos rojos lisados. Se puede estimar una concentración de proteína en el LCR "corregida" restando 1 mg/dL por cada 1000 glóbulos rojos/microL

Pacientes pretratados: la administración previa de agentes antimicrobianos, en particular antibióticos orales, generalmente tiene un efecto mínimo en la citología del LCR. Sin embargo,

el pretratamiento con antibióticos puede alterar los resultados de la bioquímica del LCR. En un estudio que examinó los resultados de la química del LCR en 85 niños con meningitis bacteriana que recibieron antibióticos ≥ 12 horas antes de la PL en comparación con 146 niños que no habían recibido antibióticos, los niños pretratados tenían una concentración de glucosa en el LCR más alta (mediana de 48 frente a 29 mg/dl [2,66 frente a 1,6 mmol/L], respectivamente) y menor concentración de proteína en el LCR (mediana de 121 frente a 178 mg/dL [1,21 frente a 1,78 g/L], respectivamente).

Distinguir entre meningitis bacteriana y aséptica: los hallazgos clínicos y de laboratorio de la meningitis bacteriana se superponen con los de la meningitis aséptica o viral. En pacientes con pleocitosis en LCR, las reglas de predicción clínica se pueden usar junto con el juicio clínico para identificar pacientes con un riesgo muy bajo de meningitis bacteriana.

Inicio de la terapia empírica: una vez que los resultados de la PL están disponibles, se deben iniciar los antibióticos empíricos de inmediato si los hallazgos sugieren meningitis bacteriana. Si existe un alto nivel de preocupación basado en los hallazgos clínicos, se deben administrar antibióticos empíricos inmediatamente después de realizar la PL sin esperar los resultados.

Manejo terapéutico de la meningitis

El reconocimiento oportuno de un caso potencial de meningitis es esencial para que el tratamiento empírico pueda comenzar. La estabilización del estado cardiopulmonar del paciente tiene prioridad. Los líquidos intravenosos pueden ser beneficiosos dentro de las primeras 48 horas, pero se necesitan más estudios para determinar el manejo apropiado de líquidos intravenosos. Un metaanálisis de estudios con calidad variable en niños mostró que los líquidos

pueden disminuir la espasticidad, las convulsiones y las secuelas neurológicas graves crónicas. (Mount & Boyle, 2017) El siguiente requisito urgente es iniciar los antibióticos empíricos tan pronto como sea posible después de que se extraigan hemocultivos y se realice la PL. Los antibióticos no deben retrasarse si hay algún retraso en la realización de la PL (p. ej., traslado a un sitio clínico que pueda realizar la prueba, necesidad de una tomografía computarizada de la cabeza antes de la PL). Se deben instituir precauciones de aislamiento de gotitas durante las primeras 24 horas de tratamiento. (Mount & Boyle, 2017)

Antimicrobianos

Antes de que los resultados del LCR estén disponibles, los pacientes con sospecha de meningitis bacteriana deben recibir tratamiento con antibióticos lo más rápido posible. Se debe agregar aciclovir si existe la posibilidad de meningitis o encefalitis por HSV. El lapso de tiempo desde la puerta hasta el antibiótico de más de seis horas tiene una razón de probabilidad ajustada para la mortalidad de 8,4. Si los resultados del LCR son más compatibles con la meningitis aséptica, se pueden suspender los antibióticos, según la gravedad de la presentación y el cuadro clínico general. La selección del régimen antibiótico empírico apropiado se basa principalmente en la edad. Los patógenos específicos son más frecuentes en ciertos grupos de edad, pero la cobertura empírica debería cubrir a la mayoría de los posibles culpables. El manejo de la meningitis viral (no HSV) se centra en la atención de apoyo. (Lin et al., 2016)

El tratamiento de las meningitis tuberculosas, criptocócicas u otras meningitis fúngicas debe considerarse si existen factores de riesgo (p. ej., viajes a áreas endémicas, estado inmunocomprometido, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana). Estos pacientes, así como los coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, deben ser

manejados en consulta con un subespecialista en enfermedades infecciosas cuando esté disponible.

La duración del tratamiento varía según el patógeno identificado. Se deben usar antibióticos intravenosos para completar el curso completo del tratamiento, pero se puede considerar el manejo ambulatorio en personas que están mejorando clínicamente después de al menos seis días de terapia con arreglos ambulatorios confiables (es decir, acceso intravenoso, atención médica domiciliaria, seguimiento confiable, y un entorno familiar seguro).

Estudios de pruebas diagnosticas

Una prueba diagnóstica se refiere a cualquier método para obtener información adicional del estado de salud del paciente. El tipo de información adquirida mediante la utilización de un test diagnóstico no sólo incluye a la presencia o ausencia de una determinada enfermedad, sino que también a la etapificación de una enfermedad conocida o bien a establecer la existencia de determinada condición, no necesariamente patológica.

Como evaluar una prueba diagnostica

La utilidad de las pruebas diagnósticas generalmente se describe y/o cuantifica en términos de su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y likelihood ratios (razones de verosimilitud) positivo y negativo. Existen otros parámetros descriptivos de las propiedades diagnósticas de un test específico. La mayoría de los médicos generales reconocen las definiciones de la sensibilidad y el valor predictivo positivo, pero éstas no son necesariamente aplicadas en forma correcta.

Sensibilidad: Corresponde a la proporción de individuos correctamente diagnosticados con la condición o enfermedad por la prueba diagnóstica. En otras palabras, la proporción de

verdaderos positivos correctamente identificados por el test del total de individuos enfermos según el estándar de referencia.

Especificidad: Corresponde a la proporción de individuos correctamente diagnosticados con ausencia de la condición o enfermedad por la prueba diagnóstica en estudio. Vale decir, es la proporción de verdaderos negativos que fueron correctamente identificados por el test, del total de individuos sanos según el estándar de referencia.

La utilidad de los parámetros de sensibilidad y especificidad dependen en gran medida del escenario en que se apliquen.

Tabla 3. Parámetros usados para evaluar una prueba diagnóstica.

Estatus de la condición (resultado del gold standard)			
Resultado de la prueba diagnóstica	Presente/positivo	Ausente/negativo	Totales marginales
Test positivo	a (Verdadero positivo)	b (Falso positivo)	a+b
Test negativo	c (Falso negativo)	d (Verdadero negativo)	c+d
Totales marginales	a+c (Pacientes con la enfermedad)	b+d (Pacientes sin la enfermedad)	

Parámetro	Fórmula	Definición
Sensibilidad	$a/(a+c)$	Proporción de pacientes con la enfermedad que tendrán test positivo
Especificidad	$d/(b+d)$	Proporción de pacientes sin la enfermedad que tendrán test negativo
Valor predictivo positivo	$a/(a+b)$	Probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad dado que el test es positivo
Valor predictivo negativo	$d/(c+d)$	Probabilidad de que el paciente no tenga la enfermedad dado que el test es negativo
Likelihood ratio (+)	$\text{sensibilidad}/(1-\text{especificidad})$	Describe cuántas veces es más probable que reciba un resultado determinado una persona con la enfermedad que una persona sin la enfermedad
Likelihood ratio (-)	$(1-\text{sensibilidad})/\text{especificidad}$	
Exactitud	$(a+d) / (a+b+c+d)$	La probabilidad de que el resultado del test prediga correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad
Odds ratio diagnóstico	$(a/c) / (b/d)$	Razón entre la odds de estar enfermo si la prueba da positivo y la odds de no estar enfermo si la prueba da negativo

Tabla tomada de. Estudios de exactitud diagnóstica: Herramientas para su Interpretación.

Revista chilena de radiología, 21(4), 158-164.

1.7 Hipótesis del estudio

Hipótesis nula

En los pacientes pediátricos atendidos con meningitis aguda los biomarcadores aumentados como procalcitonina y proteína C reactiva no se asocian con el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad en el hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo de estudio de enero de 2021 a diciembre de 2022.

Hipótesis alternativa

Existe asociación entre los valores aumentados de procalcitonina y proteína C reactiva como marcadores para diagnóstico y pronóstico en pacientes pediátricos atendidos con meningitis aguda en el hospital Manuel de Jesús Rivera en el periodo de estudio de enero de 2021 a diciembre de 2022.

CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

2.1 DISEÑO METODOLÓGICO

2.1.1 Tipo de estudio

Este estudio de tipo descriptivo, transversal, retrospectivo de tipo pruebas diagnósticas y correlacional analítico (Pallás & Villa, 2012).

2.1.2 Áreas de Estudio

El estudio se realizó en Managua, Nicaragua. En el hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota.

2.1.3 Período de Estudio

El periodo de estudio fue de enero 2021 a diciembre del año 2022

2.1.4 Universo

El universo estuvo constituido por 86 pacientes atendidos en el periodo de estudio con diagnóstico de meningitis

2.1.5 Tamaño de la muestra

Se tomó como muestra aquellos pacientes que se atendieron en el HMJR y que su expediente clínico estuvo completo, legible y cumplía con los criterios de selección

No se utilizó fórmula, el número fue obtenido por el total de expediente disponible que cumplían con los criterios de selección del estudio y el cual fue redondeado a un número para obtener el mismo número para cada subgrupo.

Luego de aplicar los criterios de selección la muestra para el análisis quedo representada:

- Meningitis bacteriana: 29
- Meningitis no bacteriana: 29

2.1.6 Selección de la muestra

El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia debido a que se tomaron los casos que cumplían con los criterios de selección del estudio.

Definición de meningitis bacteriana.

Paciente que presenta signos clínicos y síntomas de meningitis aguda con evidencia de exámenes de laboratorio que orientan a infección bacteriana y LCR con bacterias en tinción de Gram y/o cultivo, predominio de células neutrofílicas, niveles de glucosa inferiores a dos tercios de la glucosa en sangre o proteínas elevadas (> 45 mg/dl) a pesar de recibir antibióticos durante 1– 3 días.

Definición de meningitis no bacteriana.

Paciente que presenta signos clínicos y síntomas de meningitis aguda con evidencia de exámenes de laboratorio que no orienten a infección bacteriana y LCR sin crecimiento de organismos, con recuentos predominantemente linfocíticos y proteína en rango normal (15-45 mg/dl).

Criterios de selección

a) Criterios de inclusión:

1. Pacientes en edad de 3 meses a 14 años
2. Diagnóstico clínico de meningitis y presencia de punción lumbar al ingreso.
3. Atendido durante el periodo de estudio
4. Expediente completo con más del 95 % de las variables

b) Criterios de exclusión:

1. Haber recibido antibióticos por más de 3 días por otro tipo de infección previa

2. Pacientes atendidos fuera del periodo de estudio

2.1.7 Unidad de análisis

La unidad de análisis estuvo conformada por todos los expedientes clínicos de los pacientes en estudio que cumplieran con los criterios de selección.

2.1.8 Técnicas y procedimientos para la colecta de datos.

La fuente de información fue de tipo secundaria ya que fueron los expedientes clínicos, registrando los datos de las variables en estudio en una ficha de recolección de datos.

La técnica que se utilizó fue la revisión documental con el llenado del instrumento que se fue una ficha de recolección de datos la cual fue previamente validada.

Los datos fueron capturados en una base de datos diseñada mediante Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) versión 27.0 de International Business Machines Corporation (IBM®).

2.1.10 Variables por objetivos

Objetivo 1. Describir las características demográficas de la población en estudio.

Edad

Sexo

Procedencia

Objetivo 2. Identificar las manifestaciones clínicas de los pacientes atendidos con diagnóstico de meningitis.

Fiebre

Convulsión

Vomito

Cefalea

Escala Glasgow

Alteración del estado de alerta

Rigidez de cuello

Disminución del apetito

Llanto excesivo

Signo de kerning

Signo de Brudzinski

Ingreso a UCI

VMI

Sepsis

Objetivo 3. Correlacionar los parámetros de laboratorio procalcitonina y PCR con la meningitis.

✓ Parámetros de laboratorio séricos

Hematocrito

Hemoglobina

Leucocitos

Plaquetas

PCR

Procalcitonina

✓ Parámetros de laboratorio en LCR

Leucocitos

Neutrófilos

Linfocitos

Glucosa

Proteínas

Objetivo 4. Determinar el rendimiento diagnóstico de la procalcitonina y PCR en pacientes con meningitis bacteriana

Matriz de Operacionalización de variable.

Objetivo específico 1: Describir las características demográficas de la población					
Variable	Definition conceptual	Subvariables o dimensiones	Variable Operativa o indicador	Tipo de variable estadística	Valor Final
<i>Edad</i>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Edad del paciente	Meses	Numérica continua	Meses cumplidos
<i>Sexo</i>	Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer	Sexo del paciente	genero	Nominal dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
<i>Procedencia</i>	Lugar de origen	Urbano Rural		Nominal dicotómica	1- Urbano 2- Rural
Objetivo específico 2. Identificar las manifestaciones clínicas de los pacientes atendidos con diagnóstico de meningitis.					

Manifestaciones clínicas presentes al ingreso	Conjunto de síntomas y signos asociados a una enfermedad		Fiebre Convulsión Vomito Cefalea Escala Glasgow Alteración del estado de alerta Rigidez de cuello Disminución del apetito Llanto excesivo Signo de kerning Signo de Brudzinski Ingreso a UCI VMI Sepsis	Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
---	--	--	--	-----------------------	----------------

Objetivo 3. Correlacionar los parámetros de laboratorio procalcitonina y PCR con la meningitis.

Variable	Definición conceptual	Subvariables o dimensiones	Variable Operativa o indicador	Tipo de variable estadística	Valor Final
Parámetros de laboratorio		Parámetros de laboratorio séricos	Hematocrito Hemoglobina Leucocitos Plaquetas PCR Procalcitonina	Cuantitativa Numérica Continua	Valor de laboratorio encontrado
		Parámetros de laboratorio en LCR	Leucocitos Neutrófilos Linfocitos Glucosa Proteínas	Cuantitativa Numérica Continua	Valor de laboratorio encontrado

2.1.12 Plan de análisis y procesamiento de la información

Para procesar los datos se construyó una Base en el Paquete Estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS versión 27.0).

2.1.14 Plan de análisis

Descriptivo: se obtuvieron las frecuencias, porcentajes y medias de las variables de los pacientes, mediante el análisis univariado y la presentación en tablas de distribución de frecuencia y medias y desviación estándar.

Analítico: para evaluar las diferencias de medias de los parámetros de laboratorio se utilizó pruebas de t estuden para muestras independientes, las correlaciones se analizaron mediante r-de Pearson, se utilizó chi-cuadrado para las variables no paramétricas dicotómicas y establecer comparaciones, se aceptaron como estadísticamente significativas aquellos con valor de $p < 0.05$.

Para evaluar la utilidad diagnostica se realizaron curvas ROC con método no paramétrico, se calculó el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad, razones de verosimilitud con intervalo de confianza al 95 %, (un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo)

2.1.15 Control de sesgo

Para la prevención del sesgo de información, se analizaron los datos provenientes del expediente clínico completos con al menos en un 95% para las variables de estudio.

2.1.16 Consideraciones éticas

No se utilizaron nombres de individuos, ni se registraron en las fichas, no se extrajo ningún expediente del Hospital en estudio, así como la información obtenida fue única y exclusivamente con fines de estudio.

CAPITULO III DESARROLLO

3.1 Resultados

Un total de 58 paciente con sospecha clínica de meningitis aguda fueron incluido finalmente en este estudio tras descartar aquellos que no cumplían con los criterios de selección, de los cuales 29 fueron clasificados como meningitis bacteriana aguda en base a las características clínicas y resultados de los parámetros en el LCR al ingreso y 29 como meningitis no bacteriana. A continuación, se presentan los resultados principales de esta investigación por objetivos específicos planteados.

1. Objetivo Específico 1. Describir las características demográficas de la población en estudio

En la R-Tabla 1. Se presentan las características demográficas de los pacientes en estudio, se observa que el promedio de la edad en meses de 56.8 ± 10.44 , en ambos grupos el sexo masculino predomino con 16 (38 %) en meningitis bacteriana y 26 (61 %) en meningitis no bacteriana.

La procedencia de estos pacientes más frecuente fue del área urbana con 22 (59.5 %) en meningitis bacteriana contra un 15 (40 %) en meningitis no bacteriana.

Objetivo específico 2. Identificar las manifestaciones clínicas de los pacientes atendidos con diagnóstico de meningitis

En la tabla 2, se presentan las características clínicas que se identificaron en ambos grupos de atención al momento del ingreso, siendo las más prevalentes la fiebre 54,7%, vomito 60,5% y cefalea 47,4%, con valores estadísticos comparables significativos en ambos grupos (valor de $p < 0.05$).

Entre los signos de irritación meníngea se encontró más frecuente el signo de Kerning con 45 y 54 %, seguido de la rigidez de cuello que estuvo presente en un 47 % en meningitis bacteriana contra un 52 % en no bacteriana.

El 46 % de los pacientes con meningitis bacteriana requirió de ingreso a UCI, y el 52 % de los pacientes con meningitis bacteriana presentaron datos de sepsis. Siendo de estos 3 pacientes que requirieron VMI todos con meningitis bacteriana.

Según los resultados del cultivo bacteriano de LCR, hubo crecimiento en solo 2 pacientes (3.4 %) ambos con *Burkholderia cepacia*. R – grafico 1.

Objetivo específico 3. Correlacionar los parámetros de laboratorio procalcitonina y PCR con la meningitis.

Al ingreso en el grupo de meningitis bacteriana se evidenciaron parámetros de leucocitos, PCR y procalcitonina más elevados en comparación con el grupo de meningitis no bacteriana (valor de $p < 0.05$). **R - Tabla 4.**

Se encontró una correlación positiva entre la PCT sérica, el recuento total de leucocitos y la PCR en pacientes altamente significativa con pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana (valor de $p < 0.05$). **R – Gráficos 1 y 2, R – tabla 3.**

Inicialmente, la PCT sérica, la PCR y el recuento de leucocitos eran más elevados en pacientes con meningitis bacteriana en comparación con el grupo de meningitis no bacteriana ($P < 0,001$) R – tabla 4.

Después de 72 h del inicio del tratamiento estándar, los valores de PCT sérica, PCR y recuento de leucocitos mostraron una disminución estadísticamente significativa en el grupo de meningitis bacteriana en comparación con sus niveles al inicio del tratamiento. Sin embargo,

estos valores fueron significativamente más altos en el grupo de meningitis bacteriana en comparación con el grupo de meningitis no bacteriana. **R – tabla 4.**

En cuanto a los parámetros del LCR, recuento de células de leucocitos y proteína mostró valores significativamente más altos en el grupo de meningitis bacteriana que en el grupo no bacteriano ($P < 0,05$) y el nivel de glucosa fue significativamente menor ($P < 0,05$). R – tabla 5.

objetivo específico 4. Determinar el rendimiento diagnóstico de la procalcitonina y PCR en pacientes con meningitis bacteriana

Las sensibilidades y especificidades de PCT y PCR, así como sus valores predictivos positivos y negativos para el grupo de meningitis bacteriana, se muestran en las **curvas ROC 1 y 2**. Se encontró que los valores de corte de PCR fueron de 12 mg/dl para diagnóstico de meningitis bacteriana con un área bajo la curva ROC de 0.62 (IC 0.47 – 0.76, valor de p 0.108) dio con una sensibilidad del 65 %, especificidad 51 %, Cociente de probabilidad positiva 1.32 y Cociente de probabilidad negativa 0.68

Para la PCT el punto de corte de 0.05 ng/dl con un área bajo de la curva ROC de 0.90 (IC 0.81 – 0.99 valor de P 0.001) presento una sensibilidad del 100 %, especificidad 83 % con cociente de probabilidad positiva 5.8 y cociente de probabilidad negativa 0.1

3.2 Discusión

El factor determinante más importante que puede afectar el manejo y pronóstico de los niños con meningitis aguda es la identificación temprana de los agentes etiológicos ya sean bacterianos o virales. Por lo tanto, al día de hoy existe un especial interés en estudiar nuevos marcadores que pudieran discriminar entre meningitis bacteriana y no bacterianas en niños (Barseem et al., 2018).

Un buen marcador de infección bacteriana debe tener los siguientes criterios; diagnóstico temprano, de valor pronóstico y útil para la decisión de terapia antimicrobiana (Viallon et al., 2005)

La PCT parece ser un marcador más específico y sensible de una variedad de infecciones, por ejemplo, neumonía, meningitis, endocarditis infecciosa y pancreatitis en comparación con otras pruebas de uso común (Mayah et al., 2013). En el entorno de cuidados intensivos; también se ha dilucidado el papel de la PCT cuando es necesario discriminar entre estados inflamatorios, infecciones bacterianas y virales. La única presentación clínica es inadecuada para discriminar con sensibilidad entre meningitis bacteriana y aséptica en niños. Además, la prueba de antígeno bacteriano y la tinción de Gram del LCR son muy específicas, pero no 100% sensibles (Tunkel et al., 2004).

Los marcadores de laboratorio en la sangre como PCR, recuento de leucocitos y recuento de neutrófilos pueden mejorar hasta cierto punto la sensibilidad para el diagnóstico etiológico. Además, los marcadores en el LCR como proteínas, glucosa, leucocitos y neutrófilos tienen la misma preocupación (Michelow et al., 2000).

Desde hace tiempo se sabe que el recuento de leucocitos puede diferenciar infecciones bacterianas y no bacterianas, incluida la meningitis (Hofer et al., 2012). De manera similar, la citoquímica del LCR se utiliza para descartar casos de meningitis (Meisner, 2014). En nuestro estudio, el conteo total de leucocitos fue significativamente mayor en la meningitis bacteriana, pero los parámetros del LCR aparte de la proteína no tuvieron diferencias significativas entre los dos grupos. Esto puede explicarse por la falta de una demarcación clara en el punto de corte para la meningitis bacteriana y también por la posible lisis de las células debido al retraso en el procesamiento o la eliminación con el inicio de los antibióticos en algunos casos. Este resultado está de acuerdo con otros estudios en los que la leucocitosis fue valiosa para distinguir entre infecciones bacterianas y no bacterianas, pero no como un predictor independiente de infecciones bacterianas graves como PCT y PCR (Mary et al., 2003; Mehanic & Baljic, 2013).

Encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de meningitis bacteriana y no bacteriana con respecto a los valores medios de PCR y recuento de leucocitos. Estos resultados coincidieron con otros estudios que informaron la importancia del nivel de PCR y el recuento de leucocitos para distinguir entre infecciones bacterianas y no bacterianas (Mary et al., 2003).

Al principio de las infecciones bacterianas, los valores de PCR pueden ser bajos, mientras que pueden ser altos en algunos casos con meningitis no bacteriana (Viallon et al., 2005). En nuestro estudio, confirmamos que la PCT sérica es el mejor marcador para el diagnóstico de meningitis bacteriana aguda en niños. Este estudio mostró niveles plasmáticos aumentados de PCT en suero exclusivamente en niños con meningitis bacteriana.

Los niños con meningitis no bacteriana tenían niveles normales o ligeramente elevados de PCT en suero. El aumento espectacular y rápido de la PCT sérica en respuesta a una infección bacteriana la hace más sensible y específica que la PCR como marcador de infección bacteriana en los niños. Nuestros datos concuerdan con los de otros estudios que han demostrado que la PCT es un buen marcador de infección bacteriana.

El aumento de la PCT sérica en respuesta a la infección bacteriana comienza aproximadamente a las 4 h y alcanza un nivel máximo aproximadamente a las 6 h. Los niveles de PCT permanecen elevados durante más de 24 h. Sin embargo, el aumento de la PCR sérica comienza entre las 6 y las 12 h y alcanza un nivel máximo solo entre las 24 y las 48 h (Mary et al., 2003).

Si bien la PCT es el mejor predictor de meningitis bacteriana aguda, no se puede usar sola sin un valor de corte adecuado para obtener una sensibilidad del 100 % y una buena especificidad según lo indicado por la combinación óptima de sensibilidad y especificidad. Estudios previos en poblaciones adultas y pediátricas informaron niveles bajos de PCT en suero en el momento del diagnóstico, pero otros investigadores no encontraron que el nivel de PCT fuera tan sensible, especialmente en la población adulta (Knudsen et al., 2007).

En niños con meningitis bacteriana, notamos que la sensibilidad y los valores predictivos negativos de la PCT fueron del 100 % a una concentración > 0.5 ng/ml, con especificidad 83 %, cociente de probabilidad positiva 5.8 y cociente de probabilidad negativa 0.1 respectivamente.

El valor de corte de PCT para distinguir entre meningitis bacteriana y aséptica se fijó en 0.5 ng/ml. Sin embargo, la sensibilidad, la especificidad, para PCR > 12 mg/l fueron del 65 %, 51 %, Cociente de probabilidad positiva 1.32 y Cociente de probabilidad negativa 0.68

respectivamente. Esto está de acuerdo con otros estudios que demostraron que la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de la PCT son mejores que los de la PCR para discriminar entre meningitis bacteriana y no bacteriana en niños. También indica la gravedad de la infección bacteriana y ayuda a decidir el tratamiento antibiótico en urgencias (Ibrahim et al., 2011).

Durante el seguimiento de nuestros pacientes observamos un descenso significativo de los niveles séricos de PCT al 3er día tras el inicio de la antibioterapia. Muchos autores comunicaron resultados similares. Descubrieron que el nivel sérico de PCT disminuyó a un nivel muy bajo o incluso indetectable con el tratamiento con antibióticos, lo que lo convierte en un parámetro muy útil para evaluar la eficacia de la terapia con antibióticos. Se informó que la concentración de PCT disminuye rápidamente con la terapia con antibióticos y, por lo tanto, la necesidad de repetir la punción lumbar realizada a las 48-72 h después de la admisión para evaluar la eficacia del tratamiento (Ibrahim et al., 2011). Por lo tanto, se puede medir con frecuencia en el suero minimizando la necesidad de punción lumbar repetida para el seguimiento de los casos de meningitis bacteriana.

3.3 conclusiones

1. Las características demográficas de la población en estudio con meningitis aguda se identificaron que predomina en edad promedio en meses de 56.8, afecta más frecuente al sexo masculino.
2. Dentro de las características clínicas de estos pacientes al ingreso se encuentra con mayor frecuencia la presencia de fiebre, vomito, cefalea, los signos de Kerning y brudzinski son los datos de irritación meníngea más frecuente encontrados, los pacientes con meningitis bacteriana tienen afectaciones más graves con requerimiento de ingreso a UCI o VMI y datos de sepsis.
3. Se acepta la hipótesis de que existe asociación entre los valores aumentados de PCT sérica y la PCR con el diagnóstico y pronóstico en meningitis aguda.
4. La PCT sérica se puede utilizar como un marcador de diagnóstico temprano de meningitis bacteriana aguda y es más útil que la PCR o el recuento de leucocitos con mayor sensibilidad y específica. Es útil en el diagnóstico diferencial de la meningitis bacteriana y no bacteriana. En la meningitis bacteriana aguda puede utilizarse para el seguimiento de la respuesta al tratamiento antibiótico a las 48-72 h del ingreso para valorar la eficacia del tratamiento.

3.4 Recomendaciones

1. En base a los resultados de este estudio la PCT sérica tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico precoz de la meningitis bacteriana en niños. Por lo tanto, puede ser un complemento útil para diferenciar la meningitis bacteriana de la no bacteriana que ayude a instaurar un manejo rápido y oportuno en situaciones de emergencia.
2. La PCT sérica se puede utilizar como un marcador diagnóstico temprano de meningitis bacteriana aguda y es más útil que la PCR, también puede ser usada en el seguimiento de la respuesta terapéutica antibiótica a las 72 horas de instaurada.
3. Brindar capacitación sistemática a médicos residentes y médicos de base, acerca de la utilidad de la procalcitonina, como marcador diagnóstico y pronóstico en meningitis, basada en la literatura científica actualizada, así como resultados de estudios realizados en el hospital, para que esta sea implementada en la práctica clínica por parte de éstos.
4. Realizar estudios posteriores acerca de la utilidad diagnóstica de la procalcitonina en meningitis con muestras de mayor tamaño.

CAPITULO IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agrawal, S., & Nadel, S. (2011). Acute Bacterial Meningitis in Infants and Children. *Pediatric Drugs*, 13(6), 385-400. <https://doi.org/10.2165/11593340-000000000-00000>
- Alkholi, U. M., Abd Al-monem, N., Abd El-Azim, A. A., & Sultan, M. H. (2011). Serum procalcitonin in viral and bacterial meningitis. *Journal of global infectious diseases*, 3(1), 14.
- Barseem, N. F., Abdelghani, W. E., Suliman, H. A., Al-shokary, A. H., Elsadek, A. E., Maksoud, Y. H. A., & Sabri, J. H. (2018). The value of serum procalcitonin in acute meningitis in children. *Journal of Clinical Neuroscience*, 56, 28-33.
- Chaudhary, S., Bhatta, N. K., Lamsal, M., Chaudhari, R. K., & Khanal, B. (2018). Serum procalcitonin in bacterial & non-bacterial meningitis in children. *BMC pediatrics*, 18(1), 1-5.
- Dashti, A. S., Alizadeh, S., Karimi, A., Khalifeh, M., & Shoja, S. A. (2017). Diagnostic value of lactate, procalcitonin, ferritin, serum-C-reactive protein, and other biomarkers in bacterial and viral meningitis: a cross-sectional study. *Medicine*, 96(35).
- Doran, K. S., Engelson, E. J., Khosravi, A., Maisey, H. C., Fedtke, I., Equils, O., Michelsen, K. S., Arditi, M., Peschel, A., & Nizet, V. (2005). Blood-brain barrier invasion by group B Streptococcus depends upon proper cell-surface anchoring of lipoteichoic acid. *The Journal of clinical investigation*, 115(9), 2499-2507.
- Dubos, F., Korczowski, B., Aygun, D. A., Martinot, A., Prat, C., Galetto-Lacour, A., Casado-Flores, J., Taskin, E., Leclerc, F., & Rodrigo, C. (2008). Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 162(12), 1157-1163.

Hasbun, R., Wootton, S. H., Rosenthal, N., Balada-Llasat, J. M., Chung, J., Duff, S., Bozzette, S., Zimmer, L., & Ginocchio, C. C. (2019). Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in Infants and Children in the United States, 2011-2014. *Pediatr Infect Dis J*, 38(1), 37-41. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002081>

Henry, B. M., Roy, J., Ramakrishnan, P. K., Vikse, J., Tomaszewski, K. A., & Walocha, J. A. (2016). Procalcitonin as a serum biomarker for differentiation of bacterial meningitis from viral meningitis in children: evidence from a meta-analysis. *Clinical pediatrics*, 55(8), 749-764.

Hofer, N., Zacharias, E., Müller, W., & Resch, B. (2012). An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*, 102(1), 25-36.

Ibrahim, K. A., Abdel-Wahab, A. A., & Ibrahim, A. S. (2011). Diagnostic value of serum procalcitonin levels in children with meningitis: a comparison with blood leukocyte count and C-reactive protein. *JPMJ-Journal of the Pakistan Medical Association*, 61(4), 346.

Johansson Kostenniemi, U., Norman, D., Borgström, M., & Silfverdal, S. A. (2015). The clinical presentation of acute bacterial meningitis varies with age, sex and duration of illness. *Acta Paediatr*, 104(11), 1117-1124. <https://doi.org/10.1111/apa.13149>

Join-Lambert, O. F., Ezine, S., Le Monnier, A., Jaubert, F., Okabe, M., Berche, P., & Kayal, S. (2005). *Listeria monocytogenes*-infected bone marrow myeloid cells promote bacterial invasion of the central nervous system. *Cellular microbiology*, 7(2), 167-180.

Khan, N. A., Kim, Y., Shin, S., & Kim, K. S. (2007). FimH-mediated *Escherichia coli* K1 invasion of human brain microvascular endothelial cells. *Cellular microbiology*, 9(1), 169-178.

Kim, K. S. (2008). Mechanisms of microbial traversal of the blood–brain barrier. *Nature Reviews Microbiology*, 6(8), 625-634.

Kim, K. S. (2009). Treatment strategies for central nervous system infections. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 10(8), 1307-1317.

Kim, K. S. (2010). Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis*, 10(1), 32-42. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(09\)70306-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(09)70306-8)

Knudsen, T., Larsen, K., & Kristiansen, T. (2007). Møller HJ, Tvede M, Eugen-Olsen J and Kronborg G: Diagnostic value of soluble CD163 serum levels in patients suspected of meningitis: Comparison with CRP and procalcitonin. *Scand J Infect Dis*, 39, 542-553.

Lin, W.-L., Chi, H., Huang, F.-Y., Huang, D. T.-N., & Chiu, N.-C. (2016). Analysis of clinical outcomes in pediatric bacterial meningitis focusing on patients without cerebrospinal fluid pleocytosis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 49(5), 723-728.

Mary, R., Veinberg, F., & Couderc, R. (2003). Acute meningitidis, acute phase proteins and procalcitonin. *Annales de Biologie Clinique*,

Mayah, W. W., El-Yamany, S., Jiman-Fatani, A., El Saadany, S., Hassanien, M., Hasan, A., & Abo-Hagar, H. (2013). Study of different diagnostic markers used to differentiate septic from aseptic meningitis. *Journal of Microscopy and Ultrastructure*, 1(1-2), 35-42.

Mehanic, S., & Baljic, R. (2013). The importance of serum procalcitonin in diagnosis and treatment of serious bacterial infections and sepsis. *Materia socio-medica*, 25(4), 277.

Meisner, M. (2014). Update on procalcitonin measurements. *Annals of laboratory medicine*, 34(4), 263.

Michelow, I. C., Nicol, M., Tiemessen, C., Chezzi, C., & Pettifor, J. M. (2000). Value of cerebrospinal fluid leukocyte aggregation in distinguishing the causes of meningitis in children. *The Pediatric infectious disease journal*, *19*(1), 66-72.

Mount, H. R., & Boyle, S. D. (2017). Aseptic and bacterial meningitis: evaluation, treatment, and prevention. *American family physician*, *96*(5), 314-322.

Onal, H., Onal, Z., Ozdil, M., & Alhaj, S. (2008). A new parameter in the differential diagnosis of bacterial and viral meningitis. *Neurosciences Journal*, *13*(1), 91-92.

Oordt-Speets, A. M., Bolijn, R., van Hoorn, R. C., Bhavsar, A., & Kyaw, M. H. (2018). Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, *13*(6), e0198772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198772>

Pellegrino, P., Carnovale, C., Perrone, V., Salvati, D., Gentili, M., Brusadelli, T., Antoniazzi, S., Pozzi, M., Radice, S., & Clementi, E. (2014). Epidemiological analysis on two decades of hospitalisations for meningitis in the United States. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, *33*(9), 1519-1524. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2102-2>

Pfister, H.-W., Feiden, W., & Einhäupl, K.-M. (1993). Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults: results of a prospective clinical study. *Archives of Neurology*, *50*(6), 575-581.

Pomeroy, S. L., Holmes, S. J., Dodge, P. R., & Feigin, R. D. (1990). Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med*, *323*(24), 1651-1657. <https://doi.org/10.1056/nejm199012133232402>

Posadas, E., & Fisher, J. (2018). Pediatric bacterial meningitis: an update on early identification and management. *Pediatr Emerg Med Pract*, *15*(11), 1-20.

Sokolova, O., Heppel, N., Jägerhuber, R., Kim, K. S., Frosch, M., Eigenthaler, M., & Schubert-Unkmeir, A. (2004). Interaction of *Neisseria meningitidis* with human brain microvascular endothelial cells: role of MAP-and tyrosine kinases in invasion and inflammatory cytokine release. *Cellular microbiology*, 6(12), 1153-1166.

Swanson, D. (2015). Meningitis. *Pediatrics in review*, 36(12), 514-526.

Thigpen, M. C., Whitney, C. G., Messonnier, N. E., Zell, E. R., Lynfield, R., Hadler, J. L., Harrison, L. H., Farley, M. M., Reingold, A., Bennett, N. M., Craig, A. S., Schaffner, W., Thomas, A., Lewis, M. M., Scallan, E., & Schuchat, A. (2011). Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*, 364(21), 2016-2025.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005384>

Tunkel, A. R., Hartman, B. J., Kaplan, S. L., Kaufman, B. A., Roos, K. L., Scheld, W. M., & Whitley, R. J. (2004). Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clinical infectious diseases*, 39(9), 1267-1284.

Umran, R. M., & Radhi, N. H. (2014). Diagnostic value of serum procalcitonin level in differentiating bacterial from nonbacterial meningitis in children. *Iranian journal of pediatrics*, 24(6), 739.

Unkmeir, A., Latsch, K., Dietrich, G., Wintermeyer, E., Schinke, B., Schwender, S., Kim, K. S., Eigenthaler, M., & Frosch, M. (2002). Fibronectin mediates Opc-dependent internalization of *Neisseria meningitidis* in human brain microvascular endothelial cells. *Molecular microbiology*, 46(4), 933-946.

van de Beek, D., Cabellos, C., Dzupova, O., Esposito, S., Klein, M., Kloek, A. T., Leib, S. L., Mourvillier, B., Ostergaard, C., Pagliano, P., Pfister, H. W., Read, R. C., Sipahi, O. R., &

Brouwer, M. C. (2016). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*, 22 Suppl 3, S37-62.

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>

Viallon, A., Guyomarc'h, P., Guyomarc'h, S., Tardy, B., Robert, F., Marjollet, O., Caricajo, A., Lambert, C., Zéni, F., & Bertrand, J.-C. (2005). Decrease in serum procalcitonin levels over time during treatment of acute bacterial meningitis. *Critical Care*, 9, 1-7.

CAPITULO V. ANEXOS

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA-UNAN-MANAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
Hospital Escuela Manuel de Jesús Rivera – la Macota**

Instrumento de recolección de la información

Expediente _____ Numero de ficha _____ Fecha _____

Datos demográficos de los pacientes en estudio.

Edad _____ Sexo _____ Procedencia _____

Presentación clínica. Marque con una X si está presente.

Fiebre _____ Convulsión _____

Vomito _____ Cefalea _____ Alteración de la alerta _____ escala de
Glasgow _____ Disminución del apetito _____ Llanto excesivo _____ Rigidez de
cuello _____ Signo de kerning _____ Signo de brudzinski _____ Ingreso a
uci _____ Ventilación mecánica _____ Sepsis _____

Resultados de exámenes de laboratorio

Sangre

Hemoglobina _____ Hematocrito _____ Plaquetas _____ Conteo total de
leucocitos _____ neutrófilos _____ linfocitos _____ Conteo total de leucocitos a las 72
horas _____ Proteína C reactiva _____ Proteína C reactiva a las 72 horas _____
Procalcitonina al ingreso _____ Procalcitonina a las 72 horas _____

Líquido cefalorraquídeo

Leucocitos _____ Neutrófilos _____ Linfocitos _____ Glucosa _____ Pr
oteínas- _____

Cultivo positivo. Si _____ no _____

Microorganismo aislado _____

Meningitis Bacteriana _____ No bacteriana _____

R-Tabla 1. Características demográficas de los pacientes en estudio atendidos con meningitis aguda.

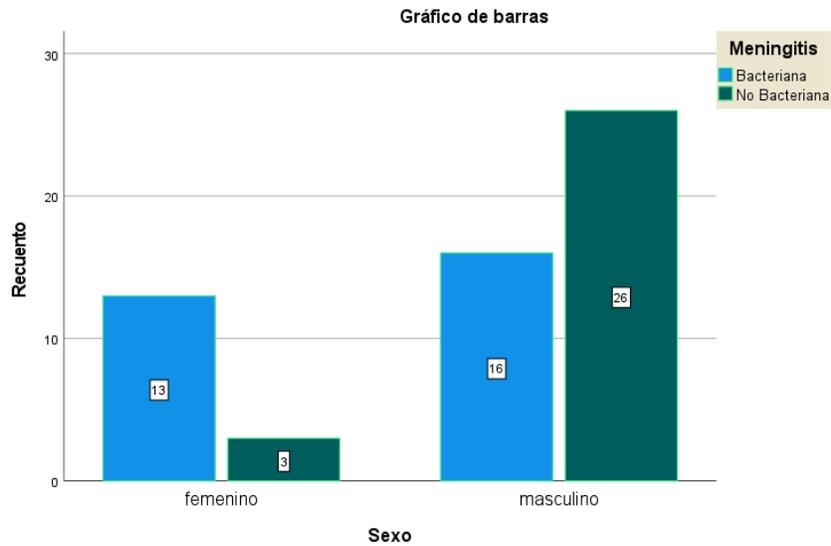
Características		Meningitis bacteriana (n= 29)	Meningitis no bacteriana (n= 29)	X2	Valor de p
Edad en meses (media y SD)		56.8 ± 10.44	34 ± 6		<0.01 *
Sexo	Femenino	13 (81 %)	3 (18.8 %)	8.6	0.03 #
	Masculino	16 (38 %)	26 (61 %)		
Procedencia	Urbana	22 (59.5 %)	15 (40 %)	3.65	0.56 #
	Rural	7 (33.3 %)	14 (66.7 %)		

Nota: Tabla de elaboración propia con datos originales de este estudio.

* Prueba t de student para diferencia de medias independientes

x2 prueba de chi cuadrado

Gráfico 1. Características demográficas de los pacientes en estudio atendidos con meningitis aguda.



Nota: tabla de elaboración propia con los datos de este estudio

R- Tabla 2. Características clínicas de los pacientes atendidos con meningitis aguda.

Características		Meningitis bacteriana		Meningitis no bacteriana		X2	Valor de p
Fiebre	Si	29	54,7%	24	45,3%	5.4	0.13
	No	0	0,0%	0	0,0%		
Convulsión	Si	21	56,8%	16	43,2%	1.86	0.17
	No	8	38,1%	13	61,9%		
Vomito	Si	26	60,5%	17	39,5%	7.28	0.007
	No	3	20,0%	12	80,0%		
Cefalea	Si	18	47,4%	20	52,6%	0.30	0.50
	No	11	55,0%	9	45,0%		
Escala Glasgow		13.97 ± 2.1		14.1 ± 1.2			0.76*
Alteración del estado de alerta	Si	8	38,1%	13	61,9%	1.86	0.17
	No	21	56,8%	16	43,2%		
Rigidez de cuello	Si	20	47,6%	22	52,4%	0.34	0.55
	No	9	56,3%	7	43,8%		
Disminución del apetito	Si	20	43,5%	26	56,5%	3.78	0.05
	No	9	75,0%	3	25,0%		
Llanto excesivo	Si	12	48,0%	13	52,0%	0.7	0.79
	No	17	51,5%	16	48,5%		
Signo de kerning	Si	24	45,3%	29	54,7%	5.47	0.19
	No	5	100,0%	0	0,0%		
Signo de Brudzinski	Si	9	75,0%	3	25,0%	3.78	0.052
	No	20	43,5%	26	56,5%		
Ingreso a UCI	Si	18	46,2%	21	53,8%	0.70	0.4
	No	11	57,9%	8	42,1%		
VMI	Si	3	100,0%	0	0,0%	3.16	0.075
	No	26	47,3%	29	52,7%		
Sepsis	Si	18	52,9%	16	47,1%	0.28	0.59
	No	11	45,8%	13	54,2%		

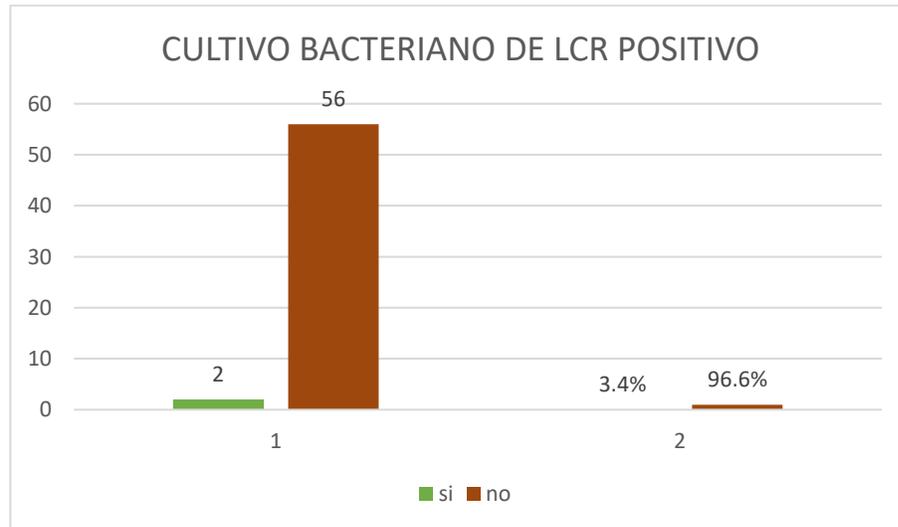
Nota: Tabla de elaboración propia con datos originales de este estudio.

El estadístico de x2 chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.

P significancia estadística

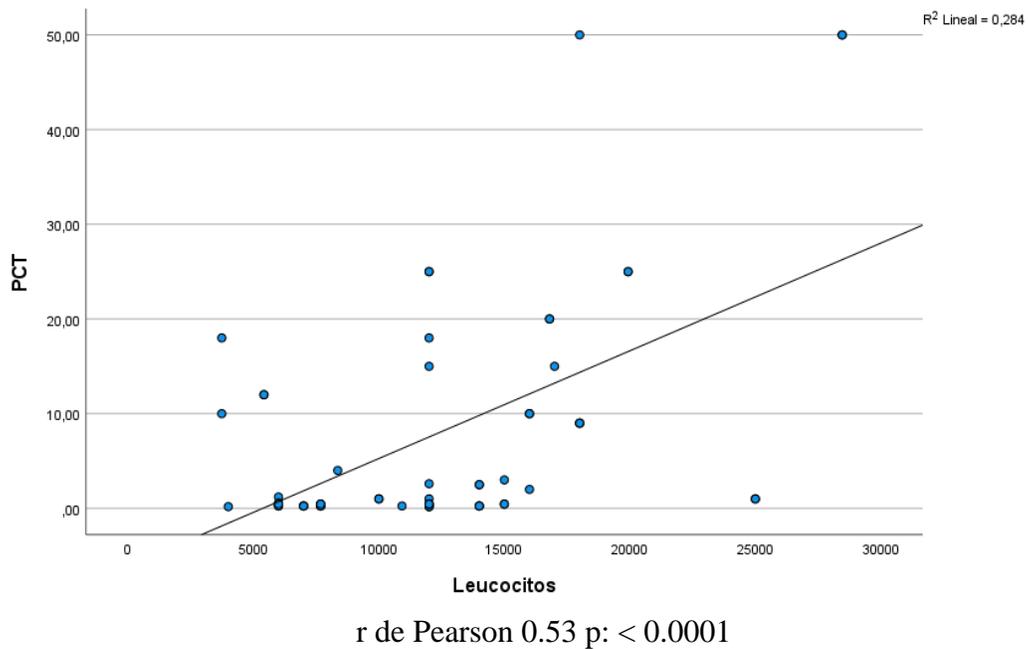
* Prueba t de student para muestras independientes

Gráfico 1. Cultivo bacteriano de LCR positivo en los pacientes atendidos con diagnóstico de meningitis aguda.



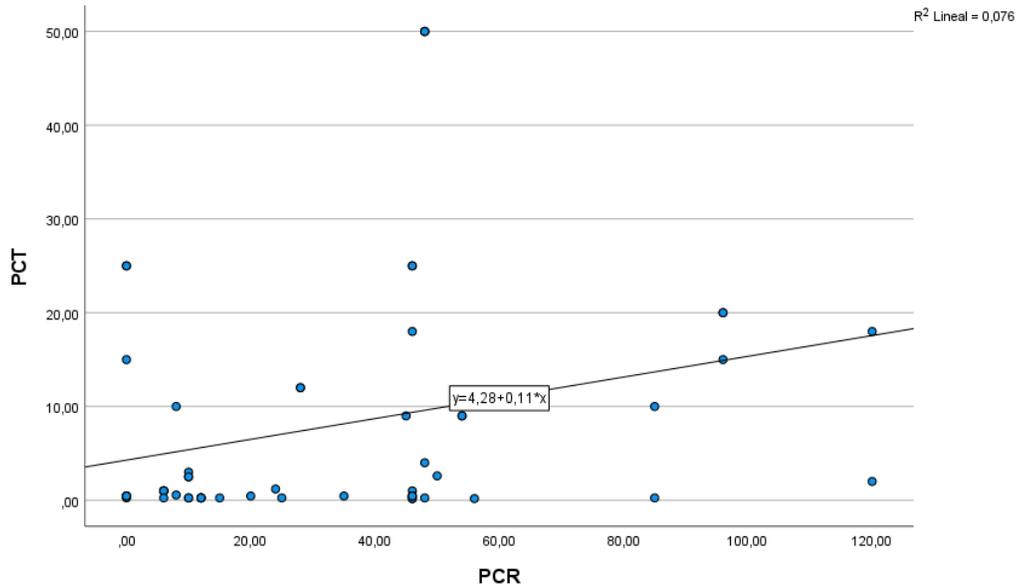
Nota: Tabla de elaboración propia con datos originales de este estudio.

Gráfico 2. Correlación entre procalcitonina y leucocitos en meningitis bacteriana aguda.



Nota: gráfico de elaboración propia con datos originales de este estudio. Spss v 27

Gráfico 3. *Correlación entre procalcitonina y PCR en meningitis bacteriana aguda.*



r de Pearson 0.27 p: < 0.03

Nota: gráfico de elaboración propia con datos originales de este estudio. Spss v 27

R – Tabla 3. *Correlación entre Leucocitos, PCR y procalcitonina en meningitis aguda.*

		Correlaciones			
		Leucocitos	PCR	PCT	Meningitis
Leucocitos	Correlación de Pearson	1	,010	,533**	-,399**
	Sig. (bilateral)		,942	,000	,002
	N	58	58	58	58
PCR	Correlación de Pearson	,010	1	,276*	-,269*
	Sig. (bilateral)	,942		,036	,042
	N	58	58	58	58
PCT	Correlación de Pearson	,533**	,276*	1	-,431**
	Sig. (bilateral)	,000	,036		,001
	N	58	58	58	58
Meningitis	Correlación de Pearson	-,399**	-,269*	-,431**	1
	Sig. (bilateral)	,002	,042	,001	
	N	58	58	58	58

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Nota: gráfico de elaboración propia con datos originales de este estudio. Spss v 27

R-Tabla 4. *Parámetros de laboratorio en sangre de los pacientes con diagnóstico de meningitis aguda*

Parámetro de laboratorio	Meningitis	Media	Desviación estándar ±	Valor de p
Hemoglobina	Bacteriana	10.62	2.36	0.085
	No Bacteriana	9.34	3.20	
Hematocrito	Bacteriana	33.28	6.6	0.01
	No Bacteriana	23.07	13	
Plaquetas	Bacteriana	203,413	132,984	0.128
	No Bacteriana	162,000	56182	
Leucocitos	Bacteriana	14795	6833	0.02
	No Bacteriana	10137	3573	
Neutrofilos	Bacteriana	85 %	4 %	0.65
	No Bacteriana	28 %	9 %	
Linfocitos	Bacteriana	25 %	11 %	0.42
	No Bacteriana	58 %	14 %	
Leucocitos 72 horas	Bacteriana	9322	4985	0.13
	No Bacteriana	6587	2795	
PCR	Bacteriana	42.5	36.62	0.42
	No Bacteriana	25.86	22.68	
PCR 72 horas	Bacteriana	12.55	17.89	0.191
	No Bacteriana	7.96	5.25	
PCT	Bacteriana	13.44	14.75	0.01
	No Bacteriana	2.69	6.66	
PCT 72 horas	Bacteriana	4.18	6.71	0.255
	No Bacteriana	2.20	6.38	

Nota: Tabla de elaboración propia con datos originales de este estudio.

* Prueba t de student para diferencia de medias independientes

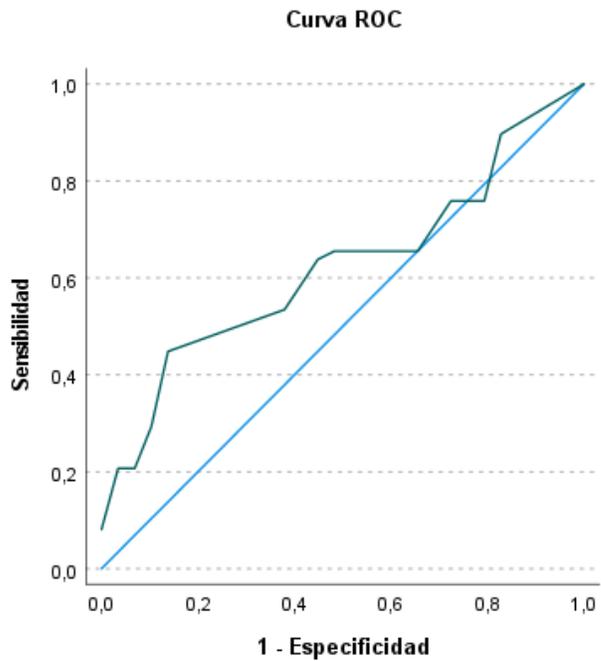
R - Tabla 5. *Parámetros en líquido cefalorraquídeo de los pacientes con diagnóstico de meningitis aguda.*

LCR	Meningitis	N	Media	Desviación estándar	Valor de p *
Leucocitos	Bacteriana	29	30.69	17.42	0.81
	No Bacteriana	29	34.41	85.14	
Linfocitos %	Bacteriana	29	56.86	27.91	0.001
	No Bacteriana	29	23.00	24.04	
Neutrófilos %	Bacteriana	29	36.10	25.75	0.80
	No Bacteriana	29	34.21	32.78	
Glucosa	Bacteriana	29	22.69	17.18	0.07
	No Bacteriana	29	36.10	19.06	
Proteínas	Bacteriana	29	107.8	74.44	0.06
	No Bacteriana	29	77.55	41.51	

Nota: Tabla de elaboración propia con datos originales de este estudio

* Prueba t de student para muestras independientes

Curva ROC. 1 rendimiento diagnóstico de la PCR en pacientes con meningitis aguda bacteriana



Punto de corte: 12

Sensibilidad 65 %

Especificidad 51 %

Cociente de probabilidad positiva 1.32

Cociente de probabilidad negativa 0.68

Área bajo la curva ROC

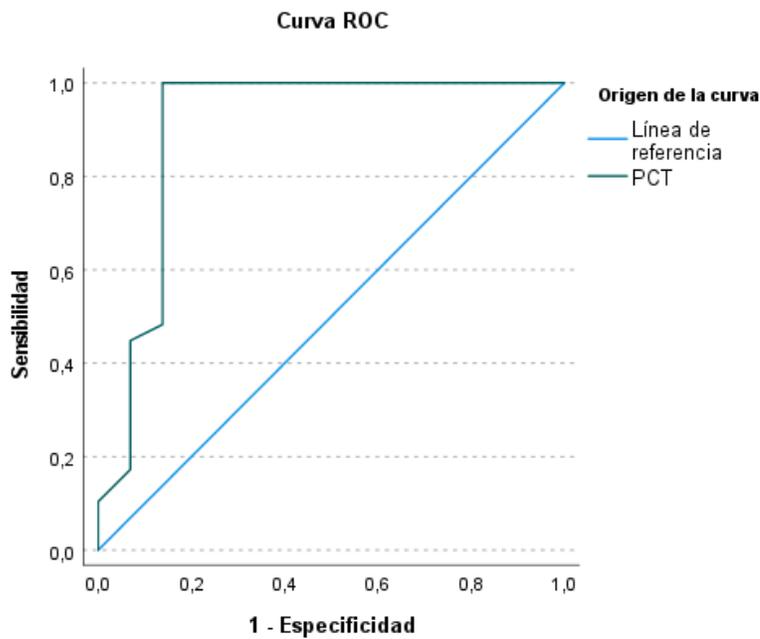
VARIABLES DE RESULTADO DE PRUEBA: PCR

Área	Desv. estandar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0.621	0.075	0.108	0.474	0.768

Las variables de resultado de prueba: PCR

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
- b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Curva ROC. 2 Rendimiento diagnóstico de la PCT en pacientes con meningitis aguda bacteriana



Punto de corte: 0.5

Sensibilidad 100 %

Especificidad 83 %

Cociente de probabilidad positiva 5.8

Cociente de probabilidad negativa 0.1

Área bajo la curva ROC

VARIABLES DE RESULTADO DE PRUEBA: PCT

Área	Desv. estandar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0.904	0.047	0.0001	0.811	0.996

Las variables de resultado de prueba: PCT

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5