

Caracterización clínica, microbiológica y desenlaces de una cohorte de pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis/meningitis de una institución de alta complejidad en Cali-Colombia

Jaime Alberto Patiño-Niño^{1,2,3}, Ana María Monsalve-Quintero^{4,5}, Laura Alejandra Torres-Cánchala^{6,7}, Camila Ariza-Insignares^{2,4,8}, Inés Elvira Gómez^{2,6,9}, Lina M. Sandoval-Calle^{6,10}, Jessica Pino^{6,11}, Paola Marsela Pérez-Camacho^{1,2,12}

Resumen

Introducción: La meningitis y encefalitis son neuro infecciones potencialmente fatales para la población pediátrica. La incidencia de meningitis es de 4 a 30 casos por 100.000 habitantes y para encefalitis es de 3 a 7 casos por 100.000 habitantes.

Materiales y método: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo con el objetivo de identificar las características clínicas, microbiológicas y desenlaces de una cohorte de pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis o meningitis, de una institución de alta complejidad en Cali, Colombia durante marzo del 2017 y diciembre del 2020.

Resultados: Se analizaron las historias clínicas de pacientes atendidos en la Fundación Valle del Lili durante el periodo mencionado y se realizó un análisis estadístico descriptivo encontrando mayor proporción de aislamiento de *Streptococcus agalactiae* en los casos de etiología bacteriana, mientras que el Enterovirus fue el microorganismo más frecuentemente aislado en los casos de etiología viral. El síntoma más reportado al ingreso fue fiebre en el 78.6% de los pacientes, seguido de emesis (61.9%) y alteración del sensorio (52.4%).

Conclusiones: Nuestro estudio demuestra la importancia de las pruebas moleculares para el apropiado diagnóstico etiológico y manejo de las meningitis y encefalitis.

Palabras clave: Encefalitis, meningitis, diagnóstico, molecular, etiología.

Clinical, microbiological and outcome characterization of a cohort of pediatric patients diagnosed with encephalitis/meningitis in a high complexity institution in Cali-Colombia

Abstract

Introduction: Meningitis and encephalitis are potentially fatal neuroinfections for the pediatric population. The estimated incidence for meningitis is 4 to 30 cases per 100.000 habitants and for encephalitis is 3 to 7 cases per 100.000 habitants.

Material and method: An observational, descriptive, retrospective study was conducted with the objective of identifying the clinical, microbiological characteristics and outcomes of a cohort of pediatric patients diagnosed with encephalitis or meningitis, from a Hospital in Cali, Colombia during March 2017 and December 2020. Data from clinical records was obtained.

Results: A descriptive statistical analysis was performed, finding a higher proportion of *Streptococcus agalactiae* isolation in bacterial cases, while Enterovirus was the most frequently isolated microorganism in the viral cases. The most frequent symptom at admission was fever in 78.6% of the patients, followed by emesis (61.9%) and sensory alteration (52.4%).

Conclusions: Our study showed that molecular testes are crucial for the etiological diagnosis and proper management of meningitis and encephalitis

Keywords: Encephalitis, meningitis, diagnosis, molecular, etiology.

Introducción

La meningitis y encefalitis son síndromes neurológicos potencialmente fatales en la población pediátrica¹. La encefalitis consiste en la inflamación del parénquima cerebral, y la meningitis en inflamación de las membranas que rodean al

Sistema Nervioso Central (SNC), aracnoides y piamadre. Su clasificación se realiza según el tiempo de evolución (agudas, subagudas o crónicas), la etiología (infecciosas y no infecciosas) y los hallazgos en líquido cefalorraquídeo². Diversos estudios han recalado la relación entre la edad y los agentes etiológicos de meningitis. En menores de un mes, los agentes

1 Fundación Valle de Lili, Departamento de Infectología Pediátrica, Cali, Colombia
2 Facultad de Ciencias de la salud. Universidad ICESI, Cali, Colombia
3 <https://orcid.org/0000-0003-1022-3606>
4 Fundación Valle de Lili, Departamento de Pediatría, Cali, Colombia
5 <https://orcid.org/0000-0002-3891-9368>
6 Fundación Valle de Lili, Centro de Investigaciones Clínicas, Cali, Colombia
7 <https://orcid.org/0000-0002-2536-982X>
8 <https://orcid.org/0000-0002-6989-7587>
9 <https://orcid.org/0000-0001-9314-465X>
10 <https://orcid.org/0000-0002-5064-0888>

11 <https://orcid.org/0000-0002-6411-2648>
12 <https://orcid.org/0000-0003-1797-3485>
* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: ana.monsalve@fvli.org.co

Recibido: 22/01/2023; Aceptado: 09/08/2023

Cómo citar este artículo: J.A. Patiño-Niño, et al. Caracterización Clínica, Microbiológica y Desenlaces de una cohorte de pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis/meningitis de una institución de alta complejidad en Cali-Colombia. Infectio 2023; 27(4): 203-209
<https://doi.org/10.22354/24223794.1147>

etiológicos más frecuentes son *Streptococcus agalactiae*, bacilos Gram negativos entéricos y *Listeria monocytogenes*. Los niños entre 1 mes y 9 años son mayormente afectados por *S. pneumoniae* y *N. Meningitidis*. La incidencia de meningitis es aproximadamente de 4 a 30 casos por 100.000 habitantes, mientras que la encefalitis se presenta en 3 a 7 casos por 100.000 habitantes. En el 2019, en Colombia se notificaron 359 casos de meningitis por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*; de los cuales 157 fueron casos probables al no tener aislamiento microbiológico confirmatorio. La letalidad fue mayor en menores de 5 años dada por *S. pneumoniae*^{3,4}.

El Consenso Internacional de Encefalitis estableció como caso confirmado por clínica la presencia del criterio mayor como alteración del estado de consciencia por más de 24 horas sin otra causa relacionada con disfunción neurológica evidente, sumado a la presencia de al menos 3 criterios menores: fiebre mayor a 38 grados centígrados por más de 72 horas, crisis convulsivas, focalización neurológica, pleocitosis en líquido cefalorraquídeo y cambios en el parénquima cerebral consistentes con encefalitis y evidentes en neuroimágenes o electroencefalografía⁵. Las etiologías se clasifican en infecciosas como: virus, bacterias, parásitos y hongos; y no infecciosas como las enfermedades autoinmunes.

Los pacientes con meningitis presentan signos y síntomas de infección como taquicardia, taquipnea y fiebre. Además, presentan afectación neurológica, letargia, anorexia, convulsiones, fotofobia, confusión, irritabilidad, cefalea, vómitos, rigidez nuchal y signos de irritación meníngea⁶. La encefalitis se caracteriza por alteración difusa del parénquima cerebral causando la triada clínica de cefalea, fiebre y alteración del estado de conciencia⁷. Las neuroimágenes pueden demostrar inflamación aguda del parénquima cerebral y alteraciones sugestivas de encefalitis pueden ser detectadas a través de electroencefalografía². El diagnóstico se establece a partir de la sospecha clínica, el análisis citoquímico y cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR). Por eso, se han incorporado pruebas moleculares como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) para una mejor identificación etiológica⁸.

Se continúa usando como herramienta inicial el análisis del citoquímico del LCR y la tinción de Gram para el diagnóstico etiológico. Los hallazgos típicos de una meningitis bacteriana en el citoquímico de LCR son la pleocitosis a expensas de polimorfonucleares, consumo de la concentración de glucosa e hiperproteorraquia. Por otra parte, la sensibilidad del Gram depende del microorganismo causante, variando desde el 25-35% para meningitis por *L. monocytogenes* hasta un 90% para *S. pneumoniae*⁹. Adicionalmente, la prueba basada en la reacción en cadena de la polimerasa, denominado panel molecular para meningitis y encefalitis FilmArray™ (MEFA) tiene la capacidad de detectar al menos 14 patógenos del SNC en 1 hora y con 200 uL de LCR. Según una revisión sistemática, para cada microorganismo, la sensibilidad es del 88-94% y la especificidad es del 88-100%¹⁰.

La meningitis bacteriana representa un diagnóstico devastador, por lo que se han tomado medidas de salud pública como la introducción de vacunas contra *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae* en las últimas décadas¹¹.

Un estudio multicéntrico realizado por Farfán et al, sobre enfermedad neumocócica invasiva en 17 hospitales en Colombia, entre enero del 2008 y diciembre del 2019 reportó que el 11.4% de los casos correspondían a meningitis. Se encontró aumento de la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva pasando de 12 a 33% en Bogotá y aumento de resistencia a penicilina (13 a 37%) y ceftriaxona (5.9 a 16%) por la emergencia de Spn19A multidrogo resistente. Se evidenció un incremento de la tasa de mortalidad del 12% al 33%¹².

Dada la importancia de estos síndromes, este estudio pretende describir las características clínicas, microbiológicas y desenlaces de una cohorte de pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis o meningitis, de una institución de alta complejidad en Cali, Colombia durante marzo del 2017 y diciembre del 2020.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo durante marzo del 2017 y diciembre del 2020.

Fuente de Datos

Se recolectaron datos en La Fundación Valle del Lili (FVL), un hospital universitario de alta complejidad y centro de referencia del suroccidente colombiano. Cuenta con 523 camas, de las cuales 67 son de hospitalización pediátrica, 30 de cuidados intensivos pediátricos y 41 de cuidados intensivos e intermedios neonatales. Esta investigación se acogió a las normas internacionales sobre investigación biomédica, acuerdos de Helsinki y del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional.

Pacientes y diagnóstico

Se incluyeron pacientes menores de 18 años con sospecha de infección del SNC. Se excluyeron pacientes con dispositivos médicos permanentes que hubiesen recibido manejo antimicrobiano o antiviral por más de 24 horas y con capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica o que no tuvieran información sobre resultados del análisis citoquímico del LCR. La información se tomó de la historia clínica de cada paciente considerando variables sociodemográficas, signos y síntomas al ingreso, examen citoquímico y cultivo de LCR, resultado de panel FilmArray™ Meningitis/Encefalitis (ME) y tratamiento farmacológico.

La sospecha de infección del SNC se realizó al ingreso con la presencia de: alteración del estado de consciencia, emesis, convulsiones, agitación psicomotora, signos meníngeos y/o cefalea asociada a fiebre (temperatura axilar o rectal mayor a 38°C). Basados en los últimos consensos y el criterio médico del grupo tratante se dieron los diagnósticos definitivos respectivamente de Encefalitis o Meningitis^{5,9}.

El LCR se analizó con pruebas citoquímicas, tinción de Gram, cultivo bacteriano y en panel FilmArray™ ME. Este último es una prueba de diagnóstico multiplexada y cualitativa de ácido nucleico in vitro prevista para utilizar con los sistemas FilmArray™ y FilmArray™ 2.0. permitiendo la detección de ácidos nucleicos de 6 bacterias (*Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*), 7 virus (Citomegalovirus, Enterovirus, Herpes Virus tipo 1, Herpes Virus tipo 2, Herpes Virus humano tipo 6, Parechovirus humano, Virus varicela-zóster) y 1 levadura (*Cryptococcus neoformans/gattii*). Se confirmó el diagnóstico cuando el cultivo del LCR o el panel FilmArray™ ME era positivo.

Análisis estadístico

Se hizo un análisis estadístico descriptivo. Las variables categóricas se presentaron como porcentajes o conteos en tablas de frecuencia. Las variables cuantitativas continuas se presentaron con medianas y rangos intercuartílico o con media y desviación estándar según su distribución.

Resultados

Entre marzo del 2017 y diciembre del 2020, se identificaron 151 pacientes pediátricos con sospecha de infección del SNC. Se excluyeron 109 pacientes; de los cuales 13 cursaron con diagnósticos no asociados a infección del SNC como: neumonía, infección urinaria, encefalopatías post-infecciosas y trombosis de vena yugular por patología reumatológica; los restantes 96 sujetos cumplían uno o más de los criterios de exclusión del estudio descritos previamente.

Las características sociodemográficas y clínicas de ingreso se encuentran en la tabla 1. De los 42 pacientes, 25 (59.5%) eran de sexo femenino, la mediana de edad al ingreso fue de 63 meses (RIC 11 – 128), el mayor grupo fue el de los lactantes menores con 15 pacientes (35.7%). Seis pacientes (14.2%) tenían comorbilidades, como: leucemia, hipotiroidismo, diabetes insípida, epilepsia y osteomielitis.

Al ingreso, el síntoma más frecuente fue la fiebre presente en 33 pacientes (78.6%), seguido de 26 pacientes (61.9%) con emesis y 22 (52.4%) con alteración del sensorio. En cuanto a signos de irritación meníngea, en la Tabla 1 se evidencia que el 33% no tenía ninguno al momento del ingreso.

Del total de pacientes (n = 42), 27 tenían al menos 1 neuroimagen realizada: Tomografía computarizada de cráneo (TAC) o Resonancia magnética nuclear (RMN). De estos, 14 pacientes (52%) no tenían un hallazgo patológico, 2 pacientes (7.4%) tenían sinusopatía, 2 (7.4%) mastoiditis bilateral; además aquellos con RMN (n=14), 7 mostraban realce meníngeo y 1 realce del LCR.

De los 42 pacientes analizados, 34 fueron evaluados con FilmArray™. Los pacientes con hallazgos positivos virales y bacterianos se encuentran descritos en la Tabla 2 y 3, respec-

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de ingreso, n=42

Género, n(%)	
Femenino	25 (59.5)
Masculino	17 (40.5)
Edad en meses, Mediana (RIC)**	63 (11 - 128)
Procedencia, n(%)	
Cali	23 (54.8)
Valle del Cauca	12 (28.6)
Resto del país	7 (16.7)
Manifestaciones clínicas al ingreso, n(%)	
Fiebre	33 (78.6)
Emesis	26 (61.9)
Alteración del sensorio	22 (52.4)
Cefalea	18 (42.9)
Convulsiones	15 (35.7)
Rinorrea	10 (23.8)
Signos de irritación meníngea, n (%)	
Ninguno	14 (33)
Irritabilidad	11 (26)
Rigidez nuchal	7 (16)
Fotofobia	4 (9.5)
Sin datos	1 (2.4)

**RIC: Rango Intercuartílico

tivamente. Se hicieron un total de 22 (52.3%) detecciones, 9 de etiología viral y 13 de etiología bacteriana. Se identificó inmunocompromiso en tres pacientes: dos con patología hematooncológica, con aislamientos de Varicela-Zoster y *S. pneumoniae*; y un paciente con sospecha de síndrome de hiper-IgE, con aislamiento de *S. aureus*.

El principal agente viral identificado fue el Enterovirus, con 7 (77.7%) casos. De estos, 3 debutaron como meningitis y 4 como encefalitis. No hubo diferencia en la distribución de género. 55% (n=6) de estos pacientes tenían una edad menor a un año. La mediana de días de hospitalización fue 4 días (RIC 4-5). Ningún paciente tuvo cultivo o Gram positivo. Una vez confirmado el agente etiológico viral la antibiotico-terapia empírica fue suspendida.

Particularmente, el caso de una paciente femenina de 14 años con antecedente de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y Varicela a los 10 años de edad, ingresó por cuadro clínico de 2 días de evolución de lesiones en piel compatibles con Herpes Zoster en dermatoma derecho de L2. Durante la valoración en urgencias presentó episodio convulsivo focalizado en hemicuerpo derecho que luego generaliza, llevando al inicio de manejo empírico con Aciclovir 1.500 mg/m²/día ante sospecha de neuroinfección. Posteriormente se detectó en panel FilmArray™ del LCR ADN del virus Varicela-Zóster y se continuó tratamiento con Aciclovir endovenoso durante 14 días ante la confirmación de encefalitis por Varicela-Zóster. Adicionalmente, se realizó telemetría que es compatible con pseudocrisis en seguimiento por psiquiatría infantil, egresó con adecuada evolución clínica.

El caso por Herpes Virus tipo 6 (HSV-6) se trató de un paciente masculino de 10 meses de edad, sin antecedentes de importancia. Ingresó con cuadro clínico de 18 horas de evolución consistente en fiebre cuantificada persistente a pesar de manejo antipirético mixto, asociado a convulsión febril simple, irritabilidad e hiporexia; posteriormente, aparición de exantema en cara que se extendía caudalmente comprometiendo tronco, extremidades superiores y parte superior de extremidades inferiores. Se consideró paciente cursando con cuadro agudo de exantema súbito por HSV-6, se tomó panel FilmArray™ en LCR donde se confirmó diagnóstico de encefalitis viral por HSV-6, dado que se trata de paciente inmunocompetente no se dio manejo con aciclovir, cursando con adecuada evolución clínica.

Con relación a las detecciones bacterianas en este estudio, el *S. agalactiae* fue el agente más comúnmente aislado con 4 casos, de los cuales 3 fueron en menores de tres meses, seguido del *S. pneumoniae* con 3 casos. No hubo diferencia según el sexo. La mediana de días de hospitalización fue de 14 días. Dos pacientes tuvieron estancia prolongada, uno debido a una fungemia asociada y el otro por cardiopatía de base, bacteriemia y secuestro pulmonar concomitante a la infección en SNC. En cuatro casos, la detección del agente se logró a través del panel FilmArray™ reportando los cultivos negativos.

El caso por tuberculosis, se trató de una paciente femenina de 10 meses de edad con antecedente de prematuridad (33 semanas) quien ingresó remitida a nuestro centro. Presentó cuadro clínico de 15 días de evolución consistente en fiebre cuantificada asociada a emesis y deposiciones diarreas ocasionales. Consideran dentro de estudios de extensión toma de Tomografía de tórax contrastado que evidencia masa con

bordes definidos y calcificaciones en su interior (sospecha malformación pulmonar vs lesión infecciosa vs lesión carcinóide), por lo que remiten a nuestro centro de mayor complejidad para estudio de la misma. Durante la hospitalización se realizaron estudios de extensión que confirman tuberculosis diseminada con compromiso pulmonar, abdominal y meníngeo, por lo que se indicó inicio de tetraconjugado con Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol por 2 meses, seguido de 10 meses más con Isoniazida + Rifampicina, sumado a esteroide con dexametasona por 4 semanas y posterior descenso. Contaba con VIH negativo desde el lugar de remisión, adicionalmente Inmunoglobulinas en rangos normales para la edad. Egresó con adecuada evolución clínica, con indicación de seguimiento ambulatorio para descartar Inmunodeficiencia Primaria Combinada vs Defecto de fagocitos.

En la Tabla 4 se muestran los resultados del citoquímico de LCR en nuestra cohorte. Finalmente, ningún paciente presentó co-infección viral y/o bacteriana, ni tampoco se registraron casos de mortalidad.

Discusión

A nivel mundial se han publicado múltiples artículos sobre la epidemiología de las neuroinfecciones en pacientes pediátricos. En el 2019, Hasbun y Cols. describieron los hallazgos epidemiológicos en un periodo de 3 años donde encontraron mayor prevalencia de aislamiento de microorganismos virales en población pediátrica, destacando como el principal agente el Enterovirus¹³. A nivel latinoamericano, las series publicadas son escasas y con un número de pacientes pequeño^{14,15}. Tal es el caso de Conca y Cols. que realizaron un estudio, también de forma retrospectiva, con 19 pacientes

Tabla 2. Características de diagnóstico y manejo de pacientes con detección positiva en SNC de etiología viral

Edad	Género	Diagnóstico	Agente	Manejo	Cultivo	Gram	Panel	Días de Hospitalización
5 años	M	Meningitis	Enterovirus	Ceftriaxona 1 día + aciclovir 1 día	NEG	NEG	POS	4
5 años	M	Encefalitis	Enterovirus	Aciclovir 1 dosis	NEG	NEG	POS	2
19 días	F	Encefalitis	Enterovirus	Ampicilina 2 días + amikacina 5 días + cefotaxime 3 días	NEG	NEG	POS	5
45 días	F	Meningitis	Enterovirus	Ampicilina 1 día + cefotaxime 1 día	NEG	NEG	POS	3
5 meses	M	Encefalitis	Enterovirus	Ceftriaxona 3 días + vancomicina 3 días	NEG	NEG	POS	4
1 mes	F	Meningitis	Enterovirus	Ampicilina 3 días + amikacina 1 día + ceftriaxona 2 días + vancomicina 2 días	NEG	NEG	POS	5
9 años	M	Encefalitis	Enterovirus	Vancomicina 1 dosis + ceftriaxona 3 días	NEG	NEG	POS	5
14 años	F	Encefalitis	Varicela – Zoster	Aciclovir 14 días	NEG	NEG	POS	15
10 meses	M	Encefalitis	Herpes 6	Aciclovir 1 día	NEG	NEG	POS	4

*M: Masculino, F: Femenino, NEG: Negativo, POS: Positivo

Tabla 3. Características de diagnóstico y manejo de pacientes con detección positiva en SNC de etiología bacteriana

Edad	Género	Diagnóstico	Agente	Antibiótico empírico	Antibiótico definitivo **	Cultivo	Gram	Panel	Días de Hospitalización
16 años	F	Meningitis	Listeria monocytogenes	Vancomicina + Ceftriaxona 6 días	Ampicilina + Gentamicina 14 días	POS	POS	NEG	14
11 meses	F	Meningitis	Mycobacterium tuberculosis	Cefepime + Vancomicina 3 días	Amikacina 16 días + Rifampicina /Isoniazida/ Pirazinamida/ Etambutol (manejo de tuberculosis diseminada)	NEG	NEG	NEG	28
13 meses	M	Meningitis	Neisseria meningitidis	Vancomicina + Ceftriaxona	Vancomicina + Ceftriaxona 7 días	NEG	POS	POS	8
10 años	F	Meningitis	Neisseria meningitidis	Vancomicina + Ceftriaxona	Vancomicina + Ceftriaxona 10 días	NEG	NEG	POS	12
4 años	M	Meningitis	Staphylococcus aureus	Ceftriaxona 2 días + Vancomicina	Vancomicina 25 días + Rifampicina 21 días + Linezolid 30 días	POS	POS	NR	75
7 meses	F	Meningitis	Streptococcus pneumoniae	Vancomicina 3 días	Cefotaxima 8 días	POS	POS	NR	70
10 años	F	Meningitis	Streptococcus pneumoniae	Vancomicina 3 días + Cefepime 1 día	Ceftriaxona 10 días	POS	POS	NR	11
7 años	M	Meningitis	Streptococcus pneumoniae	Vancomicina + Ceftriaxona	Vancomicina + Ceftriaxona 10 días	NEG	NEG	POS	14
2 meses	F	Meningitis	Streptococcus agalactiae	Ampicilina 2 días + Cefotaxime 3 días + Vancomicina 1 día	Penicilina 11 días	NEG	NEG	POS	16
2 meses	M	Meningitis	Streptococcus agalactiae	Ampicilina 1 día + Ceftriaxona	Ceftriaxona 14 días	POS	POS	POS	8
2 meses	F	Meningitis	Streptococcus agalactiae	Ceftriaxona 1 día + Vancomicina 1 día	Penicilina 10 días	POS	POS	NR	12
14 años	M	Meningitis	Streptococcus agalactiae	Vancomicina 3 días	Ceftriaxona 14 días	POS	NEG	POS	16
4 años	F	Meningitis	Haemophilus influenzae	Vancomicina 1 día + Ceftriaxona	Ceftriaxona 14 días	POS	POS	POS	14

*M: Masculino, F: Femenino, NEG: Negativo, POS: Positivo, NR: No Realizado.

**Hace referencia al manejo antibiótico establecido posterior al resultado en donde se aisló la bacteria determinada y su respectivo patrón de sensibilidad.

en el hospital Luis Calvo Mackenna en Santiago de Chile, en donde el agente con mayores aislamientos fue *S. pneumoniae*¹⁶. Desde la introducción del panel FilmArray™ ME al grupo de herramientas diagnósticas para pacientes con sospecha de infecciones de SNC, presentamos la experiencia de nuestro centro; con una muestra representativa de pacientes en nuestro estudio, se logró plantear conclusiones y sugerir ajustes en el enfoque y manejo de nuestros pacientes, que podrían ser la base para investigaciones a mayor escala de los Síndromes Encefalitis/Meningitis en la población pediátrica en Colombia y Latinoamérica. Adicionalmente, este

estudio aporta evidencia epidemiológica relevante que sirve como insumo para justificar la creación de programas preventivos de la hoja de ruta mundial que pretende derrotar la meningitis para el 2030 a nivel local. También aporta información para los componentes del tercer objetivo de desarrollo sostenible del 2030 que consiste en poner fin a las muertes evitables de niños menores de 5 años.

La meningitis viral es un síndrome clínico común, cuyo curso clínico es menos severo que la meningitis bacteriana. Se caracteriza por la fiebre de inicio súbito, signos de irritación

meníngea, pleocitosis e incremento de proteínas en el LCR. El agente etiológico más común son los enterovirus y el tratamiento se enfoca en el manejo sintomático, ya que la mayoría tienen auto resolución. A pesar de que se han reportado secuelas neurológicas importantes, usualmente el pronóstico clínico es bueno. Se estima que la incidencia de meningitis viral se encuentra entre 10 a 20 casos por cada 100,000 niños por año. La incidencia es mayor en menores de 1 año con un pico en los pacientes mayores de 5 años¹⁷.

Por su parte, la meningitis bacteriana afecta en mayor proporción a menores de 5 años y puede tener un curso progresivo gradual o agudo fulminante¹⁸. La incidencia varía dependiendo de la edad y la ubicación geográfica. En EEUU se reportaron 81 casos por 100,000 habitantes en menores de 2 años. Mientras que en los niños entre 2 meses y 2 años se reportaron 7 por cada 100,000 habitantes¹⁹. Los causantes pueden variar según el área geográfica. Por ejemplo, en Estados Unidos *S. pneumoniae* es el patógeno causante de 35-60% de los casos, seguido por *N. meningitidis* que es responsable del 15-25% de los casos²⁰. En Gran Bretaña, *S. pneumoniae* es el causante del 30-50% de los casos seguido por *N. meningitidis* causante del 20-40%²¹. En los países de África sub-sahariana, *N. meningitidis* es el causante del 50-60% de los casos²².

Cabe resaltar que la etiología más frecuente de las infecciones del SNC depende de la evidencia consultada y el nivel de complejidad donde sea atendido el paciente. Por una parte, aquellos en los que se determina el origen bacteriano como etiología principal son debidos a la amplia disponibilidad de cultivos de LCR, así como la mayor frecuencia de hospitalización y manejo intrahospitalario. Por el contrario, en la actualidad se ha dilucidado como principales etiologías a los virus, dada la mayor disponibilidad de ayudas diagnósticas tanto para virus como bacterias, y a la inclusión de aquellos pacientes que previamente era subdiagnosticados dado su curso clínico auto resolutivo extrahospitalario en donde no se requieren exámenes exhaustivos para identificar el agente etiológico^{23,24}.

En nuestro estudio los aislamientos de bacterias fueron más frecuentes, y dentro de los virus, el más frecuente fue Enterovirus. Con relación a la edad, en nuestra población tuvimos un mayor porcentaje de lactantes mayores (12 a 24 meses de edad), a diferencia de lo que reportan la mayoría de los estudios con predominio de menores de un año^{25,26}.

Teniendo en cuenta que los síntomas son inespecíficos en la mayoría de los casos, en nuestro estudio los dos síntomas principales fueron fiebre y emesis. Lo que concuerda con lo descrito en la literatura, especialmente en los pacientes menores los síntomas que se presentan suelen ser menos específicos como: somnolencia, inapetencia, irritabilidad y fiebre²⁷.

Se ha descrito que la identificación microbiológica con FilmArray™ solo se logra en un tercio de los casos⁴, resaltamos que en nuestro estudio se logró esta identificación en un 52,3%. Esto podría sugerir una ventaja de las técnicas moleculares, permitiendo así un diagnóstico más preciso, que adicionalmente in-

fluye en el tratamiento y en el tiempo hospitalario requerido por los pacientes²⁸. Además, en los pacientes con aislamiento viral se logró un retiro temprano de antimicrobianos con un promedio de 3 días (DS 1.78) de uso antibiótico y egresos hospitalarios tempranos, con una mediana de 5 días de estancia hospitalaria, a excepción del caso de la paciente inmunosuprimida con Varicela Zoster, lo que repercute en disminución de gastos en salud además de un menor tiempo de exposición al ambiente hospitalario con sus posibles riesgos. El retiro temprano de antimicrobianos además es relevante porque influye en el perfil de resistencia antimicrobiana, la presentación de efectos adversos, la modificación del microbiota gastrointestinal, y la evolución de comorbilidades a largo plazo.

Con relación a la etiología bacteriana, se observa la presencia de *S. agalactiae* en pacientes hasta los tres meses de edad, esta presentación tardía esta descrita, pero este hallazgo nos recuerda la importancia de este microorganismo como causa de sepsis y meningitis no solo en etapa neonatal si no extendida hasta los 3 meses. Adicionalmente, la presencia de *L. monocytogenes* es de importancia clínica en huéspedes inmunocomprometidos, por lo que se recomienda incluir tratamiento empírico para este microorganismo en este grupo de pacientes. De acuerdo con la literatura, en estos pacientes son esperados los aislamientos de *S. pneumoniae*, *H. influenza*, *S. aureus* y *N. meningitidis*; este último presente en dos casos de nuestra cohorte, de los cuales ninguno de los dos contaba con un esquema completo de vacunación contra meningococo: un sujeto no contaba con ninguna dosis y el otro únicamente con la primera dosis. Llamativamente tuvimos un caso de meningitis tuberculosa, la cual debe sospecharse en países donde esta infección es endémica como el nuestro.

Este estudio tiene limitaciones referentes al tipo de estudio y su naturaleza retrospectiva. La incidencia de encefalitis/meningitis puede haber sido sobreestimada porque los datos fueron recolectados en un hospital de alta complejidad. Una fortaleza de este estudio es la descripción del perfil epidemiológico local con un mayor tamaño de muestra que los estudios publicados localmente.

Para concluir, este estudio aporta evidencia sobre la importancia de la implementación de las pruebas moleculares para el diagnóstico etiológico de meningitis y encefalitis. Esto es relevante porque así se puede iniciar un manejo farmacológico dirigido y oportuno, lo cual repercute en la disminución del tiempo de hospitalización, complicaciones y mortalidad en pacientes pediátricos. A su vez

Tabla 4. Características de citoquímico de líquido cefalorraquídeo de los participantes del estudio (n=42)

Características	Mediana	Rango intercuartílico
Leucocitos	93 cel/mm ³	(29 cel/mm ³ -991 cel/mm ³)
Neutrófilos	41%	(10%-77%)
Linfocitos	59%	(18%- 90%)
Glucosa	53.5mg/dL	(32 mg/dL - 75.2mg/dL)
Proteínas	65 mg/dL	(28.1mg/dL-98 mg/dL)

esto influye en la disminución de costos asociados a la atención en salud. Los resultados de este estudio evidencian que el aislamiento de *S. agalactiae* no es sólo prioritario en la etapa neonatal, sino que se extiende hasta el periodo gris el cual es comprendido entre los 1 y 3 meses de edad. Por su parte, el aislamiento de microorganismos como *S. pneumoniae*, *H. influenza*, *N. meningitidis* en mayor proporción, recalca la importancia de seguir instaurando programas de vacunación completa para la prevención de infecciones causadas por estos microorganismos. Por último, siendo Colombia un país donde la tuberculosis es endémica, se debe sospechar *M. tuberculosis* en casos sospechosos de meningitis.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que, para la elaboración de este estudio, no se realizaron experimentos con humanos o animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en el documento no aparecen datos que permitan identificar pacientes.

Financiamiento. Los autores declaran que la investigación ha sido únicamente financiada por el Centro de Investigaciones Clínicas de la Fundación Valle del Lili, fue aprobado por el comité de ética de dicha institución

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores. JP, AM, LT y PP propuesta y diseño del estudio; AM, CA, LS y JP recolección de datos; AM y LT análisis de los datos; AM, LT, CA, IG y LS escritura del manuscrito; JP, AM, IG, LS y PP revisión crítica del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Referencias

1. Ali M., Chang BA., Johnson KW., Morris SK. Incidence and aetiology of bacterial meningitis among children aged 1-59 months in South Asia: systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018;36(39):5846-57, doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.037.
2. Guerrero MP., Romero AF., Luengas M., Dávalos DM., Mesa-Monsalve JG., Vivas-Trochez R., et al. Etiology and Risk Factors for Admission to the Pediatric Intensive Care Unit in Children With Encephalitis in a Developing Country. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022;41(10):806-12, doi: 10.1097/INF.0000000000003637.
3. Repositorio Institucional Universidad de Antioquia: Impacto de la disponibilidad de la prueba molecular multiplex M/E en la duración del tratamiento antibiótico en niños con sospecha de infección del sistema nervioso central. Un estudio cuasi-experimental. [accedido 8 mayo 2023]. Disponible en: <https://bibliotecadigital.udea.edu.co/handle/10495/17126>.
4. Cosme Valencia I., Ramírez García MA., Beltrán Arroyave CP., Flórez Gómez ID., Peñata Bedoya CA., Atehortúa AM. Impacto de la disponibilidad de la prueba molecular multiplex M/E en la duración del tratamiento antibiótico en niños con sospecha de infección del sistema nervioso central. Un estudio cuasi-experimental. 2020.
5. Venkatesan A., Tunkel AR., Bloch KC., Luring AS., Sejvar J., Bitnun A., et al. Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1114, doi: 10.1093/CID/CIT458.
6. Cárdenas SS., Francisco J., Caparrós C., Téllez García C., Beatriz S., Domínguez R. Meningitis bacteriana aguda. s. f.
7. Sánchez E., Álvarez C., Bermeo A., Jiménez P., Sánchez E., Álvarez C., et al. Encefalitis virales. s. f.

8. Mijovic H., Sadarangani M. To LP or not to LP? Identifying the Etiology of Pediatric Meningitis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019;38(65):S39-42, doi: 10.1097/INF.0000000000002313.
9. van de Beek D., Cabellos C., Dzupova O., Esposito S., Klein M., Kloek AT., et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22:S37-62, doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007.
10. Tansarli GS., Chapin KC. Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(3):281-90, doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.016.
11. World Health Organization C for DC and P. Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae* W H O M a n u a l, 2 n d e d i t i O n. 2011:1-74.
12. David J., Homi F-A., Pediátrico FH., Misericordia L., Camacho-Moreno G., Leal-Castro AL. Changes in the incidence of acute bacterial meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and the implications of serotype replacement in children in Colombia after mass vaccination with PCV10. s. f., doi: 10.3389/fped.2022.1006887.
13. Hasbun R., Wootton SH., Rosenthal N., Balada-Llasat JM., Chung J., Duff S., et al. Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in Infants and Children in the United States, 2011-2014. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(1):37-41, doi: 10.1097/INF.0000000000002081.
14. Fierro MJ., Nájera A., Cáceres F., Acebo J., Espinosa N. Encefalitis por enterovirus: análisis clínico y paraclínico en pacientes pediátricos de un hospital de tercer nivel en Quito-Ecuador, de enero a diciembre de 2016. *Metro cienc*. 2018:12-5.
15. Lona-Reyes JC., Valdez-Núñez AL., Cordero-Zamora A., Rea-Rosas A., Ascencio-Esparza EP., Orozco-Alatorre LG., et al. Meningoencefalitis: etiología infecciosa en pacientes pediátricos de un hospital de referencia. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2018;75(4):231-6, doi: 10.24875/BMHIM.M18000029.
16. Conca N., Santolaya ME., Farfan MJ., Cofré F., Vergara A., Salazar L., et al. Diagnóstico etiológico en meningitis y encefalitis por técnicas de biología molecular. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(1):24-30, doi: 10.1016/j.RCHIBE.2015.07.024.
17. Thigpen MC., Whitney CG., Messonnier NE., Zell ER., Lynfield R., Hadler JL., et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*. 2011;364(21):2016-25, doi: 10.1056/NEJMOA1005384.
18. Nigrovic LE., Kuppermann N., Malley R. Children with bacterial meningitis presenting to the emergency department during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med*. 2008;15(6):522-8, doi: 10.1111/j.1553-2712.2008.00117.x.
19. Castellblanco RL., Lee MJ., Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):813-9, doi: 10.1016/S1473-3099(14)70805-9.
20. Thigpen MC., Whitney CG., Messonnier NE., Zell ER., Lynfield R., Hadler JL., et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*. 2011;364(21):2016-25, doi: 10.1056/NEJMOA1005384.
21. Okike IO., Ribeiro S., Ramsay ME., Heath PT., Sharland M., Ladhani SN. Trends in bacterial, mycobacterial, and fungal meningitis in England and Wales 2004-11: an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(4):301-7, doi: 10.1016/S1473-3099(13)70332-3.
22. Soeters HM., Diallo AO., Bicaba BW., Kadadé G., Dembélé AY., Acyl MA., et al. Bacterial Meningitis Epidemiology in Five Countries in the Meningitis Belt of Sub-Saharan Africa, 2015-2017. *J Infect Dis*. 2019;220(220 Suppl 4):S165-74, doi: 10.1093/INFDIS/JIZ358.
23. Al-Qahtani SM., Shati AA., Alqahtani YA., Ali AS. Etiology, Clinical Phenotypes, Epidemiological Correlates, Laboratory Biomarkers and Diagnostic Challenges of Pediatric Viral Meningitis: Descriptive Review. *Front Pediatr*. 2022;10:923125, doi: 10.3389/fped.2022.923125/BIBTEX.
24. McGill F., Griffiths MJ., Bonnett LJ., Geretti AM., Michael BD., Beeching NJ., et al. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(9):992-1003, doi: 10.1016/S1473-3099(18)30245-7.
25. Messacar K., Fischer M., Dominguez SR., Tyler KL., Abzug MJ. Encephalitis in US Children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(1):145, doi: 10.1016/j.IDC.2017.10.007.
26. Nakamura T., Cohen AL., Schwartz S., Mwenda JM., Weldegebriel G., Biey JNM., et al. The Global Landscape of Pediatric Bacterial Meningitis Data Reported to the World Health Organization-Coordinated Invasive Bacterial Vaccine-Preventable Disease Surveillance Network, 2014-2019. *J Infect Dis*. 2021;224(12 Suppl 2):S161-73, doi: 10.1093/INFDIS/JIAB217.
27. Falchek SJ. Encephalitis in the Pediatric Population. *Pediatr Rev*. 2012;33(3):122-33, doi: 10.1542/PIR.33-3-122.
28. Fraley CE., Pettersson DR., Nolt D. Encephalitis in Previously Healthy Children. *Pediatr Rev*. 2021;42(2):68-75, doi: 10.1542/PIR.2018-0175.