

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFECTIVIDAD DEL
TRATAMIENTO DE MENINGOENCEFALITIS BACTERIANA
EN MENORES DE 12 AÑOS EN AMÉRICA LATINA VERSUS
EUROPA**

MARÍA JOSÉ VENEGAS SABORÍO

TUTOR: DR. HONORIO PÉREZ

SAN JOSÉ, COSTA RICA, JULIO, 2020

Contenido

Índice de figuras	6
Índice de tablas	8
Agradecimientos	9
Dedicatoria	10
Resumen	11
Abstract.....	12
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	13
Planteamiento del Problema	13
Objetivos.....	15
Objetivo general	15
Objetivos específicos.....	15
Justificación.....	16
Antecedentes.....	18
Antecedentes históricos	18
Antecedentes internacionales	19
Antecedentes nacionales.....	24
Proyecciones.....	27
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	28
Sistema Nervioso.....	28
Sistema Nervioso Central	30
Anatomía del Sistema Nervioso Central	31
Cerebro	33
Anatomía del cerebro	33
El encéfalo:	33

La médula espinal:.....	33
El rombencéfalo, o cerebro posterior:	33
• Mielencéfalo:.....	34
• Metencéfalo	34
• Puente troncoencefálico:.....	34
Cerebelo:.....	34
Fisiología del Sistema Nervioso Central	35
Neurotransmisión	36
Acetilcolina.....	36
Monoaminas	37
Glutamato	37
Ácido γ aminobutírico (GABA)	37
Histamina.....	38
Enfermedades del cerebro	38
Demencia.....	38
Enfermedades Neurodegenerativas	38
Alzheimer	39
Parkinson	39
Esclerosis múltiple.....	40
Esclerosis lateral amiotrófica	41
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	42
Epilepsia	42
Hidrocefalia	43
Meningoencefalitis	44
Síndrome de Down	44

Encefalitis autoinmune	44
Migraña.....	44
Corea de Huntington.....	45
Meningoencefalitis	45
Tipos de Meningoencefalitis	47
Viral o aséptica	47
Meningitis Viral por herpes simple	48
Meningitis Viral por enterovirus	49
Bacteriana	50
Meningitis bacteriana por <i>Neisseria meningitidis</i>	51
Meningitis bacteriana por <i>Haemophilus influenzae</i>	52
Meningitis Bacteriana por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	53
Meningitis Bacteriana por <i>Streptococcus agalactiae</i>	54
Meningitis bacteriana por <i>Staphylococcus aureus</i>	55
Fúngica	56
Meningitis Fúngica por <i>Cándida spp.</i>	56
Parasitaria	58
Meningitis por amebas de vida libre	58
Balamuthia.....	59
Sappinia	60
Naegleria.....	61
Acanthamoeba spp.....	61
Meningitis por <i>Cryptococcus</i>	66
Síntomas y signos de la meningoencefalitis	67
Efectos adversos de la meningoencefalitis	69

Diagnóstico de la meningoencefalitis.....	70
Tratamientos de la meningoencefalitis.....	72
Antibióticos	73
B-lactámicos (penicilina), Cefalosporinas y Carbapenemas	80
B-lactámicos	81
Aminoglucósidos, anfenicoles y macrólidos	82
Aminoglucósidos.....	83
Anfenicoles.....	83
Macrólidos y cetólidos	83
Corticoides.....	84
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	90
Enfoque de la investigación.....	90
Diseño metodológico.....	90
Criterios de inclusión y exclusión	91
Fuentes de información	91
Categorías de análisis	103
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	106
Categoría 1. Tipos de microorganismos y tratamiento farmacológico.....	106
Categoría 2. Monoterapia y tratamiento adyuvante	120
Categoría 3. Ventajas y desventajas	126
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	129
REFERENCIAS	133

Índice de figuras

Figura 1. Incidencia (/100 000 habitantes) por meningoencefalitis bacteriana en menores de 15 años por agentes y grupos de edades. Cuba, 1998-2000	23
Figura 2. Sistema nervioso	28
Figura 3. Subdivisiones del sistema nervioso	29
Figura 4. Organización del sistema nervioso autónomo	30
Figura 5. El sistema nervioso central consta de encéfalo y la médula espinal	31
Figura 6. Médula espinal y meninges	32
Figura 7. Encéfalo. Vista lateral y vista superior	35
Figura 8. La barrera hematoencefálica restringe el acceso desde los capilares hacia el cerebro	36
Figura 9. Cerebro de una persona que murió por Alzheimer	39
Figura 10. Patrón de desnervación estriatal característico de la enfermedad de Parkinson	40
Figura 11. Detalle de la médula espinal, las meninges y los nervios raquídeos, y corte transversal de la médula espinal lumbar	46
Figura 12. Cultivo de Neisseria Meningitidis en líquido cefalorraquídeo	52
Figura 13. Tinción de Gram de Haemophilus influenzae en el esputo	53
Figura 14. <i>Streptococcus pneumoniae</i> en esputo, que se observa como diplococos grampositivos en forma de lanceta	54
Figura 15. Tinción de Gram de Staphylococcus aureus que muestra cocos grampositivos dispuestos en pares, tétradas y racimos	56
Figura 16. <i>Cándida albicans</i>	57
Figura 17. <i>Naegleria fowleri</i> aislada en el LCR del paciente	58
Figura 18. <i>Balamuthia mandrillaris</i> en placas de agar no nutritivo	60
Figura 19. <i>Sappinia diploidea</i>	61
Figura 20. Crecimiento y desplazamiento de <i>Acanthamoeba</i> (flecha) en placa de agar no nutritivo	62
Figura 21. Diferentes muestras de líquido cefalorraquídeo y su aspecto microscópico	71

Figura 22. Árbol de decisiones. Estrategias diagnóstica y terapéutica en el paciente inmunocompetente	72
Figura 23. Clasificación de los antibióticos según su mecanismo de acción. DHF, dihidrofolato; PABA: ácido paraaminobenzoico; THF: tetrahidrofolato	77
Figura 24. Antibióticos inhibidores de la síntesis de la pared celular. UDP: uridinafosfato UMP: uridinmonofosfato.	78
Figura 25. Antibióticos inhibidores de la síntesis proteica	79
Figura 26. Antibióticos inhibidores de la síntesis de metabolitos esenciales (ácido fólico)	80
Figura 27. Estructura de la penicilina G	82
Figura 28. Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal: control de la síntesis y secreción de los corticoides suprarrenales. ACTH, hormona adrenocorticotropa (corticotropina); CRF, factor liberador de corticotropina	85
Figura 29. Principales efectos de los corticoides	86

Índice de tablas

Tabla 1. Patógenos bacterianos más comunes basados en factores de riesgo y edad del huésped.....	26
Tabla 2. Agentes etiológicos de meningitis viral según clase, frecuencia y características epidemiológicas	48
Tabla 3. Agentes etiológicos de la meningitis bacteriana según clase, frecuencia y características epidemiológicas	50
Tabla 4. Diferencias entre amebas de vida libre.....	63
Tabla 5. Manifestaciones clínicas y microbiológicas de las amebas de vida libre	63
Tabla 6. Signos y síntomas de la meningoencefalitis de acuerdo con su frecuencia... 	68
Tabla 7. Clasificación de los antibióticos según su mecanismo de acción	75
Tabla 8. Ejemplos de los corticoides utilizados en terapéutica	87
Tabla 9. Ejemplos de afecciones en las que se utilizan corticoides por sus efectos antiinflamatorios e inmunodepresores.	87
Tabla 10. Comparación de los distintos corticoides sintéticos	88
Tabla 11. Dosis de antibiótico para meningitis bacteriana según el peso y edad gestacional corregida (mg/kg/dosis o U/kg/dosis en el rango de dosis mínima) e intervalos de administración	107
Tabla 12. Agentes etiológicos de meningoencefalitis en niños.....	108
Tabla 13. Sensibilidad de aislados de Neisseria meningitidis recuperados de HSH en dos períodos distintos frente a los antimicrobianos	110
Tabla 14. Sensibilidad antibiótica de Streptococcus pneumoniae en niños portadores sanos de siete regiones del Perú	112
Tabla 15. Riesgo de presentar resistencia a otros antimicrobianos en Staphylococcus aureus resistente a la meticilina contra Staphylococcus sensible a la meticilina	113
Tabla 16. Tratamiento antibiótico de la meningoencefalitis bacteriana	116
Tabla 17. Resultados globales del estudio en cuanto al uso empírico de antibióticos en diferentes enfermedades	118

Agradecimientos

Primeramente, quisiera darle gracias a Dios, por permitirme llegar hasta aquí y concluir esta etapa tan importante y valiosa en mi vida. Por inspirarme y darme fuerzas durante el proceso todos estos años, y mostrarme que soy capaz de lograr lo que me proponga con perseverancia, y teniéndolo a Él a mi lado.

A mi papá, Juvenal, por ser el pilar de mi vida, por su amor, por su apoyo incondicional, por creer en mí; su sacrificio y por darme lo que he necesitado para llegar hasta aquí y más. Por ser mi ejemplo a seguir y demostrarme que, aunque las cosas no son fáciles, siempre hay que dar lo mejor de uno. Nunca serán suficientes las palabras, los gestos o el amor para agradecerle todo lo que ha hecho por mí.

A mis hermanos, Pablo y Alex, por su cariño, amor, apoyo, por las bromas y estar conmigo en todo momento, gracias. A mi familia, a los que creyeron en mí, a los que me daban consejos, palabras de aliento y me acompañaron en este proceso desde el inicio hasta el final.

A mi tutor, el Dr. Honorio Pérez, porque desde el momento que lo conocí, dejó una huella en mí; gracias por sus consejos; por aceptar guiarme y apoyarme durante no solo este proceso, sino a lo largo de los años. También gracias a todos los profesores con los que una alguna vez dirigí alguna palabra, todos me enseñaron, aparte de las diferentes materias, a ser una buena profesional y un buen ser humano.

A mis amigos, muchas gracias por creer en mí, desde el momento que elegí esta carrera hasta el final, por su apoyo incondicional siempre. A mis amigos de la universidad, ustedes saben quiénes son, que son de lo más valioso e importante que esta me dejó, por estar siempre, en las buenas y en las malas, durante estos años, por compartir, risas, lloradas, estrés y todas las emociones que esta carrera conlleva, no me queda más que agradecerles.

Dedicatoria

A mi padre, por el esfuerzo, dedicación, paciencia, confianza, por todo lo que me ha dado a lo largo de mi vida, te amo siempre por papi. A mi madre, por ser mi ángel, por darme fuerzas, ganas de seguir cuando no las tenía, y en lugar de cortarme las alas, por darme las tuyas, te amo por siempre de aquí al cielo.

Resumen

La meningocefalitis bacteriana es la forma más común de infección supurativa del sistema nervioso central, es una enfermedad de alta letalidad, y que en las dos terceras partes de su incidencia afecta a niños menores de 5 años. Las meningocefalitis pueden ser causadas por diferentes patógenos, pero, ya que se va a analizar la bacteriana, los agentes bacterianos más comunes son *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* y *Staphylococcus aureus*.

Por lo que, se realizó una revisión bibliográfica, donde se tomaron en cuenta como criterios de inclusión artículos de los últimos quince años, que tuvieran información relacionada con los tratamientos de la meningocefalitis, ya sea solo monoterapia con antibióticos o utilizando corticosteroides como terapia adyuvante, con el fin de comparar estos tratamientos en América Latina versus en Europa en menores de 12 años. Con la información recopilada de los artículos, se pudo concluir que los corticoides como terapia adyuvante en menores no disminuyen la mortalidad, pero sí podría disminuir la severidad de algunas secuelas, como la disminución de la audición, pero esto funcionaría solo si la administración de los corticoides fuera antes de la primera dosis antibiótica o concomitante a esta, pero en neonatos no se observa ninguna diferencia al administrar corticoides como terapia adyuvante.

Palabras claves: Meningocefalitis bacteriana, antibióticos, corticosteroides.

Abstract

Bacterial meningoen­cephalitis is the most common form of suppurative infection of the central nervous system, it is a highly lethal disease, and in two thirds of its incidence it affects children under 5 years of age. Meningoen­cephalitis can be caused by different pathogens, but since the bacterial is going to be analyzed, the most common bacterial agents are *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* and *Staphylococcus aureus*.

Therefore, a bibliographic review was carried out, where articles from the last fifteen years that had information related to meningoen­cephalitis treatments were taken into account as inclusion criteria, either monotherapy with antibiotics alone or using corticosteroids as adjuvant therapy, in order to compare these treatments in Latin America versus Europe in children under 12 years of age. With the information collected from the articles, it could be concluded that corticosteroids as adjuvant therapy in minors do not decrease mortality, but it could decrease the severity of some sequelae, such as decreased hearing, but this would work only if the administration of the corticosteroids were given before or concomitant with the first antibiotic dose, but in neonates no difference was observed when administering corticosteroids as adjuvant therapy

Key words: Bacterial meningoen­cephalitis, antibiotics, corticosteroids.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

El Dr. Rainer Paulino menciona, en su trabajo llamado “Meningitis bacteriana aguda”, que la meningitis bacteriana aguda constituye una de las más graves infecciones a la cual se enfrenta el médico que atiende niños, pues deja secuelas en la mitad de los sobrevivientes, a pesar de la cura bacteriológica de la infección. Uno de los avances más notorios de esta época es la comprensión de la cascada inflamatoria que media en la fisiopatología, y que desencadena la infección bacteriana y sus posibles implicaciones terapéuticas para el adecuado manejo del proceso infeccioso.

La meningitis bacteriana es una de las infecciones posiblemente más graves de los lactantes y los niños mayores. Esta infección se asocia con una elevada incidencia de complicaciones y de riesgos de morbilidad crónica. El modelo de la meningitis bacteriana, que aparece en el período neonatal y su tratamiento, suele ser distinto del de la meningitis, que afecta a los lactantes mayores y a los niños. En cambio, los modelos clínicos de la meningitis de los períodos neonatal y postnatal pueden yuxtaponerse, sobre todo en pacientes de 1-2 meses de edad, en quienes la meningitis puede deberse al estreptococo B, *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib), al meningococo y al neumococo. (Paulino, 2006).

La incidencia de la meningitis bacteriana es relativamente alta, y debería ser incluida en el diagnóstico diferencial de los lactantes con fiebre que muestran alguna alteración del estado mental, irritabilidad o manifestaciones de otras alteraciones de las funciones neurológicas. Las meningitis bacterianas más frecuentes son las debidas a microorganismos piógenos, que ocasionan un cuadro agudo e inducen una respuesta inflamatoria en el líquido cefalorraquídeo. (Paulino, 2006).

La meningitis bacteriana es la forma más común de infección supurativa del sistema nervioso central y, a diferencia de la viral, es una enfermedad de alta letalidad, ya que en las dos terceras partes de su incidencia afecta a niños menores de 5 años. En niños existe un porcentaje

cercano al 25% con un inicio brusco, consolidándose el cuadro en menos de 24 horas. Las formas fulminantes tienen mayor riesgo de mortalidad. (Morales & Alonso, 2006).

La meningitis bacteriana tiene una distribución muy amplia, y su mayor incidencia se observa en el invierno y en la primavera, períodos en los cuales las epidemias surgen en forma irregular. Ataca predominantemente a los niños y a los adultos jóvenes, especialmente a varones, y es más común en condiciones de hacinamiento. Esta patología, por su distribución y gravedad, es uno de los mejores ejemplos de enfermedades, en las cuales hay grandes diferencias económicas e inequidades existentes en aspecto de vivienda, salud, calidad de vida, suministro del agua potable, nutrición y educación. (Morales & Alonso, 2006).

El problema de un mal diagnóstico de la patología o una identificación errónea del microorganismo causante de la patología es algo muy grave, ya que podría extender el tiempo de la infección causando mayores secuelas y así disminuyendo la calidad de vida de los pacientes, en este caso de los menores a los que les queda mayor tiempo de vida; o aún podría haber una incidencia mayor de la mortalidad de la enfermedad.

Debido a lo mencionado anteriormente, ya que esta patología es considerada una de las más graves, el saber tratarla y atenderla a tiempo es parte fundamental del abordaje de la enfermedad. Por consiguiente, también el disminuir los efectos adversos y las secuelas de esta, es una prioridad en los menores de 12 años, para que tengan mejor calidad de vida. Al reiterar lo anterior, se puede plantear la siguiente pregunta: ¿Cuál es el mejor tratamiento de la meningococcal bacteriana, la monoterapia con antibióticos o utilizando corticoides como terapia adyuvante para menores de 12 años?

Objetivos

Objetivo general

Analizar la efectividad de los diferentes tratamientos de la meningocefalitis bacteriana en América Latina versus Europa, en menores de 12 años.

Objetivos específicos

Identificar los diferentes tipos de microorganismos causantes de la meningitis bacteriana, su tratamiento farmacológico adecuado para conocer la resistencia de los diferentes antibióticos.

Comparar el tratamiento de la meningocefalitis bacteriana, cuando se utiliza monoterapia de antibióticos o con corticoides como adyuvantes en el tratamiento farmacológico, para un mejor abordaje de la enfermedad.

Determinar las ventajas y desventajas del uso de corticoides, como terapia adyuvante en una infección bacteriana.

Justificación

La prevención de los efectos secundarios de la enfermedad es algo fundamental, ya que los más afectados son los infantes. Según la Organización Mundial de la Salud [OMS] (2014), hasta el 50% de casos de meningitis por meningococo podrían llevar a la muerte si no se detectan a tiempo, debido a la rápida evolución de dicho microorganismo, que hace difícil la detección e incluso, si el paciente sobrevive, puede dejar grave efectos secundarios como ceguera, sordera, parálisis cerebral, amputaciones, entre otros.

De los efectos secundarios o a largo plazo de la meningitis bacteriana, la sordera sensorineural permanente abarca uno de los más comúnmente encontrados en países del primer mundo. Se ha reportado que aproximadamente el 10% de los sobrevivientes de la meningitis bacteriana resultan afectados por esta terrible secuela. El retardo en el diagnóstico de esta complicación secuelar de esta patología tiene importantes consecuencias en la edad pediátrica. (Lovera, Gamarra & Arbo, 2004).

Dado que la mayoría de pacientes que sufren esta patología son niños, se encuentran en la etapa de desarrollo en la que se adquieren las habilidades del lenguaje, la identificación tardía repercute dramáticamente en la capacidad de su comunicación futura. La falta de identificación impide la posibilidad de brindarles, a los pacientes, afectos de rehabilitación auditiva óptima y una mejor calidad de vida. (Lovera *et al.*, 2004).

El retardo en el diagnóstico de la sordera postmeningitis puede ser evitado si todos los niños son evaluados cuando comienzan con el cuadro infeccioso, o poco tiempo después. Aun cuando en algunos países existen normas a seguir, bien establecidas, acerca del estudio auditivo dentro de las 4 a 6 semanas del alta de los pacientes con meningitis bacteriana, lo que se relaciona con este tipo de secuela es que la información sobre este tema, en Latinoamérica, es escasa. (Lovera *et al.*, 2004).

Con respecto a lo mencionado anteriormente, se puede notar que los principales afectados por la meningitis bacteriana son los niños, y las secuelas causadas por esta patología pueden llegar a afectar el resto de su existencia y su calidad de vida. Por eso, realizar un buen abordaje de la enfermedad y atenderla a tiempo es primordial en estos casos, el saber con cuáles medicamentos

combatir cada caso de meningitis bacteriana, antibioticoterapia como primera línea, dependiendo del microorganismo causante, seguido de identificar los síntomas y realizar la punción lumbar.

La trascendencia de esta investigación es muy importante, ya que puede beneficiar a menores de 12 años a largo plazo, analizando correctamente los tratamientos utilizados en diferentes países y comparando la eficiencia de estos, para así saber cuál sería la mejor forma de tratar esta enfermedad, dependiendo del microorganismo, y minimizar las secuelas que podrían tener estos pacientes.

Se espera conocer por qué, en los países desarrollados, sí se usan constantemente los corticoides como tratamiento adyuvante y en los países subdesarrollados no; si es por falta de conocimiento, por el ámbito económico o por alguna otra razón. La información recolectada podría revisar la teoría del uso de corticoides en una enfermedad bacteriana, ya que se conoce que los corticoides llegan a inmunosuprimir al paciente, y también saber si estos pueden ser utilizados en esa patología, cuando es provocada por cualquiera de los microorganismos causantes de la meningitis bacteriana.

Antecedentes

Antecedentes históricos

La meningitis puede haber sido conocida ya en la antigua Grecia, cuando Hipócrates (cerca del 460 a. de C. hasta el 370 a. de C.), conocido como el “padre de la medicina” describió las condiciones fundamentales para la enfermedad. El médico persa Avicena revela más sobre la meningitis en sus observaciones registradas. La primera vez que se describe la “meningitis epidémica” es en el año 1805, cuando el Dr. Gaspard Yieussux describe el cuadro clínico de meningitis durante una epidemia, en Ginebra, Suiza. (Wilhelm & Villena, 2012).

El microorganismo casual logra ser cultivado e identificado en 1887 por el Dr. Anton Weichselbaum, en Viena. Él identifica diplococos gram negativos, con forma de “granos de café”, al interior de píocitos obtenidos desde el líquido cefalorraquídeo (LCR) de un paciente con meningitis, bautizándolos como *Diplococcus intracellularis meningitidis*. Posteriormente, se descubrirá que la bacteria puede encontrarse en la faringe de personas sanas, y que existen distintos tipos de meningococos. El microorganismo será reclasificado como *Neisseria meningitidis*. (Wilhelm & Villena, 2012).

En 1911, el Dr. Rupert Waterhouse, y posteriormente el Dr. Carl Friderichsen, en una revisión más amplia, describen la necrosis hemorrágica de las glándulas suprarrenales en el curso de una enfermedad infecciosa grave. *Neisseria meningitidis* es el agente etiológico más frecuentemente involucrado en el desarrollo de este síndrome, aunque otros agentes pueden también provocarlo. (Wilhelm & Villena, 2012).

La meningitis por *Haemophilus influenzae* comienza con su descubrimiento en el siglo XIX. *Haemophilus influenzae* fue aislado por primera vez por el médico alemán Emil Pfeiffer, durante la epidemia de influenza ocurrida en 1892; se presenta como bacilos largos y formas filamentosas, lo que constituye el llamado pleoformismo característico de esta especie. (Nodarse, Bravo & Pérez, 2000).

Esta infección, meningitis neumocócica, es causada por la bacteria *Streptococcus pneumoniae*: las infecciones virales se han descrito como un cofactor de importancia, que permite

al *Streptococcus pneumoniae* migrar de las vías respiratorias altas, invadir y producir enfermedad. Por otra parte, la meningitis tuberculosa es causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. (Abdelnour, 2008).

En 1928, Sir. Alexander Fleming descubrió la penicilina. Se basó en el fenómeno de inhibición del crecimiento de *Staphylococcus aureus*, en una placa contaminada por *Penicillium notatum*. Este genial investigador fue capaz de aislar un producto que era capaz de inhibir el crecimiento de *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* y otros estreptococos. (Acuña, 2003).

También, en 1928, Gerhard Domagk demostró que el Prontosil ® (sulfa) inyectado curaba infecciones estreptocócicas sistémicas. El proceso de la era de los antimicrobianos se aceleró; en 1940 Ron Waksman aisló la actinomicina, en 1942 la estreptotricina y en 1944 la estreptomina. Esta última demostró alta potencia sobre microorganismos Gram negativos y actividad anti *Mycobacterium*. De ahí en adelante se desarrolló un numeroso grupo de compuestos antimicrobianos. (Acuña, 2003).

La historia de los corticoides empezó en 1843, cuando Thomas Addison, médico inglés, describió por primera vez algunos casos de insuficiencia suprarrenal en pacientes que presentaban: “un estado general de languidez y debilidad, desfallecimiento en la acción del corazón, irritabilidad en el estómago y un cambio peculiar en la piel”, y que evolucionaba en muerte. Las autopsias confirmaban alteraciones de las glándulas suprarrenales, e hicieron sospechar a Addison que quizá existía una sustancia que se desprendía de estas glándulas, lo que causaba la sintomatología. Muchos años de investigación dieron como resultado el cortisol y la epinefrina, así como la descripción de la aldosterona en 1929. (Gómez, Gutiérrez &Valenzuela, 2007).

Antecedentes internacionales

Según el Dr. Rodrigo Blamey (2014), en su artículo llamado “Meningitis bacteriana aguda”, el tratamiento principal de la patología es la monoterapia con antibióticos, de acuerdo con el diagnóstico etiológico, sin tener los resultados de los cultivos, si hay sospecha para *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* o *Haemophilus influenzae*.

Con respecto al uso de corticoides como terapia adyuvante, se han utilizado por largo tiempo en modelos experimentales, mostrando beneficios en la reducción de la inflamación del territorio cerebral. Sin embargo, solo han mostrado utilidad en meningoencefalitis bacteriana de adultos por *Streptococcus pneumoniae*, según estudios clínicos; en dicho caso se recomiendan 10 mg de dexametasona cada 6 horas, por vía intravenosa durante 4 días. (Blamey, 2014).

En su artículo titulado “Uso de corticoides en niños con meningitis bacteriana. ¿Cuál es la evidencia actual?” (2010), de los doctores Bes & Bosanova, se menciona que en pediatría la mortalidad es variable y oscila entre un 4 y un 50%, dependiendo del desarrollo socioeconómico de la población estudiada. Las secuelas neurológicas graves se presentan en un 20-30%, y hay una disminución de la capacidad auditiva entre el 10 y el 30%, sobre todo en la meningitis neumocócica.

Con respecto a la mortalidad, la dexametasona no la reduciría, pero se encontró efecto protector para prevenir la muerte en pacientes pediátricos con esta patología. Con la disminución de la capacidad auditiva postmeningitis, se pudo observar que es prevenible en países subdesarrollados, y con las secuelas neurológicas no se encontró efecto protector del corticoide; pero el caso no es el mismo en países en desarrollo. (Bes & Bosanova 2010).

“Uso de corticoides en meningitis bacteriana” es un artículo creado por Juan C. Salazar, en 1998, donde se mencionan los resultados de un ensayo clínico, que mide la utilidad de la dexametasona para disminuir las secuelas neurológicas en niños con meningitis, tratados con ampicilina y cloranfenicol. Múltiples estudios han reportado que el uso de corticoides disminuye la incidencia de sordera, por esta patología, causada especialmente por la bacteria *Haemophilus influenzae*. Pero desde la implementación de la vacuna contra el Hib en los países desarrollados, la epidemiología de esta patología ha variado significativamente.

Los casos que se presentan debido a la bacteria *Streptococcus pneumoniae* se han incrementado, pero no hay mucha evidencia de que los corticoides tengan los mismos beneficios con esta bacteria. Se podría referir a que el uso de estos tiene un beneficio, pero los resultados no fueron estadísticamente efectivos. La dexametasona tiene efectividad en la meningitis bacteriana, a pesar de utilizar ampicilina y cloranfenicol. (Salazar, 1998).

En el artículo llamado “Aspectos terapéuticos de la meningitis bacteriana en el niño”, del autor J. A. Soult Rubio, en el año 2004, menciona que la meningitis es la segunda forma más grave de enfermedad bacteriana invasora que un niño puede tener, después de la sepsis. Por esta razón, el tratamiento de esta patología debe hacerse en un hospital, con antibioticoterapia y el tratamiento de soporte necesario. El tratamiento empírico con antibiótico, de una determinada infección, hasta que lleguen los resultados microbiológicos, que demuestren la etiología y sensibilidad de la bacteria, debe ir dirigido a los patógenos más frecuentes de cada sector geográfico.

Se considera que cuanto mayor sea la inflamación, mayor será el daño neurológico; por lo que, en algunas ocasiones, la reacción inflamatoria puede ser de gran intensidad y originar una hipertensión intracraneal severa, llevando a la muerte. Se ha demostrado que la administración de la dexametasona, junto con antibióticos, puede llegar a reducir estos síntomas, mejorando, así, el pronóstico de la enfermedad. (Soult, 2004).

Según Neira (2019) en su artículo “Abordaje integral con criterios clínicos, diagnósticos y terapéuticos para el manejo de meningitis bacteriana en pacientes mayores de 1 año”, menciona que el tratamiento enfocado a pacientes con meningitis bacteriana depende del cuadro inicial de la evolución de la enfermedad; si hay una afectación de menos de 24 horas de evolución, en ausencia de un aumento de la presión intracraneal, ellos deben recibir antibióticos inmediatamente después de realizar la punción lumbar. En caso de que sí haya signos de hipertensión intracraneal o hallazgos neurológicos focales, se les debe administrar el esquema de antibioticoterapia sin realizar previa punción lumbar.

El empleo de corticoides ha sido eficaz, por lo cual está indicada la dexametasona (0,15mg/kg/6horas) por cuatro días, ya que también ayuda a reducir la sordera grave en la meningitis por neumococo y la *Haemophilus influenzae* de tipo b. La duración del tratamiento farmacológico con antibióticos es de 10-14 días en la meningitis causada por el neumococo, de 4-7 días por el meningococo, de 7 días en la causada por *Haemophilus influenzae* tipo b, y de 14-21 días en la meningitis por estreptococo del grupo B y por *Escherichia coli*. (Neira, 2019).

En su trabajo llamado “Meningitis bacteriana”, Barquero Artigao, Vecino López & del Castillo Martín (s.f.), hablan del tratamiento de esta patología, antibioticoterapia, como primera línea, después de analizar los cultivos respectivos. Se recomienda el uso de la dexametasona en meningitis por *Haemophilus influenzae* y meningitis neumocócica. La terapia con corticoides

disminuye la incidencia de secuelas, pero disminuye la penetración de vancomicina en el LCR, por lo que su uso obliga a realizar una segunda punción lumbar a las 24-48 horas, para comprobar la esterilización del líquido.

Se concluye que la meningitis bacteriana tiene una mortalidad que alcanza un 4,5% en los países desarrollados, siendo más frecuentes las producidas por neumococo y meningococo. Puede haber secuelas hasta en una cuarta parte de los niños afectados, tan graves como casos de epilepsia o retraso psicomotor, siendo la sordera neurosensorial la más frecuente. (Barquero Artigao *et al.*, (s.f.)).

Dickinson & Pérez, en el 2002, estudiaron a un grupo de menores; durante el estudio se reportó un total de 530 casos de meningoencefalitis bacteriana en menores de 15 años de edad, para incidencias generales de 9,3, 6,7 y 5,7 casos por 100 000 habitantes. De manera general, en los menores mencionados anteriormente, los principales agentes causantes fueron *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*.

Otros agentes identificados causantes de meningoencefalitis en los menores de 15 años fueron *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus spp.*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, entre otros. La vigilancia de estos agentes permite conocer sus patrones y principales características epidemiológicas, de manera que puedan implementarse las medidas que resulten eficaces para su prevención y control, así como evaluar su impacto. La letalidad es un indicador que depende, entre otros factores, de la calidad y oportunidad de la atención médica, de la respuesta del huésped y de la virulencia del agente. (Dickinson *et al.*, 2002).

Figura 1. Incidencia (/100 000 habitantes) por meningocefalitis bacteriana en menores de 15 años por agentes y grupos de edades. Cuba, 1998-2000

Agentes	Grupos de edades (años)											
	<1			1-4			5-9			10-14		
causales	1998	1999	2000	1998	1999	2000	1998	1999	2000	1998	1999	2000
S. pneumoniae	12,0	10,6	24,1	1,9	3,2	3,3	0,5	0,8	0,2	0,8	0,7	1,0
N. meningitidis	9,3	8,0	7,1	1,2	0,8	0,6	0,7	0,6	0,1	0,6	0,7	0,7
H. influenzae	33,9	10,0	9,9	13,0	6,9	1,6	0,9	0,2	0,2	0,3	0	0
Otros	12,0	13,3	7,8	0,5	0,3	0,3	0,3	0,1	0,4	0,2	0,1	0,1

Nota: Dickinson *et al.* (2002).

Según Álvarez, Manresa, Castro, Miosotis, Rojo & Quintana, en el 2003, en el trabajo llamado “Manejo hospitalario de la meningocefalitis bacteriana por *Streptococcus pneumoniae*”, la meningocefalitis bacteriana por *Streptococcus pneumoniae* constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, y sus mayores víctimas son los niños. La Organización Mundial de la Salud estima que 1,2 millones de niños menores de 5 años mueren anualmente, como consecuencia de una enfermedad neumocócica, y es la infección del sistema nervioso la forma más grave de esta enfermedad.

El predominio de este agente, su elevado riesgo de letalidad, el incremento de los porcentajes de susceptibilidad disminuida a la penicilina reportada en cepas invasivas de *Streptococcus pneumoniae* y la observación *in vivo* de evoluciones desfavorables al empleo de cefalosporinas de tercera generación, obligaron a reanalizar el abordaje de esta entidad. (Álvarez *et al.*, 2003).

Hay cuatro pilares a la hora del manejo hospitalario de esta entidad: la adopción de medidas generales, la instauración temprana de acciones dirigidas a atenuar los efectos perjudiciales de la respuesta inflamatoria sistémica, la conducta específica contra el agente (antibioticoterapia), y finalmente la identificación precoz e inicio de la rehabilitación de secuelas. Existe un acuerdo en el efecto desfavorable inicial, que puede producirse tras la administración de antibióticos por la liberación masiva de complejos lipoteicoicos; por lo tanto, el uso de la

dexametasona previa al antibiótico, constituye un elemento de vital importancia en la disminución del edema cerebral y las secuelas neurosensoriales. (Álvarez *et al.*, 2003).

Antecedentes nacionales

Según James Eduardo Lobo Castro, en el 2016, en el artículo llamado “Meningitis bacteriana y viral”, menciona que la enfermedad es de importancia de Salud Pública, no por su incidencia, sino por su mortalidad y secuelas también. Según su etiología bacteriana, el tratamiento principal es la antibioticoterapia, ya que hasta el 80% de los casos son producidos por *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*.

Con respecto al uso de corticoides, se debatía si era beneficioso o no, pero, según se hacían más investigaciones y un metaanálisis de Cochrane, se pudo objetivizar que el uso de dexametasona disminuía las secuelas neurológicas. Al inicio se hablaba de evidencia exclusiva con meningitis por *Streptococcus*, pero se ha notado que en diferentes agentes etiológicos hay beneficios en la evolución, siempre y cuando se inicie el tratamiento antes de la administración de los antibióticos. (Lobo, 2016).

Según la Dra. Soriano (2017), en su artículo “Estudio retrospectivo, descriptivo sobre enfermedad invasora por *Neisseria meningitidis* en el Hospital Nacional de Niños, 2000-2006”, se analizó a los niños que habían tenido una infección invasora por *Neisseria meningitidis*, atendidos en el Hospital Nacional de Niños, y la mayoría de los exámenes de líquido cefalorraquídeo presentaban leucocitosis. La leucocitosis es lo esperable en casos típicos de meningitis. Actualmente, se buscan formas más rápidas para poder detectar antígenos del meningococo en LCR y, así, poder hacer un diagnóstico más rápido.

Se menciona que el inicio del tratamiento en los pacientes con meningitis es con antibióticos y corticoides, en este caso, la dexametasona. En la serie examinada, todos los pacientes recibieron cefotaxima de forma inicial. Se aplicó dexametasona en la mayoría de los casos, como inicio del tratamiento en emergencias. Sin embargo, su uso no está indicado para meningitis por meningococo, y por el tamaño de muestra no se puede inferir si hubo o no diferencias en cuanto a

la evolución, el pronóstico y secuelas entre aquellos que recibieron dexametasona y no. (Soriano, 2017).

En el trabajo realizado por la Dra. Alvarado y la Dra. Castillo, llamado “Meningitis bacteriana”, en el 2006, se habla de que en Costa Rica la meningitis bacteriana se ha convertido en un tema prioritario en lo que a vigilancia epidemiológica se refiere, y en los últimos meses se ha dado un aumento en la atención pública de este tema. Antes de la era antimicrobiana, la meningitis era fatal, pero, con la introducción de agentes antimicrobianos, la mortalidad general ha disminuido; sin embargo, continúa siendo alarmantemente alta.

La entidad de meningitis bacteriana continúa siendo una causa importante de morbimortalidad, a pesar de los avances médicos y tecnológicos con los que se cuenta hasta ahora. El diagnóstico temprano de la misma continúa siendo vital para la evaluación de los pacientes, y este se basa en una buena historia clínica, un adecuado examen físico y la punción lumbar, para la confirmación de esta patología y el agente causante. La continuidad que se les dé a los programas de Salud Pública, con respecto a vigilancia epidemiológica y vacunación poblacional, constituyen una base fundamental para mantener estándares adecuados para el control, detección temprana y prevención de este tipo de padecimiento, en medio de un país tropical como lo es Costa Rica, que mantiene una alta afluencia de extranjeros por año. (Alvarado *et al.*, 2006).

Tabla 1. Patógenos bacterianos más comunes basados en factores de riesgo y edad del huésped

Riesgo o factor predisponente	Patógeno bacteriano
0-4 semanas de edad	<i>S agalactiae</i> <i>E coli</i> K1 <i>L monocytogenes</i>
4-12 semanas de edad	<i>S agalactiae</i> <i>E coli</i> <i>H influenzae</i> <i>S pneumoniae</i> <i>N meningitidis</i>
De 3 meses a 18 años	<i>N meningitidis</i> <i>S pneumoniae</i> <i>H influenzae</i>
De 18 a 50 años	<i>S pneumoniae</i> <i>N meningitidis</i> <i>H influenzae</i>
Mayores de 50 años	<i>S pneumoniae</i> <i>N meningitidis</i> <i>L monocytogenes</i> bacilos aerobios gram negativos
Inmunocomprometidos	<i>S pneumoniae</i> <i>N meningitidis</i> <i>L monocytogenes</i> bacilos aerobios gram negativos
Procesos neuroquirúrgicos	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>S. coagulasa</i> negativo bacilos aerobios gram negativos <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Fractura base de craneo	<i>S pneumoniae</i> <i>H influenzae</i> S grupo A
Derivaciones de LCR	<i>S. coagulasa</i> negativo <i>S aureus</i> bacilos aerobios gram negativos <i>Propionibacterium acnes</i>

Nota: Alvarado *et al.* (2006).

En el trabajo llamado “Tratamiento con quinolonas en pacientes pediátricos con meningitis bacteriana: un estudio comparativo entre trovafloxacin y ceftriaxona con o sin vancomicina”, realizado por Sáez, McCoig, Ferris, Vargas, Klugman, Hussey, Freck, Falleiros,

Arguedas & Bradley, en el año 2002, se analiza un estudio que se les realizó a 311 pacientes con edades entre los 3 meses y 12 años: 108 fueron tratados con trovafloxacin y 95 con el régimen tradicional. Ambos grupos fueron comparables con respecto a las características basales (edad, hallazgos en el LCF, agentes etiológicos y otros).

No se documentaron diferencias significativas en los resultados clínicos observados. Los resultados de este estudio, indicaron que la trovafloxacin es un antibiótico efectivo para el tratamiento de pacientes pediátricos con meningitis bacteriana. Estos resultados favorables sugieren la necesidad de evaluar el impacto de diferentes fluorquinolonas en el tratamiento de niños con meningitis, y otras infecciones bacterianas graves. (Sáez *et al.*, 2002).

Proyecciones

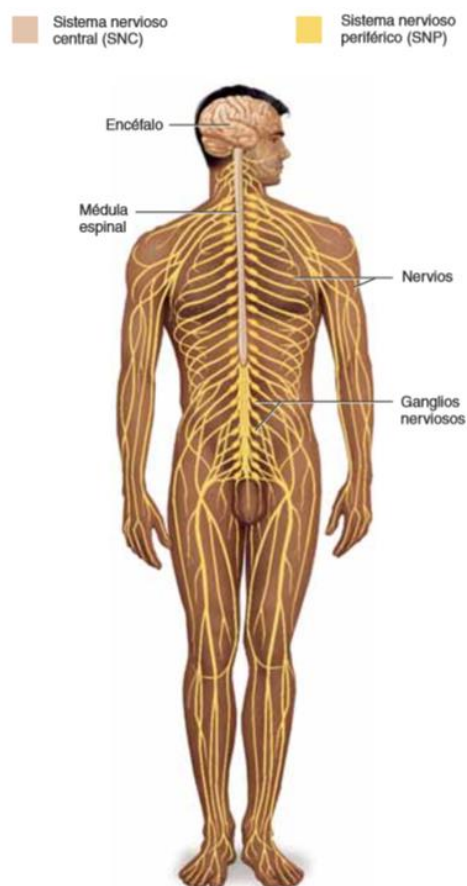
- Se pretende identificar los diferentes tipos de microorganismos causantes de la meningitis bacteriana, y su tratamiento adecuado para cada tipo.
- Se desea comparar el tratamiento de la meningoencefalitis bacteriana al utilizar corticoides, como tratamiento adyuvante a la antibioticoterapia, o esta última como un solo tratamiento.
- Se pretende determinar las ventajas y desventajas del uso de corticoides como terapia adyuvante en una infección bacteriana.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Sistema Nervioso

El sistema nervioso emplea medios eléctricos y químicos para enviar mensajes con gran rapidez, de célula a célula. Este sistema realiza su tarea de coordinación en tres pasos básicos: 1) mediante los órganos de los sentidos y las terminaciones nerviosas sensitivas simples, recibe información acerca de los cambios en el cuerpo y en el entorno externo, y transmite mensajes codificados al sistema nervioso central (SNC); 2) el SNC procesa esa información, y determina la respuesta, y 3) el SNC emite órdenes a células musculares y glándulas para que apliquen las respuestas. (Saladin, 2012).

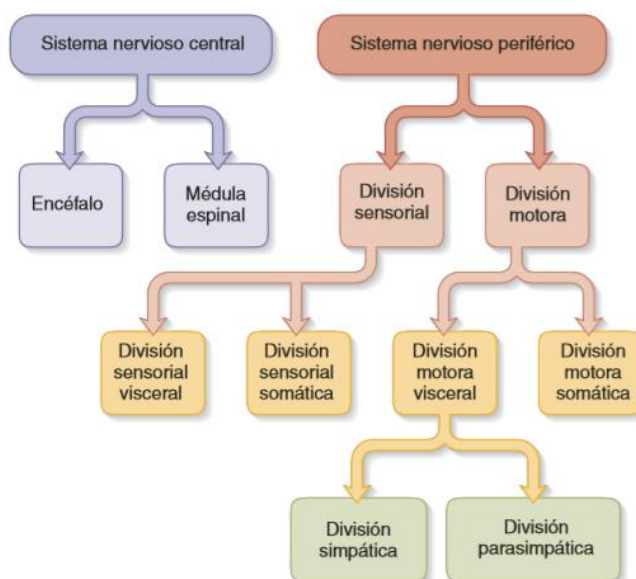
Figura 2. Sistema nervioso



Nota: Saladin (2012).

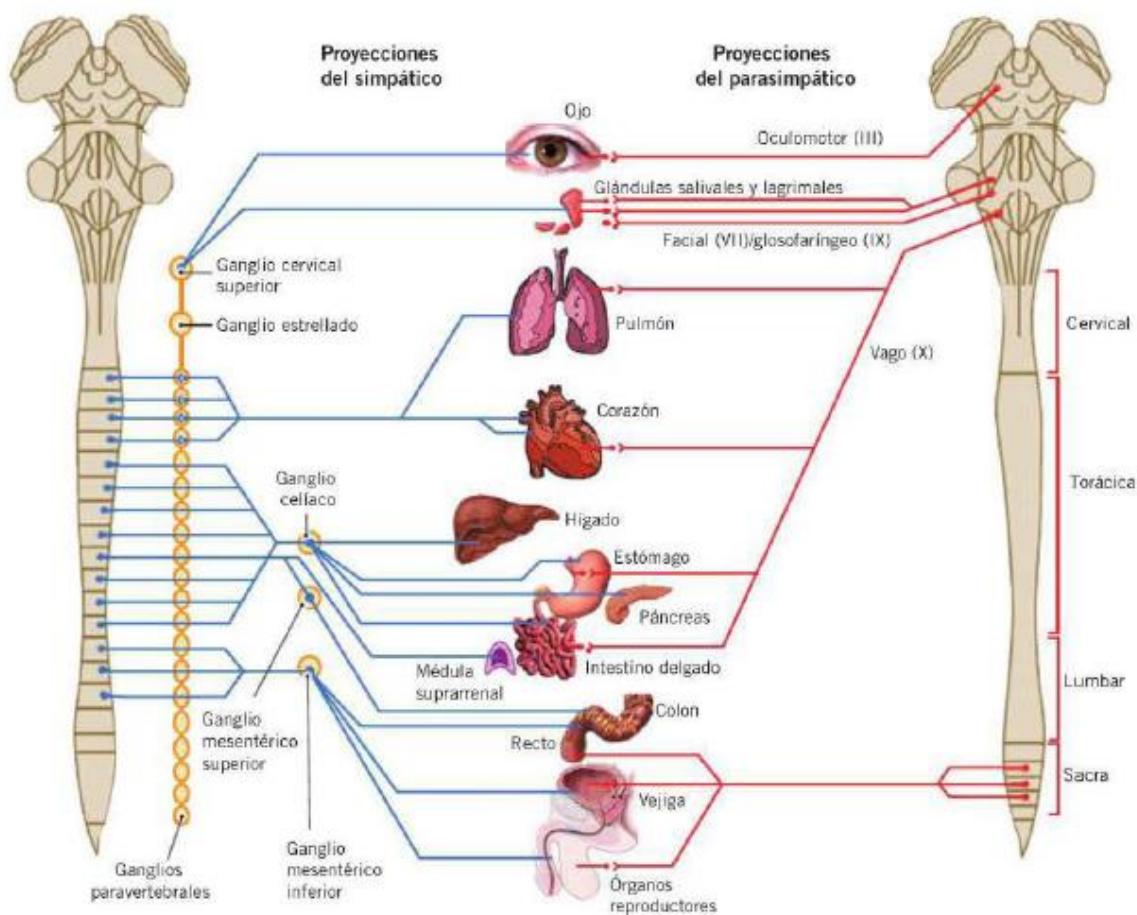
El sistema nervioso tiene dos subdivisiones anatómicas principales: 1) el sistema nervioso central, que consta del encéfalo y la médula espinal, rodeados y protegidos por el cráneo y la columna vertebral, y 2) por el sistema nervioso periférico, que constituye todo el resto (nervios y ganglios nerviosos). Un nervio es un haz de fibras nerviosas (axones) envueltas en tejido fibroso. Los nervios emergen del SNC a través de agujeros en el cráneo y la columna vertebral, y portan, llevan y traen señales de otros órganos; un ganglio nervioso es una protuberancia con forma de nudo en un nervio, donde se concentran los cuerpos celulares de las neuronas. (Saladin, 2012).

Figura 3. Subdivisiones del sistema nervioso



Nota: Saladin (2012).

Figura 4. Organización del sistema nervioso autónomo



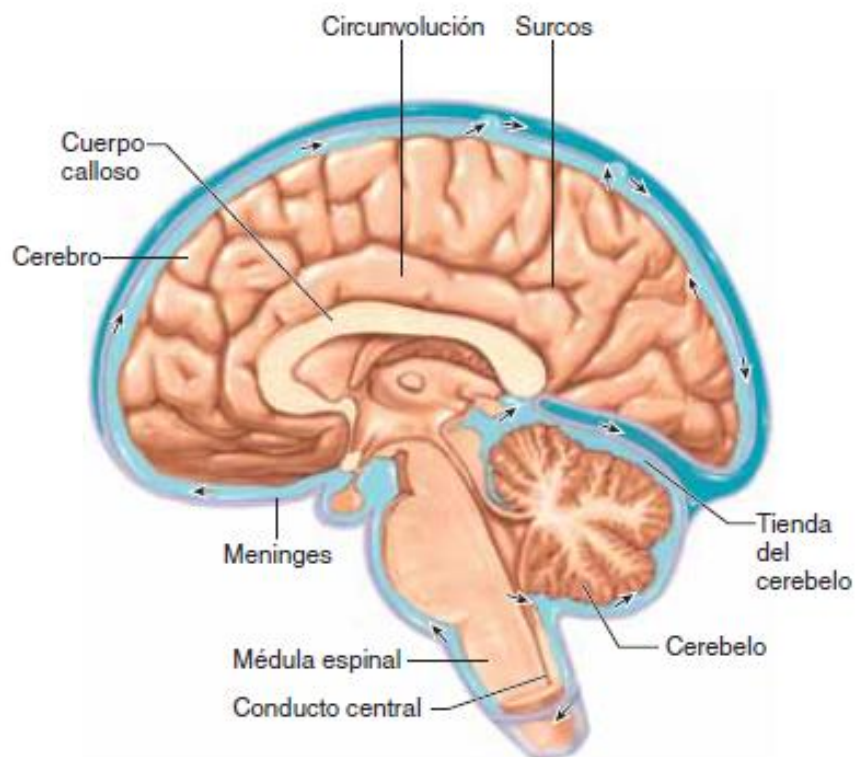
Nota: Velázquez, Lorenzo, Moreno, Leza, Lizasoain, Moro & Portolés (2017).

Sistema Nervioso Central

El sistema nervioso le permite, al organismo, responder a los cambios continuos del medio ambiente y del medio interno. Controla e integra las distintas actividades del organismo, como la circulación y la respiración. Por motivos descriptivos, el sistema nervioso humano se divide en:

Estructuralmente, en el SNC, formado por el encéfalo y la médula espinal y el sistema nervioso periférico (SNP), que consta de fibras nerviosas y cuerpos celulares situados fuera del SNC, y funcionalmente, en el sistema nervioso sensitivo (aférente), que lleva información al SNC, y el sistema nervioso motor (eferente), que lleva impulsos estimulantes des SNC a órganos efectores. (Moore, 2019).

Figura 5. El sistema nervioso central consta de encéfalo y la médula espinal



Nota: Fox (2014).

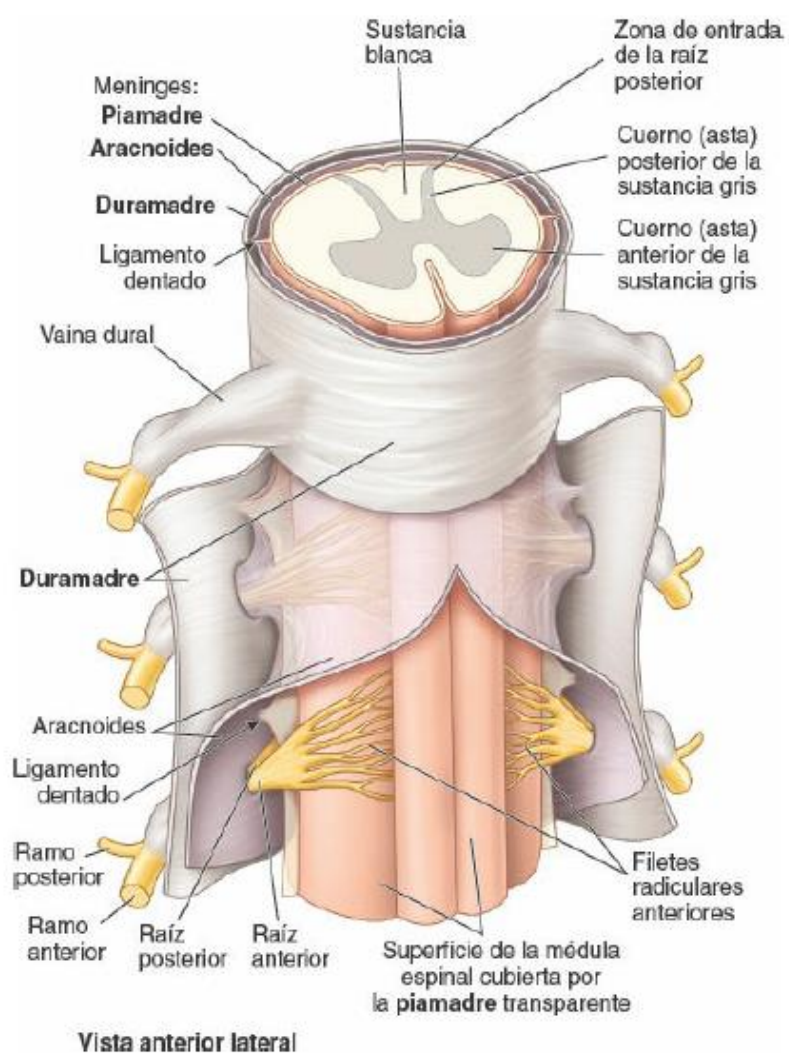
Anatomía del Sistema Nervioso Central

El sistema nervioso central está formado por el encéfalo y la médula espinal. Sus principales funciones son integrar y coordinar las señales nerviosas de entrada y salida, y llevar a cabo las funciones mentales superiores, como el pensamiento y el aprendizaje. Un acúmulo de cuerpos neuronales en el SNC forma un núcleo. Un haz de fibras nerviosas (axones) que conectan núcleos próximos o distantes del SNC, forma un tracto. (Moore, 2019).

Los cuerpos de las neuronas constituyen la sustancia gris y se sitúan en su interior; los tractos de fibras que intercomunican el sistema forman la sustancia blanca. En las secciones transversales de la médula espinal, la sustancia gris se presenta como un área en forma de H incluida en una matriz de sustancia blanca. Los soportes de la H son las astas; por lo tanto, hay cuernos grises posteriores y anteriores. (Moore, 2019).

Tres capas membranosas, piamadre, aracnoides y duramadre, conforman en conjunto las meninges. Las meninges y el líquido cerebroespinal (LCE) rodean y protegen el SNC. La superficie externa del encéfalo y la médula espinal están recubiertas por la capa meníngea más interna, una delicada membrana transparente, la piamadre. El LCE se encuentra entre la piamadre y la aracnoides, en el espacio subaracnoidea, y rodeando a la piamadre y la aracnoides se encuentra la resistente y gruesa duramadre; la duramadre de la médula espinal está separada de la columna vertebral por un espacio lleno de grasa, llamado el espacio epidural. (Moore, 2019).

Figura 6. Médula espinal y meninges



Nota: Moore (2019).

Cerebro

El cerebro humano es un órgano intrincado y complejo; pesa aproximadamente 1,500 g, y representa el 2% de la masa corporal, pero este consume igual cantidad de energía que el músculo esquelético en reposo. En general, está constituido de acuerdo con un plan estructural típicamente primate, aunque hay algunas de sus características que lo distinguen y lo individualizan. Actualmente, es conocido como el órgano que le permite la capacidad al ser humano. (Rosales, Juárez & Barros, 2018).

No siempre fue así; los egipcios, en sus procesos de momificación, extraían el cerebro de los cadáveres, y los antiguos griegos creían que el cerebro era solamente el lugar en el que se enfriaba la sangre procedente del corazón. Darwin, en su obra clásica “On the origin of species by means of natural selection” (1859), raramente menciona al cerebro en sus observaciones y discusiones. En general, el cerebro humano está construido de acuerdo con un plan estructural típicamente primate, aunque con algunas características que lo distinguen e individualizan.

Anatomía del cerebro

El encéfalo: es la parte central del sistema nervioso central. Está encerrado y protegido dentro del cráneo. El cerebro sería tan solo una parte de todo el encéfalo (aunque se podría decir que es la parte más representativa). (Kosslyn, 1994).

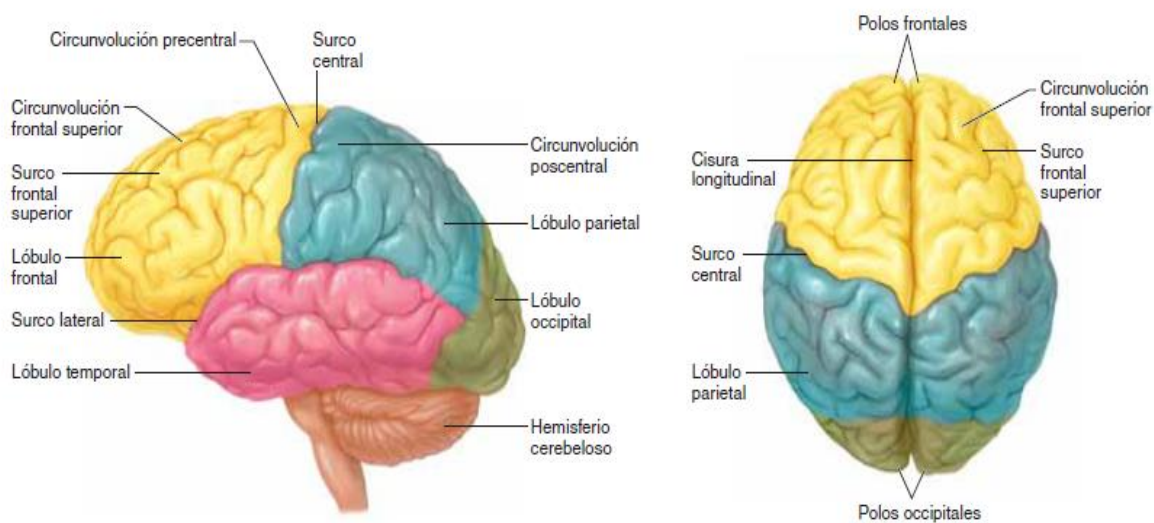
La médula espinal: es un largo cordón color blanco, que se localiza en el canal vertebral y que actúa como una especie de cable, encargado de transmitir toda la información que proporciona el cerebro al resto del cuerpo. (Kosslyn, 1994).

El rombencéfalo, o cerebro posterior: es la estructura más antigua y menos evolucionada, presente en todas las especies vertebradas. Es el encargado de regular las funciones básicas para la supervivencia y para el control del movimiento. Las lesiones en estas estructuras pueden conducir a la muerte, coma o discapacidades graves. Está situado justo en la parte superior de la médula espinal, y está formado por varias estructuras:

- **Mielencéfalo:** esta estructura evoluciona en el bulbo raquídeo. Ayuda a controlar las funciones automáticas como la respiración, la presión sanguínea, el ritmo cardíaco, la digestión... y otros.
- **Metencéfalo:** esta estructura evoluciona en dos partes diferenciadas: el puente troncoencefálico (también conocido como puente de Varolio, protuberancia anular o cerebral) y el cerebelo.
- **Puente troncoencefálico:** es la porción del tronco del encéfalo que se ubica entre el bulbo raquídeo y el mesencéfalo. Tiene como función conectar la médula espinal y el bulbo raquídeo con las estructuras superiores de los hemisferios del córtex cerebral y/o con el cerebelo. Está implicado en el control de funciones automáticas del cuerpo, y tiene un papel importante en los niveles de excitación (estado de alerta) y conciencia, y en la regulación del sueño. (Kosslyn, 1994).

Cerebelo: se localiza debajo de los hemisferios cerebrales, siendo la segunda estructura más grande del encéfalo. En el cerebelo se integra toda la información que llega de las vías sensitivas y motoras del cerebro, por lo que su función principal es la del control del movimiento. También ayuda a controlar la postura y el equilibrio, así como posibilita que la gente aprenda a moverse, a caminar, a ir en bicicleta. Además, está implicado en algunas actividades cognitivas relacionadas con el lenguaje, la memoria, las funciones ejecutivas, la atención o, incluso, las emociones. Un daño en esta estructura puede producir problemas de movimiento, coordinación y control postural, pero también provoca disfunciones en procesos cognitivos superiores con los que está conectado. (Kosslyn, 1994).

Figura 7. Encéfalo. Vista lateral y vista superior



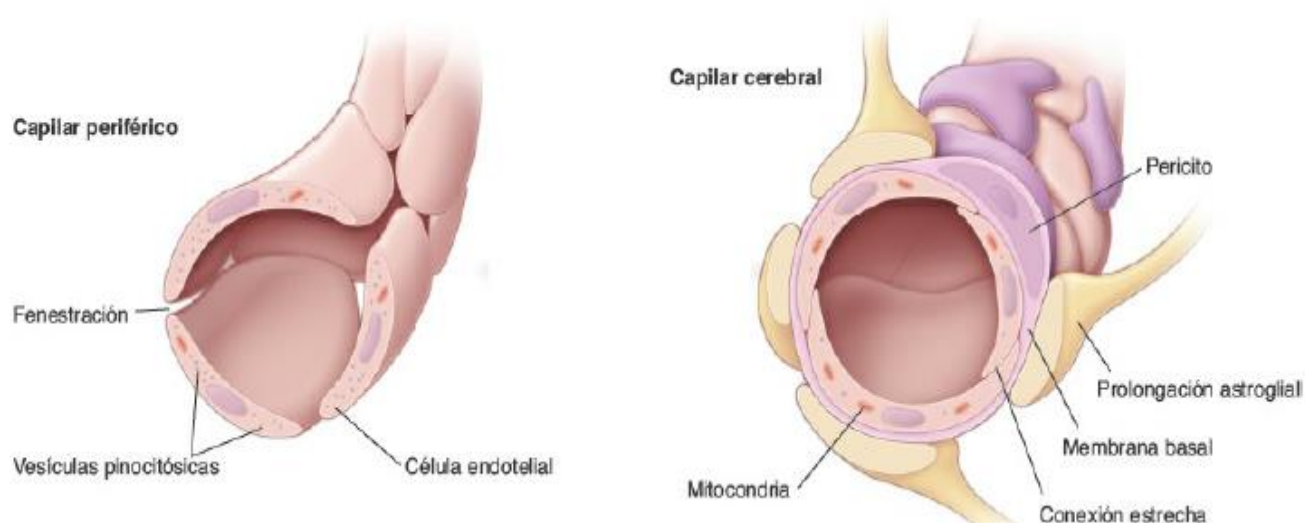
Nota: Fox (2014).

Fisiología del Sistema Nervioso Central

El sistema nervioso está constituido por células en el cerebro y la médula espinal, y se extiende por todo el cuerpo a través de un conjunto de nervios y ganglios (grupos de neuronas y células de soporte localizadas fuera del cerebro y la médula espinal). Juntos, el cerebro y la médula espinal, constituyen el sistema nervioso central (SNC), mientras que los nervios y ganglios del resto del cuerpo constituyen el sistema nervioso periférico (SNP), con funciones tanto aferentes como eferentes. La función aferente consiste en recibir información sensorial y de sistemas orgánicos y transmitirla al SNC para su procesamiento. La función eferente consiste en comunicarse con sistemas orgánicos para mantener o ajustar su función, así como controlar la función motora. El SNP también puede dividirse en sistema motor (eferente), sistemas sensoriales (aferentes) y sistema nervioso autónomo (tanto eferente como aferente). (Rhoades, 2018).

El acceso al SNC de las moléculas provenientes de la sangre se ve limitado por la barrera hematoencefálica (BHE), constituida por una capa de células endoteliales capilares conectadas por conexiones estrechas y rodeadas por astrocitos, que juntas restringen, de manera eficaz, la permeabilidad transepitelial, y protegen al cerebro de infecciones y toxinas. (Rhoades, 2018).

Figura 8. La barrera hematoencefálica restringe el acceso desde los capilares hacia el cerebro



Nota: Rhoades (2018).

Neurotransmisión

Gran parte de la comunicación neuronal se logra por la actividad de unos cuantos neurotransmisores, que son moléculas pequeñas, almacenados en vesículas y liberados en una forma dependiente de calcio desde la terminal presináptica. Una vez en la hendidura sináptica, los neurotransmisores interactúan con receptores en la terminal postsináptica y, en ciertos casos, también con autorreceptores (los receptores con los que interactúa el neurotransmisor son específicos de cada uno en particular) en la terminal presináptica, para disminuir su liberación adicional. (Rhoades, 2018).

Acetilcolina

La acetilcolina (ACh) se usa como un neurotransmisor, excitador por algunas neuronas en el CNS, y por neuronas motoras somáticas en la unión neuromuscular. En terminaciones nerviosas autonómicas, la ACh puede ser excitadora o inhibidora, dependiendo del órgano comprendido. Hay dos clases de receptores que interactúan con la ACh, los cuales se llaman receptores colinérgicos, y se dividen en dos clases: los muscarínicos y los nicotínicos. (Fox, 2014).

Monoaminas

Las monoaminas son moléculas reguladoras derivadas de aminoácidos. La dopamina, noradrenalina (norepinefrina) y adrenalina (epinefrina), se colocan en una subfamilia de monoaminas llamadas catecolaminas. Otras monoaminas se derivan de diferentes aminoácidos, de modo que no se clasifican como catecolaminas, como es el caso de la serotonina. (Fox, 2014).

La dopamina ahora se reconoce como un neurotransmisor propio. Participa en el control del movimiento, la recompensa y la adicción, así como en el desarrollo de la esquizofrenia. La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es una monoamina, pero no catecolamina. En el cerebro esta participa en el control del estado de ánimo, del apetito y la náusea. Los agentes que activan los receptores selectivos de serotonina se usan en la clínica para tratar jaquecas y ansiedad, y los agentes que bloquean los receptores de serotonina, en la zona de disparo de quimiorreceptores, se utilizan para el tratamiento de náusea y vómito. (Rhoades, 2018).

Glutamato

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del SN; participa en el aprendizaje y la memoria, la transmisión del dolor, la epilepsia, y algunas formas de neurotoxicidad. No hay muchos tratamientos clínicos dirigidos a los receptores de glutamato; los inhibidores de receptores N-metil-daspartato (NMDA) pueden ser de alguna utilidad a la hora de tratar la epilepsia, y se usan para retrasar la alteración cognitiva de pacientes con la enfermedad de Alzheimer. También se utiliza como anestésico local y analgésico. (Rhoades, 2018).

Ácido γ aminobutírico (GABA)

El ácido γ aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC, y actúa como depresor. Este puede participar en la ansiedad y epilepsia. La activación de los receptores de GABA tiene varios usos clínicos; algunos se utilizan para tratar la ansiedad, el insomnio, la epilepsia, para producir anestesia, y también se pueden utilizar como relajantes musculares. (Rhoades, 2018).

Histamina

La histamina tiene participación importante en la respuesta inmunitaria, y también actúa como neurotransmisor menor en el SNC. Hay cuatro receptores de la histamina identificados; uno de los receptores, conocido como el H1, está vinculado con la producción de somnolencia, que es un efecto secundario de los antihistamínicos, ya que atraviesan la barrera hematoencefálica, y se utilizan como auxiliares para conciliar el sueño. (Rhoades, 2018).

Enfermedades del cerebro

Demencia

La demencia es una prioridad de salud pública a nivel global en función de su alta prevalencia, del efecto devastador que ocasiona en los pacientes y su entorno familiar, de su impacto sobre los sistemas asistenciales sanitarios y sociales, con el costo económico que origina, y de la necesidad de establecer planes de actuación integrales que la aborden. El envejecimiento, en términos absolutos, especialmente el crecimiento acelerado de las personas mayores de 80 años, junto al pobre control de los factores de riesgo vascular en los países en desarrollo. (Marín-Carmona & Formiga, 2015).

Es un problema complejo, que abarca aspectos epidemiológicos (factores de riesgo de deterioro cognitivo), relaciones etiopatogénicas, condicionamientos clínicos y asistenciales, bidireccionales y posibilidades de intervención. Está presente en síndromes como los demenciales, como en la EA, crónica, progresiva, fatal, sin tratamiento curativo o modificador del curso de la enfermedad. (Marín-Carmona *et al.*, 2015).

Enfermedades Neurodegenerativas

Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia; su incidencia aumenta con la edad a más de uno en tres después de los 85 años de edad. Los cambios tóxicos en la enfermedad de Alzheimer comprenden la pérdida de sinapsis y espinas dendríticas, capacidad reducida para producir potenciación a largo plazo. La mayoría de las personas con este padecimiento tiene la forma “esporádica”, causada por interacciones que no se entienden por completo entre influencias ambientales y genéticas. Los fármacos disponibles, actualmente, para tratar esta patología, son los inhibidores de acetilcolinesterasa, antagonistas de glutamato y fármacos para tratar la depresión. (Fox, 2014).

Figura 9. Cerebro de una persona que murió por Alzheimer



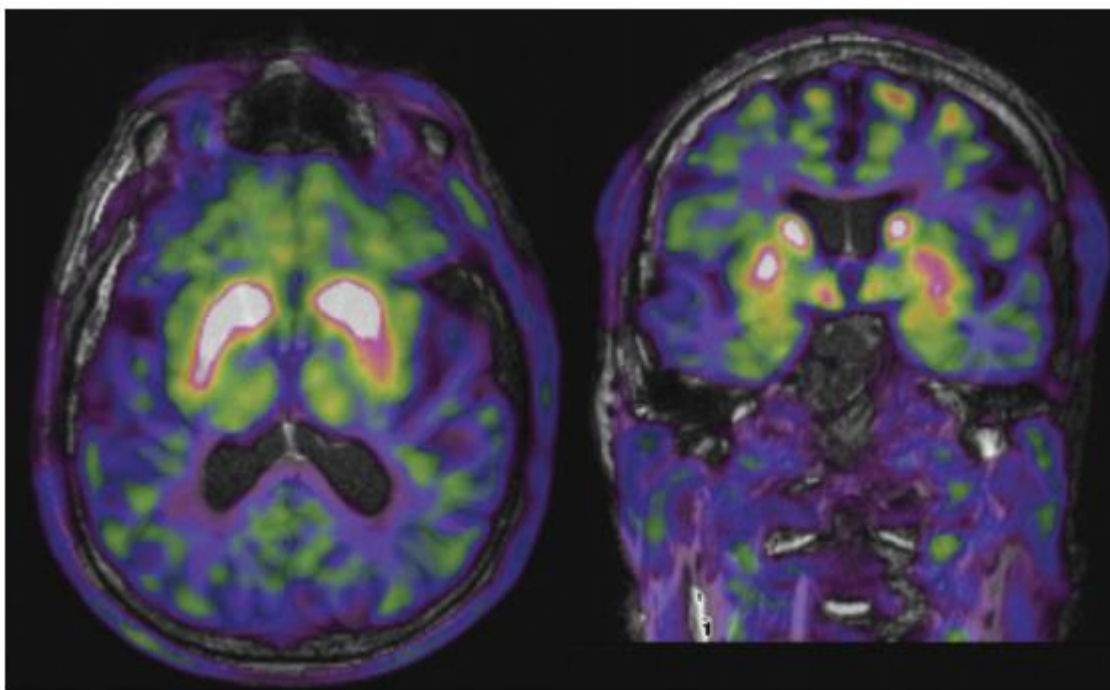
Nota: Saladin (2012).

Parkinson

La enfermedad de Parkinson es un proceso neurodegenerativo caracterizado por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en el cerebro. Los individuos experimentan movimientos lentos, rigidez, temblor e inestabilidad postural. También pueden acompañar a la enfermedad síntomas no motores, como depresión y estreñimiento. Debido a la pérdida de neuronas que sintetizan dopamina en el cerebro, una estrategia lógica del tratamiento es aumentar la dopamina ahí; sin embargo, hay limitaciones de este abordaje. (Rhoades, 2018).

La enfermedad de Parkinson se caracteriza, clínicamente, por la presencia de la tríada motora acinesia o lentitud de movimientos, temblor de reposo y rigidez, y por ello ha sido clásicamente considerada y estudiada como un trastorno motor. Sin embargo, en las últimas décadas, ha aumentado el reconocimiento de manifestaciones no motoras como la apatía, el deterioro cognitivo o los síntomas disautonómicos, entre otros. El diagnóstico de sospecha es clínico, y actualmente no se dispone de marcadores biológicos específicos. Exploraciones complementarias, como la Resonancia Magnética de cráneo (RMc) o el DaTSCAN, permiten excluir otras causas de parkinsonismo, y aportan apoyo al diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. (Martínez, Gasca, Sánchez & Ángel, 2016).

Figura 10. Patrón de desnervación estriatal característico de la enfermedad de Parkinson



Nota: Martínez *et al.* (2016).

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por la desmielinización de los axones en el SNC. Afecta a más mujeres que hombres, con inicio en la edad adulta, joven a intermedia. La mayoría de los casos de EM se presenta con un patrón de

recaídas-remisiones, donde un individuo experimenta síntomas durante algunos días, seguidos por meses asintomáticos. Algunos no se recuperan por completo entre episodios, sino que muestran un deterioro continuo. La desmielinización que ocurre durante la EM se debe a la producción de anticuerpos contra los oligodendrocitos, que causa incapacidad de mielinizar por completo axones. (Rhoades, 2018).

La EM ocurre con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, como es el caso de la mayoría de enfermedades autoinmunes; así mismo, las mujeres tienen un curso clínico diferente, principalmente remitente-recurrente, y los hombres tienden a presentar formas progresivas y con peor pronóstico. Ningún otro factor es tan fuertemente asociado al riesgo de EM que la latitud; entonces esta es más frecuente al norte y sur del ecuador; así mismo, se relaciona con la poca o nula exposición a la luz solar (fotobiología) y las bajas concentraciones de vitamina D; tal es así, que se demostró un bajo riesgo en migrantes de Reino Unido que se mudaron a la soleada Sudáfrica. Otro estudio prospectivo encontró que el consumo de vitamina D redujo en un 40% el riesgo de desarrollo de EM. La vitamina D tiene propiedades inmunomoduladoras, que se piensa son responsables de la asociación entre niveles bajos de esta vitamina y el desarrollo de EM. (Moreno, Esponda, Echazarreta, Triano & Morales, 2012).

Esclerosis lateral amiotrófica

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), o enfermedad de Lou Gehrig, es una enfermedad rara, progresiva, de las neuronas motoras, que aparece aproximadamente en entre una y dos personas por cada 100 000 habitantes al año, globalmente. El origen de la enfermedad es desconocido, aunque algunas hipótesis sugieren que se debe a estrés oxidativo, excitotoxicidad por glutamato, o que es multifactorial. Los síntomas, conforme avanza la enfermedad, son debilidad muscular, se pierde movilidad y coordinación en la musculatura esquelética, y se ve afectada la capacidad para tragar alimentos o para respirar, de forma que el paciente necesitaría ventilación mecánica. (Carrasco, 2016).

Después de 140 años de la descripción inicial de la ELA, la etiopatogenia continúa sin aclararse completamente. Actualmente, se puede clasificar como familiar (ELAF) y esporádica (ELAS). En ambos casos se produce un proceso neurodegenerativo, que lleva a la muerte de las neuronas motoras. En la actualidad, se considera que esta degeneración es un proceso focal de la

NMS y la NMI, que avanza continua y separadamente para sumarse en el tiempo. Excepto para algunos casos de ELAF, aún no se conoce la causa que desencadena el comienzo de los cambios fisiopatológicos e histopatológicos observados en esta enfermedad. (Zapata, Franco, Solano & Ahunca, 2016).

El amplio espectro de posibles causas o consecuencias incluye, entre otras, las siguientes: estrés oxidativo, factores genéticos, excitotoxicidad por glutamato, daño mitocondrial, defecto en el transporte axonal, daño originado por los astrocitos y apoptosis. Se han investigado diversos factores ambientales que contribuyen al desarrollo de ELA. (Zapata et al., 2016).

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es un raro trastorno neurodegenerativo que se presenta con un rápido y progresivo deterioro de la memoria, cambios de comportamiento, falta de coordinación y/o alteraciones visuales. Los síntomas suelen comenzar alrededor de 60-70 años y, a medida que avanza la enfermedad, el daño neuronal progresivo, debido a los depósitos de PrP, conduce a un deterioro mental más pronunciado, a la aparición de trastornos del movimiento, ceguera y coma, alcanzando una tasa de mortalidad alta (90%) dentro del primer año. (Díaz, Solá & Sánchez 2013).

Los estudios neurofisiológicos, llevados a cabo en sujetos de los que se sospecha que padecen la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), suelen encaminarse a la búsqueda de un EEG denominado típico. Sin embargo, el EEG es una prueba dinámica y, por tanto, sometida a variaciones en el tiempo. Además, hay otros tipos de pruebas neurofisiológicas que también pueden resultar de interés. Por otro lado, la falta de trazados típicos, en la nueva variante de la enfermedad, obliga a explorar otras formas de aproximación diagnóstica. (Serrano & Ortega, 2003).

Epilepsia

La epilepsia es una patología neurológica que se manifiesta clínicamente por crisis de repetición. Afecta aproximadamente al 1% de la población, y representa un problema importante de salud. El término “epilepsia” no se refiere a una enfermedad específica, sino a un conjunto heterogéneo de trastornos neurológicos, que representan una reacción anormal del cerebro a ciertos

tipos de agresión. La manifestación clínica de la epilepsia es la de las crisis epilépticas. Las convulsiones epilépticas responderían a un modelo simple, en el que la inhibición y la excitación actuarían como los frenos y el acelerador de un motor. (Pereno, 2010).

La severidad de sus manifestaciones agudas está asociada a la presencia de tres grupos fundamentales de factores de riesgo:

1. Factores neurobiológicos: edad de inicio de las crisis y su duración, tipos de ataques y su control, características electroencefalográficas, presencia de daño cerebral, metabolismo cerebral y neurotransmisores.

2. Factores psicosociales: temor a las crisis, calidad de vida deficiente, problemas financieros, escasa disponibilidad de apoyo social y estigmas sociales y familiares.

3. Factores medicamentosos: politerapia anticonvulsivante, tratamiento con barbitúricos, déficit de folatos y efecto hormonal. (Fabelo, Martín & Iglesias, 2011).

Hidrocefalia

La hidrocefalia es una enfermedad que se caracteriza por el aumento del líquido cefalorraquídeo (LCR) en los ventrículos cerebrales; tal incremento ejerce mayor presión en el cerebro. El tratamiento de esta patología es quirúrgico, y en la mayoría de casos se controla con éxito, pero en muchos de estos también se presentan complicaciones, a las cuales se debe prestar atención. (Zárate, 2018).

La hidrocefalia crónica del adulto idiopática (HCAi) es una entidad nosológica, caracterizada por la tríada clínica de trastorno de la marcha, deterioro cognitivo e incontinencia urinaria, en presencia de dilatación del sistema ventricular en las pruebas de neuroimagen, y en ausencia de otra causa que justifique los hallazgos clínicos. Tradicionalmente, siempre se ha intentado explicar el mecanismo por el que se producen los tres ejes sintomáticos de la HCAi, acudiendo al efecto que la propia dilatación ventricular ejerce sobre las estructuras nerviosas y vasculares periventriculares. Sin embargo, estudios recientes parecen implicar, también, la incapacidad del LCR para drenar las sustancias de desecho del líquido intersticial en el desarrollo de la clínica de esta enfermedad. (Martín, Valle, Rodríguez, de Lucas, Berciano & Vázquez, 2016).

Meningoencefalitis

La encefalitis aguda o meningoencefalitis es una inflamación concomitante meníngea, referida por un síndrome complejo causado por una inflamación cerebral. La meningitis es una enfermedad infecciosa severa aguda causada por distintos microorganismos. El 75% de los casos ocurre en niños menores de 5 años. Aunque es relativamente raro, sus consecuencias neurológicas y sus secuelas pueden ser devastadoras. (Schibler, 2019).

Síndrome de Down

El síndrome de Down es una afección en la que la persona tiene un cromosoma extra. Los cromosomas son pequeños “paquetes” de genes en el organismo. En ese sentido, en su organismo se cuantifican 47 cromosomas, y no 46, como es lo habitual. Lo pueden presentar hombres o mujeres en igual proporción. El síndrome de Down es una de las condiciones congénitas que con frecuencia puede estar presente en poblaciones diversas, por lo que es una condición que responde a causas multifactoriales. Esta copia extra cambia la manera en que se desarrollan el cuerpo y el cerebro del bebé, lo que puede causarle tanto problemas mentales como físicos. (Esquivel, 2015).

Encefalitis autoinmune

La encefalitis autoinmune es una enfermedad que se produce cuando los anticuerpos producidos por el propio sistema inmunológico atacan a los receptores que se encuentran en el cerebro, provocando déficit subagudo de memoria y cognición, a menudo seguido de un nivel de conciencia suprimido o coma. La encefalitis autoinmune es una enfermedad con un diagnóstico clínico difícil, a consecuencia de las similitudes presentes en cuanto a los hallazgos clínicos, neuroimágenes y de laboratorio, coexistentes en muchas formas de encefalitis autoinmune e infecciosa. (Maydana & Aníbal, 2017).

Migraña

La migraña es una enfermedad de alta prevalencia, incapacitante, y en algunas ocasiones de difícil manejo. Desde hace décadas se han planteado múltiples teorías para explicar su curso, su

componente genético y la asociación a diferentes factores de riesgo. Actualmente, se desconoce una fisiopatología única y exacta que implique los eventos, y se ha encontrado fuerte evidencia que muestra que la teoría más antigua, y con mayor sustento, es la teoría vascular, que en realidad es incorrecta, pues no explica la totalidad de los eventos. (Benavides, Rodríguez, Restrepo & Vargas, 2015).

Para los profesionales, el origen de la migraña responde a un hecho orgánico: se trata de un proceso neurológico, en el cual se alteran componentes en el cerebro y se produce el dolor. La mayoría de los médicos entrevistados consideran que “se trata de un factor genético” y que:

[...] la herencia predispone a tener o no este padecimiento. Se hicieron estudios que estiman que otros factores de riesgo que influyen son la personalidad del paciente y ser mujer, ya que en Argentina afecta a un 16% de mujeres y 6% de los varones más o menos. (Del Mónaco, 2012).

Corea de Huntington

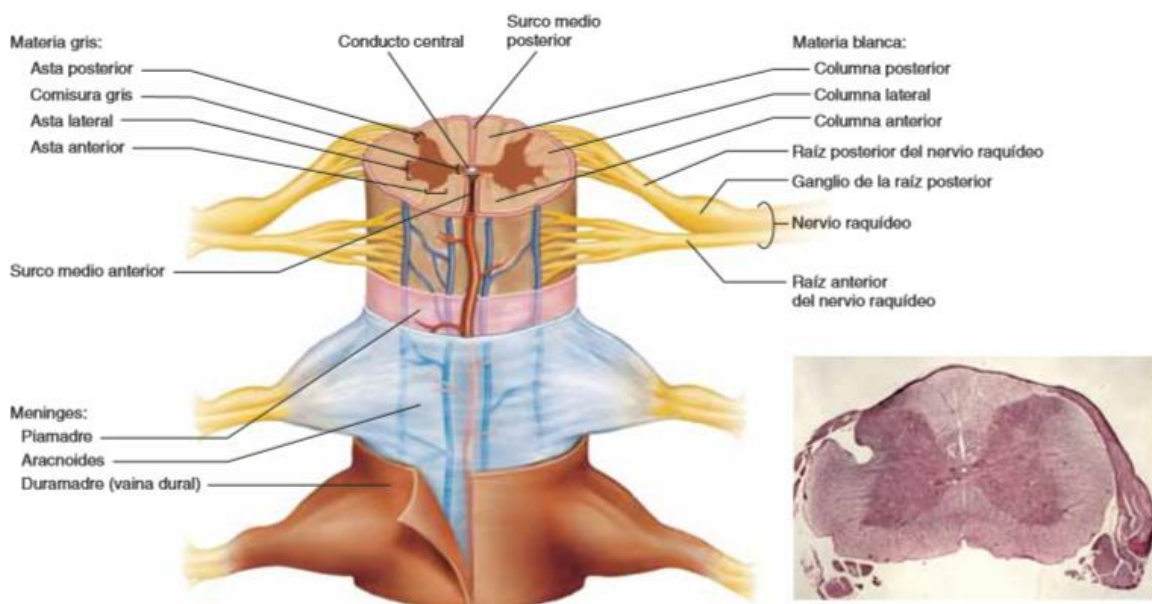
La corea de Huntington es una enfermedad hereditaria, que se transmite de padres a hijos con carácter autosómico dominante. Se ve afectado el sistema nervioso, y se produce la destrucción de las células cerebrales por la alteración de diversos factores inmunológicos y celulares. Como consecuencia, desde la aparición de los primeros síntomas, progresivamente surgen problemas a nivel físico en forma de movimientos involuntarios, a nivel psicológico cursando alteraciones emocionales, que involucran tanto al paciente como a su familia y, finalmente, a nivel psiquiátrico, con disfunciones conductuales, deterioro cognitivo, ansiedad, irritabilidad, entre otros, llegando a afectar a la autonomía del paciente y al desempeño de las actividades básicas de la vida cotidiana. (Rodríguez, 2015).

Meningoencefalitis

La meningitis se define como una enfermedad del sistema nervioso central, caracterizada por la inflamación de las meninges (aracnoides y piamadre), que también puede afectar al encéfalo, con la posibilidad de extenderse a todo el eje cerebroespinal. Por esta razón, desde hace algún tiempo, se ha dejado de utilizar el término “meningoencefalitis” como sinónimo de meningitis. Las

meningitis, fundamentalmente, son de origen infeccioso y no infeccioso; los virus, las bacterias, los parásitos y los hongos están entre los agentes infecciosos más frecuentes e importantes de esta enfermedad. La etiología es variable, en la que predominan los agentes infecciosos. Las causas más comunes son las infecciones bacterianas y virales, que ocupan, en conjunto, alrededor del 90% de los casos.

Figura 11. Detalle de la médula espinal, las meninges y los nervios raquídeos, y corte transversal de la médula espinal lumbar



Nota: Saladin (2012).

Tipos de Meningoencefalitis

Viral o aséptica

La meningoencefalitis viral es más común en la primera década de la vida, con un pico de incidencia en los primeros seis meses de edad. Debido a que existen diferentes agentes etiológicos causantes de meningoencefalitis viral, no existe un patrón epidemiológico identificado. Las infecciones virales del sistema nervioso central (SNC), salvo algunas excepciones, son difíciles de diagnosticar. En comparación con la prevalencia de infecciones sistémicas virales, las enfermedades virales del SNC son poco comunes. (Coria, Escobar & Álvarez, 2001).

La invasión del SNC está relacionada con una disrupción en los mecanismos de defensa del huésped, más que con la virulencia del virus infectante. Los virus más comunes son, por ejemplo, herpes virus simple (HVS) y enterovirus. Los individuos con condiciones de inmunocompromidos tienen mayores porcentajes de encefalitis viral; sin embargo, los pacientes inmunocompetentes con una infección inaparente o subclínica, exceden significativamente el número de casos de encefalitis viral. (Coria *et al.*, 2001).

Tabla 2. Agentes etiológicos de meningitis viral según clase, frecuencia y características epidemiológicas

Clase	Frecuencia	Característica
Enterovirus	Común	Brotos más frecuentes en verano, con mayor incidencia entre menores de 15 años. Responsables de más del 75% de los casos de meningitis aséptica.
Arbovirus	Común	Típicamente se presenta en brotes durante el verano en regiones geográficas circunscritas. Ocurre tanto en epidemias como en forma endémica.
HIV	Común	Ocurre en un 5% a 10% de los casos de HIV.
HSV-2	Común	En los episodios iniciales del herpes genital ocurren casos de meningitis en el 25% de las mujeres y en un 11% de los varones. Es el origen más importante de la meningitis aséptica en adultos y el segundo más incidente después de los enterovirus.
LCMV	Poco común	El más prevalente en personas expuestas a ratones o roedores de laboratorio.
VZV	Poco común	Sospechoso si concurre con manifestaciones de varicela. Sin embargo, cerca de un 40% de los casos de meningitis ocurren en ausencia de lesiones dérmicas de varicela.
EBV	Rara	Se presenta con o sin mononucleosis infecciosa.
Influenza A,B, paperas y rubéola	Rara	Consecuencias de la enfermedad correspondiente

Nota: Morales & Alonso (2006).

Meningitis Viral por herpes simple

Los virus herpes simples (HSV) están muy diseminados en la población humana. Muestran una amplia gama de hospedadores, y pueden replicarse en muchos tipos de células, e infectar a muchos animales diferentes. Crecen con rapidez y son altamente citolítico. Los HSV intervienen en una amplia gama de enfermedades, que van desde la gingivostomatitis hasta la queratoconjuntivitis, la encefalitis, la enfermedad genital y las infecciones de recién nacidos. Los

HSV confirman infecciones latentes en células nerviosas, y son frecuentes las recidivas. (Jawetz, Melnick & Adelberg, 2016).

Algunas otras características de los virus, con base en su tropismo por diferentes células, pueden sugerir la etiología del cuadro infeccioso; por ejemplo, la predisposición de VHS (virus herpes simple) por el lóbulo temporal y frontal permite encontrar datos clínicos como afasia, anosmia, crisis convulsivas del lóbulo temporal y focalizaciones. En la encefalitis causada por este virus, los síntomas encontrados son: fiebre, malestar general, irritabilidad, síntomas inespecíficos que duran de 1-7 días con progresión a signos, y síntomas de afección del SNC en 3-7 días, para finalmente llegar al coma y a la muerte. La encefalitis por herpes simple (VHS) es la causa más frecuente de encefalitis fatal no epidémica. (Coria *et al.*, 2001).

Meningitis Viral por enterovirus

Los coxsackievirus, un subgrupo importante de los enterovirus, se clasifican en dos grupos, A y B, los cuales tienen diferentes potenciales patógenos. Producen diversas enfermedades en el ser humano, entre ellas meningitis aséptica. Estos virus son muy infecciosos. El virus se encuentra en la faringe durante algunos días en las primeras fases de la infección, y la distribución del ese virus es similar a la de los demás enterovirus. (Jawetz *et al.*, 2016).

Cabe señalar algunas características de los virus más comunes, que favorecen infección del SNC, por ejemplo: en una infección por enterovirus, el inicio puede ser gradual o abrupto, predominando fiebre, cefalea y malestar general. Estos patógenos producen diferentes síndromes clínicos, incluyendo gastroenteritis, infecciones respiratorias, conjuntivitis, procesos exantemáticos, miopatías, miocarditis, pericarditis, hepatitis y afección neurológica. (Coria *et al.*, 2001).

Rara vez los enterovirus se han asociado con mielitis transversa, y los enterovirus no polio se han asociado con enfermedad paralítica. Los lactantes y preescolares entre 1-4 años de edad son los más susceptibles a presentar una meningitis por enterovirus, pudiendo desarrollar, incluso, más de un episodio. La encefalitis asociada a enterovirus puede llegar a presentarse hasta en un 25% durante un evento epidémico: sin embargo, estos organismos se presentan solo en el 5% de las encefalitis de etiología conocida. (Coria *et al.*, 2001).

Bacteriana

Las meningitis bacterianas (MB) pueden ser clasificadas de acuerdo con distintos criterios. Según el medio donde se adquieren, pueden ser infecciones asociadas a la atención sanitaria (nosocomiales) o comunitarias. La de origen comunitario, también llamada actualmente meningitis bacteriana adquirida en la comunidad (MBAC), por lo general es el resultado de la diseminación hematológica de los microorganismos a partir de focos de infección distantes, especialmente en las vías respiratorias. (Dickinson & Batlle, 2019).

Tabla 3. Agentes etiológicos de la meningitis bacteriana según clase, frecuencia y características epidemiológicas

Clase	Frecuencia	Características
Estreptococo pneumonie	Común	Es la causa más frecuente de meningitis en adultos mayores de 20 años, responsable de más del 50% de los casos.
Neisseria Meningitidis	Común	Causas de las epidemias más importantes en varios países. Si bien ataca preferentemente a niños, es muy común en adultos que viven hacinados.
Estreptococos (Grupo B)	Común	Responsables de cerca del 15% de las meningitis bacterianas.
Listeria monocytogenes	Común	Se manifiesta como meningoencefalitis. Los recién nacidos, ancianos e inmunodeficientes son las personas de mayor riesgo.
Haemophilus Influenzae	Común	Actualmente es responsable de menos del 10% de los casos desde el advenimiento de la vacunación para este organismo.
Mycobacterium tuberculosis	Poco común	Ha venido en aumento con el surgimiento de la pandemia del SIDA. En décadas pasadas fue importante causa de meningitis bacteriana.
Borrelia burgdorferi (Enf. de Lyme)	Poco común	Zoonosis por espiroqueta transmitida por garrapatas. Semanas o meses después de la lesión dérmica inicial pueden surgir síntomas meníngeos.
Hongos, protozoarios, y helmintos	Rara	Diferentes organismos de otras enfermedades que pueden comprometer como secuelas al sistema nervioso central

Nota: Morales *et al.* (2006).

Meningitis bacteriana por Neisseria meningitidis

La *Neisseria meningitidis* fue reportada por primera vez en el siglo XVI. La primera descripción definitiva, como enfermedad, la hizo Vieusseux, en Suiza, en 1805. En 1987, Weichselbaum identificó la bacteria, por primera ocasión, en el líquido cefalorraquídeo de pacientes. La *Neisseria meningitidis* es la causa más frecuente de meningitis bacteriana y sepsis en América del Norte. Se ha reconocido como causante de enfermedades sistémicas y localizadas, como neumonía (del 5 al 15% de las enfermedades meningocócicas invasivas) y artritis; existen formas poco frecuentes, como la meningococemia crónica, y es menos común el desarrollo de la *Neisseria meningitidis* bajo las escaras de la piel. (Medina, Díaz, Sandoval, Nodal & Ayala, 2017).

La *Neisseria meningitidis* es la de los diplococos gramnegativos inmóviles de caso 0,8nm de diámetro. Los cocos individuales tienen forma de riñón; cuando los microorganismos están en pares, los lados planos o cóncavos están adyacentes. La membrana externa de *Neisseria meningitidis* consta de proteínas y LPS, que desempeñan funciones principales en la virulencia del microorganismo. Los seres humanos son los únicos hospedadores naturales en quienes los meningococos son patógenos; la nasofaringe es la vía de entrada, y pueden formar parte de la microbiota transitoria sin producir síntomas. (Jawetz et al., 2016).

Neisseria meningitidis es una bacteria gramnegativa aeróbica, no esporulada, encapsulada y piliada. La mayoría de las personas que se encuentran colonizadas con *Neisseria meningitidis* permanecen asintomáticas. *Neisseria meningitidis* solo infecta al ser humano. Hay portadoras faríngeas de la bacteria que, en ocasiones, por razones que aún no se han podido descifrar, pueden superar las defensas del organismo, y propagarse al cerebro a través del torrente sanguíneo. Entre un 10 al 20% de la población es portadora de *Neisseria meningitidis*. (Olvera & de la Peña, s.f.).

Figura 12. Cultivo de Neisseria Meningitidis en líquido cefalorraquídeo



Nota: Medina *et al.* (2017).

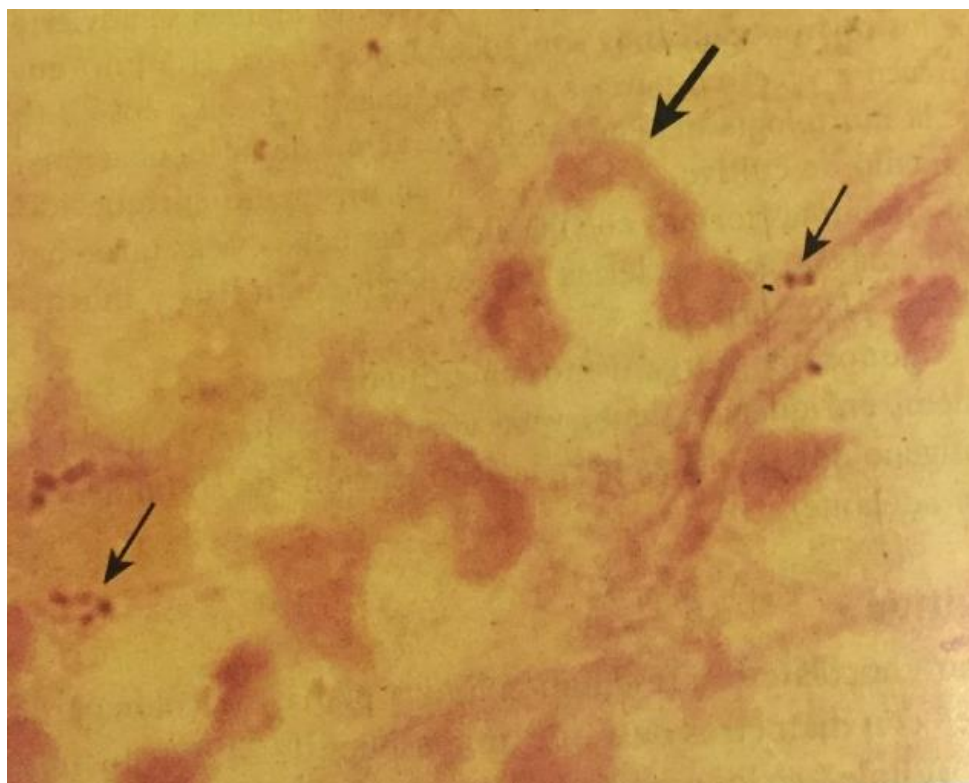
Meningitis bacteriana por Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae pertenece a un grupo de pequeñas bacterias pleomórficas gramnegativas que necesitan medios enriquecidos, por lo general, que contengan sangre o sus derivados, para su aislamiento. Este aparece en las mucosas de las vías respiratorias altas; lo constituyen cocobacilos cortos (1,5nm) que aparecen a veces en parejas o en cadenas cortas. El *Haemophilus influenzae* tipo b es encapsulado, se transmite entre personas por vías respiratorias. (Jawetz *et al.*, 2016).

Aunque *Haemophilus influenzae* está muy reconocido como patógeno del tracto respiratorio en adultos con enfermedades pulmonares crónicas, la incidencia de enfermedades invasivas en la población adulta a causa de este germen no está bien establecida. *Haemophilus influenzae* puede ser causa de meningoencefalitis y otras infecciones serias del adulto, si bien

algunos reportes enfatizan que las cepas no encapsuladas (también denominadas "no tipables") son las responsables de estas enfermedades. Este hecho contrasta marcadamente con las infecciones invasivas del niño, donde el aislamiento de *Haemophilus influenzae* tipo b predomina. (Nodarse *et al.*, 2000).

Figura 13. Tinción de Gram de *Haemophilus influenzae* en el esputo



Nota: Jawetz *et al.* (2016).

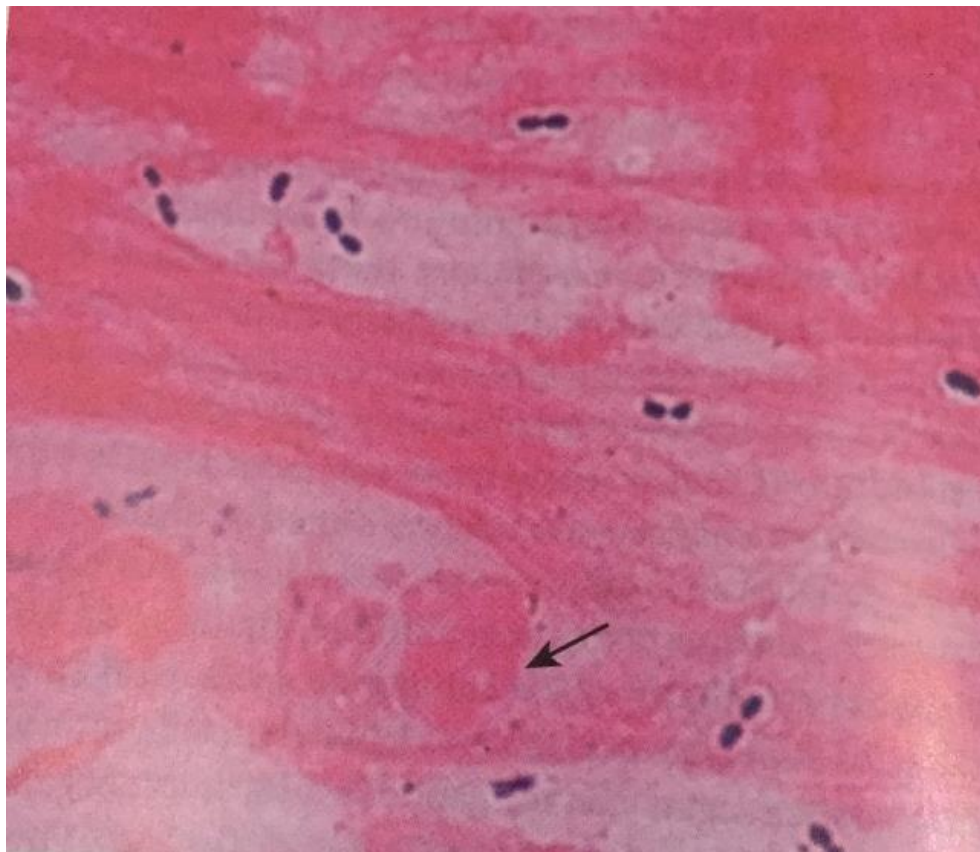
Meningitis Bacteriana por Streptococcus pneumoniae

El *Streptococcus pneumoniae* (neumococos) es un miembro del grupo *Streptococcus mitis*. Los neumococos son diplococos grampositivos, a menudo en forma de lanceta, o disposición en cadenas con una cápsula de polisacáridos. Los neumococos son residentes normales de las vías respiratorias altas, del 5 al 40% de los seres humanos. (Jawetz *et al.*, 2016).

Streptococcus pneumoniae es una bacteria que reside en el aparato respiratorio superior de las personas saludables, pero resulta una infección cuando alcanza localizaciones normalmente estériles, tales como el aparato respiratorio inferior, sistema circulatorio y sistema nervioso central.

Esto ocurre en personas inmunodeprimidas, por diferentes causas. La meningococosis por neumococo aparece en pacientes de todas las edades, y la mortalidad y secuelas neurológicas graves, debidas a este microorganismo, son mayores que las ocasionadas por otros gérmenes. (Fernández, Morell, Morales & Casas, 2011).

Figura 14. *Streptococcus pneumoniae* en esputo, que se observa como diplococos grampositivos en forma de lanceta



Nota: Jawetz *et al.* (2016).

Meningitis Bacteriana por Streptococcus agalactiae

El *Streptococcus agalactiae* del grupo B (EGB) es un coco grampositivo, que coloniza entre un 15 a un 40% de las pacientes gestantes hacia el final del embarazo, y de los neonatos. La transmisión al neonato ocurre, por lo general, antes del nacimiento o durante el trabajo de parto.

Aunque menos frecuente, la transmisión persona a persona es también una fuente de infección en etapas posteriores (días a semanas). (Pinzón, Martínez & Ortiz, 2010).

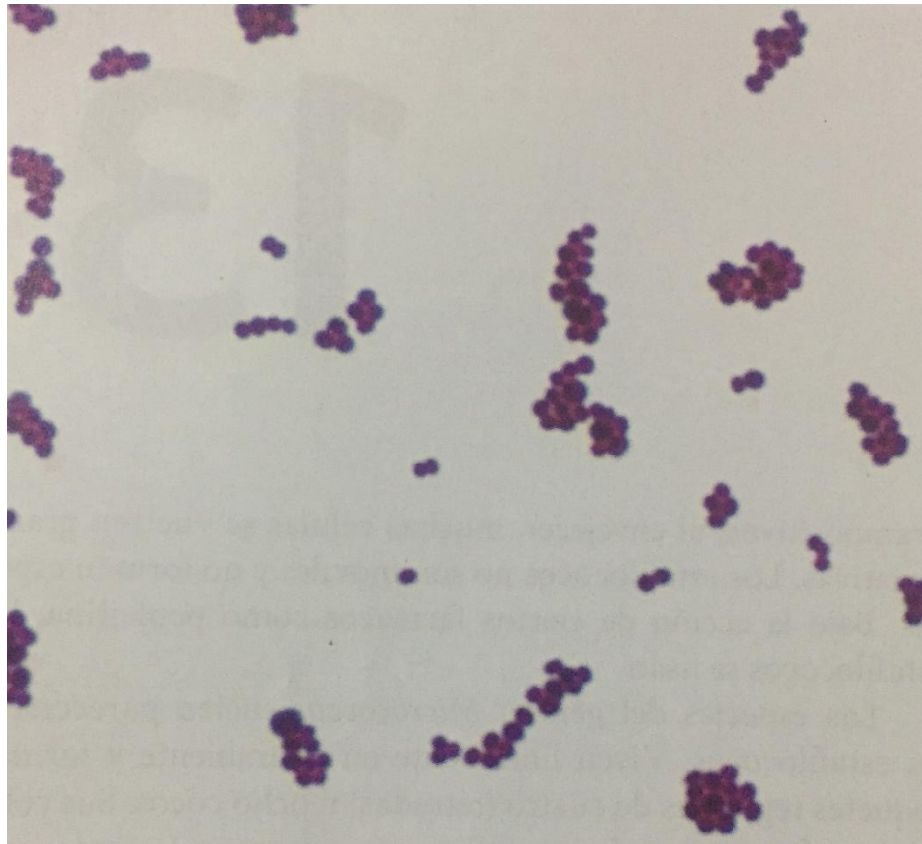
Los *Streptococcus* del grupo B son parte de la microflora vaginal y del tubo digestivo bajo, entre el 5 y el 30% de las mujeres; las infecciones por esta bacteria están aumentando en dos poblaciones, que son los ancianos y hospedadores inmunodeprimidos, quienes son los que tienen más riesgo de enfermedad invasiva; hay ciertos factores predisponentes, como lo son: diabetes mellitus, cáncer, edad avanzada, tratamiento con corticoesteroides, VIH, ciertos estados de inmunodepresión, entre otros. (Jawetz *et al.*, 2016).

Meningitis bacteriana por Staphylococcus aureus

Los estafilococos son bacterias esféricas de casi un 1µm de diámetro, dispuestas en racimos irregulares. También se observan cocos individuales, pares, tétradas y cadenas en medios de cultivos líquidos. Son gram positivos cuando son jóvenes, pero cuando envejecen se vuelven gram negativos. Estos no son móviles y no forman esporas. Los estafilococos producen catalasa, la cual los distingue de los estreptococos. Los estafilococos fermentan con lentitud muchos carbohidratos y producen ácido láctico, pero no gas. (Jawetz *et al.*, 2016).

Estos son relativamente resistentes a la desecación, al calor (resisten una temperatura de 50 °C durante 30 minutos). Los estafilococos tienen una sensibilidad variable a muchos antibióticos, y la resistencia es secundaria a varios mecanismos. El *Staphylococcus aureus* tiene una sorprendente capacidad adaptativa. La secuenciación del genoma completo de numerosas cepas ha alcanzado la evolución de varias estructuras, toxinas y enzimas que este microorganismo ha desarrollado. Este también ha adquirido muchos elementos genéticos móviles, que determinan tanto su patogenicidad como su resistencia antimicrobiana. (Jawetz *et al.*, 2016).

Figura 15. Tinción de Gram de *Staphylococcus aureus* que muestra cocos grampositivos dispuestos en pares, tétradas y racimos



Nota: Jawetz *et al.* (2016).

Fúngica

Meningitis Fúngica por *Cándida* spp.

Algunas especies de género *Cándida* de levaduras pueden causar candidosis. Son miembros de la microbiota de la piel, las mucosas y el tubo digestivo. En cultivos o en los tejidos, especies de *Cándida* proliferan en la forma de levadura ovals gemantes de 3 a 6 nm de diámetro; también forman pseudohifas cuando las yemas siguen creciendo, pero no se desprenden, y así producen cadenas de células alargadas, que muestran muescas o constricciones en los tabiques entre las células. (Jawetz *et al.*, 2016).

Existen diferentes micosis sistémicas que producen infección en el SNC; sin embargo, las micosis más frecuentes del SNC son secundarias a *Cándida neoformans* y *Cándida albicans*. Son patógenos nosocomiales que afectan, principalmente, a pacientes inmunocomprometidos y a aquellos con neoplasias hematológicas. Ha habido un incremento en las infecciones causadas por *Cándida tropicalis* y *Cándida parapsilosis*. La *Cándida albicans* suele cursar con meningoencefalitis por múltiples microabscesos secundarios a vasculitis. Se debe sospechar siempre que exista simultáneamente candidiasis cutánea y oftálmica. (Lara & Gil, 2018).

Figura 16. *Cándida albicans*



Nota: Jawetz *et al.* (2016).

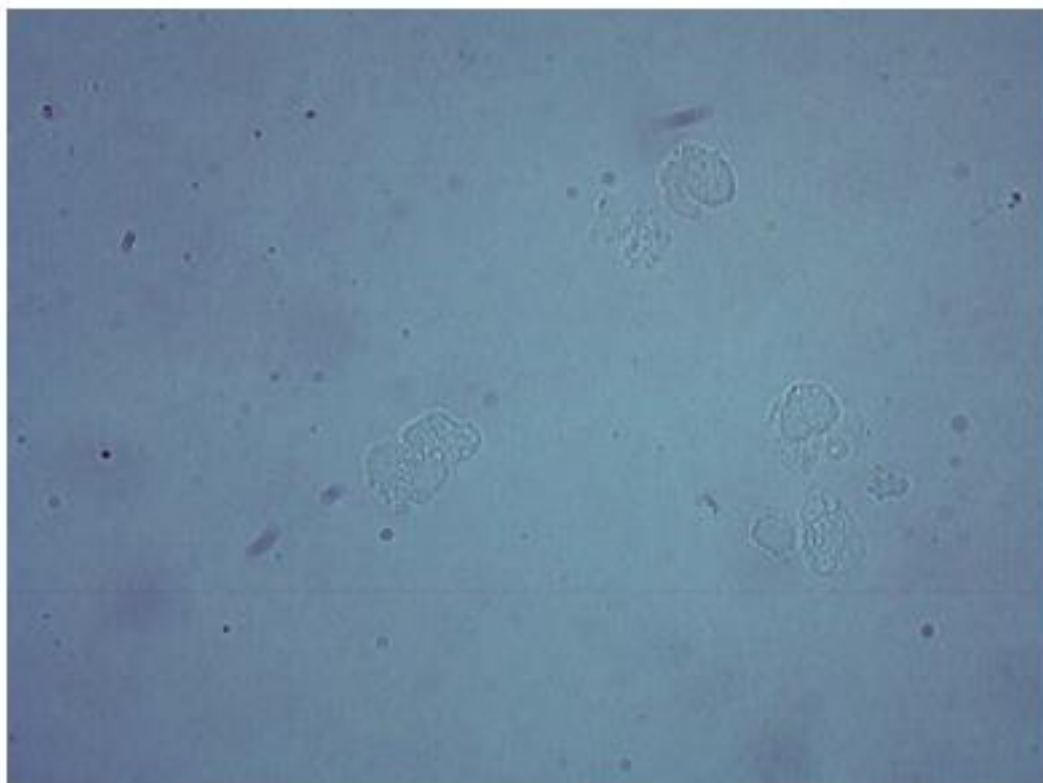
Parasitaria

Meningitis por amebas de vida libre

Las amebas de vida libre son protistas aerobios, eucariotas de varios géneros. La infección en los seres humanos con amebas de vida libre es un hecho poco frecuente que suele ser fatal, tanto en individuos sanos como en personas inmunocomprometidas. A diferencia de otros protozoos patógenos, en estos organismos no se conocen vectores predisponentes, y no hay estado portador humano. Existen cuatro síndromes clínicos causados por las amebas de vida libre, que infectan al hombre:

- 1) Meningoencefalitis Amebiana Primaria (MAP).
- 2) Encefalitis Granulomatosa Amebiana (EGA).
- 3) Difusión de la enfermedad granulomatosa amebiana.
- 4) Queratitis amebiana. (Vélez, Zapata, Ortiz, Trujillo & Restrepo, 2013).

Figura 17. *Naegleria fowleri* aislada en el LCR del paciente



Nota: Vélez *et al.* (2013).

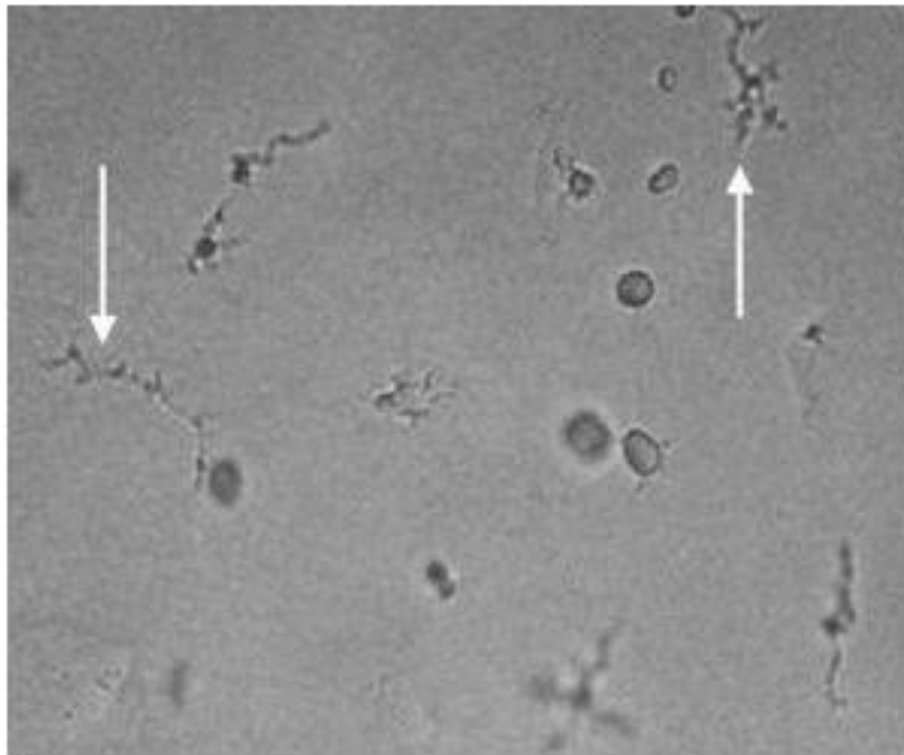
La MAP es causada por *Naegleria fowleri*, y ocurre más comúnmente en niños sanos y adultos jóvenes con exposición reciente en agua dulce. Constituye una enfermedad de forma aguda, con un periodo de incubación muy breve. La *Naegleria* obtiene acceso al SNC por la invasión directa, a través de la mucosa nasal y la lámina cribosa, pudiendo provocar una meningoencefalitis mortal en un plazo de 3-7 días. La EGA causada por *Acanthamoeba spp.*, *B. mandrillaris* y *Sappinia* es una infección subaguda o crónica, que se disemina de forma hematogena de lesiones pulmonares o de la piel al sistema nervioso central (SNC), resultando en un déficit neurológico focal progresivo durante días o meses a una meningoencefalitis difusa, y posteriormente la muerte en personas inmunocomprometidas. (Vélez *et al.*, 2013).

La enfermedad granulomatosa amebiana diseminada de la piel, los pulmones o los senos paranasales, pero sin infección del SNC, puede ser causada por *Acanthamoeba* y *Balamuthia*. Por último, la *Acanthamoeba spp.* también puede causar una queratitis subaguda o crónica, la cual se asocia más con el uso de lentes de contacto o traumatismos corneales. (Vélez *et al.*, 2013).

Balamuthia

Balamuthia mandrillaris fue aislada en 1986 y publicada en 1990. El aislamiento se consiguió tras la muerte de un mandril (*Papio sphinx*) del zoológico de San Diego, a causa de una extraña enfermedad cerebral. El primer aislamiento ambiental de *Balamuthia mandrillaris* fue del fondo de una maceta en la casa de un niño infectado. Pero el primer caso de infección humana por *Balamuthia mandrillaris* fue comunicado en 1991, en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Existen reportes en los cuales los pacientes con VIH/sida son infectados por *Acanthamoeba T4* o *B. mandrillaris*. En Sudamérica se han publicado algunos casos provenientes de Argentina, Venezuela, Brasil, y unos pocos casos en Perú. *Balamuthia mandrillaris* es la ameba que ocasiona la mayor cantidad de casos de EGA en el Perú. (Cabello, 2016).

Figura 18. *Balamuthia mandrillaris* en placas de agar no nutritivo

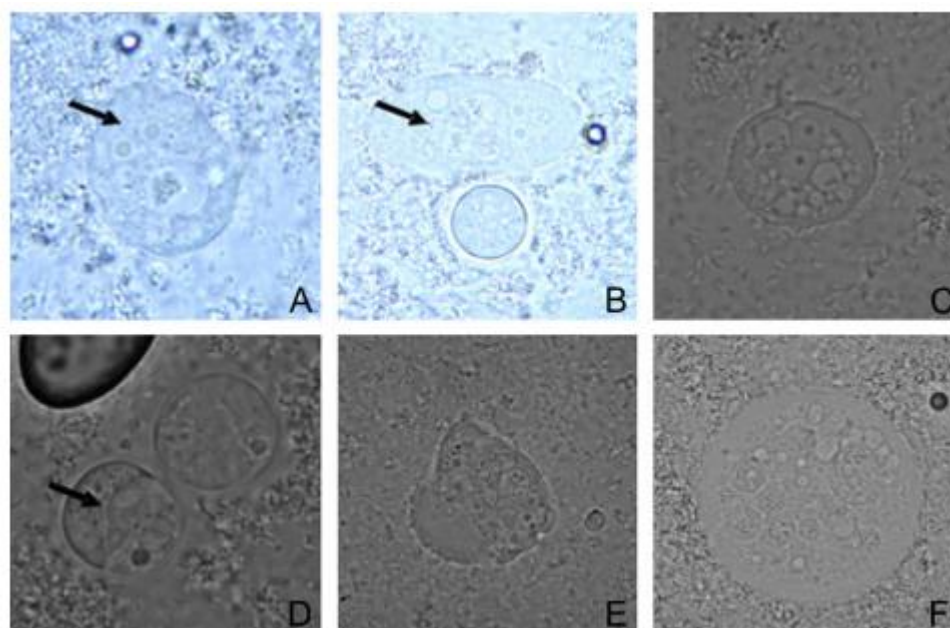


Nota: Cabello (2016).

Sappinia

Sappinia diploidea es el patógeno en humanos más recientemente reconocido. El único caso humano de infección fue reportado en el 2001, e involucró a un hombre previamente sano de 38 años de edad, que desarrolló una meningoencefalitis crónica. (Vélez *et al.*, 2013).

Figura 19. *Sappinia diploidea*



Nota: Walochnik, Wylezich & Michel (2010).

Naegleria

Naegleria fowleri se ha encontrado en todo el mundo en el suelo, en los ríos y en las muestras de agua de sitios de recreo como lagos, lagunas, piscinas, estanques y canales de riego. La presencia en aguas dulces está directamente relacionada con la temperatura del agua. Es importante destacar que *Naegleria fowleri* no se encuentra en el agua de mar. Los patógenos de *Naegleria fowleri* son termofílicos y proliferan a temperaturas de hasta 45 °C. A pesar de la exposición de múltiples personas a aguas contaminadas con *Naegleria*, pocas desarrollan MAP. Se produce una meningoencefalitis difusa, que afecta a la cortical y la materia gris; la ameba penetra en el epitelio respiratorio, así como en el plexo nervioso submucoso y en la placa cribiforme, hasta tener acceso al SNC. (Vélez, 2013).

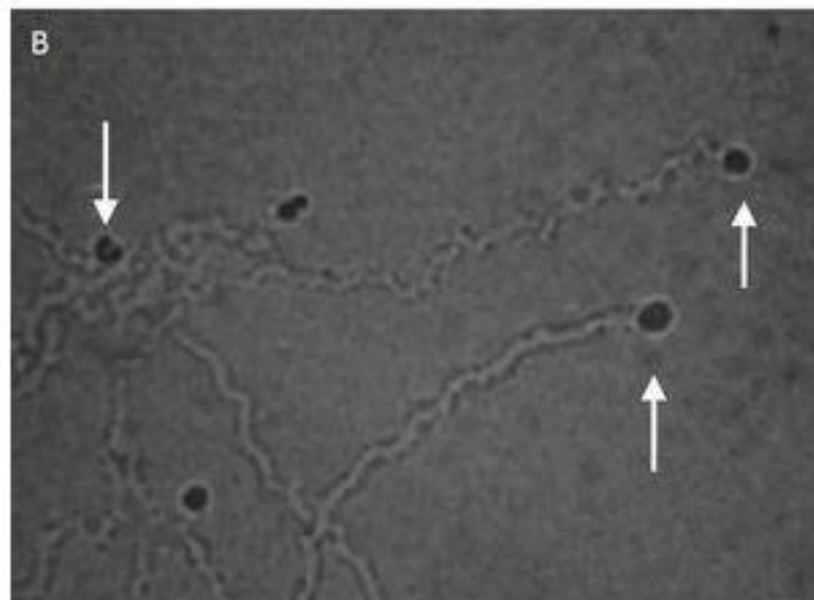
Acanthamoeba spp.

Se ha aislado en el suelo, el agua y el aire en distintas localidades, humidificadores, desagües, aguas dulces, agua mineral embotellada, torres de enfriamiento de energía eléctrica y nuclear, centrales eléctricas, ventilación, calefacción y aire acondicionado, bañeras de hidromasaje, piscinas de hidroterapia, unidades dentales, máquinas de diálisis, lentes de contacto, secreciones

pulmonares, frotis obtenidos de la mucosa nasofaríngea de pacientes con problemas respiratorios, seno maxilar, mandíbula, autoinjertos y muestras de heces. (Cabello, 2016).

La *Acanthamoeba spp.* tolera un rango amplio de osmolaridad, lo que le permite sobrevivir en agua destilada, en los medios de cultivo de tejidos, en el cuerpo de los mamíferos y en el agua de mar. A diferencia de la *Naegleria*, el crecimiento de la *Acanthamoeba* es inhibido por las temperaturas superiores de 35 °C a 39 °C. La QA se produce predominantemente en personas sanas con uso de lentes de contacto, traumatismo en la córnea o con el uso de algunas soluciones desinfectantes. (Cabello, 2016).

Figura 20. Crecimiento y desplazamiento de *Acanthamoeba* (flecha) en placa de agar no nutritivo



Nota: Cabello (2016).

Tabla 4. Diferencias entre amebas de vida libre

	<i>Naegleria</i>	<i>Acanthamoeba</i>
Epidemiología	Pacientes sanos, baños en piscinas, ríos y lagos	Pacientes con enfermedades crónicas e inmunocomprometido
Tiempo de incubación	4-6 días	Más de 10 días
Entrada	Epitelio olfatorio	Pulmón
Diseminación	Nerviosa	Hematógena
Inicio	Súbito	Insidioso
Curso	Fulminante	Crónico
LCR	Hemorrágico	Meningoencefalitis crónica
Patología	MAP	MAP

Nota: Vélez *et al.* (2013).

Tabla 5. Manifestaciones clínicas y microbiológicas de las amebas de vida libre

	Naegleria	Acanthamoeba (No queratitis)	Acanthamoeba (Queratitis)	Balamuthia	Sappinia
Enfermedad	Meningoencefalitis amebiana primaria	Encefalitis amebiana granulomatosa	Queratitis amebiana	Encefalitis amebiana granulomatosa lesiones cutáneas e infección en senos paranasales	Encefalitis amebiana (no granulomatosa)
Ciclo de vida	3 estadios: ameba, quiste flagelados.	2 estadios: ameba, quiste.		2 estadios: ameba, quiste.	2 estadios: ameba, quiste.

Epidemiología:	Exposición a aguas dulces	Suelo, agua, aire.	Trauma corneal, pobre higiene de lente de contacto	Suelo, agua y aire.	Suelo, agua, aire.
Grupos de riesgo:	Niños saludables, y adultos jóvenes usualmente hombres.	Inmunocomprometidos	80% uso de lentes de contacto.	Inmunocomprometidos, niños saludables y ancianos.	Inmunocompetentes.
Pródromo	Días.	Semanas, meses.	Días.	Semanas, meses.	Datos insuficientes.
Signos y síntomas al inicio	Cefalea, rigidez de nuca, convulsiones, coma.	Cefalea, rigidez de nuca, cambios de comportamiento, coma, úlceras en la piel.	Dolor intenso, fotofobia, lagrimeo, epitelio patía dendriforme (temprana)	Cefalea, rigidez de nuca, convulsiones, hidrocefalea, infección de senos paranasales; nódulos en la piel.	Cefalea, vómitos, fotofobia, infección en los senos paranasales.
Curso clínico	Enfermedad fulminante (muerte 1-2 semanas sin tratamiento)	Curso subagudo (fatal en semanas).	Penetración corneal por la ameba	Curso subagudo fatal por semanas.	Recuperación con el tratamiento.
Laboratorio	LCR con pleocitosis	Ameba rara vez visto en el LCR	Evaluación de la	Pleocitosis polimorfonuclear	Ameba binucleadas

	polimorfonuclear sin quistes en el tejido cerebral.	en fresco, los quistes se ven en tejido cerebral.	córnea para encontrar trofozoitos o quistes.	r, glucosa normal en LCR, quistes en el tejido cerebral.	visto en el tejido cerebral de los ensayos por reacción en cadena de polimerasa (PCR).
TAC / RMN	No específica	Lesión ocupante de espacio en forma de anillo	No aplicable	Lesión ocupante de espacio en forma de anillo.	Lesión ocupante de espacio en forma de anillo
Reacción humoral	Usualmente débil, pero se elevan títulos con la duración de la infección	Usualmente fuerte, pero la protección es de valor incierto	IgA en la superficie corneal puede ser protectora	Usualmente fuerte, pero la protección es de valor incierto	Datos insuficientes
Tratamiento	Anfotericina B, miconazol, rifampicina	Pentamidina, sulfadiazina, flucitosina, amikacina	Clorhexidina	Pentamidina, sulfadiazina, flucitosina, azitromicina	Pentamidina, flucitosina, azitromicina, itraconazol
Pronóstico	Adecuado si se diagnostica a tiempo, de lo contrario pobre	Pobre, generalmente el diagnóstico es post mortem	Excelente con tratamiento temprano	Pobre, generalmente el diagnóstico es post mortem	Desconocido. Un paciente ha sobrevivido.

Nota: Elaboración propia. Tomado de Vélez *et al.* (2013).

Meningitis por *Cryptococcus*

De las casi 100 especies que hoy comprende el género *Cryptococcus*, el complejo de especies *Cryptococcus neoformans* constituye el principal responsable de las infecciones, tanto en humanos como en animales. Esta levadura es ubicua en la naturaleza, con una amplia distribución mundial. Se piensa que en la mayoría de los casos alcanza los pulmones después de ser inhalada, ocasionando infección subclínica a este nivel. (Illnait, Martínez, Fernández, Marchena & Perurena, 2013).

En algunos de estos casos puede ocurrir diseminación a partir de esta localización, y de manera subsecuente enfermedad sistémica, con particular predilección por las meninges. La especie *Cryptococcus neoformans* presenta una amplia distribución mundial, y se reporta en todas las latitudes. Los resultados de este trabajo demuestran la presencia de este agente en la región oriental y occidental de Cuba, porque los casos estudiados procedían de diferentes provincias de estas regiones de la isla y no estaban relacionados entre sí. (Illnait *et al.*, 2013).

Esta forma clínica compromete seriamente la vida del paciente y se presenta, por lo general, en individuos con algún tipo de alteración del sistema inmunológico, sobre todo en pacientes con sida, entre los que se reconoce como una de las principales infecciones oportunistas. Los principales síntomas y signos referidos al ingreso resultaron: cefalea (frontal, retroorbital y temporal, la cual se comportó de forma intermitente para luego aumentar en intensidad y frecuencia), fotofobia, fiebre y vómitos en el 100% de los casos, así como alteraciones meníngeas (85,7%). (Illnait *et al.*, 2013).

La fiebre se presentó en todos los pacientes, en el período inicial, de forma insidiosa, y después en picos diarios, hasta llegar a ser persistente en los casos más graves. El 57,1% de los pacientes tuvo una evolución satisfactoria hacia la curación, en tanto dos de ellos desarrollaron episodios recurrentes de la enfermedad y secuelas neurológicas (hidrocefalia). Uno de los niños (14,2%) falleció a los pocos días de iniciado el tratamiento. (Illnait *et al.*, 2013).

Síntomas y signos de la meningocefalitis

Las manifestaciones clínicas de meningitis incluyen una amplia gama de signos y síntomas, de los cuales muchos son compatibles con otras entidades infecciosas y no infecciosas; no existe ningún signo clínico patognómico. Los signos y síntomas pueden variar, dependiendo de la edad del paciente, la duración de la enfermedad antes del examen clínico, y la respuesta del paciente a la infección. (Santos, Novales & Ramos, 2012).

La meningocefalitis generalmente es de inicio agudo; en la mayoría de los casos las manifestaciones tienen menos de 72 horas, y en raras ocasiones rebasan una semana. En niños existe un porcentaje cercano al 25% con un inicio brusco, y se consolida el cuadro en menos de 24 horas. Las formas fulminantes tienen mayor riesgo de mortalidad en corto tiempo. La mortalidad varía entre el 5 y el 15%, y depende de la edad del paciente y de la virulencia del agente etiológico. (González, Pérez & González, 2014).

El cuadro clínico de la meningitis puede agruparse en cuatro síndromes: 1) infeccioso, 2) de hipertensión endocraneana, 3) de irritación meníngea y 4) de daño neuronal. Los cuatro se pueden acompañar de afección a otros aparatos y sistemas. El cuadro infeccioso se manifiesta por fiebre, hipotermia, anorexia y ataque al estado general. El segundo cuadro de hipertensión endocraneana se caracteriza por vómitos, cefalea, irritabilidad, abombamiento de fontanela y alteraciones en el estado de alerta. (Santos *et al.*, 2012).

El cuadro de irritación meníngea tiene como signos rigidez de la nuca, y signos de Kernig Brudzinski, y el daño neuronal se caracteriza por alteraciones en el estado de conciencia, crisis convulsivas, y en algunos pacientes se presentan datos de focalización. La mayoría de pacientes (hasta el 90%) manifiestan fiebre en el transcurso de la enfermedad. La cefalea es común prácticamente desde el inicio de la enfermedad. El vómito es un signo inespecífico, aunque se presente en proyectil. (Santos *et al.*, 2012).

Las crisis compulsivas se presentan hasta en un 30% de los pacientes dentro de las primeras 48 horas de evolución. Las convulsiones que se presentan después del cuarto día de evolución se consideran factores pronósticos significativos para secuelas neurológicas, y es probable que sean permanentes. Aproximadamente un 7% de los pacientes, que sobreviven a un cuadro de meningocefalitis bacteriana, tendrán crisis compulsivas permanentes. (Santos *et al.*, 2012).

En un estudio realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Pediátrico de Cerro sobre meningoencefalitis bacteriana, las manifestaciones clínicas generales o inespecíficas (fiebre, vómitos, afectación del estado general, irritabilidad y anorexia), se encontraban presentes en los menores de un año, lo cual implica tener mayor atención clínica durante el examen de estos niños. Por otra parte, los signos de irritación meníngea se describen como tardíos y de mal pronóstico en recién nacidos y en lactantes. Otro elemento de gran interés, en los niños pequeños, por razones anatómicas obvias, es el abombamiento o tensión de fontanela. (González *et al.*, 2014).

La gravedad de los síntomas se evalúa con una escala publicada por el Medical Research Council. Consta de tres estadios que correlacionan con el pronóstico:

- Estadio I: persona consciente y orientada, sin déficit neurológico ni síntomas.
- Estadio II: persona consciente con trastornos afectivos, síndrome meníngeo, déficit neurológico menor (lesión de nervios craneales y hemiparesia).
- Estadio III: convulsiones, movimientos anómalos, coma con déficits neurológicos graves. (Chemouni, Augier, González, Clec'h & Cohen, 2013).

Tabla 6. Signos y síntomas de la meningoencefalitis de acuerdo con su frecuencia

Signo o síntoma	Frecuencia (%)
Cefalea	> 90
Fiebre	> 90
Rigidez de nuca	> 85
Alteración del estado de alerta	> 80
Signo de Kernig	> 50
Signo de Brudzinsky	> 50
Vómito	35
Convulsiones	30
Hallazgos neurológicos focales	10-20
Papiledema	<1

Nota: Santos *et al.* (2012).

Efectos adversos de la meningoencefalitis

Las secuelas severas a largo plazo varían entre un 12 y un 29%, con un compromiso leve de la función neurológica del 15% al 38%, y la variación depende del estadio de la enfermedad, como, por ejemplo:

Fase inmediata (< 3 días):

- Convulsiones y/o status epiléptico.
- Infartos y/o hemorragias cerebrales.
- Aumento de la presión intracraneana (aunque la herniación es extremadamente rara, dada la presencia de fontanelas abiertas).
- Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética.

Fase mediata (3-7 días):

- Colecciones subdurales y/o epidurales, tales como el empiema y los higromas.

Fase tardía (> 7 días):

- Síndromes convulsivos sintomáticos (relacionados con áreas de gliosis o encefalomalacia).
- Déficits neurológicos inespecíficos, tales como el retraso global en el desarrollo o la hidrocefalia, o específicos, tales como los déficits motores tipo hemiparesia y/o quadriparesia.
- Ventriculitis y/o cerebritis.
- Hipoacusia neurosensorial.

En general, las secuelas severas se presentan en un 9 a un 15% de los sobrevivientes y las moderadas, aunque significativas, en un 10%. (Pinzón *et al.*, 2010).

Debido a la severidad de estas infecciones y a su rápido desenlace fatal, alrededor del 25% de los sobrevivientes pueden presentar graves secuelas, como daño cerebral severo y permanente, retraso mental y pérdida de la audición. Usualmente secundaria a la inflamación del acueducto

colear y del nervio auditivo, puede llevar a sordera reversible o permanente en el 5-30% de los pacientes. (Pinzón et al., 2010).

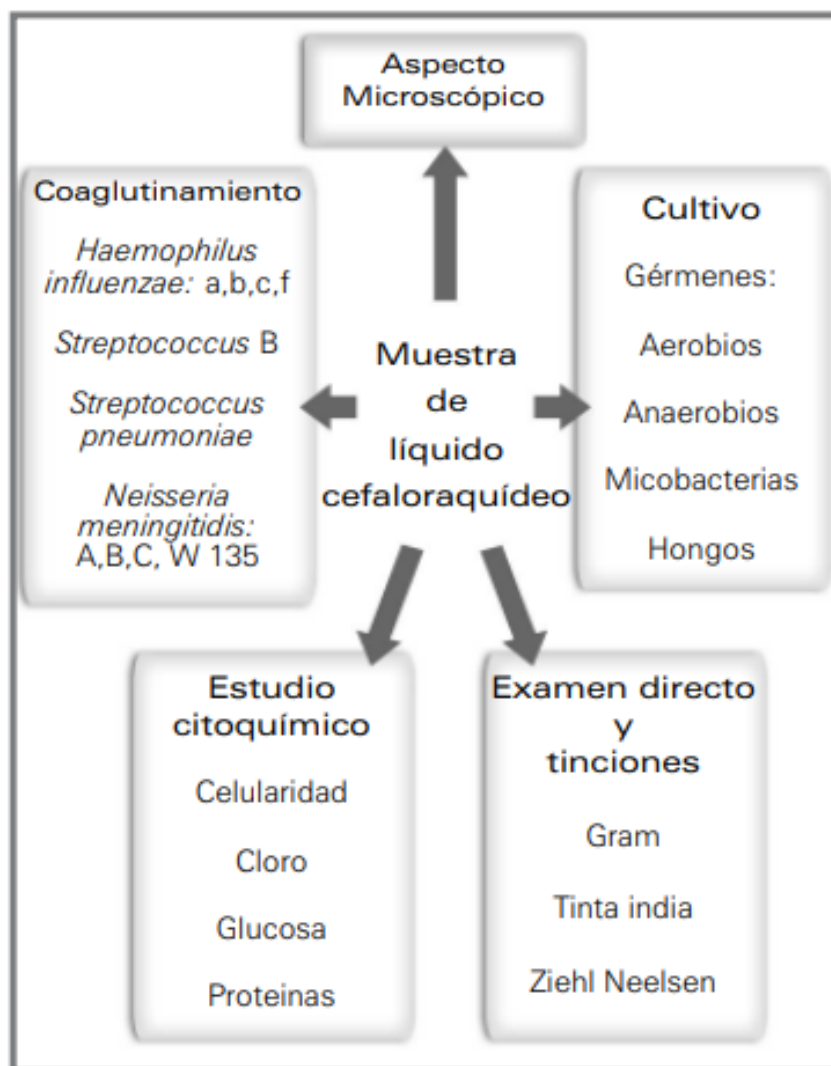
Diagnóstico de la meningoencefalitis

La punción lumbar es lo que se utiliza para diagnosticar la meningoencefalitis. Es una exploración primordial del diagnóstico positivo y etiológico. Debe efectuarse con rapidez, ya que la precocidad del tratamiento antiinfeccioso, si está indicado, condiciona notablemente el pronóstico. En algunos casos, el temor de que se produzca un enclavamiento cerebral tras la punción lumbar debe conducir a pensar en una tomografía computarizada (TC) cerebral previa. Respecto a la PL, hay que analizar el aspecto macroscópico del líquido cefalorraquídeo (LCR), que en este caso suele tratarse de un líquido claro. (Chemouni *et al.*, 2013).

Luego, el proceso se articula en torno a los datos del LCR y al conjunto de los datos clínicos. Si el LCR es hemorrágico, hay que descartar una hemorragia meníngea. Si el LCR es turbio, primero hay que pensar en la posibilidad de una meningitis purulenta, que puede haber sido decapitada por un tratamiento previo con antibióticos. Por el contrario, si el LCR es «claro», el clínico debe presumir de forma sistemática una meningoencefalitis herpética (MEH), una meningoencefalitis tuberculosa o una listeriosis neuromeníngea. (Chemouni *et al.*, 2013).

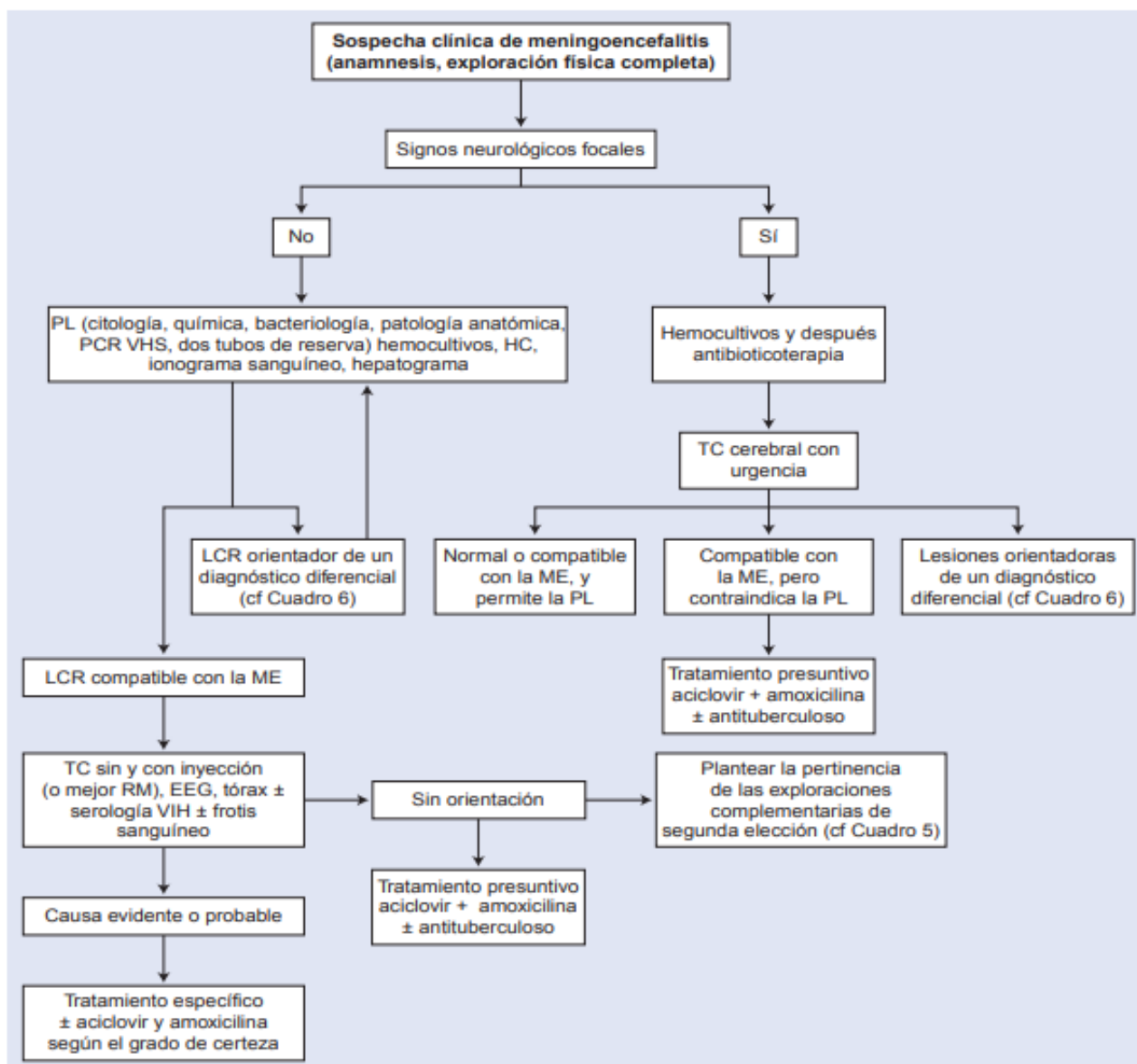
Hay que recordar que, en una MEH, la PCR del VHS puede ser falsamente negativa en los primeros días de las manifestaciones neurológicas, por lo que, en caso de negatividad precoz, se recomienda otra PCR, como máximo al cuarto día del comienzo de los síntomas. Con esta única condición, el diagnóstico de encefalitis herpética puede excluirse sin riesgo para el paciente. (Chemouni *et al.*, 2013).

Figura 21. Diferentes muestras de líquido cefalorraquídeo y su aspecto microscópico



Nota: Barriga, Arumir & González (2009).

Figura 22. Árbol de decisiones. Estrategias diagnóstica y terapéutica en el paciente inmunocompetente



Nota: Chemouni *et al.* (2013).

Tratamientos de la meningoencefalitis

El eje principal del manejo es la antibioticoterapia, la cual deberá complementar otras intervenciones de soporte regular, tales como la hidratación con líquidos endovenoso, control del desbalance hidroelectrolítico, nutrición, entre otras. Se ha demostrado que intervenciones como el

ingreso temprano a la Unidad de Cuidados Intensivos mejoran claramente la supervivencia, y tienden a disminuir la severidad de las secuelas. (Pinzón *et al.*, 2010).

Antibióticos

Los antibióticos han salvado millones de vidas, pero además han supuesto una revolución en la medicina. Han contribuido de forma muy significativa al progreso en campos como los trasplantes de órganos sólidos y de progenitores hematopoyéticos, entre otros procedimientos. Sin embargo, desde hace ya no pocos años, una amenaza creciente deteriora la eficacia de estos fármacos: la resistencia bacteriana a los antibióticos, que se define en este trabajo como la capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibiótico que inhiben/matan a otras de la misma especie. (Alós, 2015).

Los antibióticos son un elemento clave para combatir las enfermedades infecciosas, y desde su aparición han permitido disminuir la morbimortalidad asociada a estas patologías de forma muy significativa. Para esto, es importante realizar un diagnóstico específico entre enfermedades inflamatorias no infecciosas, enfermedades infecciosas de origen viral, fúngico, parasitario y bacteriano, para aportar un tratamiento adecuado, con el fin de mejorar al paciente y lograr un uso racional de antibióticos. (Alvo, Téllez, Sedano & Fica, 2016).

El hecho de diagnosticar una enfermedad infecciosa bacteriana no es necesariamente sinónimo de tratamiento antibiótico. De hecho, en algunos países se indica la observación activa de algunas enfermedades infecciosas agudas comunes, que son habitualmente autolimitadas y solo tratan casos de pacientes vulnerables, evoluciones atípicas o tórpidas, o en presencia de complicaciones; todo esto con el fin de disminuir la aparición de resistencia a agentes antimicrobianos. (Alvo *et al.*, 2016).

En la década de los años cuarenta, todos los neumococos eran sensibles a bajas dosis de penicilina; niveles de menos de 0.1mcg/ml eran bactericidas. Sin embargo, en los sesenta aparecieron cepas de neumococo con niveles de resistencia intermedia, y a mediados de los setenta, en Sudáfrica, se reportaron cepas con resistencia mucho más elevada. (Fernández *et al.*, 2011).

Los criterios de clasificación de los antimicrobianos son diversos, lo que permite agruparlos según su estructura química, espectro de actividad, efecto antimicrobiano y mecanismo de acción.

Por su estructura química, los antibióticos se agrupan en familias con propiedades generales similares, como betalactámicos, tetraciclinas, quinolonas, aminoglucósidos, glucopéptidos, macrólidos y otros. Por su espectro de actividad, los antimicrobianos se dividen en función del tipo de microorganismo sobre el que tienen actividad, en antibacterianos, antivíricos, antifúngicos y antiparasitarios. En relación con el número de especies bacterianas sobre las que puede actuar un antimicrobiano, su espectro puede ser amplio, intermedio o reducido:

- Antimicrobianos de amplio espectro: pueden actuar sobre bacterias, hongos o protozoos. Interfieren con el crecimiento de más de uno de ellos o de numerosas especies bacterianas.
- Antimicrobianos de espectro intermedio: actúan frente a un número más limitado de especies. Este grupo incluye la mayoría de los antimicrobianos.
- Antimicrobianos de espectro reducido: solo son eficaces frente a un número limitado de especies, como, por ejemplo, los glucopéptidos. (Velázquez, Lorenzo, Moreno, Leza, Lizasoain, Moro & Portolés, 2017).

Por su efecto antimicrobiano, según el efecto sobre los microorganismos, los antimicrobianos se han clasificado históricamente como bactericidas (capaces de destruir el microorganismo) o bacteriostáticos (capaces solo de inhibir transitoriamente el desarrollo microbiano). Los límites de ambos conceptos se consideran en la actualidad un tanto difusos. Cada grupo de antibióticos actúa preferentemente como bactericida o como bacteriostático, aunque un mismo antibiótico puede comportarse como bactericida o bacteriostático, dependiendo de la concentración que alcance en el foco de infección, o de su afinidad por la diana de un determinado microorganismo. En general, los antimicrobianos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared, alterando la membrana citoplasmática o interfiriendo en la síntesis de ADN, son bactericidas, y los que inhiben la síntesis proteica son bacteriostáticos. (Velázquez *et al.*, 2017).

Por su mecanismo de acción, los antibióticos con estructuras químicas muy diversas pueden tener el mismo mecanismo de acción:

- Inhibición de la síntesis de la pared celular: antibióticos que se incluyen en este grupo son en general bactericidas: betalactámicos, fosfomicina y cicloserina, bacitracina, glucopéptidos y algunos antituberculosos (isoniazida, ¿etambutol? y pirazinamida).

- Alteración de la función de membrana celular: los agentes que actúan sobre la membrana citoplasmática bacteriana son las polimixinas, los antifúngicos poliénicos (anfotericina B, nistatina e imidazoles), los lipopéptidos (daptomicina) y los ionóforos como la gramicidina.
- Inhibición de la síntesis proteica: forman parte de este grupo los siguientes: aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas, tigeciclina, macrólidos, ketólidos, lincosamidas, ioxazolidinonas, estreptograminas y otros (ácido fusídico, nitrofurantoína y mupirocina). Por lo general, estos antimicrobianos tienen un efecto bacteriostático, con la excepción de los aminoglucósidos, que son bactericidas, quizá debido a algún otro mecanismo de acción.
- Inhibición de la síntesis o la función de los ácidos nucleicos: los agentes antimicrobianos que actúan sobre los ácidos nucleicos pueden hacerlo de tres formas: por interferencia en la replicación del ADN, impidiendo la transcripción y por inhibición de la síntesis de metabolitos esenciales. Las quinolonas actúan inhibiendo la replicación del ADN. La rifampicina se fija en la subunidad B de la ARN-polimerasa, impidiendo la formación de esta enzima y del complejo que inicia la transcripción, y la actinomicina D bloquea también esta enzima.
- Inhibición de la síntesis de metabolitos esenciales: las sulfamidas y las diaminopirimidinas (trimetoprima, pirimetamina y metotrexato) bloquean la síntesis de metabolitos esenciales. Compiten con estos metabolitos en la unión a las enzimas que actúan sobre ellos. (Velázquez *et al.*, 2017).

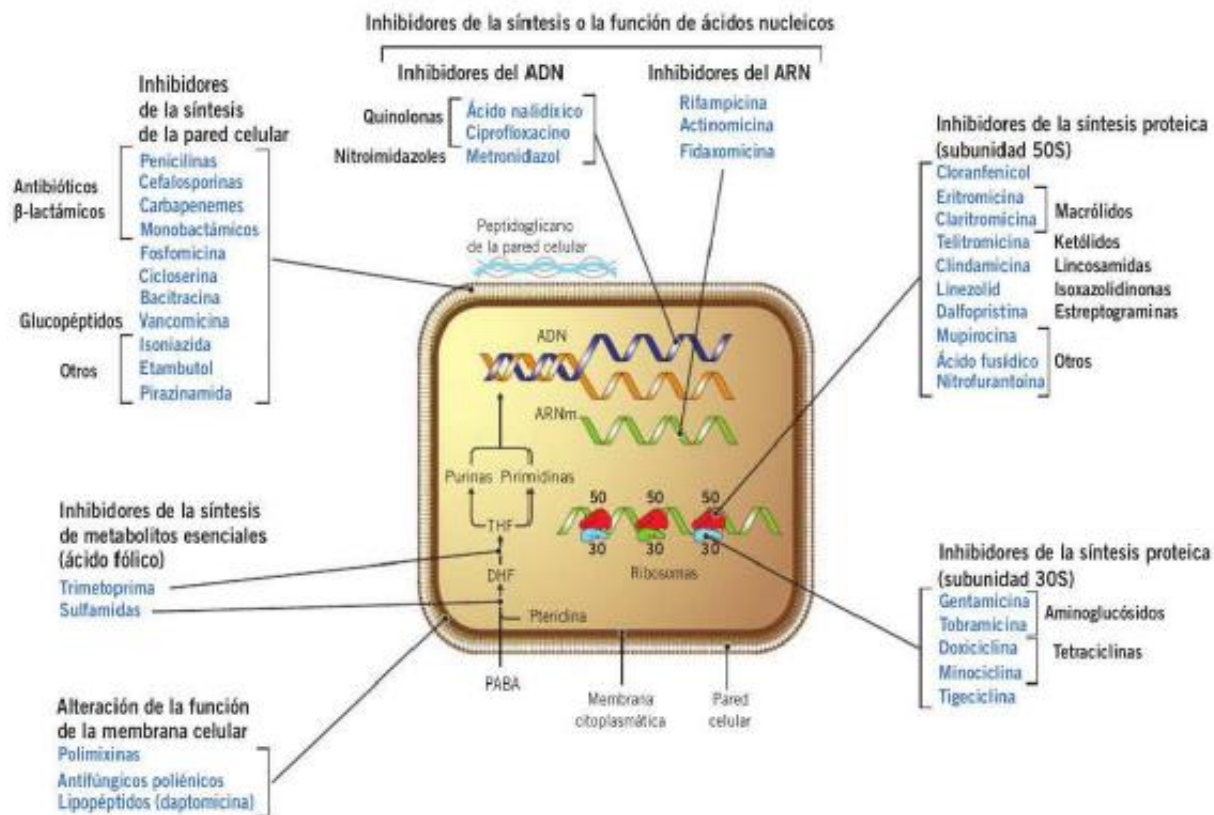
Tabla 7. Clasificación de los antibióticos según su mecanismo de acción

Inhibidores de la síntesis de la pared celular
<ul style="list-style-type: none"> • β-lactámicos <ul style="list-style-type: none"> -Penicilinas -Cefalosporinas -Carbapenemes -Monobactámicos -Inhibidores de β-lactamasas

<ul style="list-style-type: none"> • Fosfomicina y cicloserina • Bacitracina • Glucopéptidos • Isoniazida, etambutol, pirazinamida.
Alteración de la función de la membrana celular
<ul style="list-style-type: none"> • Polimixinas • Antifúngicos poliénicos • Lipopéptidos (daptomicina)
Inhibidores de la síntesis proteica
<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglicósidos (inhibidor 30S) • Tetraciclinas (inhibidor 30S) • Tigeciclina • Cloranfenicol (inhibidor 50S) • Macrólidos y ketólidos (inhibidor 50S) • Lincosamidas (inhibidor 50S) • Isoxazolidinonas • Estreptograminas (inhibidor 50S) • Ácido fusídico • Nitrofurantoína • Otros (mupirucina)
Inhibidores de la síntesis o función de ácidos nucleicos
<ul style="list-style-type: none"> • Quinolonas • Nitroimidazoles • Rifampicina • Actinomicina D • Fidaxomicina
Inhibidores de la síntesis de metabolitos esenciales
<ul style="list-style-type: none"> • Sulfamidas • Trimetoprima

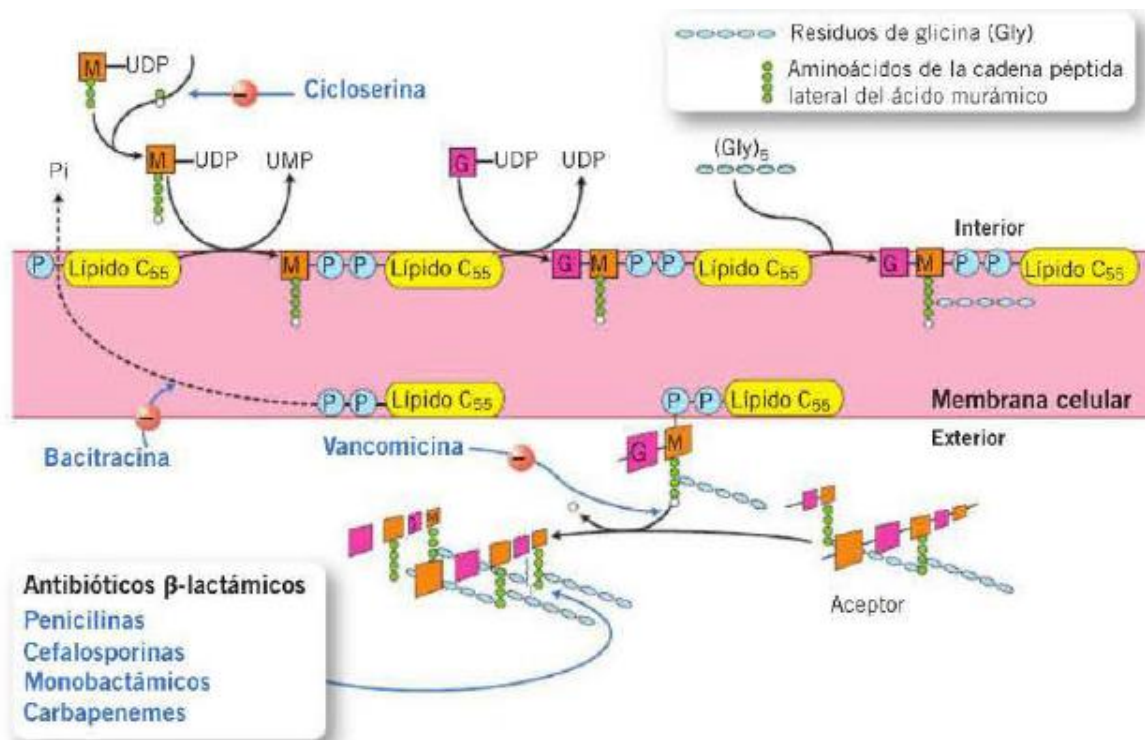
Nota: Elaboración propia, tomado de Velázquez *et al.* (2017).

Figura 23. Clasificación de los antibióticos según su mecanismo de acción. DHF, dihidrofolato; PABA: ácido paraaminobenzoico; THF: tetrahidrofolato



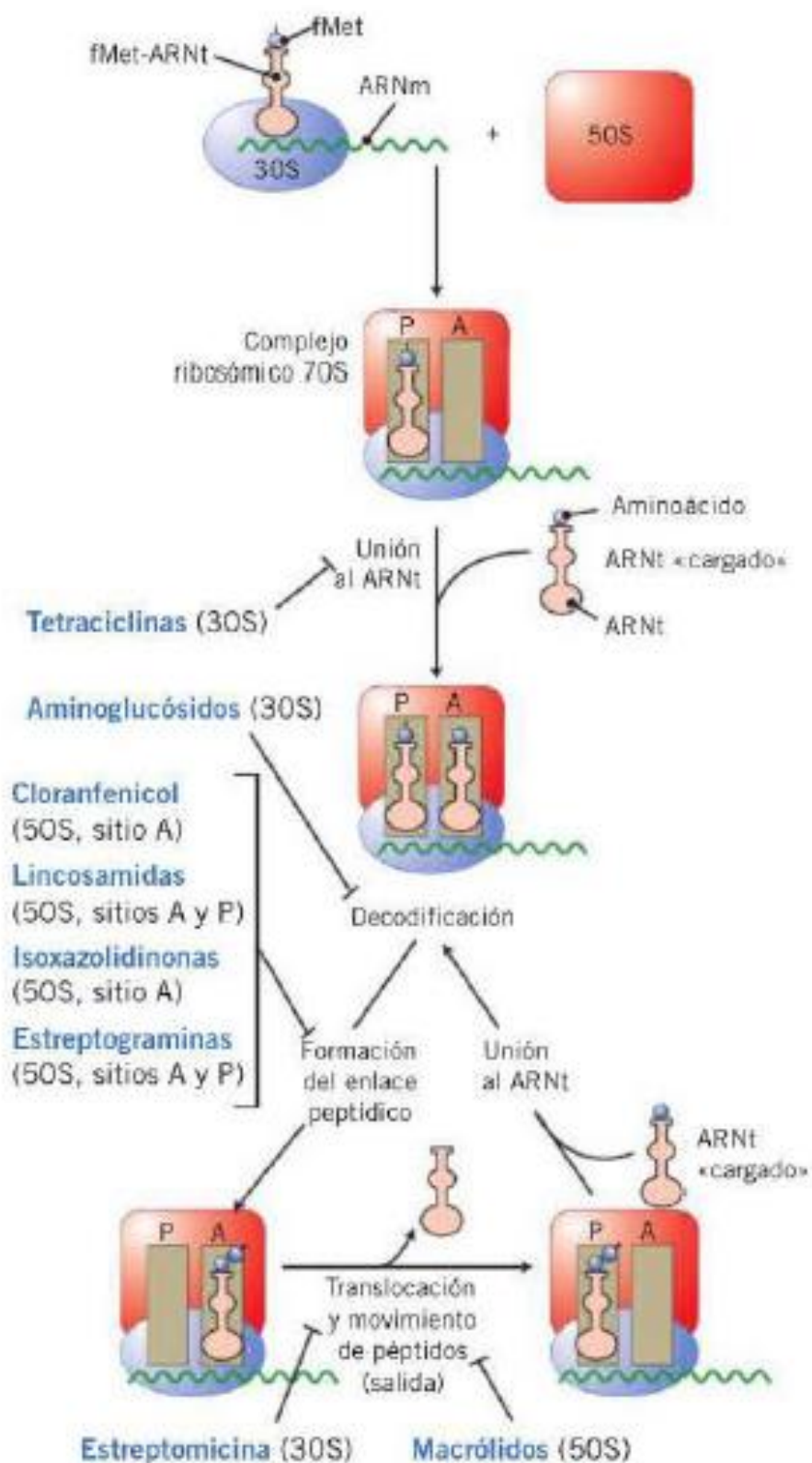
Nota: Velázquez *et al.* (2017).

Figura 24. Antibióticos inhibidores de la síntesis de la pared celular. UDP: uridinafosfato UMP: uridinmonofosfato.



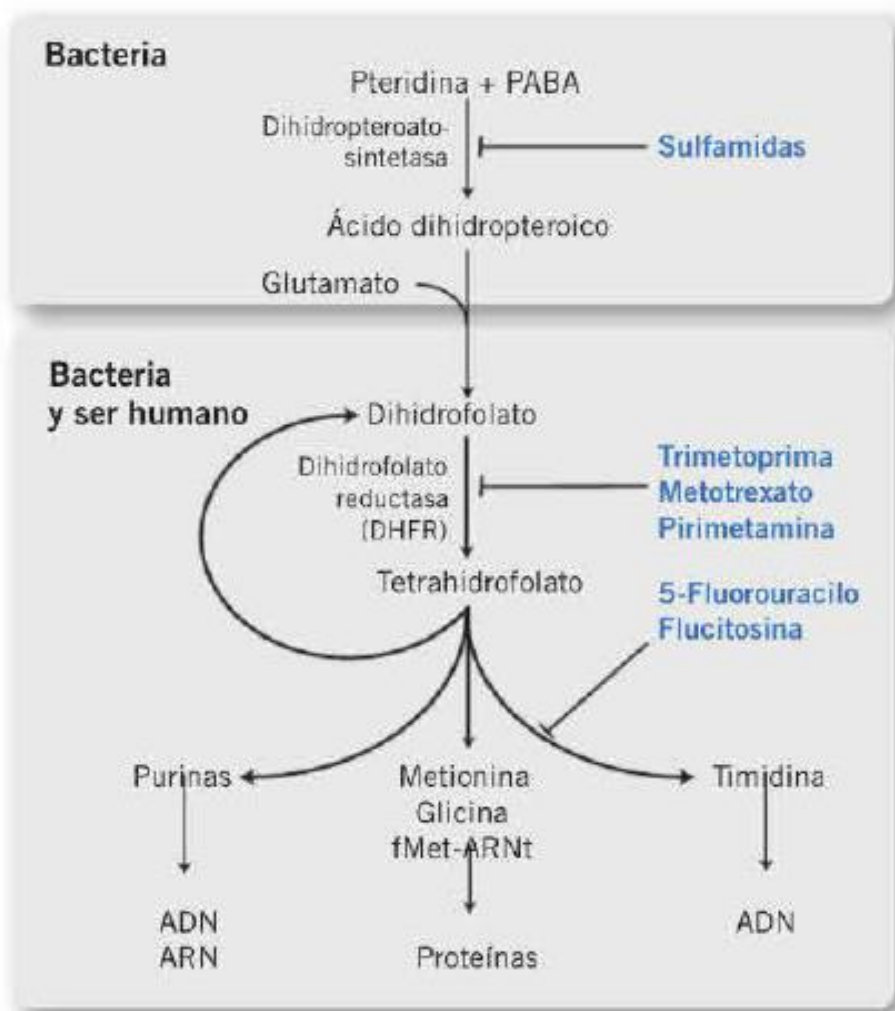
Nota: Velázquez *et al.* (2017).

Figura 25. Antibióticos inhibidores de la síntesis proteica



Nota: Velázquez *et al.* (2017).

Figura 26. Antibióticos inhibidores de la síntesis de metabolitos esenciales (ácido fólico)



Nota: Velázquez *et al.* (2017).

B-lactámicos (penicilina), Cefalosporinas y Carbapenemas

El mecanismo de acción de estos es la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana. La pared celular protege la integridad anatomofisiológica de la bacteria y soporta su gran presión osmótica interna (mayor en las bacterias grampositivas). La ausencia de esta estructura condicionaría la destrucción del microorganismo, inducida por el elevado gradiente de osmolaridad

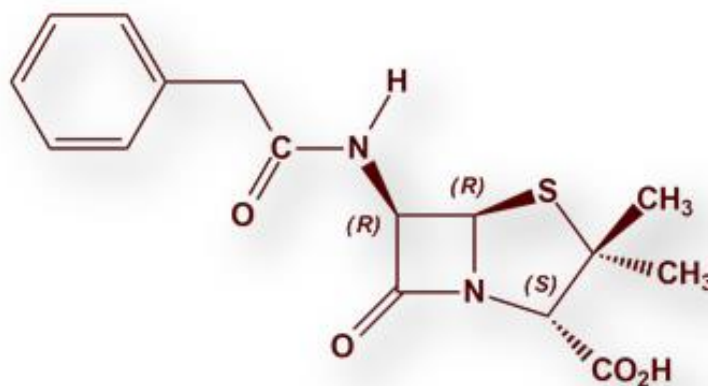
que suele existir entre el medio y el citoplasma bacteriano. Los antibióticos que inhiben la síntesis de la pared necesitan, para ejercer su acción, que la bacteria se halle en crecimiento activo, y para su acción bactericida requieren que el medio en que se encuentre la bacteria sea isotónico o hipotónico, lo que favorece el estallido celular cuando la pared celular se pierde o se desestructura. Suelen ser más activos sobre las bacterias grampositivas, por su mayor riqueza en peptidoglucano. (Calvo & Martínez, 2009).

En general, son poco tóxicos, por actuar selectivamente en una estructura que no está presente en las células humanas. La síntesis de la pared celular se desarrolla en tres etapas, sobre cada una de las cuales pueden actuar diferentes compuestos: la etapa citoplásmica, donde se sintetizan los precursores del peptidoglucano; el transporte a través de la membrana citoplásmica, y la organización final de la estructura del peptidoglucano, que se desarrolla en la parte más externa de la pared. (Calvo *et al.*, 2009).

B-lactámicos

Representan el grupo más numeroso y de mayor uso en clínica. Su nombre deriva de la presencia de un anillo lactámico en su estructura, con un oxígeno en posición b con respecto a un nitrógeno. En función de los radicales que se unen a este anillo se distinguen varios subgrupos, de los que los más importantes son: penicilinas, cefalosporinas, monobactamas y carbapenemas. Los b-lactámicos son compuestos bactericidas que inhiben las fases finales de la síntesis del peptidoglucano, en la que intervienen activamente las ya citadas encimas PBP. Las PBP tienen actividad transpeptidasa, transglucosilasa y carboxipeptidasa, por lo que pueden entrelazar los componentes del peptidoglucano. Los b-lactámicos bloquean estas enzimas, porque el anillo b-lactámico tiene una estructura espacial similar a la del residuo acil-D-alanin-D-alanina de las cadenas del peptidoglucano, que es el sustrato natural de las PBP. (Philip & Shreelata, s.f.).

Figura 27. Estructura de la penicilina G



Penicilina G (Bencilpenicilina)
 Ácido (2S,5R,6R)-3,3-dimetil-7-oxo-6-(2-fenilacetamido)-4-tia-1-azaciclo[3.2.0]heptanocarboxílico

Nota: López (2016).

Aminoglucósidos, anfenicoles y macrólidos

La síntesis proteica es uno de los procesos más frecuentemente afectados por la acción de los antimicrobianos, y su inhibición selectiva es posible gracias a las diferencias estructurales entre los ribosomas bacterianos y eucariotas. Los ribosomas bacterianos están formados por dos subunidades (30S y 50S), que contienen ARN ribosómico (ARNr 16S en la subunidad 30S, y ARNr 5S y ARNr 23S en la subunidad 50S) y diversas proteínas llamadas S (small o pequeña, en la subunidad 30S) o L (large o grande, en la subunidad 50S). (Philip *et al.*, s.f.).

En esta estructura, diferentes componentes pueden ser lugares de unión para los antimicrobianos (por ejemplo: determinados nucleótidos para las oxazolidinonas, algunas proteínas S para las tetraciclinas o proteínas L para el cloranfenicol). La mayoría de los antibióticos de este grupo tienen actividad bacteriostática, aunque los aminoglucósidos se comportan como bactericidas. La acción bactericida o bacteriostática también va a depender de las concentraciones del antimicrobiano, y del microorganismo afectado. (Philip *et al.*, s.f.).

Aminoglucósidos

Son compuestos naturales obtenidos de actinomicetos del suelo o productos semisintéticos derivados de ellos. Poseen un anillo aminociclitol al que se unen diferentes azúcares. Aunque la diana primaria de actuación de los aminoglucósidos está en los ribosomas y sus procesos de síntesis proteica, su actividad sobre las bacterias no se entiende sin conocer los fenómenos que se producen en la membrana. Los aminoglucósidos son moléculas muy cargadas positivamente, lo que les permite concentrarse en torno a las bacterias por atracción de las cargas negativas de la superficie bacteriana, aportadas por los grupos fosfatos de los fosfolípidos de la membrana externa de las bacterias gram negativas, y de los ácidos teicoicos unidos al peptidoglucano de las gram positivas. En consecuencia, desplazan los iones de magnesio y calcio que se enlazan a las moléculas de lipopolisacáridos adyacentes; este proceso desestructura la membrana externa, y permite al paso de los aminoglucósidos. (Philip *et al.*, s.f.).

Anfenicoles

El cloranfenicol y su derivado, el tiamfenicol, son antibióticos bacteriostáticos que bloquean la síntesis proteica bacteriana, uniéndose reversiblemente a la proteína L16, localizada en la subunidad 50S. Esta proteína es la que media la fijación del ARNt a la enzima peptidiltransferasa y, por tanto, su bloqueo por el cloranfenicol evita la formación de los enlaces peptídicos. Tiene un amplio espectro de actividad contra microorganismos gram positivos, gram negativos y anaerobios. Su espectro incluye a *Neisserias*, *Haemophilus spp.*, clamidias, rickettsias, micoplasmas y espiroquetas. (Velázquez *et al.*, 2017).

Macrólidos y cetólidos

Forman un grupo de antimicrobianos, que se caracteriza por la presencia de un anillo lactónico macrocíclico al que se unen uno o varios azúcares. La eritromicina fue el primer macrólido utilizado en clínica, a partir del cual se introdujeron modificaciones en su estructura química, que dieron lugar a derivados semisintéticos con mejores propiedades farmacocinéticas, aunque, salvo excepciones, no presentaban mejorías en su actividad antimicrobiana. Al depender del número de elementos contenidos en el anillo, se clasifican en: macrólidos de 14 átomos de carbono como eritromicina, claritromicina, roxitromicina y otros; macrólidos de 15 átomos de carbono como la azitromicina, en la que se incorpora un átomo de nitrógenos entre los carbonos 9 y 10, que da lugar a una estructura nueva conocida como azálido; macrólidos de 16 átomos de

carbono como espiramicina, josamicina, midecamicina, entre otros. Los cetólidos, como la telitromicina, son un grupo nuevo de antibióticos derivados de la eritromicina en los que el azúcar, unido al carbono 3, se sustituyen con un grupo cetónico. (Philip *et al.*, s.f.).

Del 20 al 50% de los *Haemophilus influenzae* son resistentes a ampicilina, debido a la producción de una enzima betalactamasa mediada por plásmidos. Las cefalosporinas de tercera generación son usadas en sepsis graves producidas por este germen, y hasta ahora no se ha reportado resistencia a ellas. (Nodarse *et al.*, 2000).

La dosis de cada medicamento antibiótico depende del peso del neonato y de la edad gestacional corregida; se debe tener en cuenta que en pacientes con falla renal se debe ajustar la dosis, según su función renal.

Está indicado realizar antibiogramas en las circunstancias siguientes:

1) Cuando el microorganismo que se obtiene es de una variedad que suele ser resistente a los antibióticos (por ejemplo: bacterias intestinales gramnegativas).

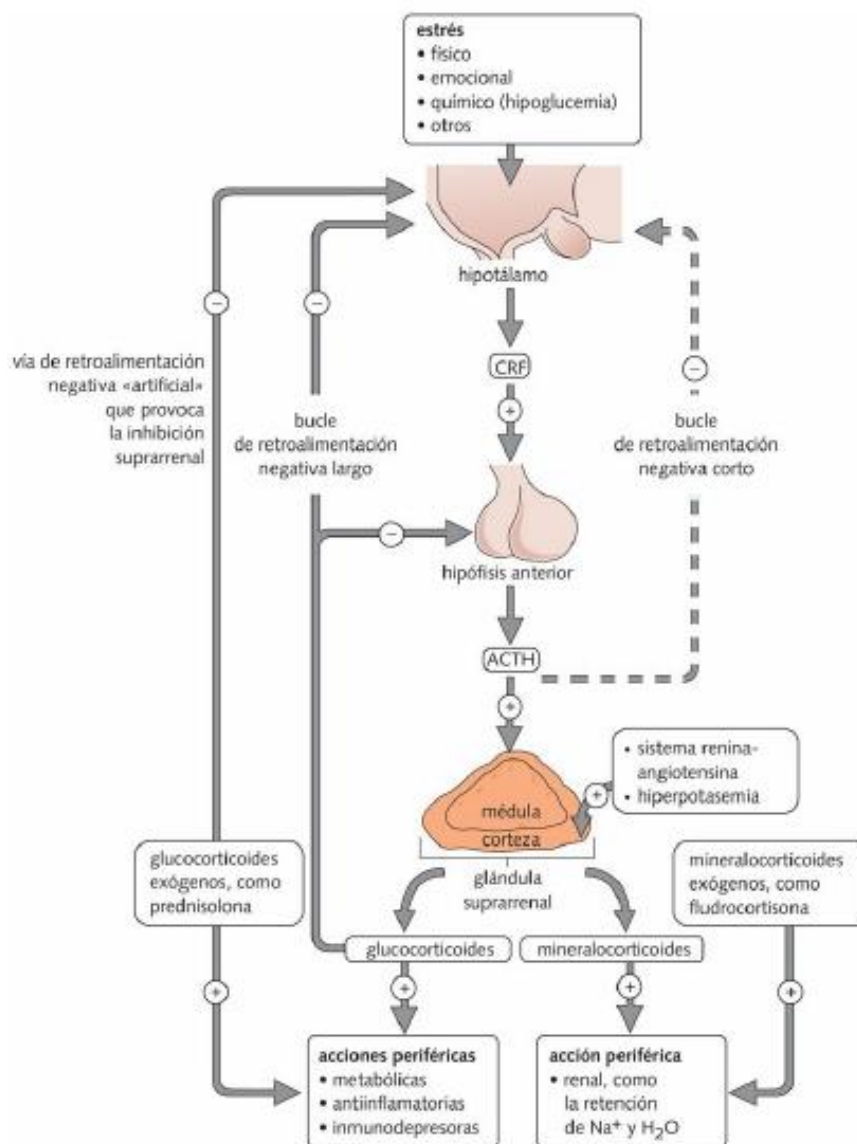
2) Cuando una infección probablemente es letal, a menos que reciba tratamiento específico (por ejemplo: meningitis, septicemia).

3) En ciertas infecciones, donde la erradicación del microorganismo obliga a utilizar fármacos que son rápidamente bactericidas, no solo bacteriostáticos (por ejemplo: endocarditis infecciosa). (Jawetz *et al.*, 2016).

Corticoides

La corteza suprarrenal secreta varias hormonas esteroideas hacia el torrente sanguíneo, que se dividen, por sus acciones, en dos clases principales: mineralocorticoides y glucocorticoides. Los corticoides suprarrenales no se encuentran almacenados, formados ni listos, sino que se sintetizan cuando son necesarios a partir del colesterol. La liberación de cortisol está controlada por la retroalimentación negativa sobre el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, con un patrón diurno de actividad, con un pico matutino de liberación de cortisol. La liberación de aldosterona también está controlada en parte por la ACTH, pero otros factores, especialmente el sistema renina-angiotensina (SRA) y la concentración plasmática de potasio, son más importantes.

Figura 28. Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal: control de la síntesis y secreción de los corticoides suprarrenales. ACTH, hormona adrenocorticotropa (corticotropina); CRF, factor liberador de corticotropina



Nota: Velázquez *et al.* (2017).

Los corticoides endógenos y sintéticos actúan de forma parecida. La hormona o el fármaco circulan hacia los tejidos periféricos, entrando en las células (los esteroides son liposolubles) y uniéndose a los receptores de corticoides del citosol. Después de la unión de la hormona, estos receptores se translocan hacia el núcleo, donde interactúan con el ácido desoxirribonucleico y ponen en marcha la transcripción de los genes reactivos a los corticoides (GRC). Las acciones de

los corticoides se dividen en efectos sobre el metabolismo inorgánico (efectos mineralocorticoideos), y efectos sobre el metabolismo orgánico (efectos glucocorticoideos).

Figura 29. Principales efectos de los corticoides

Glucocorticoideos	
Inmunitarios	<ul style="list-style-type: none"> • Descenso de la producción de linfocitos T y B y macrófagos, y regresión del tejido linfoide • Descenso de la función de linfocitos T y B y menor respuesta a citocinas • Inhibición del sistema del complemento
Antiinflamatorios	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos inhibidores generalizados muy intensos en la respuesta inflamatoria • Menor producción de mediadores de la inflamación aguda, en especial, eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos, etc.) debido a la producción de lipocortina, una enzima que inhibe la fosfolipasa A₂, bloqueando, por tanto, la formación de ácido araquidónico y sus metabolitos (v. cap. 11) • Menor número y menor actividad de células inmunocompetentes circulantes, neutrófilos y macrófagos • Menor actividad de macrófagos y fibroblastos implicados en los estadios crónicos de la inflamación, lo que reduce la inflamación y también la cicatrización
Metabolismo de los hidratos de carbono	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la gluconeogénesis, descenso de la captación y utilización de la glucosa en las células, y aumento del depósito de glucógeno en el hígado (acciones hiperglucemiantes)
Metabolismo de las grasas	<ul style="list-style-type: none"> • Redistribución de lípidos desde los depósitos sensibles a esteroides (extremidades) hacia los depósitos resistentes a esteroides (cara, cuello y tronco)
Metabolismo de las proteínas	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del catabolismo y descenso del anabolismo, que provocan la degradación de proteínas
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la sensibilidad del sistema vascular a las catecolaminas, descenso de la permeabilidad capilar, lo que aumenta la presión arterial
Sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> • Las concentraciones altas provocan cambios en el estado de ánimo (euforia/depresión) o estados psicóticos, quizá debido a cambios electrolíticos
Hipotálamo e hipófisis anterior	<ul style="list-style-type: none"> • Retroalimentación negativa sobre CRF y ACTH, con lo que se reduce la secreción endógena de glucocorticoideos, que puede mantenerse después del tratamiento prolongado con glucocorticoideos («supresión suprarrenal»)
Mineralocorticoideos	
Riñón	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la permeabilidad al sodio de la membrana apical de las células en el túbulo renal distal • Estimulación de la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa, con lo que aumentan la reabsorción de Na⁺ y la pérdida de K⁺ en la orina • El agua se reabsorbe pasivamente debido a la retención de sodio. Por ello, aumentan tanto el líquido extracelular como la volemia (aumento de la presión arterial)

Nota: Velázquez *et al.* (2017).

Los corticoides tienen efectos muy variados y potentes sobre la fisiología humana. Hay dos aplicaciones principales, que permiten aprovechar al máximo el uso terapéutico de los corticoides:

la terapia de reposición hormonal en el déficit de corticoides y el tratamiento antiinflamatorio e inmunodepresor. Los corticoides exógenos imitan a los corticoides endógenos.

Tabla 8. Ejemplos de los corticoides utilizados en terapéutica

Glucocorticoides		Mineralocorticoides
«Hormonas naturales»	Sintéticos	Sintéticos
Hidro cortisona (cortisol)	Prednisolona Betametasona Dexametasona Beclometasona Triamcinolona	Fludrocortisona Desoxicortisona

Nota: Philip *et al.* (s.f.).

Todas las acciones de los corticoides naturales son necesarias; por tanto, deben administrarse glucocorticoides con actividad mineralocorticoide (cortisol), o bien usarse al mismo tiempo, por separado, medicamentos con actividad glucocorticoide y mineralocorticoide. Los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los glucocorticoides se utilizan para tratar una amplia variedad de afecciones (como se puede ver en la tabla 9). En esos casos, se utilizan glucocorticoides sintéticos con escasa actividad mineralocorticoide.

Tabla 9. Ejemplos de afecciones en las que se utilizan corticoides por sus efectos antiinflamatorios e inmunodepresores.

Usos sistémicos	Usos tópicos	
Afecciones inflamatorias agudas; por ejemplo, anafilaxia, estado asmático, alveolitis fibrosante y edema angioneurótico	Asma	Aerosol
Trastornos inflamatorios crónicos; por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico y glomerulonefritis	Rinitis alérgica	Aerosol nasal
Enfermedades neoplásicas, mielomas, linfomas, leucemias linfáticas	Eczema	Pomada o crema
Diversos trasplantes de órganos	Enfermedad inflamatoria intestinal	Enema de espuma

Nota: Philip *et al.* (s.f.).

Los corticoides son utilizados en diversas patologías por diferentes especialidades. Algunos ejemplos son las enfermedades reumáticas, hematológicas, oncológicas, gastrointestinales, infecciosas (neumonía grave, meningitis, etc.), renales, alergias, y entre otras enfermedades. La prednisona es el corticoide más ampliamente utilizado, que posee un metabolito hepático llamado prednisolona. La dexametasona es el corticoide de mayor duración de acción, y es siete veces más potente que la prednisona. La hidrocortisona es útil para suplemento parenteral, ya que posee mayor efecto mineralcorticoide. La fluorhidrocortisona es un potente mineralcorticoide sin efecto glucocorticoide. (Botargues *et al.*, 2011).

Tabla 10. Comparación de los distintos corticoides sintéticos

Compuesto		Potencia equivalente (mg)	Potencia relativa con respecto a la droga patrón*	Actividad mineralo corticorticoide	Vida media biológica en horas
Acción corta	Hidrocortisona	20	1	++	8 a 12
	Prednisona	5	4	+	12 a 36
	Prednisolona	5	5	+	12 a 36
	Metilprednisolona	4	5	0	12 a 36
	Triamcinolona	4	5	0	12 a 36
Acción prolongada	Dexametasona	0,75	27	0	36 a 54
	Betametasona	0,6	33	0	36 a 54

*Droga patrón: hidrocortisona.

Nota: Botargues *et al.* (2011).

El corticoide más utilizado en los casos de la meningococcal meningitis es la dexametasona, que:

- Tiene una actividad glucocorticoide muy alta, con actividad mineralocorticoide insignificante.
- Es un fármaco muy potente, que se utiliza por vía oral e inyectable para inhibir los procesos inflamatorios y alérgicos, y para reducir el edema cerebral; no produce retención de sal ni de agua.

En neonatos, no se encontraron reportes de estudios relacionados con el uso de terapia adyuvante con corticoesteroides, como mecanismo que ayude a disminuir los procesos inflamatorios y el edema cerebral. La dexametasona disminuye la incidencia de secuelas neurológicas y auditivas en niños con meningitis bacteriana.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la investigación

El enfoque de la actual investigación se define como la de forma cualitativa de investigación documental o revisión bibliográfica. La investigación cualitativa se define como la manera en la cual se utilizan la recolección y análisis de los datos, para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación. Se pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección de datos. La acción indagatoria se mueve de manera dinámica en ambos sentidos: entre hechos y su interpretación, y resulta un proceso más bien circular, puesto que la secuencia no es la misma. (Sampieri, 2014).

Una investigación documental o revisión bibliográfica se define como un servicio de información retrospectivo, en oposición a un servicio de información corriente de una unidad de información, que se entiende por aquella institución dedicada a la recopilación, procesamiento y difusión de la información científica y técnica. Por ello mismo, estas instituciones constituyen unidades de información, y son un lugar de trabajo natural del investigador; es decir, el espacio donde el investigador obtiene información. (Tancara, 1993).

Esta investigación constituye un enfoque cualitativo de revisión bibliográfica o investigación documental, ya que se va a realizar una comparación de una guía de tratamientos sobre la meningoencefalitis bacteriana en menores de 12 años, porque se van a revisar múltiples artículos sobre el tema elegido, para comparar los diferentes tratamientos en América Latina versus en Europa.

Diseño metodológico

Tiene un diseño descriptivo, ya que se van a describir situaciones y eventos; es decir, manifestar algo determinado. Se pueden especificar las propiedades importantes de personas, grupos, comunidades o cualquier fenómeno o fenómenos a investigar. También es un diseño correlacional, porque pretenden responder a preguntas de investigación. Estas preguntas tienen

como propósito medir el grado de relación que exista entre dos o más conceptos o variables en un tema en particular. (Dankhe, 1986).

Criterios de inclusión y exclusión

Como criterios de inclusión, en este trabajo investigativo se utilizarán artículos, revistas, protocolos, entre otros, con un rango de hasta 15 años, comprendiendo desde el 2005 hasta el 2020, en idiomas inglés, español y portugués. Se utilizarán aquellos artículos u otras fuentes de información que estén fuera de este período, que contengan información valiosa, y que se justifique su uso. Se va a usar información que contenga palabras específicas como “meningoencefalitis o meningitis bacteriana”, “antibióticos o antibioticoterapia”, “glucocorticoides o corticosteroides”, entre otras. Además, se van a considerar documentos que contengan elementos como población, menores de 12 años, y en algunos casos, adultos.

Como criterios de exclusión, no se van a tomar en cuenta para este trabajo artículos que se encuentren fuera del periodo del 2005 hasta el 2020, que estén en idioma diferente al inglés, portugués o español, y cuyos criterios de búsqueda no correspondan a los anteriormente expuestos en los criterios de inclusión.

Fuentes de información

Como instrumento de recolección de datos y fuentes de información utilizadas para realizar esta investigación, lo constituyen, en su mayoría, artículos que se han obtenido de diferentes bases de datos científicas como: PUBMED, Google Académico, Elsevier, Scielo, entre otras. Así también, se emplean revistas, noticias, protocolos, que contienen información de carácter científico y que cumplen con los criterios de inclusión.

Artículo	Resumen
<ul style="list-style-type: none"> 2005. Van de Beek, Gans, McIntyre & Prasad. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. Reino Unido. 	<p>La meningitis bacteriana es infrecuente, pero provoca mortalidad y morbilidad, a pesar de la terapia antibiótica óptima. Un ensayo clínico en 301 pacientes mostró un efecto beneficioso de tratamiento complementario con esteroides en adultos con meningitis neumocócica aguda, adquirida en la comunidad, pero datos sobre otros organismos o eventos adversos son escasos. Esto llevó a hacer una revisión sistemática cuantitativa de la terapia complementaria con esteroides. Desde el tratamiento con esteroides se reduce tanto la mortalidad como la neurología, con secuelas en adultos con meningitis bacteriana, sin efectos adversos detectables. La terapia de esteroides de rutina con la primera dosis de antibióticos está justificada en la mayoría de los pacientes adultos, en quienes la meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad es un caso sospechoso.</p>
<ul style="list-style-type: none"> 2008. Mongelluzzo, Mohamad & Ten Have. Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis. Estados Unidos de América. 	<p>Se determinó la asociación entre los corticosteroides adyuvantes y los resultados clínicos en niños con meningitis bacteriana. Se concluyó que la terapia adyuvante con corticosteroides no</p>

	se asoció con el tiempo hasta la muerte, o el tiempo hasta el alta hospitalaria.
<ul style="list-style-type: none"> • 2010. De Gaudio, Chiappini, Galli & Martino. Therapeutic management of bacterial meningitis in children: a systematic review and comparison of published guidelines from a European perspective. Italia. 	La meningitis bacteriana es una infección que causa morbilidad y mortalidad. Se compararon las guías internacionales y recomendaciones en el manejo de esta patología en infantes en países desarrollados, abarcando tratamiento inicial, tratamiento antimicrobiano empírico, dosis, cuándo es mejor empezar el tratamiento y la duración de este, y el posible uso concomitante de dexametasona. Las diferentes guías tienen importantes consecuencias en la práctica diaria.
<ul style="list-style-type: none"> • 2010. Pérez, Pavas & Rodríguez. Resistencia de <i>Staphylococcus aureus</i> a los antibióticos en un hospital de la Orinoquia colombiana. Colombia. 	Se analizó la resistencia de <i>Staphylococcus aureus</i> a los antibióticos en el Hospital Departamental de Villavicencio, un centro de mediana y alta complejidad. Se analizaron los resultados microbiológicos de los pacientes con cultivo positivo para este microorganismo. La resistencia de esta bacteria a la meticilina es frecuente; la resistencia múltiple es mayor en el <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina, especialmente a la gentamicina, ciprofloxacina y clindamicina.

<ul style="list-style-type: none">• 2010. Pinzón, Martínez & Ortiz. Actualización en el tratamiento de la meningitis bacteriana y reporte de un caso. Colombia.	<p>La meningitis neonatal bacteriana es una de las enfermedades infecciosas que más se asocia a altas tasas de morbilidad en los individuos afectados. Aunque esta entidad se presenta a nivel mundial, su incidencia y prevalencia son más altas en los países en vías de desarrollo, debido a la falta de un adecuado control prenatal, que es uno de los factores asociados. En los últimos diez años se ha contado con la disponibilidad de agentes antibacterianos efectivos, que han permitido notables avances en su tratamiento, ayudando a minimizar la severidad del cuadro clínico y/o secuelas y, por lo consiguiente, a un mejor pronóstico, y a la disminución de la mortalidad asociada. Sin embargo, esta enfermedad sigue siendo frecuente, lo que hace pensar que la clave de un buen pronóstico radica tanto en su prevención, que se basa en la detección y tratamiento precoz, antes de la colonización del agente infeccioso en los gestantes, como en un buen diagnóstico clínico y la confirmación por estudios paraclínicos, que permitirán seleccionar el tratamiento adecuado. Desafortunadamente, las secuelas severas a largo plazo son frecuentes (12% al 29% de los afectados), especialmente en las</p>
---	---

	<p>infecciones asociadas a <i>Streptococcus</i> del grupo B y a bacilos gram negativos, aún en los casos en los que el tratamiento ha sido oportuno y adecuado.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2010. Sanchén, Rodríguez, Torres & Cordero. Caracterización epidemiológica y microbiológica de las meningocefalitis bacterianas. Cuba. 	<p>Las meningocefalitis bacterianas constituyen un problema de salud en el planeta, representando un reto para los médicos, por el manejo del paciente para garantizarle la vida. Se ejecutó el presente trabajo en el Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Camagüey. El objetivo fue mostrar el comportamiento epidemiológico y microbiológico de la meningocefalitis.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2011. Pérez, González, & García. Enfoque actual del empleo de corticosteroides en la terapia ocular. Cuba. 	<p>Los corticoesteroides son un grupo de fármacos ampliamente usados en oftalmología por vía tópica, intraocular, periocular o sistémica; esto se debe a dos de sus principales funciones: la acción antiinflamatoria y la inmunosupresora. En este estudio se realiza una revisión sobre este tipo de medicamentos, fundamental en el área de la oftalmología. El objetivo es profundizar en los conocimientos acerca de este grupo de fármacos, en aras de hacer un uso más idóneo de ellos. Se plantean aspectos relacionados con las formas de administración de los corticoesteroides y con las posibles reacciones adversas e interacciones</p>

	<p>medicamentosas. Se concluyó que los corticoesteroides son medicamentos sumamente útiles en la especialidad de oftalmología, pero pueden ser peligrosos si no se usan correctamente, por lo que el acercamiento a sus particularidades, para hacer un uso cada vez más idóneo de ellos, es una necesidad, un deber.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2012. Luciani, Rojas & Sáez. Meningitis bacteriana en pediatría. Panamá. 	<p>La epidemiología de la meningitis bacteriana ha cambiado en las últimas dos décadas, gracias a la distribución mundial de vacunas conjugadas; primero contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) (1987) y luego contra <i>Streptococcus pneumoniae</i> (2000). La presentación clínica, evolución y pronóstico dependen de factores propios del huésped, del agente etiológico, del inicio oportuno de terapia antimicrobiana y de las medidas de soporte. Continúa siendo una enfermedad importante de distribución mundial, y es una causa mayor y sustancial de mortalidad y morbilidad en países en desarrollo, con una mortalidad tan alta como del 30-50%.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2012. Piñeiro, Calvo, Medina, Bravo, Cabrera, Fernández & Mellado. Uso empírico de antibióticos en niños en España. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012 (Estudio ABES). España. 	<p>Actualmente, existen diversas guías nacionales sobre el uso empírico adecuado de antibióticos en niños. Se desconoce si los pediatras españoles emplean dichas guías al seleccionar</p>

	<p>antimicrobianos. La elección empírica de antibióticos, por parte de los pediatras españoles, es bastante adecuada a las guías recientes. Sin embargo, la interpretación de los datos debe ser crítica, ya que existen aspectos del manejo racional de antibióticos en niños, que se podrían mejorar. Se plantea, como necesidad, continuar con la realización e implementación de documentos de consenso nacionales para el manejo de enfermedades infecciosas pediátricas. La administración de rifampicina durante un brote puede provocar la circulación de cepas resistentes. Se debe considerar la administración de ciprofloxacina, ceftriaxona o penicilina. Los cuatro agentes fueron efectivos hasta las dos semanas de seguimiento, aunque la realización de más ensayos, que comparen la efectividad de estos agentes para erradicar la <i>Neisseria meningitidis</i>, proporcionaría revelaciones importantes.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2013. Torres, Velazquez, Mercado, Egoavil, Horna, Mejía, Castillo, Chaparro, Hernández, Silva, Campos, Sáenz, Hidalgo, Letona, Valencia, Cerpa, López-de-Romaña, Torres, Castillo, Calle, Rabanal, Pando, Lacroix, Reyes, Guerra & Ochoa. Resistencia antibiótica de <i>Streptococcus</i> 	<p>Se determinó el patrón de susceptibilidad antibiótica de cepas de <i>Streptococcus pneumoniae</i> aisladas de portadores nasofaríngeos sanos menores de 2 años. Los altos niveles de resistencia encontrados para penicilina, cotrimoxazol y macrólidos en cepas de neumococo aisladas de portadores sanos</p>

<p><i>pneumoniae</i> en portadores nasofaríngeos sanos de siete regiones del Perú. Perú.</p>	<p>en todas las regiones estudiadas, y su asociación con uso previo de antibióticos, representan un importante problema de salud pública en el país. Es necesario complementar los datos de la resistencia a la penicilina con la determinación de la concentración mínima inhibitoria, para hacer las recomendaciones terapéuticas respectivas.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2013. Zalmanovici, Fraser, Gafter, Paul & Leibovici. Antibiotics for preventing meningococcal infections. Estados Unidos de América. 	<p>Se estudió la efectividad, los eventos adversos y el desarrollo de farmacorresistencia de diferentes antibióticos, utilizados como regímenes de tratamiento profiláctico para la infección meningocócica.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2014. Blamey. Meningitis bacteriana aguda. Chile. 	<p>La meningitis bacteriana aguda constituye siempre una emergencia médica, y se asocia a una alta morbimortalidad. Su epidemiología es variable, y los principales agentes son <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> y <i>Haemophilus influenzae</i>. El tratamiento antibiótico debe ser instaurado rápidamente para mejorar el pronóstico, mientras que la terapia coadyuvante con corticoides en adultos tiene solo beneficios en etiología neumocócica. Se requieren mejores estrategias de prevención frente a una entidad que no ha cambiado su</p>

	mortalidad, a pesar del progreso de la medicina moderna.
<ul style="list-style-type: none"> • 2014. Martínez, Docal & Hechavarría. Tratamiento antimicrobiano en la meningoencefalitis, Hospital Militar Central. Cuba. 	<p>Las meningoencefalitis constituyen un grupo de gran importancia dentro de las enfermedades infecciosas, en las cuales la introducción de los antibióticos hizo posible que fuesen curables, pero la morbilidad y la mortalidad de estas enfermedades continúan siendo inaceptablemente altas. El objetivo fue identificar la terapia antimicrobiana utilizada en las meningoencefalitis. Las antibioticoterapias más usadas fueron la ceftriaxona (como único antibiótico) en la meningoencefalitis viral, y asociada (ceftriaxona más vancomicina) en la meningoencefalitis bacteriana.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2015. Alós. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. España. 	<p>Los antibióticos en la práctica clínica supusieron una de las intervenciones más importantes para el control de las enfermedades infecciosas. Los antibióticos han salvado millones de vidas, y además, han sido una revolución en la medicina. Sin embargo, la resistencia a los antibióticos ha sido una amenaza creciente, que deteriora la eficacia a estos fármacos. Se mencionan algunos ejemplos recientes, e importantes, de resistencia en patógenos de interés para el hombre. También se repasan las posibles respuestas al</p>

	problema, y el mecanismo por el cual los microorganismos adquieren la resistencia.
<ul style="list-style-type: none"> 2015. Brouwer, McIntyre, Prasad & Van de Beek. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Reino Unido. 	<p>Se examinó el efecto del tratamiento adyuvante con corticosteroides versus placebo sobre la mortalidad, la pérdida de audición y las secuelas neurológicas en pacientes de todas las edades con meningitis bacteriana aguda, y se determinó que los corticosteroides redujeron significativamente la pérdida de audición y las secuelas neurológicas, pero no redujeron la mortalidad general. Los datos apoyan el uso de corticosteroides en pacientes con meningitis bacteriana en países de ingresos altos. No se encontraron efectos beneficiosos en los países de ingresos bajos.</p>
<ul style="list-style-type: none"> 2016. Fardet, Petersen & Nazareth. Common infections in patients prescribed systemic glucocorticoids in primary care: a population-based cohort study. Estados Unidos de América. 	<p>A lo largo de la vida, el sistema inmunitario protege del ataque de organismos que causan enfermedades. Cuando un virus, bacteria, hongo o parásito ingresa al cuerpo humano, el sistema inmune detecta al invasor y desencadena una respuesta que lo mata o lo neutraliza. Normalmente, el sistema inmunitario discrimina perfectamente entre los invasores extraños y las células y tejidos del cuerpo, pero a veces se torna mal y comienza a atacarse a sí mismo, lo</p>

	<p>que resulta en el desarrollo de una enfermedad autoinmune. La disfunción del sistema inmunitario también está involucrada en afecciones inflamatorias crónicas. La inflamación del tejido (dolor, calor, enrojecimiento e hinchazón) es parte de la respuesta inmune normal, pero la inflamación no controlada subyace a la sepsis (una afección inflamatoria sistémica que a veces se desarrolla después de una infección localizada) y afecciones pulmonares. Por eso, se sabe muy poco sobre el riesgo relativo de infecciones bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias comunes en la población general de individuos expuestos a glucocorticoides sistémicos, o sobre el impacto de la duración de la exposición a glucocorticoides y los factores predisponentes sobre este riesgo.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2016. Lobo. Meningitis bacteriana y viral. Costa Rica. 	<p>La meningitis es una enfermedad cuya importancia es de Salud Pública, no solo por su incidencia, sino también por su mortalidad y secuelas en quienes la padecen. El Sistema Nervioso Central está protegido de manera especial; sin embargo, los microorganismos se las ingenian para evadir las defensas; al ser infectadas las meninges, se inicia la respuesta del sistema inmune, piedra</p>

	<p>angular en la fisiopatología. La manifestación clínica puede ser muy florida; no obstante, es de importancia reconocer los signos claves para la sospecha oportuna. y la realización de exámenes complementarios esenciales en el diagnóstico, como la punción lumbar. No se debe olvidar reconocer aquel paciente que, previo a este procedimiento, debe realizarse un estudio de imágenes; a pesar de esto, el inicio de los antibióticos y el uso de glucocorticoide no puede ser retrasado, y se debe administrar en el menor tiempo posible, fundamental para un mejor pronóstico del paciente.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2019. García, Sorhuet-Pereira, Perazzi, Losada, Astorga, Casco & Famiglietti. <i>Neisseria meningitidis</i> aislada de muestras de hombres que tienen sexo con hombres. Argentina. 	<p>En los períodos 2000-2004 y 2014-2015 se investigó la presencia de <i>Neisseria meningitidis</i> en hombres que tienen sexo con hombres respectivamente; se determinó la prevalencia de este agente, su distribución en serogrupos y su sensibilidad a los antimicrobianos. Se determinó la CMI de penicilina, ceftriaxona, rifampicina, azitromicina y ciprofloxacina.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2020. Bartolomé & Solves. Aumento de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina y sensible a ciprofloxacino con infecciones osteoarticulares, de piel y tejidos blandos. España. 	<p>La resistencia a los antibióticos de <i>Staphylococcus aureus</i> dificulta el tratamiento eficaz de infecciones causadas por este microorganismo, en especial las causadas por las cepas</p>

	resistentes a oxacilina/meticilina. Por ello, la sensibilidad a quinolonas se ha utilizado en diferentes cepas. El objetivo de este estudio fue conocer la frecuencia de cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a metaciclina y sensibles a ciprofloxacino.
<ul style="list-style-type: none"> 2020. Chaparro & Huffington. Variación de la práctica clínica entre médicos especialistas y residentes en infectología en el manejo de la bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> en el Perú. Perú. 	Se describió la variación en el manejo de bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> en la práctica clínica, entre médicos especialistas y residentes en infectología en Perú. Hay variación en el manejo de diferentes patologías, con una notable diferencia entre los especialistas que tratan adultos y niños, atienden pacientes hospitalizados o ambulatorios. Además, existe diferencia entre los tiempos de tratamiento y los años de experiencia.

Categorías de análisis

Objetivos específicos	Unidad de análisis	Definición conceptual	Instrumento
Identificar los diferentes tipos de microorganismos causantes de la meningitis bacteriana, su tratamiento	Tipos de microorganismos y tratamiento farmacológico.	Hay diferentes tipos de microorganismos que son organismos microscópicos de origen animal o vegetal; como las bacterias, hongos,	Revisión de artículos científicos.

<p>farmacológico adecuado para conocer la resistencia de los diferentes antibióticos.</p>		<p>parásitos y virus. Los antibióticos son medicamentos que combaten infecciones bacterianas. (OMS, 2020). El tratamiento farmacológico se define como aquel con cualquier sustancia, diferente de los alimentos, que se usa para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad o un estado anormal. (Instituto Nacional del Cáncer [NNC], 2020).</p>	
<p>Comparar el tratamiento de la meningococcal bacteriana, cuando se utiliza monoterapia de antibióticos o con corticoides, como adyuvantes en el tratamiento farmacológico.</p>	<p>Monoterapia y tratamiento adyuvante.</p>	<p>Monoterapia: se define como el uso de un solo tratamiento para tratar una enfermedad o un trastorno. Un tratamiento adyuvante es un tratamiento que se utiliza como complemento a un tratamiento ya establecido. (Fajreldines, (s.f.).</p>	<p>Revisión de artículos científicos.</p>
<p>Determinar las ventajas y desventajas</p>	<p>Ventajas y desventajas.</p>	<p>Ventaja: "Superioridad o mejoría de alguien o algo</p>	<p>Revisión de artículos.</p>

<p>del uso de corticoides, como terapia adyuvante en una infección bacteriana.</p>		<p>respecto de otra persona o cosa”. (Real Academia Española [RAE], 2019). Desventaja: “Mengua o perjuicio que se nota por comparación de dos cosas, personas o situaciones”. (RAE, 2019).</p>	
--	--	--	--

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En este capítulo, se van a analizar y exponer los resultados de la presente investigación, los cuales comprenden analizar la efectividad de los tratamientos de la meningocéfalitis bacteriana, identificando los diferentes microorganismos causantes de esta patología y su tratamiento adecuado. También se va a comparar el tratamiento de la meningocéfalitis cuando se utiliza monoterapia de antibiótico, pero esta con corticoides como adyuvantes, y se determinarán las ventajas y desventajas de uso de corticoides en una infección bacteriana. El análisis de este apartado se deriva del objetivo general y de los objetivos específicos planteados al inicio de esta investigación.

Dentro de las afecciones del sistema nervioso central, la meningocéfalitis bacteriana se considera, desde las épocas remotas, como uno de los más grandes problemas en la medicina. Hay una preocupación constante en todas las regiones del planeta; también representa un reto para el médico de asistencia, el epidemiólogo y el microbiólogo, por requerir un correcto manejo del paciente, para garantizarle una evolución satisfactoria y prevenir las complicaciones y secuelas invalidantes. (Sanchén, Rodríguez, Torres & Cordero, 2010).

Categoría 1. Tipos de microorganismos y tratamiento farmacológico

La meningitis es una patología que afecta principalmente a niños. La meningitis neonatal bacteriana se define como el proceso infecto-inflamatorio agudo, que compromete las leptomeninges, confirmado por cultivos positivos de líquido cefalorraquídeo o, en su defecto, por la detección de antígeno capsulares bacterianos, por la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa. Los datos sugieren que tal vez ciertos factores son los que determinan el nivel de las complicaciones inducidas, ya que no se ha demostrado, aún, que la susceptibilidad de dichos gérmenes a los antibióticos varíe según su origen geográfico. (Pinzón *et al.*, 2010).

Tanto en Europa como en América Latina y a nivel mundial las bacterias que más producen meningocéfalitis bacteriana son *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus agalactiae*, pero aun así los diferentes

antibióticos van a cambiar su resistencia dependiendo de la localidad donde se usen, pues en los países subdesarrollados la salubridad no va a ser la misma que los países desarrollados.

Algunos de estos patógenos ya tienen registradas resistencias a ciertos antibióticos, y también van evolucionando algunas otras resistencias, por lo que la recomendación primaria ante esta enfermedad es realizar un examen de líquido cefalorraquídeo, luego un antibiograma para determinar a cuáles antibióticos no son resistentes dichas bacterias y así proceder a manejar y tratar esta patología.

Tabla 11. Dosis de antibiótico para meningitis bacteriana según el peso y edad gestacional corregida (mg/kg/dosis o U/kg/dosis en el rango de dosis mínima) e intervalos de administración

ANTIBIÓTICO	DOSIS PESO <2000 g edad gest. corregida 0-7 d	DOSIS PESO >2000 g edad gest. corregida 0-7 d	DOSIS EN PESO <2000 g edad gest. corregida > 7 d	DOSIS EN PESO <2000 g edad gest. corregida >7 d
Penicilinas				
Ampicilina	50 mg / 12h	50 mg / 8h	50 mg / 8h	50 mg / 6h
Penicilina-G	50,000 U / 12h	50,000 U / 8h	50,000 U / 8h	50,000U / 6h
Oxacilina	50 mg /12h	50 mg / 8h	50 mg / 8h	50 mg / 6h
Cefalosporinas				
Cefotaxime	50 mg / 12h	50 mg/ 8h	50 mg / 8h	50 mg /6h
Ceftriaxona	50 mg / día	50 mg/ día	50 mg / día	75 mg /día

Nota: Pinzón *et al.* (2010).

En la tabla número 12 se puede observar que los agentes bacterianos predominantes, tanto en Venezuela como en el ámbito internacional, desde hace más de 15 años, son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*. Actualmente, *Streptococcus pneumoniae* ocupa el primer lugar entre las bacterias productoras de meningoencefalitis bacteriana;

el segundo lugar lo ocupa *Neisseria meningitidis*, y el resto *Staphylococcus aureus*, enterobacterias, bacilos no fermentadores, *Streptococcus agalactiae* y otros. (Sanchén *et al.*, 2010).

Tabla 12. Agentes etiológicos de meningocefalitis en niños

Microorganismos	Total de aislamientos	Niños	
		No.	%
<i>S. pneumoniae</i>	46	21	45,6
<i>N. meningitidis</i>	26	20	76,9
<i>H. influenzae b</i>	9	7	77,7
Enterobacterias *	14	3	21,4
<i>V. parvula</i>	1	1	100
<i>S. agalactiae</i>	1	1	10

Nota: Sanchén *et al.* (2010).

La resistencia a los antibióticos en patógenos bacterianos humanos existía antes del uso de estos fármacos por el hombre, y su prevalencia era baja. Los estudios realizados con bacterias obtenidas en los años previos al descubrimiento de los antibióticos, o con bacterias de poblaciones humanas que no habían tenido acceso a ellos, lo demuestran. Desde el uso masivo de los antibióticos se ha constatado, a nivel mundial, un aumento muy importante de la prevalencia de la resistencia. (Alós, 2015).

Los antibióticos no solo matan a las bacterias sensibles y seleccionan a las resistentes, sino que también influyen directamente los mecanismos de variación genética (mutación,

recombinación, transposición, intercambio de genes). Promueven intercambios de genes entre bacterias, incrementando e induciendo la transferencia de genes de resistencia o desreprimiendo la expresión de genes necesarios para la transferencia. Estos tampoco actúan solamente sobre las bacterias patógenas (las que causan la enfermedad), sino también sobre las comensales, que son muy mayoritarias, seleccionando cepas resistentes y genes de resistencia. Por tanto, la selección es por el uso, tanto apropiado como inapropiado. (Alós, 2015).

Al poco tiempo de introducirse la penicilina en la práctica clínica, la mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* eran sensibles; actualmente lo son menos de un 5-10%. Recientemente, se han descrito las primeras dos cepas de *Streptococcus agalactiae* resistentes a la vancomicina. La prevalencia de la resistencia no solo ha aumentado en bacterias causantes de infecciones, sino en la colonización intestinal de personas sanas por enterobacterias. Patógenos bacterianos importantes para el hombre han evolucionado a la resistencia y la multiresistencia, coincidiendo con el uso masivo de los antibióticos. (Alós, 2015).

La *Neisseria meningitis* se considera un patógeno primario. Este microorganismo causa infecciones graves, como meningitis y meningococcemia, con alta tasa de mortalidad, aunque en ocasiones coloniza la mucosa nasofaríngea en individuos sanos. Se ha aislado también en otras localizaciones con baja frecuencia. El reservorio natural de *Neisseria meningitidis* es la nasofaringe humana, donde coloniza en forma asintomática, y desde donde se disemina para causar la enfermedad meningocócica. (García, Sorhuet-Pereira, Perazzi, Losada, Cabellos, Casco, & Famiglietti, 2019).

Se aislaron varias muestras de *Neisseria meningitidis*, y se determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) de penicilina, ceftriaxona, rifampicina, azitromicina y ciprofloxacina. En la tabla número 13 se puede observar que, en el primer periodo, el 34,8% de los aislamientos evaluados presentaron sensibilidad intermedia a penicilina (CMI=0,125-0,25 µg/ml), mientras que el segundo período se elevó al 63,7%, y hubo un 11,8% de los aislados resistentes. En ambos períodos, todos los analizados fueron sensibles a ceftriaxona (CMI= ≤ 0,008 µg/ml) y a los antimicrobianos utilizados en la profilaxis como rifampicina (CMI= ≤ 0,5 µg/ml), excepto 2 aislamientos que mostraron una CMI=1µg/ml; y azitromicina (CMI ≤ 1 µg/ml), excepto 2 casos que tuvieron una CMI=4-8 µg/ml; además hubo 3 aislamientos resistentes a ciprofloxacina (CMI= 0,25-0,5µg/ml). (García *et al.*, 2019).

Tabla 13. Sensibilidad de aislados de *Neisseria meningitidis* recuperados de HSH en dos períodos distintos frente a los antimicrobianos

ATB Período	CIM (µg/ml)			N (%)		
	Rango	50%	90%	S	I	R
<i>Penicilina</i>						
2000-2004	≤ 0,032-0,25	0,063	0,125	43 (65,2)	23 (34,8)	0
2014-2015	0,016-0,5	0,25	0,5	25 (24,5)	65 (63,7)	12 (11,8)
<i>Ceftriaxona</i>						
2000-2004	-	≤ 0,008	≤ 0,008	66 (100)	0	0
2014-2015		≤ 0,008	≤ 0,008	102 (100)	0	0
<i>Ciprofloxacina</i>						
2000-2004	-	≤ 0,008	≤ 0,008	66 (100)	0	0
2014-2015	≤ 0,008-0,25	≤ 0008	≤ 0,008	99 (97,1)	0	3 (2,9)
<i>Rifampicina</i>						
2000-2004	≤ 0,008-1	0,032	0,25	64 (97)	2 (3)	0
2014-2015	≤ 0,008-0,25	0,032	0,25	102 (100)	0	0
<i>Azitromicina</i>						
2000-2004	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2014-2015	0,016-8	0,5	2	100 (98)	0	2 (2) ^a

CIM: concentración inhibitoria mínima; S: sensible; I: sensibilidad intermedia; R: resistente; ND: no determinado; a: no sensible*

Nota: García *et al.* (2019).

Estos resultados muestran un alto porcentaje de aislamientos con sensibilidad intermedia a penicilina (62,5%), valor superior al hallado en el primer período. Se han descrito ya aislamientos

con sensibilidad intermedia a penicilina en Argentina, que se han asociado a falla de tratamiento. En Nigeria, el 80% de los aislamientos de *Neisseria meningitidis* fueron resistentes a penicilina y el 20% a cloranfenicol. En Brasil, el 13% de los aislamientos de esta bacteria presentaron sensibilidad reducida a penicilina, un 0,2% fueron resistentes a rifampicina, y el 0,5% presentó sensibilidad intermedia. (García *et al.*, 2019).

En Argentina se encontró que ya hay un poco de resistencia a la penicilina, y también se puede observar que en Brasil hay resistencia a la penicilina y rifampicina, causando que el uso de estos antibióticos sea limitado, por lo que se tienen que tener otras alternativas de antibióticos que se puedan utilizar para poder controlar y tratar esta enfermedad de la mejor manera pensando en la salud de los pacientes que se esté tratando.

Streptococcus pneumoniae es un patógeno bacteriano responsable de una significativa morbilidad y mortalidad en niños y ancianos en todo el mundo. Este es responsable de graves enfermedades invasivas que, como se mencionó anteriormente, pueden llegar a ser mortales, como neumonía, sepsis y meningitis. En Perú, el *Streptococcus pneumoniae* es uno de los patógenos más importantes asociados con neumonía y meningoencefalitis. (Torres *et al.*, 2013).

Se analizaron 572 cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de nasofaringe de niños sanos; el 23,8% presentó alguna enfermedad respiratoria leve, el 15,3% había recibido algún antibiótico en los días previos, y el 32,4% había recibido antibiótico dentro de los 3 meses previos. La penicilina fue el antibiótico que con mayor frecuencia habían recibido los menores, un 49,4% (dentro de ese grupo la amoxicilina fue el más utilizado, en un 96,5%), seguido del cotrimoxazol (12,2%); de las cefalosporinas (9,3%) y de los macrólidos (7,6%). En un 24,2% de los niños que habían consumido antibióticos, los familiares no recordaban el nombre del medicamento. (Torres *et al.*, 2013).

El antibiótico al que fue resistente el mayor porcentaje de cepas fue cotrimoxazol en un 58%, seguido por penicilina en un 52,2% no-sensible, tetraciclina en un 29,1% y azitromicina en un 28,9%. La resistencia al cloranfenicol fue baja (8,8%). El 28,9% de las cepas fue pansensible; el 15,4% fue resistente a un solo antibiótico, y el 29,5% fue multiresistente (resistente a tres o más grupos de antibióticos). (Torres *et al.*, 2013).

Tabla 14. Sensibilidad antibiótica de *Streptococcus pneumoniae* en niños portadores sanos de siete regiones del Perú

Antibiótico	Sensible n (%)	Intermedio n (%)	Resistente n (%)
Cotrimoxazol (n=566)	196 (34,6)	42 (7,4)	328 (58,0)
Penicilina (n=565)	270 (47,8)	-	295 (52,2)*
Tetraciclina (n=570)	396 (69,5)	8 (1,4)	166 (29,1)
Azitromicina (n=519)	360 (69,4)	9 (1,7)	150 (28,9)
Eritromicina (n=570)	407 (71,4)	13 (2,3)	150 (26,3)
Clindamicina (n=570)	489 (85,8)	9 (1,6)	72 (12,6)
Cloranfenicol (n=567)	517 (91,2)	-	50 (8,8)
Rifampicina (n=569)	564 (99,1)	0 (0)	5 (0,9)
Levofloxacino (n=568)	568 (100)	0 (0)	0 (0)
Vancomicina (n=570)	570 (100)	0 (0)	0 (0)

Nota: Torres *et al.* (2013).

Se revisó la base de datos del laboratorio de microbiología en España, en busca de pacientes que, en el 2017 o 2018, tuvieran un aislamiento de *Staphylococcus aureus*. En pacientes que, en el mismo año, tuvieron más de una muestra con *Staphylococcus aureus*, se consideró solo la primera; si en esta había más de una cepa, se contabilizaron como cepas distintas las que diferían en el resultado del estudio de sensibilidad a oxacilina (o cefoxitina), ciprofloxacino, eritromicina, gentamicina, rifampicina, tetraciclina, cotrimoxazol o vancomicina. (Bartolomé & Solves, 2020).

En 2017 hubo 603 pacientes, de los que se aislaron 623 cepas de *Staphylococcus aureus*, y en 2018, 612 pacientes y 632 muestras. La frecuencia de resistencia a meticilina fue mayor en el 2018 que en el 2017. La frecuencia de sensibilidad a ciprofloxacino aumentó entre el 2017 y 2018. La proporción de cepas resistentes a ciprofloxacino sobre el total de cepas testeadas no varió significativamente: hubo 143 (23%) de 623 en 2017 frente a 154 (25%) de 614 en 2018. (Bartolomé *et al.*, 2020).

En Perú, con respecto al manejo de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, un 86,4% de los médicos entrevistados prescribió, como tratamiento antibiótico, la oxacilina para la infección, y el 52,4% recetó vancomicina con dosis de carga. De igual manera, el 27,3% prefirió cambiar el tratamiento a daptomicina con vancomicina. No se encontró diferencias entre los diferentes tipos de tratamiento antibiótico. (Chaparro & Huffington, 2020).

Se puede observar que en Perú como en España, hay varios antibióticos a los que estos microorganismos son resistentes, notando que en Perú el antibiótico que más resistencia tuvo fue cotrimoxazol y en España fue meticilina, por lo que hay que delimitar el uso de estos antibióticos

en estos países a la hora de tratar esta patología, lo recomendable es determinar a cual antibiótico esta bacteria no es resistente, realizando un antibiograma para así poder determinarlo.

En un estudio realizado en Colombia, se tamizaron 29,452 estudios microbiológicos, de los cuales un 26,7% fue positivo. Se identificaron 1,722 como grampositivos, y de estos un 56,7% se tipificó como *Staphylococcus aureus*, del cual el 92,3% fue de sujetos de estudio, a quienes se les registró la concentración mínima inhibitoria. La distribución de los aislamientos y la resistencia a la oxacilina se hizo por muestras enviadas para estudio. El porcentaje de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina fue del 49,6%, en todas las muestras. (Pérez, Pavas & Rodríguez, 2010).

La resistencia a otros antibióticos, en el caso de *Staphylococcus* resistente a metilina, también compromete las quinolonas (25,1%) y clindamicina (24,9%), aunque en menor grado trimetoprim/sulfametoxazol. Se debe considerar la probabilidad de otras resistencias que pueden llevar a fracaso terapéutico, ante los hallazgos de cepas salvajes de *Staphylococcus aureus* resistente en Colombia y Villavicencio. En algunas instituciones se ha estudiado el fenotipo de alta sensibilidad a ciprofloxacina y clindamicina, pero menor a eritromicina, en cepas resistentes a la metilina. (Pérez *et al.*, 2010).

Tabla 15. Riesgo de presentar resistencia a otros antimicrobianos en *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina contra *Staphylococcus sensible* a la metilina

Antibiótico	SASM			SARM			OR	IC		p
	N	n	%	N	n	%		min	max	
Penicilina	417	369	88,5	484	484	100,0	63	8,65	458,3	<0,001
Gentamicina	416	12	2,9	484	121	25,0	11,5	6,25	21,16	<0,001
Ciprofloxacina	384	9	2,4	451	113	25,1	13,9	6,95	27,9	<0,001
Trimetoprim/ sulfametoxazol	411	17	4,1	484	57	11,8	3,09	1,17	5,4	<0,001
Clindamicina	417	17	4,1	484	142	29,4	9,77	5,79	16,49	<0,001
Eritromicina	390	7	1,7	458	142	31,0	24,59	11,35	53,28	<0,001
Linezolid	358	0	0,0	407	0	0,0	ND			
Vancomicina	413	13	3,1	482	13	2,8	1,08	0,45	2,37	0,7
Tetraciclina	416	131	31,5	484	206	42,6	1,61	1,23	2,12	<0,001

Nota: Pérez *et al.* (2010).

En general, las secuelas severas de esta patología se presentan en un 9% al 15% de los sobrevivientes y las moderadas, aunque significativas, en un 10%. Aproximadamente el 3,6% de los pacientes presentan hipoacusia neurosensorial, un 2,7% hidrocefalia y un 5,4% síndromes epilépticos sintomáticos, comparados con un 1,7% de la población no afectada. La prevalencia de las secuelas severas depende también del tipo de microorganismo causante, así como de los cuadros producidos por bacilos gram negativos, que se pueden presentar hasta en un 28% vs. un 14,3%, cuando el agente es *Streptococcus* del grupo B. (Pinzón *et al.*, 2010).

El tratamiento principal, según Pinzón *et al.*, en el 2010, es el de los antibióticos, el cual se deberá complementar con otras intervenciones de soporte regular, tales como la hidratación con líquidos endovenosos, control del desbalance hidroelectrolítico, nutrición, entre otros. La primera línea de tratamiento antibiótico en Colombia, va a ser ampicilina + un aminoglucósido como la gentamicina. Se debe tener en cuenta que los *Enterococcus spp.* son resistentes a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, por la cual se requiere el manejo con ampicilina. El antibiótico utilizado en sepsis por *Streptococcus* del grupo B es la penicilina G. (Pinzón *et al.*, 2010).

Para la segunda y tercera línea de antibiótico, y en los casos en que los microorganismos no sean resistentes, el tratamiento sería vancomicina + cefepima. El uso limitado de la vancomicina empírica previene la aparición de microorganismos resistentes a este antibiótico. Dada la frecuente ausencia de métodos microbiológicos que identifiquen a los microorganismos rápidamente, el tratamiento antibacteriano deberá iniciarse de forma empírica en la mayoría de los casos. (Pinzón *et al.*, 2010).

En Colombia el tratamiento inicial de la meningoencefalitis va a ser la antibioticoterapia, más tratamiento de soporte, ya se tienen establecidas ciertas guías que se deben seguir para tratar esta enfermedad, se tienen tres líneas de tratamiento antibiótico diferentes para poder tratar la enfermedad apenas se inicia, sin tener que esperar el resultado del examen del líquido cefalorraquídeo. En todos los casos, y de ser posible, se sugiere realizar la punción lumbar entre el primer y tercer día del inicio de antibioticoterapia, dependiendo de los síntomas del paciente, ya que cuando el cultivo es persistentemente positivo, hay un alto riesgo de complicaciones, y el pronóstico es más pobre.

La dosis de cada medicamento antibiótico depende del peso del neonato y de la edad gestacional corregida; hay que tener en cuenta que en pacientes con falla renal se debe ajustar la dosis según su función renal. En todos los casos, y de ser posible, se sugiere realizar una punción lumbar entre el primer y tercer día del inicio de antibioticoterapia, dependiendo de la clínica del paciente, ya que cuando el cultivo es persistentemente positivo, hay un alto riesgo de complicaciones, y el pronóstico es más pobre. En neonatos, no se encontraron reportes de estudios relacionados con el uso de terapia adyuvante con corticoesteroides, como mecanismo que ayude a disminuir los procesos inflamatorios y el edema cerebral. (Pinzón *et al.*, 2010).

El cultivo para la determinación del microorganismo causante de la patología es positivo entre el 70 y el 85% de los pacientes. Se debe considerar que el rendimiento de la tinción de gram y del cultivo puede ser notablemente menor en pacientes que hayan recibido antibióticos previamente. La recomendación de antibióticos se hace de acuerdo con el diagnóstico etiológico presuntivo, sin tener aún los resultados de cultivos. Si hay sospecha etiológica por factores clínicos o en la tinción de gram para *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* o *Haemophilus influenzae*, se debe iniciar antibiótico con ceftriaxona. (Blamey, 2014).

Tabla 16. Tratamiento antibiótico de la meningocefalitis bacteriana

AGENTE ETIOLÓGICO	TERAPIA ELECCIÓN	TERAPIA ALTERNATIVA
<i>S. pneumoniae</i>		
• CIM PNC <0.06	Penicilina sódica, ampicilina	Ceftriaxona, Cloranfenicol
• CIM PNC ≥0.12		
• + CIM ceftriaxona <1.0	Ceftriaxona	Cefepime, Meropenem
• + CIM ceftriaxona ≥1.0	Vancomicina + ceftriaxona	Moxifloxacino
<i>N. meningitidis</i>		
• CIM PNC <0.1	Penicilina sódica, ampicilina	Cloranfenicol, fluorquinolonas, meropenem
• CIM PNC 0.1 – 1.0	Ceftriaxona	Ceftriaxona, cloranfenicol
<i>H. influenzae</i>		
• β lactamasa negativo	Ampicilina	Cefepime, cloranfenicol, fluorquinolonas
• β lactamasa positivo	Ceftriaxona	Ceftriaxona, cloranfenicol, fluorquinolonas
<i>L. monocitogenes</i>	Ampicilina, PNC sódica	Cotrimoxazol, meropenem
<i>S. agalactiae</i>	Ampicilina, PNC sódica	Ceftriaxona, Vancomicina

CIM: Concentración mínima inhibitoria; PNC: Penicilina.

Nota: Blamey (2014).

Una vez determinado el agente etiológico y la susceptibilidad, se puede adecuar el tratamiento de acuerdo con lo que está indicado en la tabla número 16. En relación con los principales agentes etiológicos de meningocefalitis bacteriana, se ha reportado un 78% de sensibilidad a penicilina y un 98% a cefotaxima; mientras que para *Neisseria meningitidis* hubo un 61% de sensibilidad a penicilina y un 100% para cefotaxima, ciprofloxacino, cloranfenicol y rifampicina. (Blamey, 2014).

Los contactos familiares tienen el riesgo más alto de contraer la enfermedad durante la primera semana después de que se detecta un caso. La profilaxis se considera en el caso de contactos estrechos con los pacientes con infección meningocócica y en las poblaciones con altas

tasas conocidas de estado de portador. La mortalidad que se informó en un estudio no estuvo relacionada con la enfermedad meningocócica ni su tratamiento, minociclina y penicilina, todas resultaron efectivas en la erradicación de la *Neisseria meningitidis* una semana después del tratamiento, en comparación con el placebo. (Zalmanovici, Frases, Gafter, Paul & Leibovici, 2013).

La rifampicina, la ciprofloxacina y la penicilina aún resultaron efectivas a las dos semanas. La rifampicina fue efectiva en comparación con placebo hasta cuatro semanas después del tratamiento, pero se detectaron cepas resistentes luego del tratamiento profiláctico. Ningún ensayo evaluó ceftriaxona versus placebo, pero la rifampicina fue menos efectiva que la ceftriaxona después de una a dos semanas de seguimiento. Se observaron eventos adversos leves asociados con el tratamiento. (Zalmanovici *et al.*, 2013).

Los reportes epidemiológicos han reportado que la mayoría de infecciones, de hasta el 80%, son producto del *Streptococcus pneumoniae* y del *Neisseria Meningitidis*, asociados a que la incidencia de infección por *Haemophilus influenzae* se ha reducido. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible. No debe retrasarse a la espera de la tipificación del germen, a causa de la gravedad del cuadro. Estudios han encontrado significancia estadística del retraso de inicio de antibióticos, con aumento en la mortalidad y secuelas neurológicas. Donde sí se iniciaba entre las primeras 6 horas, la tasa de fatalidad reportada fue del 6%; sin embargo, de las 6-8 horas se asoció la tasa del 45%, y de 8-10 horas posterior a la presentación de hasta el 75,3%. (Lobo, 2016).

El éxito en el tratamiento de la meningitis bacteriana depende del inicio temprano del régimen antimicrobiano empírico apropiado, así como del uso oportuno y eficaz de las medidas de soporte. La elección empírica inicial de los antimicrobianos debe considerar la edad y los factores de riesgo del paciente, los antecedentes de vacunación y la epidemiología local. Deben seleccionarse antimicrobianos bactericidas que alcancen concentraciones en el líquido cefalorraquídeo, con un mínimo de diez veces en la concentración mínima inhibitoria para el agente etiológico aislado. (Luciani, Rojas & Sáez, 2012).

La capacidad que tienen los antimicrobianos de penetrar la barrera hematoencefálica depende de sus propiedades lipofílicas, así como del peso molecular, unión a proteínas plasmáticas y grado de inflamación de las meninges. Los agentes lipofílicos tienen mayor capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica, comparados con agentes hidrofílicos que tienen escasa penetración en LCR, en ausencia de inflamación de las meninges. El tratamiento empírico se establece de acuerdo

con la edad y el agente etiológico más probable. En la meningitis neonatal, el manejo empírico incluye el uso de ampicilina asociada a gentamicina, dejando como régimen de segunda línea a la cefotaxima, la que podría emplearse de entrada si hay sospecha de infección por bacterias coliformes. La ceftriaxona no está recomendada en neonatos, por el mayor riesgo de ictericia y por el efecto inhibitorio profundo sobre el crecimiento de la flora intestinal neonatal. (Luciani *et al.*, 2012).

En España existen diversas guías clínicas y documentos de consenso que recogen la evidencia científica para el uso empírico de antibióticos en niños. Sin embargo, no se conoce si la utilización de los mismos es racional, ni si los pediatras emplean dichas guías al prescribir este tipo de medicamentos. El elevado uso de antibióticos es el factor más importante para el desarrollo de resistencias. España es uno de los países de la Unión Europea (UE) con mayores tasas de consumo de antibióticos. En los últimos años se han identificado las campañas y mensajes que reclutan su uso más prudente y racional. (Piñeiro, Calvo, Medina, Bravo, Cabrera, García, Fernández & Mellado, 2013).

Tabla 17. Resultados globales del estudio en cuanto al uso empírico de antibióticos en diferentes enfermedades

	1.º	2.º	3.º	4.º	5.º	Adecuación	IC del 95%
Faringoamigdalitis aguda	Penicilina (51,6%)	Amoxicilina (44,4%)	Amoxi/clav (3,6%)	Azitromicina (0,4%)	Clindamicina (0,0%)	96,0%	95,1-97,2
Otitis media < 2 años	Amoxicilina (64,5%)	Amoxi/clav (29,0%)	No antibiótico (4,3%)	Cefuroxima (1,9%)	Azitromicina (0,3%)	93,5%	92,1-94,9
Otitis media > 2 años sin FR	No antibiótico (50,8%)	Amoxicilina (38,8%)	Amoxi/clav (8,2%)	Cefuroxima (1,6%)	Azitromicina (0,6%)	97,9%	97,0-98,7
Adenitis cervical sin ingreso	Amoxi/clav (79,4%)	Amoxicilina (14,5%)	Cefadroxilo (4,8%)	Cefuroxima (1,1%)	Azitromicina (0,2%)	84,3%	82,3-86,2
Adenitis cervical con ingreso	Amoxi/clav (57,9%)	Cloxa + cefota (22,3%)	Cefotaxima (14,4%)	Cloxacilina (4,4%)	Ampicilina (1,0%)	84,6%	82,5-86,7
Neumonía típica sin ingreso	Amoxicilina (78,6%)	Amoxi/clav (19,6%)	Cefuroxima (1,2%)	Azitromicina (0,6%)	Clindamicina (0,0%)	78,6%	76,2-81,0
Neumonía típica con ingreso	Ampicilina (39,2%)	Amoxi/clav (39,1%)	Cefotaxima (15,1%)	Penicilina (3,9%)	Cefuroxima (2,7%)	43,0%	40,1-45,7
Neumonía con derrame pleural	Cefotaxima (65,5%)	Amoxi/clav (18,2%)	Ampicilina (9,1%)	Cefuroxima (4,4%)	Penicilina (2,8%)	77,4%	75,0-79,9
Neumonía atípica < 3 años	Claritromicina (29,7%)	No antibiótico (28,3%)	Azitromicina (25,4%)	Amoxicilina (8,8%)	Amoxi/clav (7,8%)	83,4%	81,3-85,4
Neumonía atípica > 3 años	Claritromicina (48,4%)	Azitromicina (45,4%)	No antibiótico (3,0%)	Amoxi/clav (2,0%)	Amoxicilina (1,2%)	93,8%	92,5-95,1
Infección urinaria baja	Fosfomicina (30,9%)	Amoxi/clav (28,0%)	Cefixima (21,4%)	TMP/SMX (14,6%)	Amoxicilina (5,1%)	94,9%	93,6-96,1
Pielonefritis sin ingreso	Cefixima (60,0%)	Amoxi/clav (35,7%)	Fosfomicina (1,6%)	Amoxicilina (1,1%)	TMP/SMX (1,1%)	95,7%	94,5-96,8
Pielonefritis con ingreso	Cefotaxima (38,7%)	Gentamicina (34,3%)	Amoxi/clav (17,9%)	Cefixima (8,5%)	Ciprofloxacino (0,6%)	90,8%	89,2-92,4
Infección osteoarticular	Cloxa + cefota (77,1%)	Cloxacilina (16,7%)	Cefuroxima (3,7%)	Cefazolina (2,5%)	TMP/SMX (0,0%)	100,0%	99,7-100,0
Meningitis < 3 meses	Ampi + cefota (60,0%)	Ampi + genta (22,4%)	Cefota + genta (9,8%)	Cefota + vanco (6,7%)	Cefotaxima (1,1%)	66,6%	64,1-69,3
Meningitis > 3 meses	Cefotaxima (43,1%)	Cefota + vanco (33,2%)	Ampi + cefota (14,3%)	Cefota + genta (6,2%)	Ampi + genta (3,2%)	76,4%	74,0-78,7

Nota: Piñeiro *et al.* (2013).

Como se puede observar en la tabla 17, en la meningitis en lactantes menores de 3 meses, donde el 75,9% de los residentes eligen ampicilina + cefotaxima por solo un 45,2, en los titulados hace ≥ 30 años, y en la meningitis en niños mayores de 3 meses, donde un 51,8% de residentes seleccionan cefotaxima + vancomicina por solo un 24,5% de los titulados hace ≥ 30 años. (Piñeiro *et al.*, 2013).

En la meningitis en lactantes menores de 3 meses se consideraron adecuadas las opciones que cubrieran *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus pneumoniae*; es decir, ampicilina + cefotaxima o cefotaxima + vancomicina. Finalmente, en la meningitis en lactantes mayores de 3 meses: se consideraron adecuadas cefotaxima y cefotaxima + vancomicina, siendo la segunda opción la de primera elección en la actualidad, para cubrir neumococos resistentes a cefotaxima. (Piñeiro *et al.*, 2013).

Los datos de 24 estudios, la mayoría de alta calidad, incluidos 6885 participantes, encontraron que la rifampicina (también conocida como rifampicina), la ciprofloxacina, la ceftriaxona y la penicilina son agentes efectivos para erradicar el transporte de *Neisseria meningitidis*. Sin embargo, el uso de rifampicina puede tener una desventaja, ya que se ha observado el desarrollo de resistencia al antibiótico después del tratamiento. Los eventos adversos leves están asociados con los diferentes antibióticos utilizados. La prevención de enfermedades no se pudo evaluar directamente en esta revisión, ya que solo se disponía de datos para la erradicación de la bacteria. Se informaron diferentes períodos de seguimiento en los estudios. La evidencia en esta revisión está actualizada a junio del 2013. (Brouwer *et al.*, 2015).

Según los estudios revisados con respecto a la sensibilidad y resistencia de los antibióticos de los microorganismos causantes de esta enfermedad, claramente lo primordial en estos casos es realizar un examen de líquido cefalorraquídeo, para conocer específicamente cuál es el microorganismo, pero en muchas ocasiones no se puede correr el riesgo de esperar los resultados de dicho examen. Se conoce que hay ciertos microorganismos causantes de esta enfermedad; con base en eso se va a iniciar el tratamiento empírico con antibióticos. Cuando el resultado del examen

del líquido cefalorraquídeo esté y se identifica la bacteria, se puede realizar un cambio en la antibioticoterapia, y continuar con el tratamiento inicial.

Categoría 2. Monoterapia y tratamiento adyuvante

Las meningoencefalitis constituyen un grupo de gran importancia de las enfermedades infecciosas del sistema nervioso central, en las que la introducción de los antibióticos hizo posible que fuese curable, pero la morbilidad y la mortalidad continúan siendo inaceptablemente altas. La OMS estima que al menos 1,2 millones de casos ocurren globalmente cada año, de los cuales más de 135 000 mueren; el 96% afecta a las naciones menos desarrolladas, y la mayoría corresponde a niños pequeños (30-40%). La *Neisseria meningitidis*, el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae* son los responsables de alrededor del 80% de todos los casos en el mundo. (Martínez, Docal & Hechavarría, 2014).

En el estudio realizado se evidencia el uso de antibioticoterapia en pacientes con meningoencefalitis, a pesar de que no lleva tratamiento de este tipo, más bien de apoyo y algún retroviral según la gravedad del cuadro. Se necesita tener un criterio clínico acertado para tomar la decisión de no emplear antimicrobiano en un proceso que cura espontáneamente, o que puede esperar hasta que logre ser diagnosticado, lo cual es aplicable a la meningoencefalitis. La antibioticoterapia es una decisión determinada por los incidentes que tiene el paciente al desarrollar la enfermedad, y por la necesidad de una terapéutica emergente hasta tanto se defina la terapéutica definitiva por microbiología, estudio del LCR y evolución clínica. (Martínez *et al.*, 2014).

En cuanto a la duración del tratamiento antimicrobiano, en general, suele haber falta de consenso entre los expertos, pues está sujeto a múltiples factores, igual que la duración del período de recuperación, como son: el estado del sistema inmunológico, la severidad de la sepsis, el tipo de germen infectante, entre otros. La terapia antimicrobiana sugerida, de acuerdo con el resultado del cultivo, coincide con el tratamiento empírico recomendado; ambos se basan en el uso de las cefalosporinas de tercera generación, fundamentalmente cefotaxima y ceftriaxona, incluso de cuarta, asociadas a la vancomicina, en niños mayores de un mes, adultos y pacientes con factores de riesgo asociado; así como para *S. pneumoniae* si hay alta incidencia de resistente a la penicilina. En el caso de *H. influenzae*, se recomienda solamente la cefalosporina. (Martínez *et al.*, 2011).

Notoriamente, para combatir esta enfermedad, el tratamiento principal es el de los antibióticos, ya que eligiendo el correcto se puede erradicar la bacteria y, con ella, las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La mortalidad y las secuelas de esta patología aún seguían sin ninguna modificación cuando se utilizaban antimicrobianos de forma empírica, hasta que el uso de corticosteroides como tratamiento adyuvante llamó la atención.

En su momento, se debatía si el uso de glucocorticoides en la meningitis era beneficioso o no. Sin embargo, con la realización de más investigaciones y un metaanálisis de Cochrane, se pudo objetivizar que el uso de dexametasona disminuye las secuelas neurológicas. Debe iniciarse de 15-20 minutos previo a los antibióticos o concomitantemente. Al inicio se hablaba de evidencia exclusiva con meningitis por *Streptococcus*, pero también se ha visto que con otros agentes etiológicos hay beneficios en la evolución, siempre y cuando no se haya iniciado posterior a los antibióticos. (Lobo, 2016).

El empleo de corticoides como terapia adyuvante se ha utilizado por largo tiempo en modelos experimentales, mostrando beneficios en la reducción de la inflamación del territorio cerebral. Sin embargo, en estudios clínicos, solo han demostrado su utilidad en meningoencefalitis bacteriana de adultos por *Streptococcus pneumoniae*, donde han disminuido la mortalidad y las secuencias neurológicas. Esta disminución de secuencias neurológicas se observa solo en países desarrollados, no en los subdesarrollados. Los beneficios de su uso se observan solamente si se administran 20 minutos antes o concomitantes a los antibióticos, pero no tiene utilidad en forma posterior al inicio de la antibioticoterapia. (Blamey, 2014).

El uso de corticosteroides en la meningitis bacteriana, en los niños, puede mejorar o disminuir las secuelas de los efectos secundarios, como disminuir la pérdida de capacidad auditiva, pero estos no tienen estudios que van a disminuir la mortalidad en los menores. Claramente, este es un beneficio de los corticosteroides, porque así se puede mejorar la calidad de vida en los menores, ya que las secuelas afectan a la mayoría de los pacientes con meningoencefalitis.

El uso de esteroides como adyuvantes en el tratamiento de la meningitis se asocia a una reducción en las concentraciones de citocinas en LCR, menores secuelas audiológicas y neurológicas, en particular en niños afectados por *Haemophilus influenzae* tipo b, y cuando la dexametasona se administra antes de la primera dosis del antibiótico parenteral. El uso de terapia

adyuvante con esteroides continúa siendo tema controvertido en la meningitis por *Streptococcus pneumoniae*. (Luciani *et al.*, 2012).

No obstante, la administración temprana del esteroide parece inclinar la balanza hacia su uso rutinario, aunque en adultos con meningitis neumocócica, el uso de esteroides disminuye el riesgo de mortalidad. El uso de dexametasona en pacientes con meningitis por neumococos altamente resistentes a penicilina o resistentes a cefalosporinas de III generación es también motivo de debate, pues se considera que el uso concomitante de la dexametasona podría reducir la penetración de la vancomicina en el LCR, al disminuir la inflamación de las meninges. (Luciani *et al.*, 2012).

Como se menciona anteriormente, la meningoencefalitis bacteriana es una enfermedad infecciosa de emergencia, que puede causar una alta morbimortalidad. Con las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* del tipo b, meningococo y neumococo, la incidencia de meningitis bacteriana ha disminuido drásticamente, comparada con la era de prevacunas. Aun así, es un gran problema de salud en países europeos. (De Gaudio, Chiappini, Galli & Martino, 2010).

Las recomendaciones de un tratamiento basado en antibióticos, y el posible uso de corticoesteroides en menores con meningitis bacteriana confirmada en Europa, no siempre son concordantes con las guías de tratamientos de Estados Unidos de América y Canadá. El mejor manejo terapéutico tendría que ser basado en los datos de resistencia de las bacterias causantes de esta patología en diferentes países. Por ejemplo, en Estados Unidos de América y Canadá se recomienda el uso asociado de vancomicina, y una cefalosporina de tercera generación como tratamiento empírico en niños con sospecha de meningitis bacteriana. Este enfoque es justificado por las altas tasas de resistencia a la penicilina y cefalosporinas de tercera generación por bacterias neumocócicas. Por el contrario, en Europa se utiliza penicilina o una cefalosporina de tercera generación, porque se consideran tasas de resistencia más bajas. (De Gaudio *et al.*, 2010).

Algunos ensayos clínicos, realizados en los últimos 10 años en Europa, tratan de evaluar la eficacia de los corticoesteroides, particularmente la dexametasona en pacientes con meningitis bacteriana. La dexametasona atenúa la respuesta inflamatoria, y puede ser eficaz para disminuir muchas de las consecuencias de la meningitis bacteriana, como el edema cerebral, el flujo sanguíneo cerebral alterado y las lesiones neuronales. Recientemente, hay un metaanálisis, donde la dexametasona no parece reducir la muerte o la discapacidad neurológica, pero sí parece que sirve

para reducir solo la pérdida auditiva entre los sobrevivientes. Sin embargo, Van de Beek *et al.* apoyan el uso de corticosteroides adyuvantes en niños en países desarrollados, independientemente del microorganismo causante. (De Gaudio *et al.*, 2010).

Hasta la fecha, los expertos varían en recomendar el uso de dexametasona en la meningitis neumocócica, particularmente cuando es causada por cepas resistentes a la penicilina o cefalosporina, requiriendo, así, la adición de vancomicina. La dexametasona reduce la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, y podría reducir la penetración de vancomicina. La directriz europea recomienda el uso rutinario de dosis de dexametasona solo en niños con sospecha clínica de meningitis neumocócica, o causada por *Haemophilus influenzae* del tipo b. Se establece que no se debe administrar dexametasona adyuvante en niños que ya han recibido terapia antimicrobiana, porque en estos casos es poco probable que la dexametasona mejore el resultado del paciente. En Estados Unidos de América se recomienda el uso de dexametasona, de forma rutinaria, en todos los casos de sospecha de meningitis bacteriana. (De Gaudio *et al.*, 2010).

El beneficio más importante con el uso de corticosteroides como tratamiento adyuvante es que se pueden disminuir las secuelas de la pérdida auditiva causada en los diferentes pacientes cuando la meningoencefalitis es causada más que todo por *Haemophilus influenzae*, ya que si hay evidencia de la reducción de esta secuela. De todas formas, hay evidencia que habla que este beneficio de los corticosteroides se da mayoritariamente en adultos y en menores en menor cantidad.

La desventaja más notoria es que el uso de corticosteroides se relacionan con el potencial de disminución de la penetración de antibióticos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y los posibles efectos adversos de los corticosteroides; es decir, el sangrado gastrointestinal, etc. Otras preocupaciones con el uso de corticosteroides incluyen el potencial de enmascarar la falla antimicrobiana, al prevenir una fiebre secundaria.

Las preocupaciones sobre el uso de corticosteroides se relacionan con el potencial de disminución de la penetración de antibióticos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y los posibles efectos adversos de los corticosteroides; es decir, el sangrado gastrointestinal, etc. Otras preocupaciones con el uso de corticosteroides incluyen el potencial de enmascarar la falla antimicrobiana, al prevenir una fiebre secundaria. (Mongelluzzo, Mohamad & Ten Have, 2008).

Hay que tener cuidado a la hora de administrar corticosteroides, ya que, dependiendo del microorganismo y del antimicrobiano a utilizar, estos podrían disminuir la absorción de los antimicrobianos, y no causarían el efecto deseado, que es erradicar el microorganismo, y llevar a consecuencias aún más grandes. Por el momento, solo se muestra disminución de la absorción de la vancomicina, pero, en un futuro, esto podría cambiar a abarcar más antimicrobianos.

En recién nacidos y niños, el efecto de los corticosteroides en la mortalidad es controvertido. Solo un ensayo clínico pequeño evaluó específicamente los corticosteroides en neonatos; sin embargo, el estudio no se incluyó en una gran revisión de Cochrane. Los resultados de ese estudio de neonatos, de Daoud *et al.*, no mostraron diferencias en la mortalidad entre los grupos de tratamiento y control. Un estudio retrospectivo de 120 niños con meningitis neumocócica, realizado entre 1994 y 1999, encontró que el uso de corticosteroides adyuvantes se asoció con una menor probabilidad de muerte en el análisis ajustado. (Mongelluzzo *et al.*, 2008).

Sin embargo, una revisión de Cochrane, posterior, de ensayos controlados aleatorios de 1969 al 2006, no encontró diferencias significativas en mortalidad en niños menores de 12 años que recibieron corticosteroides, en comparación con aquellos que no los recibieron para todos los organismos causantes, aunque la tasa de mortalidad general fue menor que la informada previamente en algunos de los estudios. Además, pocos de estos estudios se realizaron en los Estados Unidos de América. (Mongelluzzo *et al.*, 2008).

En un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico, realizado en América Latina, no incluido en la revisión de Cochrane, los corticosteroides adyuvantes no tuvieron efecto sobre la mortalidad en niños de 2 meses a 12 años. Sin embargo, el estudio se realizó en áreas donde *Haemophilus influenzae* del tipo b representaba la mayoría de los casos de meningitis. Además, en contraste con trabajos anteriores, el estudio no encontró protección contra la pérdida auditiva en los 54 niños con meningitis, por esta misma bacteria, que recibieron corticosteroides adyuvantes, en comparación con los controles. Un ensayo aleatorizado más reciente en Vietnam encontró que los corticosteroides adyuvantes disminuyeron la mortalidad general en aquellos individuos con meningitis bacteriana confirmada por cultivo. (Mongelluzzo *et al.*, 2008).

La mortalidad de esta patología es muy elevada, por lo que es una gran preocupación, al inicio se comentaba que los corticosteroides podían prevenir o disminuir la mortalidad en menores, luego de varias revisiones se encontró que esto no era cierto. Ya que no había diferencia en grupos

que se trataron con corticosteroides y los que no se trataron con estos, los resultados eran los mismos, entonces no se encontró una evidencia verdadera.

Se revisaron 25 estudios y no hubo pruebas suficientes de que los corticosteroides causaran una reducción en la mortalidad general, ni en los pacientes adultos. Sin embargo, causaron tasas más bajas de pérdida auditiva grave, cualquier pérdida auditiva y secuelas. (Brouwer, McIntyre & Prasad, 2015).

Los análisis de subgrupos, de los organismos causantes, mostraron que los corticosteroides redujeron la mortalidad en la meningitis por *Streptococcus pneumoniae*, pero no en la meningitis por *Haemophilus influenzae* o *Neisseria meningitidis*. Los corticosteroides redujeron la pérdida auditiva severa en niños con meningitis por *Haemophilus influenzae*, pero no en niños con meningitis, debido a especies no *Haemophilus*. (Brouwer *et al.*, 2015).

En los países de altos ingresos, como los que pertenecen a Europa, los corticosteroides redujeron la pérdida auditiva severa, cualquier pérdida auditiva y secuelas neurológicas a corto plazo. No hubo un efecto beneficioso de la terapia con corticosteroides en países de bajos ingresos. El análisis de subgrupos de la calidad del estudio no mostró efectos de los corticosteroides en la pérdida grave de audición en los estudios de calidad alta. (Brouwer *et al.*, 2015).

En Europa, se ha demostrado tener éxito al administrar corticosteroides, ya que se toma en cuenta que hay países desarrollados; no es lo mismo en países subdesarrollados, como en América Latina, ya que tal vez los métodos de salubridad no son los adecuados, o el tratamiento elegido en sí sea incorrecto. Como se puede observar, en Brasil y Argentina hay más resistencia de las bacterias a la penicilina que en Europa.

Se habla de que el mayor beneficio de los corticosteroides, que es la disminución de la pérdida auditiva después de la enfermedad, se puede ver de mayor forma en los países de altos ingresos, como los pertenecientes a Europa, en los países subdesarrollados este beneficio del uso de corticoides como tratamiento adyuvante aún no está muy claro en estas zonas, como las de América Latina.

Hasta el 15% de los sobrevivientes quedan con déficits neurológicos graves. A las personas que han tenido contacto cercano con alguien que tiene una infección meningocócica, y a las

poblaciones con tasas de transporte altas conocidas se les ofrecen antibióticos para erradicar la bacteria, y así prevenir la enfermedad. El tratamiento con corticosteroides se asoció con un aumento de la fiebre recurrente (RR 1,27; IC del 95%: 1,09 a 1,47), pero no con otros eventos adversos. (Brouwer *et al.*, 2015).

En neonatos, no hay evidencia que diferencie el uso de corticoides como terapia adyuvante que tenga mejorías en los pacientes, por lo que, si no se aplicaran corticosteroides, no habría mucha diferencia. Se ha visto que estos suelen funcionar más cuando el patógeno causante es *Haemophilus influenzae* del tipo b, aunque en países como Estados Unidos de América, los corticosteroides se administran sea cual sea el microorganismo causante.

Categoría 3. Ventajas y desventajas

En los últimos 20 años, el uso de corticoides ha aumentado más del 30% en la población del Reino Unido, principalmente para tratar enfermedades respiratorias, reumáticas o neoplásicas. Estos fármacos se asocian con eventos adversos graves, entre los que destacan las infecciones. Se ha comprobado que el empleo de corticoides aumenta el riesgo de infecciones entre un 50% y un 60%, especialmente de enfermedades oportunistas y en poblaciones específicas. Sin embargo, no se ha establecido si existe un riesgo diferencial entre los distintos tipos de patógenos, y tampoco se ha estudiado en profundidad el impacto de los diferentes factores predisponentes. (Fardet, Peterson & Nazareth, 2016).

Durante el período del estudio, se les indicaron corticoides a 275 072 pacientes; el 57.8% era de mujeres. En el 60,9% (n = 167 626) de los casos, los corticoides fueron indicados para una de las siete enfermedades consideradas en el diseño del estudio. Al comparar al grupo expuesto con el que no recibió corticoides, se comprobó que en el primero había mayor frecuencia de antecedentes de diabetes y de uso de otros inmunosupresores. El tipo de infección más frecuente en ambos grupos fue la ITRI, que afectó al 4,3% de los expuestos a corticoides y al 0,7% de los no expuestos; las infecciones menos frecuentes fueron la varicela y la sarna, con una frecuencia menor del 0,1% en ambos grupos. (Fardet *et al.*, 2016).

Para el resto de las infecciones, el aumento del riesgo fue menor, con alrededor del doble de riesgo que la población no tratada con corticoides, y sin diferencias de riesgo para sarna, varicela y dermatofitosis. Respecto de la duración de la exposición a los corticoides, se comprobó que el riesgo relativo se mantenía estable para el herpes zóster, la septicemia y la celulitis, mientras que, para las ITRI y las candidiasis, el riesgo era muy alto durante las primeras semanas de tratamiento, y luego disminuía notablemente. El riesgo de infecciones asociadas con los corticoides aumentaba con la edad, con la presencia de diabetes y con el empleo de altas dosis de corticoides. (Fardet *et al.*, 2016).

Finalmente, se determinó que el riesgo de presentar candidiasis o ITRI es muy alto durante las primeras semanas de tratamiento, pero luego decae notablemente; no se ha establecido si el riesgo relativo tiene que ver con la dosis de corticoides o con la duración del tratamiento, aunque ambas variables podrían influir en este resultado. (Fardet *et al.*, 2016).

Las reacciones adversas del tratamiento con esteroides son múltiples y con diferente grado de gravedad, algunas muy temidas y que requieren de un constante estado de alerta; tal es el caso del incremento de la presión intraocular (PIO), tanto en pacientes glaucomatosos conocidos, como en pacientes normales. La presencia de este fenómeno está definida por una susceptibilidad individual, posiblemente de origen genético, y es menos frecuente con su uso tópico que sistémico. (Pérez, González & García, 2011).

Ante la necesidad de instaurar tratamiento corticoesteroideo, es conveniente realizar controles, y que existan estudios que avalan la realización de pruebas de sensibilidad con dexametasona tópica antes de la aplicación de esteroides, para adoptar, llegado el momento, las decisiones y medidas terapéuticas oportunas. Otro efecto adverso temido y común es la aparición de catarata, sobre todo la subcapsular posterior. Su incidencia real no está definitivamente establecida, pero los niños y jóvenes parecen ser más susceptibles, y también se investiga sobre una susceptibilidad individual de tipo genético. En el pasado se pensaba en una susceptibilidad mediada por las dosis y el tiempo de exposición al tratamiento. (Pérez *et al.*, 2011)

Las reacciones adversas sistémicas, que son una desventaja del tratamiento con corticoides, pueden estar relacionadas con el bloqueo del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, produciéndose una insuficiencia suprarrenal aguda, o bien efectos tóxicos por dosis suprafisiológicas: síndrome de Cushing, enfermedades digestivas (gastroduodenitis, úlcera péptica), enfermedades músculo-

esqueléticas (osteoporosis, fracturas óseas, aplastamiento vertebral, necrosis aséptica de la cabeza femoral, miopatía cortisónica), enfermedades dérmicas (acné, púrpura, adelgazamiento de la piel, hirsutismo, estrías de la piel). (Pérez *et al.*, 2011).

Además, enfermedades cardiovasculares (hipertensión, arritmias, arteritis), enfermedades metabólicas (estado cushingoide, empeoramiento de la diabetes, supresión del crecimiento en niños, alteraciones de la función gonadal, aumento del apetito y de peso corporal, desequilibrio electrolítico), enfermedades psiquiátricas (depresión, irritabilidad, cambios mentales, psicosis cortisónica) y reactivación de infecciones sistémicas, como tuberculosis, o aumento de la predisposición a las infecciones, fundamentalmente micóticas, y por bacterias gramnegativas. (Pérez *et al.*, 2011).

En un estudio realizado, se informaron eventos adversos en 391 pacientes, y fueron igualmente divididos entre el grupo de tratamiento y placebo ($1 \cdot 0$, $0 \cdot 5-2$, $p = 0 \cdot 9$). El sangrado gastrointestinal ocurrió en dos de 202 (1%) pacientes en el grupo de esteroides, y siete de 189 (4%) en el grupo placebo. Hay otros estudios disponibles que no abordan dos datos importantes: la duración mínima de la terapia de corticosteroides o el período máximo de tiempo después de la administración parenteral de estos. (Van de Beek, Gans, McIntyre & Prasad, 2005).

Como se menciona anteriormente, el mayor beneficio del uso de corticosteroides como terapia adyuvante a la monoterapia de antibióticos, en una infección bacteriana, en este caso la meningitis bacteriana, es que se va a dar una disminución de la pérdida auditiva, ya que esta es una de las secuelas más importantes que deja esta infección en los menores. En niños no hay registros de que se disminuyera la mortalidad, como lo es en algunos casos de los adultos.

Varias de las desventajas de estos, es que se ha visto que causan fiebre, y hay algunos de los efectos secundarios de los corticoides, como algunos eventos cardiovasculares, enfermedades digestivas, patologías metabólicas, entre otras. Una de las desventajas más preocupantes es que pueden causar un aumento del número de infecciones, por lo que hay que tomar en cuenta que estos llegan a inmunosuprimir a los pacientes, y ya que la meningocelitis bacteriana es una infección bacteriana, hay que monitorear de cerca a los pacientes.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- Los diferentes microorganismos que más causan esta patología son *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*. *Streptococcus agalactiae* y *Staphylococcus aureus* también, pero en menor cantidad de casos.
- En América del Sur, el *Streptococcus pneumoniae* es uno de los patógenos más importantes asociados con neumonía y meningocelalitis.
- El *Streptococcus pneumoniae* fue resistente a cotrimoxazol en un 58%, a penicilina en un 52%, a tetraciclina un 29,1%, y a azitromicina un 28,9%. La resistencia al cloranfenicol fue relativamente baja: en un 8,8%.
- *Neisseria meningitidis* es otro de los microorganismos que más causan esta enfermedad. A los antimicrobianos utilizados como profilaxis, se tuvo una alta sensibilidad a la rifampicina y a la azitromicina; pero hubo resistencia a la ciprofloxacina.
- Un 13%, en Brasil, de los aislamientos de la *Neisseria meningitidis*, fueron resistentes a la penicilina.
- .
- La terapia de primera línea de la meningocelalitis siempre va a ser la antibioticoterapia, se haya determinado el microorganismo causante o no.
- El éxito en el tratamiento de la meningocelalitis bacteriana depende del inicio temprano del régimen antimicrobiano empírico apropiado.

- La primera línea de tratamiento antibiótico como monoterapia va a ser ampicilina + un aminoglucósido como la gentamicina. La segunda y tercera línea de tratamiento va a ser vancomicina (en los casos no resistentes) + cefepima.
- En la meningitis neonatal, el manejo empírico incluye el uso de ampicilina asociada a gentamicina, dejando como segunda línea a la cefotaxima. la ceftriaxona no está indicada en neonatos.
- El uso de corticosteroides como adyuvante en el tratamiento de la meningoencefalitis se asocia a una reducción de la inflamación del territorio cerebral; al inicio se hablaba de evidencia solo por *Streptococcus*, pero se ha visto con otros agentes también.
- Los corticoides se han asociado a la reducción de la mortalidad en adultos y las secuelas neurológicas; pero para que los corticoides cumplan su efecto, estos tienen que administrarse previo a la administración de los antibióticos o concomitante a estos.
- La disminución de las secuelas neurológicas, gracias al uso de los corticoides, se observa solo en países desarrollados, y no en subdesarrollados.
- En meningoencefalitis bacteriana causada por *Haemophilus influenzae* tipo b es donde más se ven disminuciones de las secuelas neurológicas, gracias a los corticosteroides utilizados como terapia adyuvante.
- La dexametasona, administrada en niños, no parece reducir la muerte o la discapacidad neurológica, pero sí disminuye la pérdida auditiva, ya que no se encontraron diferencias

significativas en mortalidad en menores de 12 años que recibieron corticosteroides, en comparación con los que no los recibieron.

- Las guías europeas recomiendan el uso rutinario de dexametasona solo en niños con sospecha de meningocefalitis por *Neisseria meningitidis* o *Haemophilus influenzae* del tipo b. En América Latina, se recomienda el uso de la dexametasona de forma rutinaria en todos los casos sospechosos de meningocefalitis.
- En América Latina, el uso de corticosteroides como terapia adyuvante, no tuvo efecto sobre la mortalidad en niños; tampoco se encontró protección contra la pérdida auditiva en los menores.
- No se debe administrar dexametasona en niños que ya se hayan recibido terapia antimicrobiana, porque es poco probable que se mejore el resultado del paciente, y los menores estarían expuestos a los efectos secundarios de estos fármacos, sin tener un beneficio en sí.
- El uso de los corticoides puede aumentar el riesgo de infección hasta un 60% especialmente de enfermedades oportunistas y en ciertas poblaciones específicas.
- Hay diferentes tipos de reacciones adversas que los corticoides pueden causar como el síndrome de Cushing, puede retrasar el crecimiento en menores y la reactivación de infecciones sistémicas.

- El tratamiento con corticosteroides se asoció a un aumento de la fiebre recurrente y otros efectos adversos, pero en menor cantidad en los pacientes tratados con estos.
- Cuando los patógenos causantes de meningoencefalitis bacteriana son resistentes a la penicilina o cefalosporinas, la dexametasona podría disminuir la absorción de la vancomicina en el líquido cefalorraquídeo.

RECOMENDACIONES

- A las instituciones y personas encargadas como lo son los microbiólogos de la investigación de los patógenos, en este caso causantes de la meningoencefalitis bacteriana, se les recomienda tener actualizada la base de datos sobre sensibilidad y resistencia antibiótica.
- A los investigadores médicos y farmacéuticos, profundizar los estudios del uso de corticosteroides como terapia adyuvante en las infecciones bacterianas, debido al efecto inmunosupresor de los mencionados anteriormente.
- Profundizar, con estudios clínicos con ayuda de todos los profesionales de la salud, en cuáles microorganismos es adecuado el uso de corticosteroides como terapia adyuvante, y en cuáles estos no tienen un efecto beneficioso.
- Aumentar investigaciones para formar futuras vacunas, con el propósito de evitar los patógenos que ahora no tienen una, y reducir el número de casos de meningoencefalitis bacteriana.
- A los profesionales de la salud, realizar ensayos clínicos para determinar si realmente los corticoesteroides reducen la penetración de ciertos antibióticos en el líquido cefalorraquídeo.

REFERENCIAS

- Abdelnour, A. (febrero de 2008). Vacunación contra neumococo. *Acta pediátrica costarricense*, 20 (2). <https://www.scielo.sa.cr/pdf/apc/v20n2/a03v20n2.pdf>
- Acuña, G. (2003). Evolución de la terapia antimicrobiana: lo que era, lo que es y lo que será. *Rev. Chilena de Infectología*. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v20s1/art01.pdf>
- Alós, J.I. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 33(10), 692-699. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-resistencia-bacteriana-los-antibioticos-una-S0213005X14003413>
- Alvarado Guevara, A.T. & Castillo Solano, L.M. (2006). Meningitis bacteriana. *Medicina Legal de Costa Rica*, 23(1), 129-142. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-00152006000100010&script=sci_abstract&tlng=es
- Álvarez Fumero, R., Manresa Gómez, D.L., Castro Pacheco, B.L., Pérez Orta, M., Rojo Casares, I. & Quintana Jardines, I. (2003). Manejo hospitalario de la meningoencefalitis bacteriana por *S. Neumoniae*. *Revista Cubana de Pediatría*, 75(4), 0-0. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312003000400005
- Alvo, A., Téllez, V., Sedano, C. & Fica, A. (2016). Conceptos básicos para el uso racional de antibióticos en otorrinolaringología. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 76(1), 136-147. https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162016000100019
- Barriga Angulo, G., Arumir Escorza, C., González, N.F.M., Ortiz, R.R. & Orduña, E.L. (2009). Características clínicas y epidemiológicas de 3.183 casos de meningitis confirmados

bacteriológicamente (1980/2007). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 29(3), 99-106. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=26748>

Bartolomé-Álvarez, J. & Solves-Ferriz, V. (2020). Aumento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y sensible a ciprofloxacino en infecciones osteoarticulares, de piel y tejidos blandos. *Revista Española de Quimioterapia*, 33(2), 143. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7111237/>

Barquero Artigao, F., Vecino López, R. & Castillo Martín, F. (s.f.). Meningitis bacteriana. Hospital Infantil La Paz, Madrid. <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/meningitis.pdf>

Benavides, D., Rodríguez, L.C., Restrepo, J. & Vargas, D. (2015). Fisiopatología de la migraña: teoría vascular, ¿cierta o no? *Acta Neurológica Colombia*, 31(1), 84-91. <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v31n1/v31n1a13.pdf>

Blamey, R. (mayo de 2014). Meningitis bacteriana aguda. *Revista Médica Clínica Los Condes*, 534-540. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-meningitis-bacteriana-aguda-S0716864014700677>

Brouwer M., McIntyre P. Prasad K. & Van de Beek D. (8 de setiembre de 2010). Corticosteroids for acute bacterial meningitis. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004405.pub3/abstract>

Calvo, J. & Martínez-Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 27(1), 44-52. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-mecanismos-accion-antimicrobianos-S0213005X08000177>

Carrasco Márquez, D. (2016). Fisiopatología de la esclerosis lateral amiotrófica España.. <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/65104/CARRASCO%20MARQUEZ%2c%20DAVID.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Chemouni, F., Augier, A., González, F., Clec'h, C. & Cohen, Y. (2013). Meningoencefalitis infecciosas del adulto. *EMC-Anestesia-Reanimación*, 39(1), 1-24.

https://www.researchgate.net/publication/257511705_Meningoencefalitis_infecciosas_del_adulto

Coria Lorenzo, J.D.J., Escobar, M.J. & Álvarez, V.H.V. (2001). Meningoencefalitis viral. Enfoque clínico. *Revista Mexicana de Pediatría*, 68(6), 252-259. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=9868>

De Gaudio, M., Chiappini, E., Galli, L. & De Martino, M. (2010). Therapeutic management of bacterial meningitis in children: a systematic review and comparison of published guidelines from a European perspective. *Journal of Chemotherapy*, 22(4), 226-237. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20685625/>

Del Mónaco, R. (2012). Dolores de cabeza, síntomas y enfermedad: un abordaje social sobre la construcción clínica de la migraña. *Intersecciones en antropología*, 13(2), 501-511. https://www.researchgate.net/publication/262588845_Dolores_de_cabeza_sintomas_y_enfermedad_un_abordaje_social_sobre_la_construccion_clinica_de_la_migrana

Díaz, C.M., Solà, M.G. & Sánchez, M.T. (2013). Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob. *Revista Científica de la Sociedad Española de Enfermería Neurológica*, 37(1), 29-32. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-cientifica-sociedad-espanola-enfermeria-319-articulo-enfermedad-creutzfeldt-jacob-S2013524613000093>

Dickinson Meneses, F.O. & Batlle Almodóvar, M.D.C. (2019). Historia de la meningitis bacteriana en Cuba: siglo XIX al XXI. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 18(4), 579-592. <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2972>

Dickinson Meneses, F.O. & Pérez Rodríguez, A.E. (2002). Las meningoencefalitis bacterianas en la población infantil cubana: 1998-2000. *Revista Cubana de Pediatría*, 74(2), 106-114. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312002000200002

Esquivel-Herrera, M. (2015). Niños y niñas nacidos con síndrome de Down: historias de vida de padres y madres. *Revista Electrónica Educare*, 19(1), 311-331. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-42582015000100017

Estévez Sierra, I., Sanchén Casas, A., Rodríguez Heredia, O. & García González, G. (2011). Meningoencefalitis bacteriana a *Streptococcus pneumoniae*. *Revista Archivo Médico de*

Camagüey, 15(3), 553-565. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552011000300012

Fabelo Roche, J.R., Martín Alfonso, L. & Iglesias Moré, S. (2011). La aceptación de la enfermedad y la adhesión al tratamiento en pacientes con epilepsia. *Revista Cubana de Salud Pública*, 37(1), 0-0. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552011000300012

Fardet, Laurence, Petersen, I. & Nazareth, I. (2016). "Common infections in patients prescribed systemic glucocorticoids in primary care: a population-based cohort study." *PLoS medicine* 13.5 (2016): e1002024. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002024>

Fernández, O.M.R., Morell, O.F., Morales, Y P. & Casas, A.S. (2011). Meningoencefalitis por *Streptococcus pneumoniae* resistente: reporte de un caso. *Archivo Médico de Camagüey*, 15(6), 1016-1023. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552011000600010

Fox Stuart. (2014). Libro *Fisiología Humana*. México. McGraw-Hill Education (decimotercera edición).

García, S.D., Sorhuet-Pereira, C., Perazzi, B.E., Losada, M.E., Astorga, G.C., Casco, R.H. ... & Famiglietti, Á.M. (2019). *Neisseria meningitidis* aislada de muestras de hombres que tienen sexo con hombres. *Revista Argentina de Microbiología*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0325754119300793>

Gómez S., Gutiérrez Álvarez A.G., Valenzuela, E. (2007). Corticoides: 60 años después, una asignatura pendiente. *Revista Ciencias de la Salud*, Bogotá (Colombia). <http://www.scielo.org.co/pdf/recis/v5n3/v5n3a6.pdf>

González, N.C., Pérez, Y.S. & González, L.C. (2014). Meningoencefalitis bacteriana en niños menores de 15 años. *Revista Cubana de Pediatría*, 86(1), 41-50. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000100005

- Illnait Zaragozaí, M.T., Martínez Machín, G.F., Fernández Andreu, C.M., Marchena Bequer, J.J. & Perurena Lancha, M.R. (2013). Contribución al estudio de la criptococosis infantil en Cuba. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 65(1), 78-89.
- Jawetz, Melnick, & Adelberg. (2016). *Microbiología médica* (decimosétima edición). New York, Estados Unidos de América: McGraw-Hill Education.
- Kosslyn, S.M. (1994). *Image and brain: thre resolution of the imaginery debate*. Cambridge, Mass; MIT Press.
https://www.researchgate.net/publication/30871774_Image_and_Brain_The_Resolution_of_the_Imagery_Debate
- Lara, A.E. & Gil, L.D. (2018). Meningoencefalitis por *Candida krusei*. *La Ciencia al Servicio de la Salud*, 8(2), 7-12. <http://revistas.esPOCH.edu.ec/index.php/cssn/article/view/18>
- Lobo Castro, J. (Marzo de 2016). Meningitis bacteriana y viral. *Medicina Legal de Costa Rica*.
- Lovera, D., Gamarra, C. & Arbo, A. (2004). Prevalencia de secuelas auditivas en niños sobrevivientes de meningitis bacteriana aguda.
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4800258>
- Luciani, K., Rojas, M. & Sanez, X. (2012). Meningitis bacteriana en pediatría. *La gaceta de infectología y microbiología clínica latinoamericana*, 2(1), 4-10.
<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Gaceta-Infectologia-Microbiologia-Marzo-2012-esp.pdf>
- Marín-Carmona, J.M. & Formiga, F. (2015). Demencia de inicio en edades avanzadas: aspectos clínicos y fisiopatológicos diferenciales. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.*, 50(6).
<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-demencia-inicio-edades-avanzadas-aspectos-S0211139X15001043>
- Martín-Láez, R., Valle-San Román, N., Rodríguez-Rodríguez, E.M., Marco-de Lucas, E., Blanco, J.B. & Vázquez-Barquero, A. (2018). Actualización en la fisiopatología de la hidrocefalia crónica del adulto idiopática: ¿nos enfrentamos a otra enfermedad neurodegenerativa? *Neurología*, 33(7), 449-458.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021348531630041X>

- Martínez, M.D.C.J., Docal, B.P. & Hechavarría, V.M.C. (2014). Tratamiento antimicrobiano en la meningoencefalitis, Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto", 2004-2011. *Revista Cubana de Farmacia*, 48(1), 34-42. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000100005
- Martínez-Fernández., R., Gasca-Salas CC., Sánchez-Ferro, Á. & Ángel Obeso, J. (2016). Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Revista médica clínica Condes*.
- Maydana, M., & Aníbal, W. (2017). Características clínicas epidemiológicas y diagnóstico de encefalitis autoinmune pediátrica Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2016-2017. <http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/handle/usmp/3833>
- Mongelluzzo, Mohamad & Ten Have. (07 de mayo de 2008). Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/181852>
- Morales Bedoya A. & Alonso Palacio, L. M. (2006). Epidemiología de la meningitis una visión socio-epidemiológica. <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/4092/5698>
- Moreno, R.D., Esponda, M.M., Echazarreta, N.L.R., Triano, R.O. & Morales, J.L.G. (2012). Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 55(5), 26-35. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422012000500005
- Neira Serrano, I.J. (2019). Abordaje integral con criterios clínicos, diagnósticos y terapéuticos para el manejo de meningitis bacteriana en pacientes mayores de 1 año. <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/13958>
- Nodarse Hernández, R., Bravo Pérez, R. & Pérez Peña, Z. (2000). Meningoencefalitis por *Haemophilus Influenzae* en un adulto. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 29(1), 65-69. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572000000100012
- Olvera, P.E.G. & de la Peña, A.P.B. (2019). Meningitis bacteriana. <https://anahuacqro.edu.mx/escuelacienciasdelasalud/wp-content/uploads/2019/12/page-6-7.pdf>

- Paulino Basulto, R. (2006). Meningitis bacteriana aguda. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552007000300017.
- Pereno, G.L. (2010). Fisiopatología de la epilepsia del lóbulo temporal: revisión del proceso de muerte neuronal a la neuroplasticidad. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*, 2(1), 46-57. <https://www.redalyc.org/pdf/3334/333427068005.pdf>
- Pérez D., González, I., & García, F. (2011). Enfoque actual del empleo de corticoesteroides en la terapéutica ocular. *MediSur*, 9(4), 360-366. <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1519/6467>
- Pérez, N., Pavas, N. & Rodríguez, E.I. (2010). Resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antibióticos en un hospital de la Orinoquia colombiana. *Infectio*, 14(3), 167-173. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939210701089>
- Pinzón, A., Martínez, R. & Ortiz, C. (2010). Actualización en el tratamiento de la meningitis neonatal bacteriana y reporte de un caso. *Revista Med.*, 18(1), 100-114. <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v18n1/v18n1a11.pdf>
- Rhoades R. & Bell D. (2018). Libro fisiología médica fundamentos de medicina clínica. Estados Unidos Wolters Kluwer (quinta edición).
- Rodríguez Rodrigo, E. (2015). Fisiopatología de la enfermedad de Huntington. <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/6992>
- Rosales-Reynoso, M.A, Juárez-Vázquez, C.I. & Barros-Núñez, P. (mayo de 2018). Evolución y genómica del cerebro humano. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485315001474#!>
- Saladin K. (2012). Libro de Anatomía y fisiología: la unidad entre forma y función. México. McGraw-hill (sexta edición).
- Salazar J.C. (1998). Uso de corticoides en meningitis bacteriana. *Revista de la Asociación Colombiana de Infectología*. <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/409>

- Sanchén Casas, A., Rodríguez Heredia, O.I., Torres Frómeta, L.D. & Cordero Rodríguez, M. (2010). Caracterización epidemiológica y microbiológica de las meningocelitis bacterianas. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 14(3), 0-0. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000300013
- Santos, F.S., Novales, M.G.M. & Ramos, R.D. (2012). Meningocelitis bacteriana. *Enfermedades infecciosas y microbiología*, 22(1), 2. https://www.researchgate.net/profile/Maria_Miranda-Novales/publication/289283259_Bacterial_meningitis/links/56a6e00508aed22e3547ad/Bacterial-meningitis.pdf
- Serrano-García, A. & Albás, J.J.O. (2003). Neurofisiología en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Revista de neurología*, 36(4), 376. <https://www.neurologia.com/articulo/2002226>
- Schibler, M., Zanella, M., Kaiser, L. & Lalive, P. (2019). Encephalitis and meningocelitis: chasing the culprit, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30703529/>.
- Soriano Fallas, A. (2017). Estudio retrospectivo, descriptivo sobre enfermedad invasora por *Neisseria meningitidis* en el Hospital Nacional de Niños, 2000-2006. <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/xmlui/handle/123456789/6137>
- Soult Rubio, J.A. (2004). Aspectos terapéuticos de la meningitis bacteriana en el niño. *Revista Vox Paediatrica*. <https://spaoyex.es/sites/default/files/pdf/Voxpaed12.1pags54-59.pdf>
- Torres, N., Velásquez, R., Mercado, E.H., Egoavil, M., Horna, G., Mejía, L. ... & Campos, F.E. (2013). Resistencia antibiótica de *Streptococcus pneumoniae* en portadores nasofaríngeos sanos de siete regiones del Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 30, 575-582. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000400006
- Velásquez, Lorenzo, Moreno, Leza, Lizasoain, Moro & Portolés. (2017). *Farmacología básica y clínica*. Argentina. Editorial Panamericana (decimonovena edición).
- Vélez, M.C., Zapata, A.L., Ortiz, D.C., Trujillo, M., Restrepo, A. & Garcés, C. (2013). Reporte de caso y revisión de la literatura de caso de paciente con meningocelitis por amebas de

vida libre. *Infectio*, 17(3), 153-159.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939213707227>

Walochnik, J., Wylezich, C. & Michel, R. (2010). The genus *Sappinia*: history, phylogeny and medical relevance. *Experimental Parasitology*, 126(1), 4–13.
doi:10.1016/j.exppara.2009.11.017 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20004196/>

Wilhelm B.J. & Villena M.R. (noviembre de 2012). Historia y epidemiología del meningococo. *Revista Chilena de Pediatría*, 83 (6). <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v83n6/art02.pdf>

Zalmanovici, A., Fraser, A., Gafter, A. & Paul, M. (25 de octubre de 2013). Antibiotics for preventing meningococcal infections. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004785.pub5/full>

Zapata-Zapata, C.H., Franco-Dáger, E., Solano-Atehortúa, J.M. & Ahunca-Velásquez, L.F. (2016). Esclerosis lateral amiotrófica: actualización. *Iatreia*, 29(2), 194-205.
http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-07932016000200008&script=sci_abstract&tlng=es

Zárate Damián, D.E. (2018). Cuidados de enfermería en niños con hidrocefalia en la unidad de recuperación post anestésica en el Instituto Nacional de Salud del Niño-San Borja-Lima-2017. <http://repositorio.unac.edu.pe/handle/UNAC/3691>