

Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Enfermedad Meningocócica Invasiva

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



Instituto
de Salud
Carlos III



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

guiasalud.es
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica
del Sistema Nacional de Salud



IACS Instituto Aragonés de
Ciencias de la Salud

Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Enfermedad Meningocócica Invasiva

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



Instituto
de Salud
Carlos III



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

guiasalud.es

Biblioteca de Guías de Práctica Clínica
del Sistema Nacional de Salud



IACS Instituto Aragonés de
Ciencias de la Salud

Esta GPC es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye al juicio clínico del personal sanitario.

Edición: 2013

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Edita: Ministerio de Economía y Competitividad

Edita: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

NIPO (MSSSI): 680-13-012-7

NIPO (MINECO): 725-13-007-7

Imprime: ARPIrelieve, SA

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Esta guía debe citarse:

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Enfermedad Meningocócica Invasiva. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Enfermedad Meningocócica Invasiva. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2013. Guías de Práctica Clínica en el SNS: IACS N° 2011/01

Índice

Presentación	7
Autoría y colaboraciones	9
Preguntas para responder	13
Niveles de evidencia y grados de recomendaciones	21
Recomendaciones de la GPC	23
1. Introducción	35
2. Alcance y objetivos	37
3. Metodología	39
4. Revisión del problema	43
4.1. Situación de la EMI en el mundo	43
4.2. Situación de la EMI en España	44
4.3. Etiopatogenia de la EMI	45
4.4. Manifestaciones clínicas de la EMI	45
5. Diagnóstico de la EMI	47
5.1. Signos y síntomas de alerta o red flag	47
5.2. Revaluación clínica como estrategia para mejorar el diagnóstico	54
5.3. Pruebas de laboratorio no específicas	55
5.4. Diagnóstico del aumento de la presión intracraneal	58
5.5. Pruebas de confirmación microbiológica	59
6. Manejo prehospitalario de la EMI	65
6.1. Administración prehospitalaria de antibióticos	65
6.2. Reanimación prehospitalaria	68
6.3. Desarrollo e implementación de protocolos	68
7. Manejo hospitalario de la EMI	71
7.1. Tratamiento antibiótico	71
7.2. Toma de muestras para el diagnóstico microbiológico	75
7.3. Indicaciones de la punción lumbar en la EMI	76
7.4. Tratamiento de soporte precoz	79
7.4.1. Corticosteroides	80
7.4.2. Líquidos intravenosos	83
7.4.3. Maniobras de reanimación: soporte respiratorio y del aparato circulatorio	83
7.5. Estabilización y transporte a una unidad de cuidados intensivos pediátricos	89

8. Manejo de la EMI en la UCI	91
8.1. Consideraciones previas al ingreso en una UCI	91
8.2. Tratamiento de soporte en la UCI	92
8.2.1. Catecolaminas	93
8.2.2. Monitorización invasiva	94
8.2.3. Hemofiltración	94
8.2.4. Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)	95
8.3. Terapias adyuvantes	97
8.3.1. Coagulación	98
8.3.2. Inmunomoduladores	99
8.4. Manejo quirúrgico de la EMI	101
9. Factores pronósticos y de gravedad de la EMI	105
9.1. Factores clínicos indicadores de gravedad	105
9.2. Escalas de gravedad y de riesgo de mortalidad	109
10. Prevención y control de la EMI	113
10.1. Indicaciones de la profilaxis antibiótica	113
10.2. Antibióticos de elección para la profilaxis de la EMI	117
10.3. Vacunación meningocócica en pacientes con EMI	121
10.4. Otras medidas de control de la infección	122
11. Seguimiento después de la EMI	125
11.1. Secuelas asociadas a la EMI y apoyo a pacientes, familiares y cuidadores	125
11.1.1. Pérdida de la capacidad auditiva	125
11.1.2. Complicaciones ortopédicas	126
11.1.3. Complicaciones cutáneas	126
11.1.4. Complicaciones psicosociales y psiquiátricas	126
11.1.5. Complicaciones neurológicas	128
11.1.6. Otras complicaciones	128
11.1.7. Necesidades de apoyo e información	128
11.2. Impacto en familiares y cuidadores	132
12. Campañas de sensibilización e información sobre la EMI	135
13. Estrategias diagnósticas y terapéuticas	139
14. Difusión e implementación	145
15. Líneas de investigación futura	147
Anexos:	149
Anexo 1. Información para pacientes. Enfermedad Meningocócica Invasiva	149
Anexo 2. Glosario	159
Anexo 3. Abreviaturas	164
Anexo 4. Declaración de intereses	165
Bibliografía	167

Presentación

Documentar la variabilidad de la práctica clínica, analizar sus causas y adoptar estrategias orientadas a eliminarla han demostrado ser iniciativas que fomentan la toma de decisiones efectivas y seguras, centradas en los pacientes, por parte de los profesionales sanitarios. Entre dichas estrategias destaca la elaboración de guías de práctica clínica (GPC), conjunto de “recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica”.

El impulso a la elaboración y uso de GPC, consolidando y extendiendo el Proyecto GuíaSalud e incluyendo la realización de GPC en los planes de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS.

En este contexto se enmarca la edición de la presente **GPC sobre el Manejo de la Enfermedad Meningocócica Invasiva (EMI)**.

La EMI es un proceso con una elevada morbilidad y mortalidad. Su manejo se ve afectado por la inespecificidad de los síntomas y signos de presentación, en ocasiones presentes en procesos más benignos. El reto para los profesionales sanitarios se encuentra en identificar aquellos pacientes que progresarán rápidamente hacia el deterioro clínico.

El diagnóstico precoz y la inmediata instauración del tratamiento apropiado mejoran considerablemente el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. La adecuación de la atención en cada fase de la enfermedad (aguda, subaguda y secuelas) es crítica para lograr una evolución favorable.

Además en el caso particular de niños, niñas y adolescentes, si cabe es mayor el impacto de la hospitalización, los tratamientos, las secuelas y los fallecimientos, no sólo para los propios pacientes, también para familiares y personas cuidadoras.

Es esencial contar con unas directrices comunes, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento, basadas en el mejor conocimiento científico disponible.

Con este objetivo nace esta GPC, elaborada específicamente para ser utilizada por todos aquellos profesionales sanitarios, de atención primaria y hospitalaria, involucrados en la atención del paciente infanto-juvenil afectado por una EMI.

Esta GPC es el resultado del gran esfuerzo realizado por un grupo de profesionales, de distintos ámbitos y disciplinas sanitarias, pertenecientes a distintas comunidades autónomas.

Desde la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación agradecemos a todas estas personas el trabajo realizado y esperamos que pueda ayudar a profesionales, pacientes, familiares y cuidadores en la toma de decisiones, mejorando la adecuación de los tratamientos y la calidad de vida de las personas afectadas por este proceso infeccioso.

M. MERCEDES VINUESA SEBASTIÁN
Directora General de Salud Pública, Calidad e Innovación

Autoría y colaboraciones

Grupo de trabajo de la GPC sobre el Manejo de la Enfermedad Meningocócica Invasiva

José Cristóbal Buñuel Álvarez. Médico Especialista en Pediatría. ABS Girona-4 ICS. Girona.

Alejandro Eguilleor Villena. Ortopeda. Fundación Irene Megías contra la Meningitis.

Juan Manuel García-Lechuz Moya. Médico Especialista en Microbiología y Parasitología. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Patricia Gavín Benavent. Médico Especialista en Microbiología y Parasitología. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Javier González de Dios. Médico Especialista en Pediatría. UCI neonatal, Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

Juan Antonio Guerra de Hoyos. Médico Especialista en Medicina Interna. Dirección del Plan Andaluz de Atención a Personas con Dolor. Sevilla.

Pedro Martín Muñoz. Médico Especialista en Pediatría. Centro de Salud la Plata/Palmete. Sevilla.

Juan Ignacio Martín Sánchez. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Jorge Megías Carrión. Ingeniero. Presidente de la Fundación Irene Megías contra la Meningitis. Madrid.

Xose Manuel Meijome Sánchez. Enfermero. Hospital el Bierzo. Ponferrada. León.

Purificación Robles Rayas. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. ABS Can Vidalet. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

Juan Ruiz-Canela Cáceres. Médico Especialista en Pediatría. Centro de Salud Virgen de África. Sevilla.

Azucena Santillán García. Enfermera. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Burgos.

Coordinación

Área clínica

Juan Ruiz-Canela Cáceres. Médico Especialista en Pediatría. Centro de Salud Virgen de África. Sevilla.

Área metodológica

Patricia Gavín Benavent. Médico Especialista en Microbiología y Parasitología. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Juan Ignacio Martín Sánchez. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Otras colaboraciones

Documentalista

Irene Muñoz Guajardo. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Diseño Información para pacientes

Sofía Arguis Molina. Técnico en Documentación y Sistemas de Información.
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Apoyo logístico y administrativo

María Esther García Pomar. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Revisión Información para pacientes

María Yamina Fandos Falo. Revisión Información para pacientes en calidad
de potencial usuaria. Zaragoza.

María Esther García Pomar. Revisión Información para pacientes en calidad
de potencial usuaria. Zaragoza.

Jonathan Giráldez Sánchez. Revisión Información para pacientes en calidad
de potencial usuario. Zaragoza.

Colaboración experta

María Teresa Alonso Salas. Médico Especialista en Pediatría. Cuidados Críticos y
Urgencias de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Rafael Camino León. Médico Especialista en Pediatría. Unidad de Neuropediatría.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Xurxo Hervada Vidal. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Subdirección Xeral de Información sobre Saúde e Epidemioloxía. Xunta de Galicia.
Santiago de Compostela.

Ignacio Málaga Diéguez. Médico Especialista en Pediatría. Unidad de Neuropediatría.
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Federico Martín-Torres. Médico Especialista en Pediatría. Servicio de Críticos,
Intermedios y Urgencias Pediátricas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de
Compostela. Santiago de Compostela.

Isabel Pachón del Amo. Médico. Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Salud
Pública. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Madrid.

Revisión externa

María José Aldea Aldanondo. Médico Especialista en Microbiología y Parasitología.
Hospital Royo Villanova. Zaragoza.

Rosa Cano Portero. Médico. Área de Análisis en Vigilancia Epidemiológica. Centro
Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Juan Casado Flores. Médico Especialista en Pediatría. Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

María Dolores Delgado Muñoz. Médico Especialista en Cirugía Pediátrica. Hospital Doce de Octubre. Madrid.

Pedro Fernández Viladrich. Médico Especialista en Medicina Interna. Barcelona.

César Joaquín García Vera. Médico Especialista en Pediatría. Centro de Salud Sagasta-Ruiseñores. Zaragoza.

Maria Jesús Rodríguez Martínez. Doctora en Farmacia. Farmacia Comunitaria. Madrid.

Jesús Ruiz Contreras. Médico Especialista en Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

José Manuel Sánchez Granados. Médico Especialista en Pediatría. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.

Julio Vázquez Moreno. Doctor en Biología. Especialista en Microbiología y Parasitología. Laboratorio de Referencia de Meningococos. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid.

Agradecimientos

Especial agradecimiento a la “Fundación Irene Megías contra la Meningitis” (<http://www.contralameningitis.org>) por su constancia para que se elaborase esta GPC, por su activa participación en el proceso de elaboración y por su compromiso en la tarea de difusión de la misma.

Sociedades Colaboradoras

Asociación Española de Pediatría
Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria
Fundación Irene Megías contra la Meningitis
Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
Sociedad Española de Epidemiología
Sociedad Española de Farmacia Comunitaria
Sociedad Española de Infectología Pediátrica
Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
Sociedad Española de Neurología Pediátrica
Sociedad Española de Urgencias de Pediatría

Miembros de estas sociedades han participado como autores, colaboradores expertos o revisores externos de esta GPC.

Declaración de interés: Todos los miembros del Grupo de Trabajo, así como las personas que han participado como colaboradores expertos o revisores externos, han realizado la declaración de intereses que se presenta en el anexo 4.

Exposición Pública

Esta GPC ha sido sometida a un proceso de Exposición Pública. El listado completo de los grupos de organismos y entidades que han participado en el proceso de exposición pública está disponible en la web de GuíaSalud: www.guiasalud.es

Preguntas para responder

Diagnóstico de la EMI

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE ALERTA O RED FLAG

1. En pacientes en edad pediátrica que acuden a la atención primaria (o a urgencias), ¿qué conjunto de signos y síntomas debe despertar sospecha de EMI?
 - Fiebre
 - Rigidez de cuello
 - Dolor de cabeza
 - Fotofobia
 - Vómitos
 - Mareos
 - Respiración rápida
 - Somnolencia
 - Menos del 50% de la ingesta de líquidos habituales en 24 horas (< de 1 año)
 - Llanto agudo extraño (< de 1 año)
 - Color anómalo de la piel (pálido, terroso, moteado, azulado)
 - Colapso vascular, hipotensión, shock
 - Dolor en las piernas o negativa a caminar
 - Erupción cutánea
 - Alteración de la frecuencia cardíaca
 - Manos y pies fríos

REVALUACIÓN CLÍNICA COMO ESTRATEGIA PARA MEJORAR EL DIAGNÓSTICO

2. En un paciente en edad pediátrica que accede a la atención primaria con síntomas sugestivos de EMI, ¿mejora el diagnóstico una segunda evaluación clínica específica (tras 4-6 horas) en busca de progresión de la enfermedad?
3. En un paciente en edad pediátrica que accede a la atención primaria con síntomas sugestivos de EMI, ¿una evaluación telefónica de la progresión de la enfermedad mejora el diagnóstico?

PRUEBAS DE LABORATORIO NO ESPECÍFICAS

4. En población pediátrica con erupción (rash) petequial, las pruebas de laboratorio no específicas (proteína C reactiva, recuento de células blancas, gases en sangre), ¿pueden ayudar a confirmar o descartar el diagnóstico de EMI?

DIAGNÓSTICO DEL AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL

5. En población pediátrica con sospecha o confirmación de meningitis bacteriana, una tomografía craneal computarizada, ¿puede demostrar de forma fiable un aumento de la presión intracraneal?

PRUEBAS DE CONFIRMACIÓN MICROBIOLÓGICA

6. En el caso de pacientes con sospecha de EMI, ¿qué pruebas diagnósticas realizadas precozmente son útiles para confirmar posteriormente la EMI?
 - Hemocultivo
 - Raspado de piel
 - Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de sangre
 - Frotis faríngeo
 - Análisis rápido de antígenos en orina
 - Análisis rápido de antígenos en sangre

Manejo prehospitalario de la EMI

ADMINISTRACIÓN PREHOSPITALARIA DE ANTIBIÓTICOS

7. En pacientes con sospecha de EMI, la administración prehospitalaria de antibióticos, ¿reduce la mortalidad?
8. En pacientes con sospecha de EMI, la administración prehospitalaria de antibióticos, ¿afecta a la morbilidad e influye sobre la admisión en la UCI, sobre la duración de la estancia hospitalaria, los costes del ingreso, la duración de la baja escolar, etc.?
9. En pacientes con sospecha de EMI que acuden a la atención primaria, la administración parenteral de antibióticos, ¿reduce la mortalidad y morbilidad más que la administración oral de antibióticos?
10. En pacientes con sospecha de EMI que acuden a la atención primaria, la administración intramuscular de ceftriaxona, ¿tiene una eficacia y una seguridad similares a su administración por vía intravenosa?

REANIMACIÓN PREHOSPITALARIA

11. En pacientes con sospecha de EMI, las maniobras de reanimación antes de llegar al hospital (en la ambulancia), ¿mejoran la supervivencia?, ¿reducen la gravedad de la enfermedad e influyen sobre la admisión en la UCI, la duración de la estancia hospitalaria, los costes del ingreso o la duración de la baja escolar?

DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE PROTOCOLOS

12. Los procesos asistenciales ("programas de mapeo de procesos") para aquellos pacientes con síntomas progresivos, ¿mejoran la supervivencia o reducen la gravedad de la enfermedad?, ¿influyen sobre la admisión en la UCI, la duración de la estancia hospitalaria, los costes del ingreso, la duración de la baja escolar, etc.?

Manejo hospitalario de la EMI

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

13. ¿Qué pauta antibiótica debería utilizarse para tratar una meningitis bacteriana o una septicemia meningocócica confirmada?
14. En pacientes con EMI, un tratamiento de corta duración (≤ 7 días), ¿es tan eficaz o más, y tan seguro o más, que un tratamiento de duración más prolongada (> 7 días) para mantener o incrementar la tasa de curación de la enfermedad y mantener o reducir el número de secuelas?

TOMA DE MUESTRAS PARA EL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

15. En pacientes con sospecha de EMI atendidos en un servicio de urgencias hospitalarias, ¿el inicio del tratamiento antibiótico debe ser inmediato o debe iniciarse con posterioridad a la realización de punción lumbar y hemocultivo?

INDICACIONES DE LA PUNCIÓN LUMBAR EN LA EMI

16. En pacientes con sospecha de EMI, la punción lumbar (precoz/tardía), ¿influye en el inicio precoz/tardío del tratamiento específico, el diagnóstico final, y la morbilidad y mortalidad?
17. En población pediátrica de menos de tres meses de edad con meningitis bacteriana, la punción lumbar de control, ¿debería realizarse antes de detener el tratamiento antibiótico?

TRATAMIENTO DE SOPORTE PRECOZ

18. En pacientes con sospecha de EMI, ¿reducen la mortalidad y morbilidad los siguientes tratamientos?
 - Terapia con corticosteroides
 - Líquidos intravenosos a debate: coloides/cristaloides (solución salina normal de Hartmann, lactato de Ringer), plasma fresco congelado (PFC), coloides artificiales.
 - Maniobras de reanimación (oxígeno, cuidado de las vías aéreas y aparato circulatorio).

ESTABILIZACIÓN Y TRANSPORTE A UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

19. Los equipos de transporte especializado, ¿mejoran los resultados y reducen los incidentes adversos durante el transporte de pacientes en edad pediátrica con EMI?

Manejo de la EMI en la UCI

CONSIDERACIONES PREVIAS AL INGRESO EN UNA UCI

20. En pacientes con EMI que precisan ingreso en la UCI, ¿existe evidencia de que los tiempos de demora en la consulta con un centro especializado o una UCI pediátrica influyan sobre los resultados (mortalidad y discapacidad residual)?
21. En pacientes con EMI que precisan ingreso en la UCI, ¿existe evidencia de que los siguientes factores influyan en los resultados?
 - Estabilización y transporte por un equipo pediátrico especializado
 - Terapia intensiva pediátrica
 - Asistencia telefónica a distancia
 - Remisión precoz y/o recuperación (o resolución rápida del proceso)

TRATAMIENTO DE SOPORTE EN LA UCI

22. En pacientes que requieren cuidados intensivos, ¿existe evidencia de que las siguientes intervenciones influyan sobre la mortalidad y morbilidad?
 - Ventilación/manejo de las vías respiratorias
 - Catecolaminas
 - Monitorización invasiva
 - Hemofiltración, hemofiltración veno-venosa continua, plasmaféresis
 - ECMO (oxigenación con membrana extracorpórea)
 - Soporte circulatorio mecánico (líquidos hiperosmolares)
 - Plasmafiltración
 - Corticosteroides, reemplazo fisiológico o dosis altas
 - Manejo invasivo de la hipertensión intracraneal

TERAPIAS ADYUVANTES

23. En pacientes críticos con EMI en la UCI, ¿existe evidencia de que las siguientes medidas hematológicas e inmunológicas reduzcan la mortalidad y morbilidad?
 - Proteína C activada y proteína C
 - Inmunoglobulinas
 - Heparina
 - Plasma fresco congelado (PFC)
 - PG12
 - Activador del plasminógeno tisular (t-Pa), antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF), antitrombina III

MANEJO QUIRÚRGICO DE LA EMI

24. En pacientes con afectación cutánea extensa, el control de la presión compartimental y la fasciotomía, ¿disminuyen el número y la extensión de necrosis de tejidos, las amputaciones y el grado de discapacidad residual?
25. En pacientes con EMI y complicaciones, ¿qué es más eficaz y seguro para disminuir la necrosis de tejidos o evitar la amputación e infección secundaria: el desbridamiento quirúrgico precoz o el tratamiento conservador?

Factores pronósticos y de gravedad de la EMI

FACTORES CLÍNICOS INDICADORES DE GRAVEDAD

26. En pacientes con sospecha de enfermedad meningocócica invasiva, ¿qué factores clínicos son útiles para predecir supervivencia, mortalidad o secuelas?
 - Signos clínicos: taquicardia, taquipnea, hipotensión, mala perfusión periférica, diferencia de temperatura central y periférica, gravedad o extensión de la erupción, progresión de la erupción, presencia de fiebre, rigidez de cuello, irritabilidad o nerviosismo, letargo, cansancio, somnolencia, nivel de conciencia.
 - Estudio de laboratorio: recuento de glóbulos blancos, coagulopatía, proteína C reactiva, plaquetas, gases en sangre, función renal, función hepática, cortisol, glucemia, otros (CPK, rabdomiolisis).

ESCALAS DE GRAVEDAD Y DE RIESGO DE MORTALIDAD

27. En pacientes con sospecha de EMI, ¿qué evidencia existe de que el uso de alguna de las siguientes escalas de pronóstico pueda predecir la gravedad de la enfermedad o el riesgo de resultados clínicos pobres?
 - Leclerc
 - Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score (GMSPS)
 - Gedde-Dahl's MOC score

Prevención y control de la EMI

INDICACIONES DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

28. ¿Qué evidencia hay de que los siguientes grupos, tras haber mantenido contacto con un paciente con EMI en los últimos siete días, deban recibir profilaxis antibiótica?
- Personas que han tenido contacto en el hogar
 - Alumnos de una misma clase o escuela
 - Personas que han tenido contacto con fluidos corporales (tras reanimación)
 - Personas que han intercambiado besos
 - Personas que han compartido bebidas
 - Personas que han compartido medio de transporte

ANTIBIÓTICOS DE ELECCIÓN PARA LA PROFILAXIS DE LA EMI

29. ¿Qué evidencia hay de que los siguientes antibióticos sean efectivos para la prevención de la EMI en los grupos de contacto?
- Rifampicina
 - Ciprofloxacino
 - Ceftriaxona
30. En personas que han mantenido contacto estrecho con un caso de EMI, ¿qué es más eficaz para prevenir casos secundarios: la rifampicina vía oral o la ceftriaxona intramuscular?
31. En personas que han mantenido contacto estrecho con un caso de EMI, ¿qué es más eficaz para prevenir casos secundarios: la rifampicina vía oral o el ciprofloxacino vía oral?

VACUNACIÓN MENINGOCÓCICA EN PACIENTES CON EMI

32. La vacunación meningocócica a los casos de EMI, ¿reduce el riesgo de una segunda EMI cuando se compara con pacientes que han sido diagnosticados y tratados por EMI y a los que no se ha vacunado?

OTRAS MEDIDAS DE CONTROL DE LA INFECCIÓN

33. En pacientes con sospecha de EMI, medidas como el aislamiento en habitación individual, uso de equipo de protección individual (guantes limpios no estériles, bata limpia no estéril, impermeable, mascarilla y protección ocular o protector facial) y quimioprofilaxis (rifampicina), ¿son eficaces en la atención hospitalaria para la reducción del riesgo de infección secundaria asociada a cuidados de salud por parte del personal clínico (excluido personal laboratorio), familiares o personas que conviven con el caso índice?

Seguimiento después de la EMI

SECUELAS ASOCIADAS A LA EMI Y APOYO A PACIENTES, FAMILIARES Y CUIDADORES

34. ¿Cuáles son las secuelas asociadas con la EMI y sobre qué aspectos necesitan mayor apoyo e información los pacientes y sus familiares y cuidadores?
35. ¿Qué proporción de la población pediátrica con meningitis bacteriana desarrolla morbilidad física y psicológica?
36. ¿Qué proporción de la población pediátrica con septicemia meningocócica desarrolla morbilidad física y psicológica?

IMPACTO EN FAMILIARES Y CUIDADORES

37. Las familias y cuidadores de aquellos que han padecido EMI, ¿experimentan problemas psicosociales? Y, si es así, ¿las intervenciones psicosociales y la oferta de información mejoran su calidad de vida?

Campañas de sensibilización e información sobre la EMI

38. Los programas educativos dirigidos a profesionales sanitarios y población general, ¿mejoran la rapidez de reconocimiento, diagnóstico y tratamiento de la EMI?, ¿aumentan la supervivencia o disminuyen la gravedad de la enfermedad y sus complicaciones?, ¿influyen sobre la admisión en la UCI, la duración de la estancia hospitalaria, los costes del ingreso, la duración de la baja escolar, etc.?

Niveles de evidencia y grados de recomendaciones

Tabla 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN para estudios de intervención¹

Niveles de evidencia	
1++	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.
Grados de recomendación	
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran concordancia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran concordancia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deberían usarse para la elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo.

Buena práctica clínica*

√	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del grupo elaborador.
---	---

* En ocasiones el grupo elaborador se percata de algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia que lo soporte. En general, estos casos tienen que ver con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

Q	Evidencia extraída de estudios cualitativos relevantes y de calidad. Esta categoría no está contemplada por SIGN.
---	---

Tabla 2. Niveles de evidencia y grados de recomendación para preguntas sobre diagnóstico¹.

Niveles de evidencia científica	Tipo de evidencia científica
Ia	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de nivel 1.
Ib	Estudios de nivel 1.
II	Estudios de nivel 2. Revisión sistemática de estudios de nivel 2.
III	Estudios de nivel 3. Revisión sistemática de estudios de nivel 3.
IV	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita.
Estudios de nivel 1	Cumplen los siguientes requisitos: Comparación enmascarada con una prueba de referencia ("patrón oro") válida. Espectro adecuado de pacientes.
Estudios de nivel 2	Presentan solo uno de estos sesgos: Población no representativa (la muestra no refleja la población a la que se aplicará la prueba). Comparación con el patrón de referencia ("patrón oro") inadecuado (la prueba que se evaluará forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba influye en la realización del patrón oro). Comparación no enmascarada. Estudios de casos control.
Estudios de nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2.

Recomendación	Evidencia
A	Ia o Ib
B	II
C	III
D	IV

Recomendaciones de la GPC

Diagnóstico de la EMI

Signos y síntomas de alerta o red flag

✓	Los profesionales sanitarios deberían formarse en el reconocimiento y manejo de la EMI.
D	La presencia de un exantema petequial generalizado o purpúrico, con relleno capilar > 2 segundos, en un paciente en edad pediátrica con afectación del estado general, debe sugerir EMI y la necesidad de tratamiento urgente.
D	En el paciente pediátrico enfermo, la presencia de alguno de los siguientes signos y síntomas debe hacer sospechar al clínico la posibilidad de una EMI: – Exantema petequial (que no desaparece por presión) – Tiempo de relleno capilar > 2 segundos – Color de piel anómalo – Disminución del nivel de conciencia – Dolor en extremidades – Manos y pies fríos – Fiebre – Dolor de cabeza – Rigidez de cuello – Fotofobia
D	Se debe permanecer alerta ante la posibilidad de EMI cuando se evalúe a pacientes con enfermedad febril aguda porque en las primeras 4-6 horas de comienzo del cuadro clínico la EMI se puede presentar con síntomas inespecíficos, como fiebre, letargo, rechazo del alimento, náuseas, vómitos, irritabilidad, signos y/o síntomas de infección del tracto respiratorio superior (coriza, dolor de garganta, etc.), diarrea, o dolor abdominal.
D	En la evaluación clínica inicial (atención primaria), se debe tener en cuenta que los siguientes síntomas son muy raros en el paciente en edad pediátrica con enfermedad febril leve: dolor de piernas, confusión, rigidez de cuello y fotofobia.
✓	El profesional sanitario tendrá presente que los signos y síntomas de la enfermedad pueden variar y ser más específicos con el tiempo.
B	El conjunto de hallazgos clínicos y de laboratorio que con más fuerza sugiere que el agente causal de una meningitis bacteriana sea <i>N. meningitidis</i> incluye la presencia de exantema hemorrágico + ausencia de convulsiones + cefalea + tinción de Gram del LCR negativa.

Revaluación clínica como estrategia para mejorar el diagnóstico

D	En presencia de signos o síntomas clínicos sugestivos de EMI no debe demorarse el tratamiento a la espera de una segunda evaluación clínica.
✓	Los pacientes en edad pediátrica con síntomas inespecíficos al inicio, en los que no se puede excluir la EMI a criterio del facultativo, deberían reevaluarse en un periodo corto de tiempo (horas).
✓	El profesional sanitario informará a los cuidadores sobre la necesidad de solicitar asistencia sanitaria si la situación clínica del paciente en edad pediátrica se deteriora antes de la reevaluación planificada; por ejemplo, si las características del exantema cambian. Deben tenerse en cuenta el grado de preocupación de los padres o cuidadores, su capacidad para actuar si el paciente empeora y facilitar información sobre la disponibilidad horaria de los servicios de salud de la zona.

Pruebas de laboratorio no específicas

✓	Se recomienda realizar las siguientes determinaciones si un paciente en edad pediátrica tiene un exantema petequeial de origen no filiado y fiebre, o historia de fiebre: – Recuento de células sanguíneas – Proteína C reactiva o procalcitonina – Pruebas de coagulación – Hemocultivo – Glucosa en sangre – Pulsioximetría
C	Si un paciente en edad pediátrica tiene un exantema petequeial de origen no filiado y fiebre, o historia de fiebre, pero ninguna de las manifestaciones clínicas de alto riesgo, se recomienda lo siguiente: – Iniciar el tratamiento específico de forma inmediata si la proteína C reactiva o el recuento de células blancas (especialmente los neutrófilos) está elevado, ya que esto indica mayor riesgo de tener EMI. – Tener en cuenta que, aunque con una proteína C reactiva y recuento de células blancas normales la EMI es menos probable, no es descartable. Ambos parámetros pueden ser normales en casos graves o de muy corta evolución. – Evaluar la progresión clínica monitorizando los signos vitales, el tiempo de relleno capilar y la saturación de oxígeno. Realizar controles al menos cada hora durante las siguientes 4-6 horas. – Tratar con antibióticos e ingresar en el hospital si la duda persiste.

✓	La concentración sérica de procalcitonina puede utilizarse como marcador precoz de la EMI. Los cambios de concentración sérica de procalcitonina son más precoces y rápidos que los de la proteína C reactiva.
✓	Si la valoración final es de bajo riesgo de EMI y el paciente es dado de alta, se recomienda advertir a los cuidadores que regresen si les parece que empeora (por ejemplo, si aparecen nuevas manchas o si lo notan excesivamente adormilado o irritable).

Diagnóstico del aumento de la presión intracraneal

D	Se recomienda determinar si es seguro o no realizar una punción lumbar en base a la valoración clínica y no según el resultado de la TAC craneal. La TAC no es un método fiable para identificar un aumento de presión intracraneal.
D	Si se ha realizado una TAC craneal, se recomienda no hacer punción lumbar si existen signos radiológicos de aumento de la presión intracraneal.
D	Se recomienda no retrasar la instauración del tratamiento por realizar una TAC.

Pruebas de confirmación microbiológica

C	Para confirmar el diagnóstico en pacientes con sospecha de EMI debe extraerse sangre para realizar cultivo de bacterias.
D	Para confirmar el diagnóstico en pacientes con sospecha de EMI debe extraerse sangre para realizar PCR de meningococo (en sangre completa, con EDTA) en los laboratorios con capacidad técnica suficiente.
C	Debería realizarse punción lumbar a los pacientes con clínica de meningitis sin características de septicemia (púrpura), cuando no existan contraindicaciones.
D	El LCR debe remitirse al laboratorio de microbiología. Debería realizarse: – Microscopía – Cultivo de bacterias – PCR de meningococo en los laboratorios con capacidad técnica suficiente.
D	Ninguna de las siguientes técnicas es definitiva cuando se quiere confirmar o descartar EMI: raspado de piel, biopsia cutánea, aspirado de lesiones purpúricas o petequiales (obtenido con aguja y jeringuilla).
✓	Las muestras deben recogerse lo antes posible, una vez que se establece la sospecha clínica y, preferiblemente, antes de instaurar tratamiento antimicrobiano. La recogida de la muestra no debe posponer la instauración del tratamiento antibiótico.

Manejo prehospitalario de la EMI

Administración prehospitalaria de antibióticos

✓	Se enviará a los pacientes con sospecha de EMI a un centro hospitalario con carácter de urgencia.
D	Ante la sospecha de EMI deben administrarse antibióticos por vía parenteral (ceftriaxona 50 mg/kg IV o IM) cuanto antes, tanto en atención primaria como en un nivel superior; pero no debe retrasarse el traslado urgente al hospital.

Reanimación prehospitalaria

✓	En pacientes con sospecha o confirmación de sepsis meningocócica, deben iniciarse maniobras de reanimación de manera inmediata; si es posible, antes de iniciar el transporte del paciente o durante el traslado.
---	---

Desarrollo e implementación de protocolos

D	Se recomienda que a nivel local se desarrollen instrumentos (vías clínicas, mapas de procesos, acuerdos interdisciplinarios) que faciliten el acceso y cuidados de los pacientes con EMI, teniendo en cuenta la geografía y los servicios propios.
D	Es recomendable la revisión periódica de las historias clínicas de pacientes con EMI para identificar situaciones evitables y lograr una asistencia sanitaria óptima.

Manejo hospitalario de la EMI

Tratamiento antibiótico

B	Los antibióticos de primera línea para el tratamiento de la EMI confirmada son la ceftriaxona intravenosa, cada 12 horas, durante 7 días en total, o cefotaxima, cada 6 horas, durante 7 días en total.
---	---

Toma de muestras para el diagnóstico microbiológico

D	En un servicio de urgencias hospitalario, ante la sospecha de un cuadro de EMI, la obtención de muestras del paciente para una posterior confirmación del diagnóstico no debe retrasar la instauración de tratamiento antibiótico empírico.
✓	El hemocultivo debe realizarse tan pronto como sea posible, pero no debe retrasar la instauración de tratamiento.

Indicaciones de la punción lumbar en la EMI

√	La punción lumbar no se recomienda en la evaluación inicial por sospecha de EMI con características de septicemia. La realización tardía de punción lumbar puede tenerse en cuenta si persiste un diagnóstico incierto o una progresión clínica inadecuada y no hay contraindicaciones.
C	Se debería realizar punción lumbar en pacientes con meningitis clínica sin características septicémicas (púrpura) si no hay contraindicaciones.
D	El LCR se enviará al laboratorio para la realización de microscopía, cultivo y PCR.
D	En población pediátrica con buen estado clínico y sin pruebas de enfermedad bacteriana es razonable observar al paciente y diferir la realización de la punción lumbar.
√	Se aconseja repetir la punción lumbar a los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 mes y 3 meses no hospitalizados previamente, en las siguientes circunstancias: – Presencia de fiebre persistente o recurrente – Deterioro de la situación clínica – Nuevos hallazgos clínicos (especialmente neurológicos) o reactantes inflamatorios que persisten alterados
√	No se aconseja realizar punción lumbar para valorar el éxito del tratamiento a los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 mes y 3 meses no hospitalizados previamente, en las siguientes circunstancias: – En el caso de pacientes que están recibiendo el tratamiento antibiótico de forma adecuada contra el agente causal, y la evolución clínica está siendo buena. – Antes de interrumpir el tratamiento antibiótico si la evolución clínica es buena.

Corticosteroides

A	Debe contemplarse la administración adyuvante de un corticosteroide (dexametasona intravenosa a dosis de 0,15 mg/kg/dosis hasta un máximo de 10 mg/dosis, 4 veces al día y durante 4 días) ante la sospecha de una meningitis bacteriana o una vez confirmada, tan pronto como sea posible y siempre que no interfiera con la administración del antibiótico y el traslado a un centro especializado.
B	No administrar corticosteroides a pacientes en edad pediátrica con septicemia meningocócica, excepto en los casos de shock séptico meningocócico resistente a catecolaminas.

Líquidos intravenosos

D	Ante un paciente con sospecha o confirmación de meningitis bacteriana, se evaluará la existencia de signos de shock, incremento de la presión intracraneal y deshidratación.
D	No debe restringirse la administración de fluidos, salvo que exista incremento de la presión intracraneal o un incremento de la secreción de hormona antidiurética.
D	Se debe administrar y mantener un volumen de fluidos que evite la hipoglucemia y mantenga el equilibrio hidroelectrolítico.
D	Se recomienda utilizar nutrición enteral como líquido de mantenimiento si se tolera.
D	Si es preciso el mantenimiento de fluidos intravenosos, se recomienda utilizar fluidos isotónicos (cloruro sódico al 0,9% con glucosa al 5%, o cloruro sódico al 0,9% con dextrosa al 5%).
D	Debe monitorizarse la administración de fluidos y la eliminación de orina para asegurar una adecuada hidratación y evitar la sobrehidratación.
D	Deben monitorizarse electrolitos y glucemia regularmente (si se administran líquidos intravenosos, al menos una vez al día).
D	Si hay signos de incremento de la presión intracraneal o shock, se recomienda iniciar los procedimientos de urgencia pertinentes a estas situaciones y discutir el manejo de fluidos con un intensivista pediátrico.
D	Ante signos de shock, deben administrarse inmediatamente 20 ml/kg de cloruro sódico al 0,9% en 5 a 10 minutos. Administrar por vía intravenosa o intraósea y reevaluar inmediatamente después (ver tabla 5).

Maniobras de reanimación: soporte respiratorio y del aparato circulatorio

D	En población pediátrica con sospecha de meningitis bacteriana o septicemia meningocócica confirmada, con ventilación autónoma y signos de dificultad respiratoria, se recomienda facilitar máscara facial de 15 litros de oxígeno a través de una máscara con reservorio (ver tabla 6). Si hay amenaza de pérdida de permeabilidad de vías respiratorias, deben aplicarse maniobras de apertura de las vías respiratorias; ventilación con presión positiva a través de bolsa de ventilación con mascarilla y, finalmente, aislamiento de la vía aérea.
---	---

Estabilización y transporte a una unidad de cuidados intensivos pediátricos

D	Ante pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de EMI que precisen de maniobras de reanimación y traslado a una UCI, se recomienda informar al hospital o unidad de destino.
D	Se recomienda que el traslado de pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de EMI a un centro de referencia sea realizado por unidades especializadas de transporte.

Manejo de la EMI en la UCI

Consideraciones previas al ingreso en una UCI

D	Los pacientes que llegan a urgencias del hospital con sospecha de EMI deberían ser examinados y tratados de inmediato por un clínico con experiencia, preferentemente especialista pediátrico.
D	Ante pacientes con EMI en progresión clínica se recomienda contactar con la UCI en las primeras fases.

Tratamiento de soporte en la UCI

D	Se recomienda administrar catecolaminas de forma precoz a los pacientes con shock séptico meningocócico resistente a volumen, y valorar el apoyo con ventilación mecánica.
✓	En los pacientes con shock séptico meningocócico resistente a catecolaminas, se consideran estrategias de rescate válidas la terlipresina intravenosa y dosis tituladas de corticosteroides.
D	Los pacientes en edad pediátrica con shock séptico meningocócico resistente a catecolaminas podrían beneficiarse del uso de terlipresina como terapia de rescate.
D	Se recomienda monitorización no invasiva (ECG, presión arterial, temperatura, saturación de oxígeno) del paciente con shock séptico meningocócico que responde a la fluidoterapia. Se canalizará un acceso central (venoso o arterial) en los casos de shock séptico meningocócico resistente a volumen.
✓	Los pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo secundario a EMI que no responden al tratamiento estándar pueden beneficiarse de la oxigenación con membrana extracorpórea.

✓	Los pacientes con shock séptico meningocócico resistente a volumen, acidosis metabólica grave, fallo renal agudo o inminente, y balance de fluidos problemático o complejo pueden beneficiarse de la hemofiltración veno-venosa continua.
---	---

Terapias adyuvantes

A	No se recomienda administrar proteína C activada ni proteína recombinante bactericida incrementadora de la permeabilidad a pacientes en edad pediátrica con EMI grave.
A	En caso de sepsis grave, no se contempla el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

Manejo quirúrgico de la EMI

D	Se recomienda considerar la monitorización de la presión compartimental en los pacientes con EMI y el compromiso vascular extenso de un miembro.
✓	Es necesario recurrir al especialista de manera urgente para que valore e interprete la monitorización de la presión compartimental.
D	Se recomienda el desbridamiento urgente en caso de infección secundaria de la herida en el paciente en edad pediátrica, siempre que la situación lo permita.
✓	Debería consultarse desde las primeras horas de ingreso con ortopedas y cirujanos plásticos para que se evalúen las necesidades del paciente.
✓	La necesidad en algunos casos de amputar extensas zonas corporales plantea un conflicto ético que debe ser discutido conjuntamente entre cirujanos e intensivistas, teniendo siempre en cuenta la opinión de los padres o cuidadores.
✓	En pacientes con púrpura fulminante meningocócica e isquemia, valorar la posibilidad de realizar la técnica de arteriólisis cuando existan los recursos humanos y técnicos necesarios.

Factores pronósticos y de gravedad de la EMI

Factores clínicos indicadores de gravedad

C	Se tendrá en cuenta que se asocian con una mortalidad elevada en pacientes en edad pediátrica con EMI los siguientes factores: – Un producto de los recuentos de plaquetas y neutrófilos $< 40 \times 10^9/l$ – Un nivel de procalcitonina $> 150 \text{ ng/l}$
---	---

C	Se tendrá en cuenta que la presencia de leucopenia ($< 4.500 \text{ cel/mm}^3$) es un factor asociado a una evolución clínica desfavorable en los pacientes pediátricos con EMI.
C	Se tendrá en cuenta que se asocian a gravedad extrema en los pacientes en edad pediátrica con EMI los siguientes factores: – Evolución de los síntomas inferior a 24 horas – Presencia de un número de petequias superior a 50 – Disminución del nivel de conciencia – Presencia de shock
D	Se tendrá en cuenta que la meningitis meningocócica conlleva menos riesgo de evolución neurológica desfavorable que las meningitis causadas por otras bacterias.

Escalas de gravedad y de riesgo de mortalidad

✓	Ante pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de EMI, se utilizará una escala de puntuación para identificar variaciones en el estado del paciente.
B	Para pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de EMI, la escala <i>Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score</i> (GMSPS) puede ser una buena herramienta para la identificación de variaciones en el estado de salud del paciente.
✓	Si un paciente con sospecha o diagnóstico confirmado de EMI muestra empeoramiento del estado de salud, se contactará inmediatamente con la unidad de cuidados intensivos.

Prevención y control de la EMI

Indicaciones de la profilaxis antibiótica

D	Se recomienda administrar quimioprofilaxis lo antes posible, preferiblemente en las primeras 24 horas, a todos aquellos que hayan tenido contacto estrecho (ver glosario) y prolongado con un caso de EMI en el entorno familiar (viven o duermen en la misma vivienda) o en un contexto equiparable (residencia de estudiantes que comparten cocina, piso compartido, etc.) durante los 7 días previos al comienzo de los síntomas en el caso.
D	En guarderías y centros de educación infantil (hasta 6 años), se recomienda administrar quimioprofilaxis a todos los alumnos que asisten a la misma aula que un caso esporádico y al personal del aula. No está indicada la quimioprofilaxis para los alumnos y el personal de otras aulas del mismo centro distintas a la del caso de EMI.

D	No está indicado administrar quimioprofilaxis a los alumnos que asisten a la misma clase o centro de educación primaria, secundaria y universitaria que un caso esporádico, a no ser que se trate de contactos estrechos.
D	Se recomienda ofrecer quimioprofilaxis a todo trabajador sanitario cuya boca o nariz haya podido estar expuesta a las secreciones respiratorias de un paciente con EMI antes de que el paciente haya completado las primeras 24 horas de tratamiento antibiótico.
✓	Las siguientes situaciones no son, por sí mismas, indicación de quimioprofilaxis: – Compartir bebidas, comida, cigarrillos o besos en la mejilla, u otros actos que supongan un contacto de saliva similar. – Compartir ocasionalmente medio de transporte, aunque se ocupe el asiento contiguo al del caso de EMI.

Antibióticos de elección para la profilaxis de la EMI

✓	Se recomienda quimioprofilaxis postexposición con rifampicina como primera elección. Se recomienda la administración de ceftriaxona como alternativa en las siguientes circunstancias: – Cuando la rifampicina esté contraindicada (ver ficha técnica: http://www.aemps.gob.es/). – Si existe consumo de alcohol y en situaciones de desnutrición, cuando se considere que el riesgo excede el beneficio potencial para el sujeto. – En contactos <18 años, cuando sea necesario realizar una nueva intervención en el contexto de un brote y la profilaxis anterior se hubiera realizado con rifampicina. – Ante la sospecha de posible incumplimiento de la quimioprofilaxis por vía oral. Y la administración de ciprofloxacino como alternativa a rifampicina en las siguientes circunstancias: – En contactos >18 años, cuando sea necesario realizar una nueva intervención en el contexto de un brote y la profilaxis anterior se hubiera realizado con rifampicina.
---	---

Vacunación meningocócica en pacientes con EMI

D	Se recomienda ofrecer la vacuna MenC antes del alta hospitalaria tras una EMI a los siguientes grupos: – A los pacientes con EMI por serogrupo C confirmada que previamente hayan sido inmunizados con MenC. – A todos los pacientes no inmunizados previamente con MenC, con independencia del serogrupo causante del episodio.
---	--

Otras medidas de control de la infección

D	Los pacientes en edad pediátrica con sospecha de EMI deberían ser ingresados inicialmente en habitación individual.
D	Cuando ingresa en el hospital un caso con sospecha de EMI deben adoptarse precauciones de transmisión por gotas, que pueden interrumpirse tras 24 horas de tratamiento efectivo del caso.
D	El personal sanitario con alto riesgo de exposición a las secreciones respiratorias debe usar un equipo de protección personal adecuado.

Seguimiento después de la EMI

Secuelas asociadas a la EMI y apoyo a pacientes, familiares y cuidadores

✓	El paciente que ha padecido EMI debe abandonar el hospital con un plan de atención individualizado.
✓	El plan de atención individualizado para los pacientes que han padecido EMI describirá el seguimiento a realizar, de tal manera que permita la identificación de complicaciones inmediatas y aquellas que puedan aparecer a largo plazo. Asimismo, el plan de atención individualizado incluirá una relación extensa de los profesionales, centros, asociaciones, fundaciones e instituciones que pueden ayudar al afectado y sus familiares a gestionar su nueva vida, sin olvidar incluir aquellas instituciones públicas o privadas que puedan prestar ayuda económica.
✓	El paciente que ha padecido EMI y sus familiares deben ser informados de las siguientes secuelas potenciales a largo plazo: – Pérdida de audición – Secuelas ortopédicas (daño en huesos o articulaciones) – Lesiones en la piel (cicatrices por necrosis) – Problemas psicosociales – Alteraciones neurológicas y de desarrollo – Fallo renal Asimismo, deben ser informados de las características de la enfermedad, sus tasas de prevalencia, letalidad, morbilidad, sus vías habituales de contagio, etc., a fin de tratar de minimizar el sentimiento de culpa que suele aparecer en todos los implicados cercanos a cada caso. El plan de atención individualizado deberá incluir la entrega a la familia de una copia impresa gratuita de esta Guía de Práctica Clínica en su versión destinada a pacientes, familiares y cuidadores.

✓	Se deben realizar pruebas auditivas y neurológicas a todo paciente que ha padecido EMI, con el fin de instaurar lo antes posible un tratamiento en caso de ser necesario.
D	Antes del alta hospitalaria se debe ofrecer a los familiares la posibilidad de adquirir habilidades para implicarse en los cuidados básicos del paciente en edad pediátrica.
D	En situaciones de lejanía al centro asistencial se puede ofrecer la posibilidad de adquirir habilidades relacionadas con atención en cuidados especializados.
D	La oferta de apoyo psicológico permitirá a la familia decidir y mitigar la intensidad del estrés postraumático en caso de que aparezca.
✓	Se debe ofrecer a los profesionales sanitarios medios que les permitan adquirir habilidades de comunicación efectivas.

Impacto en familiares y cuidadores

C	Los profesionales sanitarios implicados en el seguimiento de los pacientes en edad pediátrica con EMI deben ser conscientes de la posibilidad de trastorno por estrés postraumático con ansiedad o depresión en los pacientes, sus familias y cuidadores.
B	Se recomienda que un psicólogo o psicoterapeuta realice un seguimiento a corto plazo (hasta 2 años) de los pacientes con EMI y de sus padres en las semanas siguientes al alta de la UCI pediátrica, o en su caso al fallecimiento del paciente, con el fin de reducir el alcance de las consecuencias psicológicas de la enfermedad.

Campañas de sensibilización e información sobre la EMI

✓	La ciudadanía y otros colectivos (como farmacéuticos, cuidadores de guarderías, etc.) deben estar informados sobre la EMI con el objetivo de sospechar la enfermedad de forma precoz.
✓	La ciudadanía debería conocer el significado de la aparición de petequias para la detección precoz de la EMI.

1. Introducción

La elevada morbilidad y mortalidad de la Enfermedad Meningocócica Invasiva (EMI), que en ocasiones sigue un curso fulminante e inesperado, su acentuada predilección por la edad infantil y adolescente y su patrón epidemiológico de endemia con ondas epidémicas hacen de ella un problema sanitario de primer orden. Pocas enfermedades generan una alarma social similar a la que se registra cuando la población tiene noticia de casos de infección meningocócica en su entorno.

La EMI es causada por la bacteria *Neisseria meningitidis*. Históricamente, los serogrupos B y C han sido responsables de la mayoría de los casos clínicos en España, pero la introducción en el calendario vacunal de la vacuna conjugada frente a meningococo de serogrupo C (MenC) en el año 2000 redujo la incidencia de casos por serogrupo C un 88%². Coincidiendo con la publicación de esta GPC la Comisión Europea emitió una autorización de comercialización, válida en toda la Unión Europea, para una vacuna frente a meningococo serogrupo B (MenB), después del dictamen favorable de la Agencia Europea de Medicamentos.

A pesar del éxito del programa de vacunación con MenC, en términos de incidencia y mortalidad a causa de la EMI, en la temporada 2009-2010 la letalidad para el total de casos confirmados fue 10%³. Una serie de factores, que incluyen medidas de salud pública, reanimación precoz, mejoras en las técnicas de reanimación, avances en cuidados intensivos, intervenciones quirúrgicas e inversión en rehabilitación pueden haber contribuido a una mejora del pronóstico de la EMI. Sin embargo, se registra una mortalidad elevada, particularmente en las primeras horas de la sepsis fulminante, lo que pone de manifiesto la necesidad de una información cada vez mayor, reconocimiento de la enfermedad y diagnóstico del paciente, y la necesidad de intervención urgente.

La EMI puede presentarse con un espectro clínico que va desde la meningitis aguda, con rigidez de cuello, fotofobia y fontanela abultada (pueden no presentarse todos los síntomas), a una sepsis meningocócica rápidamente progresiva con petequias o púrpura, nivel de conciencia reducido, shock y fallo multiorgánico. El reto para un médico de familia o un pediatra de atención primaria es estar alerta para identificar a aquellos pacientes que progresarán desde un cuadro no específico a una enfermedad grave, particularmente dado que los síntomas y signos iniciales pueden no ser distinguibles de cualquier infección banal. La mayoría de las muertes siguen ocurriendo en las primeras 24 horas, en muchas ocasiones antes de que se haya instaurado el tratamiento adecuado.

En los últimos 40 años ha habido una mejora espectacular del pronóstico del shock séptico en la infancia, con una tasa de mortalidad que se ha ido reduciendo. Se han producido también cambios relevantes en la organización y entrega de los servicios de salud, particularmente en lo relativo a las técnicas de reanimación y de cuidados intensivos, que se han asociado con una reducción de la mortalidad.

La rápida aparición y progresión de la EMI en un paciente dado requieren la elaboración de una Guía de Práctica Clínica (GPC) que asegure la aplicación del tratamiento más eficaz en el contexto del Sistema Nacional de Salud, con la prestación de servicios

sanitarios tan cercana como sea posible, cuando pueda prestarse de una forma segura y a un coste sostenible, pero con un rápido acceso a la atención hospitalaria en el caso de que resulte necesario.

La elaboración de esta Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Enfermedad Meningocócica Invasiva se justifica por la magnitud del problema, tanto sanitario como social, y por la demanda generada desde diferentes ámbitos del sistema sanitario implicados en el abordaje de esta patología.

2. Alcance y objetivos

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) ofrece a los profesionales sanitarios que desarrollan su actividad en el ámbito de la atención primaria y hospitalaria un conjunto de recomendaciones para el manejo clínico de la enfermedad meningocócica invasiva (EMI) basadas en la mejor evidencia científica disponible.

La población diana de la guía es el segmento poblacional en edades comprendidas entre un mes y 19 años sospechoso de tener una EMI o con EMI confirmada y sus contactos. Algunas preguntas abordadas en esta GPC se han centrado en población exclusivamente pediátrica. No se incluye a los neonatos porque la etiología y patogenia de la meningitis y sepsis durante este periodo es diferente.

Esta GPC va dirigida a todo profesional sanitario que desarrolla su actividad en el ámbito de la atención primaria y la atención especializada, principalmente médicos especialistas en pediatría, medicina familiar y comunitaria, medicina intensiva, microbiología, medicina interna, medicina preventiva, cirugía y enfermería, que se relacione en algún momento con un paciente con sospecha o confirmación de EMI. El presente texto también contiene material específico dirigido a los pacientes, familiares y cuidadores, con el objetivo de informarlos y ayudarlos a reconocer la enfermedad.

Las áreas que aborda la GPC son las siguientes: epidemiología, diagnóstico, tratamiento, prevención (primaria, secundaria y terciaria) y pronóstico. Quedan fuera del alcance de la GPC la meningitis o sepsis debida a otros agentes etiológicos y la EMI en pacientes inmunocomprometidos.

El objetivo último de esta GPC es optimizar el manejo clínico de la EMI en la población infantojuvenil, con recomendaciones orientadas a lograr la detección precoz y una rápida instauración del tratamiento que permitan reducir la elevada morbilidad y mortalidad asociadas a la enfermedad.

3. Metodología

La metodología empleada en la elaboración de esta guía de práctica clínica (GPC) es la que se recoge en el *Manual Metodológico de Elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud*¹.

La elaboración de la GPC comenzó con la constitución del grupo elaborador de la guía (GEG), integrado por 12 profesionales clínicos procedentes de distintos ámbitos sanitarios —atención primaria y atención hospitalaria— y de distintas especialidades: enfermería, pediatría, medicina interna, medicina familiar y comunitaria, medicina intensiva pediátrica, microbiología, ortopedia y medicina preventiva y salud pública. Además, desde las primeras fases de trabajo se contó con la participación de ciudadanos apoyados desde la Fundación Irene Megías contra la meningitis. También se contó con la participación de cuatro ciudadanos para la revisión de la información dirigida a pacientes, familiares y cuidadores. La revisión se centró en la comprensibilidad de los contenidos y la identificación de información que a su juicio debería figurar en el documento.

La generación y selección de las preguntas clínicas se llevó a cabo a partir de preguntas que abordan aspectos controvertidos en otras guías —preguntas que para el GEG requieren una revisión profunda para identificar los últimos avances en la materia— y aquellas preguntas que han surgido en el propio GEG, hasta obtener un total de treinta y ocho preguntas relacionadas con epidemiología, diagnóstico, tratamiento, prevención y seguimiento de la EMI en la población descrita. La elaboración de las preguntas clínicas se llevó a cabo considerando el formato PICO (Paciente/Intervención/Comparación/Outcome o resultado).

El siguiente paso consistió en realizar una primera búsqueda bibliográfica en bases de datos y otras fuentes especializadas (Medline, Embase, Excelencia Clínica, Trip Database, GuíaSalud, National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network -G-I-N), con el objetivo de localizar otras GPC, nacionales o internacionales, de temática similar.

Esta búsqueda dio como resultado la localización de cinco guías⁴⁻⁸, de las cuáles se descartaron dos en las que población, temas, intervenciones, fecha de realización o metodología no cumplían con los objetivos y alcance de esta GPC. Las tres guías restantes⁴⁻⁶ fueron evaluadas, mediante el instrumento AGREE (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*). Todas ellas cumplieron el requisito mínimo previamente establecido para constituir fuente de evidencia de esta guía: alcanzar una puntuación superior al 65% en el área de rigor en la elaboración.

Dos guías^{5,6} han constituido fuentes secundarias de evidencia para responder a diversas preguntas clínicas, y así se indica en los distintos apartados de este documento en los que figuran conclusiones o estudios extraídos de las mismas. Para la adaptación y actualización de la evidencia extraída de guías anteriores se ha seguido la metodología propuesta por Osteba en su *Informe de Evaluación sobre Descripción de la Metodología empleada en la GPC sobre Asma*⁹. La guía del *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC)⁴ se centra en exclusiva en la quimioprofilaxis de los contactos de pacientes con EMI.

Para las diecinueve preguntas clínicas tratadas en esta guía que ya recogía la GPC del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), se actualizaron las búsquedas desde el año 2006 hasta el año 2011, a lo largo de los meses entre abril y agosto, adaptando las utilizadas por SIGN⁶. Asimismo, para las trece preguntas ya recogidas por la GPC del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)⁵, se actualizaron las búsquedas desde el año 2009 hasta el año 2011, a lo largo de los meses entre abril y agosto, adaptando las utilizadas por el NICE. Para las seis preguntas restantes, se elaboraron nuevas estrategias de búsqueda específicas ampliando el periodo de búsqueda sin limitarlo por fecha. Adicionalmente, se definieron alertas automáticas de correo electrónico para nuevos artículos agregados a Medline (Pubmed).

Las estrategias de búsqueda se realizaron combinando términos en lenguaje controlado en cada base de datos (Mesh, Emtree, Decs) y lenguaje libre, con el fin de mejorar y equilibrar su sensibilidad y especificidad. Las fuentes consultadas fueron Medline (Pubmed), Embase (Elsevier.com), Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Databases, Cochrane Library, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECs) y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACs).

Las búsquedas se ciñeron a los tipos de estudios más adecuados según las características de la pregunta y a los idiomas castellano, francés, inglés, catalán, italiano y portugués.

Se llevó a cabo una búsqueda inversa en las referencias de los artículos identificados e incluidos en la guía. También se realizó búsqueda no sistemática de literatura gris.

Los resultados de las búsquedas fueron revisados por pares; el coordinador clínico de la guía resolvió las situaciones de discrepancia. Inicialmente, el cribado se efectuó por título y resumen. En un segundo cribado, se registraron los estudios descartados y se señalaron las causas de exclusión. Los estudios finalmente seleccionados fueron evaluados mediante la herramienta de lectura crítica de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco – OSTEBA. Estos estudios se clasificaron de acuerdo con los niveles de evidencia propuestos por el SIGN para los estudios de intervención y de acuerdo con la adaptación de los niveles de evidencia del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford, propuesta por el NICE para los estudios de pruebas diagnósticas¹ (tabla 1 y tabla 2).

La herramienta de lectura crítica de OSTEBA facilita el trabajo de síntesis de la literatura, que, una vez revisada por el GEG, sirvió como material para proceder a la elaboración de las recomendaciones mediante evaluación formal o juicio razonado. Además del volumen y calidad de la evidencia, el GEG debía considerar la aplicabilidad de los resultados encontrados, la concordancia de los mismos y la relevancia de su aplicación en nuestro Sistema Nacional de Salud o su impacto clínico. En el caso de aquellas preguntas clínicas respecto a las cuales el volumen de evidencia resultó ser escaso o nulo, de baja calidad metodológica (niveles de evidencia 1- y 2-) o no concordante, se establecieron recomendaciones basadas en el consenso del grupo que tuvo en cuenta, además de los mencionados anteriormente, factores como la práctica clínica habitual, la disponibilidad de la intervención en nuestro entorno, el balance beneficio/riesgo o, incluso, la ficha técnica del fármaco.

Tras la elaboración de un primer borrador, el texto fue sometido a un proceso de revisión externa en dos partes: una parte exclusivamente centrada en las recomendaciones,

llevada a cabo por parte de los colaboradores expertos, y otra parte de revisión global a cargo de los revisores externos. Los colaboradores expertos y los revisores externos en la mayoría de los casos han sido propuestos por sus respectivas sociedades científicas. Los revisores cumplimentaron un formulario estándar con dos partes diferenciadas. La primera consistió en preguntas cerradas dirigidas a conocer la opinión general sobre el borrador de la guía y evaluar su aplicabilidad. La segunda consistió en apartados para cada capítulo de la guía en los que introducir texto libre. Uno de los participantes realizó una revisión parcial (un capítulo). Las observaciones y sugerencias de revisores y colaboradores se remitieron al GEG para su valoración tras ser sometidas a un primer cribado (cuestiones de forma y estilo). La revisión externa dio como resultado la formulación de dos nuevas recomendaciones y la introducción de cambios menores en 8 recomendaciones, destinadas a modificar su alcance.

Las sociedades científicas implicadas en el desarrollo de esta guía, representadas por miembros del grupo elaborador, colaboradores expertos y revisores externos, son la Asociación Española de Pediatría, la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Epidemiología, la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria, la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, la Sociedad Española de Neurología Pediátrica y la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría.

Finalmente la GPC fue sometida a un proceso de Exposición Pública, en el cual el borrador de la GPC fue revisado por otras organizaciones del ámbito de la salud, registradas previamente e interesadas en hacer aportaciones al mismo. En el caso de esta GPC han participado cuatro organizaciones cuyas aportaciones y comentarios están disponibles para su consulta en la web de GuíaSalud: <http://portal.guiasalud.es/web/guest/exposicion-publica>.

Está prevista una actualización de la guía en plazos de tres a cinco años como máximo, o en plazos inferiores si se dispone de nueva evidencia científica que pueda modificar algunas de las recomendaciones que contiene. Las actualizaciones se realizarán sobre la versión electrónica de la guía, disponible en la siguiente URL: <<http://www.guiasalud.es>>.

En <www.guiasalud.es> está disponible el material en el que se presenta de forma detallada la información con el proceso metodológico de la GPC (estrategias de búsquedas para cada pregunta clínica y tablas de síntesis de la evidencia de los estudios seleccionados).

4. Revisión del problema

La EMI es una infección causada por la bacteria *Neisseria meningitidis* o meningococo perteneciente a la familia Neisseriaceae¹⁰. El ser humano es el único reservorio conocido de esta especie, que se aísla de la nasofaringe de personas sanas en porcentajes que oscilan entre el 4% y el 20%, variación asociada a factores como la edad, las condiciones de endemia o epidemia, etc. Las cepas de meningococo están rodeadas en su parte externa de una cápsula polisacárida que constituye un importante factor de virulencia de la bacteria. En casos de enfermedad invasiva es raro aislar cepas de meningococo no capsuladas, muy frecuentes, sin embargo, en la nasofaringe de portadores asintomáticos. Un total de 12 serogrupos denominados A, B, C, H, I, K, L, X, Y, Z, 29E, y W135 se han definido en base a dicho polisacárido¹¹. Las cepas A, B y C son las responsables del 80% al 90% de los casos de EMI en el mundo. La enfermedad afecta con mayor frecuencia a los menores de 5 años; el pico máximo de incidencia ocurre en menores de 1 año. Otro pico ocurre en adolescentes de 15 a 19 años en Europa y otras zonas geográficas^{2,12,13}.

4.1. Situación de la EMI en el mundo

N. meningitidis es una de las principales causas de infección bacteriana invasiva. El número anual de casos en todo el mundo se estima en 1,2 millones con 135.000 muertes¹⁴, aunque la carga real de la enfermedad se desconoce en muchos países por falta de la adecuada vigilancia epidemiológica.

Una característica notable de la EMI son las considerables fluctuaciones cíclicas en su incidencia, y la ocurrencia de brotes y epidemias. Las cepas del serogrupo B son generalmente responsables de ondas epidémicas con periodos interepidémicos de duración variable; el serogrupo C se asocia a la producción de brotes y ondas de corta duración, y el A es el causante de grandes epidemias cíclicas en países subsaharianos. Se observa una marcada distribución regional en cuanto a incidencia y serogrupo predominante^{2,12}.

El denominado “cinturón de la meningitis” en el África subsahariana es, con diferencia, la región con la incidencia de EMI más alta del mundo. Durante las epidemias puede alcanzar los 1.000 casos por 100.000 habitantes, o el 1% de la población. El serogrupo predominante es el A. En el continente americano la incidencia de la enfermedad se encuentra en el rango 0,1 casos por 100.000 habitantes (Paraguay, Costa Rica y México) a 2 casos por 100.000 habitantes (Brasil)¹⁵. La mayor parte de los casos en este continente se deben a los serogrupos C y B, aunque el serogrupo Y es responsable de una proporción considerable de casos en algunos países y el serogrupo W135 es cada vez más frecuente. La mayoría de las cepas de meningococo aisladas en Europa pertenecen al serogrupo B, principalmente en los países que han introducido en sus programas vacunas conjugadas frente al serogrupo C. Los datos sobre Asia, aunque son limitados, indican que la enfermedad es causada en su mayoría por cepas A y C¹².

En 2009, último año del que se disponen datos a nivel europeo, 29 países notificaron un total de 4.495 casos confirmados de EMI, con una incidencia global de 0,89 por 100.000 habitantes. Las tasas de EMI confirmada más altas se registraron en Irlanda (3,01/10⁵h) y en el Reino Unido (2,1/10⁵h) y las más bajas en Chipre (0,13/10⁵h), Bulgaria (0,21/10⁵h) y Letonia (0,22/10⁵h). El suceso más notable en la epidemiología de la EMI en Europa en los últimos años ha sido el incremento y posterior descenso del número de casos relacionados con la diseminación de la cepa hipervirulenta ST-11 complex/ ET-37 complex serogrupo C en Bélgica, España, Irlanda, Islandia, los Países Bajos, Portugal y el Reino Unido. El declive de la EMI causada por el serogrupo C es atribuible al uso de vacunas frente a este serogrupo. Tras la introducción de la vacuna conjugada frente a meningococo serogrupo C alrededor del año 1999, se produjo un descenso sostenido de las tasas de casos confirmados en toda Europa. Sin embargo, desde 2006, la incidencia de EMI se ha mantenido estable^{12,16}.

4.2. Situación de la EMI en España

En España, el serogrupo B fue el predominante en los años 70 y 80. En 1971 se inició una onda epidémica asociada a este serogrupo, que alcanzó su pico en 1979 con una incidencia de 17,9 casos por 100.000 habitantes, y que descendió desde ese año de forma progresiva hasta quedar en torno a 2-3 casos por 100.000 a principios de los años noventa. Es a finales de los ochenta cuando comienza a observarse un incremento gradual en el porcentaje de casos por serogrupo C, más acusado a partir de 1994, de forma que durante 1996 y 1997 el C pasó a ser el serogrupo dominante (73% de los casos confirmados). Dicho aumento se asoció con un incremento en la tasa de incidencia general de EMI, que fue desigual en las diferentes comunidades autónomas (mayor en el noroeste). A principios de 1997 se notificaron 1.334 casos, 824 (62%) confirmados. Las cepas C fueron mayoritariamente caracterizadas como C:2b:P1.2,5, de la línea clonal ST8/A4, y mostraron una letalidad mayor que las cepas pertenecientes al serogrupo B¹⁷.

Ante esta situación, se inició una campaña de vacunación desde diciembre de 1996 hasta finales de 1997 con la vacuna entonces disponible A + C de polisacárido purificado y se redujo en un 45% la tasa global de EMI y en un 76% la tasa de enfermedad en el grupo de población objeto de la intervención (entre 18 meses y 19 años de edad). En años sucesivos se detectó un incremento en los valores de las tasas de ataque de la enfermedad por la pérdida de anticuerpos protectores. Esta situación determinó la inclusión en el calendario vacunal de la nueva vacuna conjugada frente a meningococo de serogrupo C en otoño de 2000².

Entre los años 2000 y 2011 la incidencia de la EMI en España ha seguido una tendencia descendente: 1,78 casos por 100.000 habitantes (716 casos confirmados) en la temporada 2000-2001; 1,61 por 100.000 (697 casos confirmados) en 2004-2005; 0,96 por 100.000 (438 casos confirmados) en 2009-2010, y 0,92 por 100.000 (424 casos confirmados) según los datos pertenecientes a la temporada 2010-2011. El descenso se debe, principalmente, a la disminución de los casos debidos al serogrupo C. La cifra en la temporada 2010-2011 (67 casos por serogrupo C, tasa de 0,15 por 100.000) fue un 84% inferior a la correspondiente a la temporada previa a la introducción de la vacuna conjugada. El serogrupo B vuelve a

predominar en todo el país. El 81,9% (n=304) de los casos confirmados en 2010-2011 se debieron al serogrupo B (0,66 casos por 100.000 habitantes)^{3,18,19}.

4.3. Etiopatogenia de la EMI

La nasofaringe humana es el único reservorio de *N. meningitidis*. La transmisión se produce por la inhalación de gotitas de secreciones respiratorias. El meningococo se adhiere a las microvellosidades del epitelio columnar no ciliado de la nasofaringe, donde se multiplica²⁰. La mayoría de las personas colonizadas por *N. meningitidis* permanecen asintomáticas; sin embargo, en un porcentaje menor, el meningococo penetra la mucosa y alcanza el torrente sanguíneo, causando enfermedad sistémica. Todavía se desconoce con exactitud cómo y por qué algunas cepas de *N. meningitidis* superan las defensas del huésped y se diseminan desde su hábitat natural al compartimento intravascular¹⁰.

Los mecanismos celulares y moleculares previos al desarrollo de la EMI son extremadamente complejos y no se conocen con precisión. Un factor de virulencia esencial para la supervivencia de la bacteria en sangre es la cápsula polisacárida que le permite evadir la respuesta inmune del huésped, particularmente la activación de los mecanismos de lisis mediados por complemento, y la fagocitosis. La liberación de grandes cantidades de lipooligosacárido, una endotoxina, dispara la respuesta inflamatoria sistémica del huésped, induciendo la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, y la activación de las cascadas del complemento y la coagulación, desencadenando un cuadro de sepsis seguido de shock séptico, que puede conducir a fallo multiorgánico y la muerte²¹. Las respuestas inflamatoria e inmune del huésped son fundamentales para contener la progresión de la infección, pero al mismo tiempo pueden causar colapso cardiovascular y muerte. El resultado final depende de un delicado balance entre el patógeno y la respuesta del huésped.

4.4. Manifestaciones clínicas de la EMI

La EMI produce principalmente un cuadro de meningitis, sepsis o ambas. Aunque lo habitual es un cuadro mixto de sepsis y meningitis, tradicionalmente se habla de meningitis meningocócica en los casos de pacientes en los que la meningitis es la única manifestación clínica, o la más destacada, y de sepsis meningocócica cuando la afectación sistémica es la más llamativa y la meningitis o no está presente, o bien no es el componente más destacado del cuadro clínico.

Los síntomas y signos iniciales pueden ser inespecíficos y comunes a otras infecciones menos graves. El exantema petequeal característico se encuentra presente en el 28-78% de los pacientes con EMI en el momento del ingreso¹⁰. La meningitis ocurre aproximadamente en el 50% de los casos y sus signos y síntomas son indistinguibles de los signos y síntomas de las meningitis agudas causadas por otros patógenos²⁰. Del 5% al 20% de los pacientes presenta un cuadro clínico de sepsis meningocócica o meningococemia, que se caracteriza por la rapidez de su evolución. En los casos fulminantes pueden ocurrir púrpura, coagulación intravascular diseminada, shock, coma y fallecimiento del paciente en muy pocas horas^{10,20}.

Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen bacteriemia transitoria y meningococemia crónica. Las infecciones meningocócicas invasivas pueden complicarse con artritis, panoftalmitis, y neumonía¹⁰.

5. Diagnóstico de la EMI

5.1. Signos y síntomas de alerta o red flag

Pregunta para responder:

- En pacientes en edad pediátrica que acuden a la atención primaria (o a urgencias), ¿qué conjunto de signos y síntomas debe despertar sospecha de EMI?
 - Fiebre
 - Rigidez de cuello
 - Dolor de cabeza
 - Fotofobia
 - Vómitos
 - Mareos
 - Respiración rápida
 - Somnolencia
 - Menos del 50% de la ingesta de líquidos habituales en 24 horas (< de 1 año)
 - Llanto agudo extraño (< de 1 año)
 - Color anómalo de la piel (pálido, terroso, moteado, azulado)
 - Colapso vascular, hipotensión, shock
 - Dolor en las piernas o negativa a caminar
 - Erupción cutánea
 - Alteración de la frecuencia cardíaca
 - Manos y pies fríos

El diagnóstico clínico de la EMI depende del reconocimiento de signos y síntomas característicos de la enfermedad, como la presencia de fiebre acompañada de exantema, signos meníngeos o la disminución del nivel de conciencia¹⁰. No obstante, la EMI puede presentarse al inicio con características clínicas inespecíficas que son difíciles de distinguir de las de otras infecciones menos graves. Por este motivo, la identificación de un paciente pediátrico con posible EMI entre todos aquellos que se presentan con infecciones leves y auto-limitadas supone un reto para los profesionales de atención primaria y urgencias. Un dato importante que debemos destacar es que solo la mitad de los casos se identifican en la primera consulta de atención primaria²². Por tanto, es de vital importancia que los clínicos dispongan de evidencia científica sobre qué signos o síntomas son útiles para discriminar la EMI de otras infecciones menos graves y evitar así un retraso diagnóstico y terapéutico potencialmente fatal.

La guía de práctica clínica (GPC) del NICE basa sus recomendaciones para esta pregunta en nueve estudios observacionales y una revisión sistemática. Según una serie de 448 pacientes pediátricos con EMI, de 0 a 16 años de edad, la enfermedad se manifiesta en las primeras 4-6 horas con signos y síntomas inespecíficos, como fiebre, letargo, rechazo del alimento, náuseas, vómitos e irritabilidad. Tres características clínicas de sepsis aparecieron de forma precoz: dolor de piernas (media 7 horas) en el 36,7% de los casos, manos y pies fríos (12 horas) en el 43,2% y coloración de piel anómala (descrita como palidez o con manchas) (10 horas) en el 18,6%. El 72% de los casos del estudio presentaron alguno de estos signos y síntomas. Los signos y síntomas clásicos de EMI, exantema hemorrágico, síntomas y signos meníngeos y compromiso del nivel de conciencia, aparecieron más tarde (media 13-22 horas) ⁵ .	GPC Serie de casos 3
Un estudio prospectivo realizado en 190 pacientes de 3 meses a 15 años de edad que acudieron a urgencias con fiebre (> 38 °C) y exantema petequeial encontró una prevalencia de EMI del 7% (13/190). Los pacientes con EMI tenían mayor probabilidad de encontrarse peor, de presentar signos de irritación meníngea y de tener petequias por debajo de la línea del pezón que los pacientes con exantema petequeial y fiebre causados por una enfermedad no bacteriémica ⁵ .	GPC Estudio de cohortes 2+
Muy pocos estudios investigan la validez diagnóstica de los hallazgos clínicos en la EMI. La GPC del NICE incluye dos estudios de estas características. Uno de ellos fue realizado en pacientes de 1 mes a 16 años de edad con fiebre y hemorragias cutáneas al ingreso, el 15% (39/264) de los cuales tenía EMI. Según los autores del estudio, las siguientes características son predictores independientes de EMI: hemorragias cutáneas características, distribución generalizada de las hemorragias, diámetro de las hemorragias > 2 mm, mal estado general y rigidez de cuello. La sensibilidad y la tasa de falsos positivos fueron de 97% y 49%, respectivamente, para un paciente en edad pediátrica con uno o más de estos síntomas y signos; de 97% y 12% para un paciente con dos o más; y de 82% y 5% para un paciente con tres o más de estos síntomas y signos ⁵ .	GPC Estudio de pruebas diagnósticas II
El otro estudio de validez diagnóstica incluido en la GPC del NICE se realizó con pacientes menores de 15 años admitidos en urgencias con exantema que no desaparece por presión. La presencia de púrpura presenta los valores más elevados de sensibilidad (83%), especificidad (88%), valor predictivo positivo (VPP) (47%) y valor predictivo negativo (VPN) (98%), seguida de relleno capilar > 2 segundos, mal estado general y temperatura > 38,5 °C ⁵ .	GPC Estudio de pruebas diagnósticas II

A partir de una muestra retrospectiva de 1.331 pacientes de 1 mes a 14 años de edad con meningitis bacteriana confirmada, un estudio investiga la probabilidad de predeterminar la etiología mediante el análisis de una selección de síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio. La agrupación de criterios diagnósticos que con más fuerza se asoció con el diagnóstico de meningitis meningocócica incluye presencia de exantema hemorrágico, ausencia de convulsiones, cefalea, y tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo (LCR) negativa, con un VPP de 96,4% (IC95% 87,7 a 99,6) y un VPN de 38,5% (IC95% 35,8 a 41,3)²³.

Estudio de pruebas diagnósticas II

Una de las lagunas en la investigación que la GPC del NICE identifica es la ausencia de estudios que determinen la validez diagnóstica de los síntomas y signos de la EMI en atención primaria, antes del ingreso en el hospital. Para responder a esta cuestión, un estudio posterior al periodo de búsqueda de la GPC del NICE investiga la frecuencia tanto de los síntomas y signos clásicos como de las características de alerta o red flag de la enfermedad (dolor de piernas, manos y pies fríos, y coloración anómala de piel) en una cohorte prospectiva de 407 pacientes menores de 16 años con infección leve autolimitada y fiebre, que acuden a una consulta de atención primaria. Los datos se comparan con los de un estudio previo realizado en 448 casos de EMI menores de 16 años. Exantema, somnolencia, irritabilidad y náuseas y vómitos fueron moderadamente sensibles (entre 72,6% y 85,5%) para el diagnóstico de EMI. Confusión, fotofobia, dolor de piernas y dolor o rigidez de cuello mostraron una especificidad elevada (entre 94,3% y 98,1%). Según los autores, las siguientes características clínicas presentaron valores de cociente de probabilidad positivo (CPP) de utilidad clínica en el diagnóstico de sospecha de EMI: confusión, 24,2 (IC95% 11,5 a 51,3); dolor de piernas, 7,6 (IC95% 4,9 a 11,9); fotofobia, 6,5 (IC95% 3,8 a 11,0); exantema, 5,5 (IC95% 4,3 a 7,1); dolor o rigidez de cuello, 5,3 (IC95% 3,5 a 8,3). Solo dos características clínicas tuvieron valores de cociente de probabilidad negativo (CPN) de utilidad clínica: somnolencia, 0,2 (IC95% 0,2 a 0,3) y exantema, 0,3 (IC95% 0,2 a 0,3). En el análisis por grupos de edad se observaron CPP superiores para fotofobia y rigidez de cuello en los pacientes menores de 1 año y con edades comprendidas entre 1 año y 4 años, en comparación con los pacientes de 5 a 14 años. La presencia de exantema tuvo un CPP superior en los pacientes pediátricos mayores (5 a 14 años). A diferencia de lo que se observa en otros estudios, la cefalea y la palidez no discrimina entre los dos grupos (EMI e infecciones leves), y la capacidad de discriminación de pies y manos fríos es limitada²². Los autores presumen que la interpretación subjetiva de los padres puede ser el motivo de que los pacientes pediátricos con infecciones febriles autolimitadas tuvieran con más frecuencia palidez y manos y pies fríos, que en estos pacientes no indican compromiso de la circulación periférica.

Estudio de pruebas diagnósticas III

El resto de la evidencia científica incluida en la GPC del NICE procede de series de casos retrospectivas que describen la frecuencia de los diferentes hallazgos clínicos presentes en el momento del ingreso en el hospital del paciente pediátrico con EMI. Los estudios difieren en cuanto al intervalo de edad considerado, el espectro clínico (sepsis y/o meningitis), los criterios de selección (EMI confirmada y/o probable) y los métodos de recogida de información (cuestionario telefónico, historia clínica). En resumen, los resultados reflejan que es probable que en el momento del ingreso los pacientes en edad pediátrica con EMI tengan síntomas inespecíficos, como fiebre (71% a 100%), vómitos (34% a 82%), rechazo del alimento (42%) e irritabilidad (45%). Con frecuencia, aunque no en todos los casos, presentarán rigidez de cuello (11% a 87%), cefalea (27% a 86%) y somnolencia o letargo (28% a 89%). Una minoría tendrá convulsiones (4% a 21%). Es más probable que los más pequeños (menores de 2 años) presenten irritabilidad, rechazo del alimento, letargo y disminución del nivel de conciencia, mientras que los síntomas característicos de irritación meníngea (cefalea, rigidez de cuello, fotofobia), confusión, exantema hemorrágico y dolor en extremidades son más probables en pacientes pediátricos mayores⁵. En una serie de 103 casos, presentaron shock el 31% de los pacientes de 0 a 4 años de edad y el 35% de los pacientes entre los 5 y los 14 años de edad²⁴.

En algunas series, el exantema hemorrágico característico solo está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes con EMI antes de su ingreso en el hospital (48% a 80%). En una muestra hospitalaria de 107 pacientes con EMI menores de 16 años, el 49% tenía un exantema petequiral, frente al 39% con un exantema no petequiral⁵.

Los signos y síntomas más frecuentes de la EMI se enumeran en la tabla 3.

Tabla 3. Signos y síntomas de la EMI

Síntomas y/o signos NO ESPECÍFICOS	Síntomas y/o signos MÁS ESPECÍFICOS
Frecuentes – Fiebre – Náuseas – Vómitos – Letargo – Irritabilidad – Aspecto de estar enfermo – Rechazo del alimento – Cefalea – Dolor muscular o articular – Signos y/o síntomas respiratorios Menos frecuentes – Diarrea/dolor abdominal – Dolor de garganta – Coriza	– Exantema que no desaparece por presión – Tiempo de relleno capilar > 2 segundos – Dolor de piernas – Manos/pies fríos – Confusión mental – Color anómalo de la piel – Hipotensión – Shock – Rigidez de cuello – Fontanela abombada – Fotofobia – Signo de Kernig – Signo de Brudzinski – Déficits neurológicos focales – Convulsiones

GPC Serie
de casos
3
Serie de
casos
3

Síntomas y/o signos de ALERTA o RED FLAG:
– Dolor de piernas – Manos y pies fríos – Color anómalo de piel
Signos de SHOCK
– Tiempo de relleno capilar > 2 segundos – Color anómalo de la piel – Taquicardia y/o hipotensión – Síntomas respiratorios o dificultad respiratoria – Dolor de piernas – Manos y pies fríos – Confusión mental/disminución del nivel de conciencia

Adaptada de la GPC del NICE (2010)⁵.

Cuando se comparan los resultados sobre la presentación clínica inicial de la EMI, los distintos estudios coinciden en afirmar que el exantema hemorrágico patognomónico está ausente en un porcentaje considerable de los pacientes antes de acudir al hospital, que la mayoría de los casos tendrán síntomas clínicos inespecíficos y que los síntomas clásicos de meningitis pueden no estar presentes en los estadios iniciales de la EMI. En este sentido, y según la experiencia de uno de los expertos que han colaborado en la revisión de la presente guía, es relativamente frecuente que los adolescentes y adultos con EMI presenten odinofagia al comienzo de la enfermedad, acompañada en algunos casos de amigdalitis purulenta.

Al formular las recomendaciones para esta pregunta se ha tenido en cuenta la relevancia e impacto clínico del diagnóstico precoz en el pronóstico de la EMI. El grupo elaborador de la guía (GEG) considera primordial la educación sanitaria de los profesionales de atención primaria y hospitalaria para que aprendan a reconocer los signos precoces de la EMI y a distinguirla de los procesos febriles probablemente benignos.

Resumen de la evidencia

3	En las primeras 4-6 horas, la EMI se presenta con síntomas inespecíficos, como fiebre, letargo, rechazo del alimento, náuseas, vómitos o irritabilidad. Los siguientes signos y síntomas característicos de sepsis preceden en varias horas a los signos y síntomas clásicos: dolor de piernas (media 7 horas), manos y pies fríos (media 12 horas) y coloración anómala de piel (media 10 horas). Los signos y síntomas clásicos, como exantema hemorrágico, meningismo y compromiso del nivel de conciencia aparecen más tarde ⁵ .
2+	Los pacientes en edad pediátrica con EMI tienen más probabilidad de presentar peor estado general, de tener signos de irritación meníngea y de tener petequias por debajo de la línea del pezón que los pacientes en edad pediátrica con fiebre (> 38 °C) y exantema petequeial por enfermedad no bacteriémica ⁵ .

II	Las siguientes características son predictores independientes de EMI en pacientes en edad pediátrica con fiebre y hemorragias en piel: hemorragias en piel características (OR 11,2; IC95% 2,5 a 50,7); distribución generalizada de las hemorragias en piel, (OR 5,1; IC95% 1,1 a 23,7); diámetro de las hemorragias en piel > 2 mm, (OR 7; IC95% 1,5 a 32); mal estado general, (OR 14; IC95% 3,1 a 62,6); rigidez de cuello, (OR 6,9; IC95% 1,1 a 44,0). La sensibilidad y la tasa de falsos positivos fueron de 97% y 49%, respectivamente, para un paciente con una o más de las características mencionadas; de 97% y 12% para un paciente con dos o más; y de 82% y 5% para un paciente con tres o más⁵.
II	La presencia de púrpura presenta los índices diagnósticos de EMI más elevados, con una sensibilidad del 83%, una especificidad del 88%, un VPP del 47% y un VPN del 98%, seguida de relleno capilar > 2 segundos, mal estado general y temperatura > 38,5 °C⁵.
III	En atención primaria, los siguientes síntomas presentan CPP de utilidad clínica en el diagnóstico de EMI: confusión (CPP 24,2; IC95% 11,5 a 51,3), dolor de piernas (CPP 7,6; IC95% 4,9 a 11,9), fotofobia (CPP 6,5; IC95% 3,8 a 11,0), exantema (CPP 5,5; IC95% 4,3 a 7,1) y rigidez de cuello (CPP 5,3; IC95% 3,5 a 8,3)²².
II	El conjunto de hallazgos clínicos y de laboratorio que con más fuerza sugiere que el agente causal de una meningitis bacteriana es <i>N. meningitidis</i> incluye la presencia de exantema hemorrágico + ausencia de convulsiones + cefalea + tinción de Gram del LCR negativa, con un VPP de 96,4% (IC95% 87,7 a 99,6) y un VPN de 38,5% (IC95% 35,8 a 41,3)²³.
3	Frecuencia de los hallazgos clínicos presentes en un paciente en edad pediátrica con EMI^{5,24}: – Fiebre (71% a 100%) – Cefalea (27% a 86%) – Vómitos (34% a 82%) – Exantema hemorrágico (48% a 80%) – Somnolencia/letargo (28% a 89%) – Rigidez de cuello (11% a 87%) – Rechazo del alimento (42%) – Irritabilidad (45%) – Convulsiones (4% a 21%)
3	Es más probable que los pacientes menores de 2 años presenten irritabilidad, rechazo del alimento, letargo y disminución del nivel de conciencia. Meningismo, confusión, exantema hemorrágico y dolor en extremidades son más probables en pacientes pediátricos mayores^{5,24}.
3	En el momento del ingreso, aproximadamente el 49% de los pacientes en edad pediátrica con EMI tendrá un exantema petequeial, mientras que el 39% presentará un exantema no petequeial⁵.

Recomendaciones

✓	Los profesionales sanitarios deberían formarse en el reconocimiento y manejo de la EMI.
D	La presencia de un exantema petequial generalizado o purpúrico, con relleno capilar > 2 segundos, en un paciente en edad pediátrica con afectación del estado general, debe sugerir EMI y la necesidad de tratamiento urgente.
D	En el paciente pediátrico enfermo, la presencia de alguno de los siguientes signos y síntomas debe hacer sospechar al clínico la posibilidad de una EMI: – Exantema petequial (que no desaparece por presión) – Tiempo de relleno capilar > 2 segundos – Color de piel anómalo – Disminución del nivel de conciencia – Dolor en extremidades – Manos y pies fríos – Fiebre – Dolor de cabeza – Rigidez de cuello – Fotofobia
D	Se debe permanecer alerta ante la posibilidad de EMI cuando se evalúe a pacientes con enfermedad febril aguda porque en las primeras 4-6 horas de comienzo del cuadro clínico la EMI se puede presentar con síntomas inespecíficos, como fiebre, letargo, rechazo del alimento, náuseas, vómitos, irritabilidad, signos y/o síntomas de infección del tracto respiratorio superior (coriza, dolor de garganta, etc.), diarrea, o dolor abdominal.
D	En la evaluación clínica inicial (atención primaria), se debe tener en cuenta que los siguientes síntomas son muy raros en el paciente en edad pediátrica con enfermedad febril leve: dolor de piernas, confusión, rigidez de cuello y fotofobia.
✓	El profesional sanitario tendrá presente que los signos y síntomas de la enfermedad pueden variar y ser más específicos con el tiempo.
B	El conjunto de hallazgos clínicos y de laboratorio que con más fuerza sugiere que el agente causal de una meningitis bacteriana sea <i>N. meningitidis</i> incluye la presencia de exantema hemorrágico + ausencia de convulsiones + cefalea + tinción de Gram del LCR negativa.

5.2. Revaluación clínica como estrategia para mejorar el diagnóstico

Preguntas para responder:

- En un paciente en edad pediátrica que accede a la atención primaria con síntomas sugestivos de EMI, ¿mejora el diagnóstico una segunda evaluación clínica específica (tras 4-6 horas) en busca de progresión de la enfermedad?
- En un paciente en edad pediátrica que accede a la atención primaria con síntomas sugestivos de EMI, ¿una evaluación telefónica de la progresión de la enfermedad mejora el diagnóstico?

En ocasiones es difícil distinguir la EMI de infecciones febriles autolimitadas porque en las primeras 4-6 horas de evolución de la enfermedad la clínica puede ser inespecífica, sobre todo en los pacientes pediátricos más pequeños, con síntomas como fiebre, vómitos, rechazo del alimento e irritabilidad⁵. Adoptar una actitud de “esperar y ver” podría mejorar el diagnóstico de estos pacientes, ya que las características clínicas clásicas de meningitis y sepsis aparecen más adelante en el curso natural de la enfermedad. Por otra parte, la EMI progresa muy rápidamente. La mayoría de los casos ingresan en el hospital en un intervalo de 24 horas desde el inicio de la enfermedad, lo que deja muy poco margen para observar si el cuadro clínico evoluciona o no desfavorablemente.

No se identificó evidencia científica que responda a la pregunta. Tampoco la GPC del SIGN encuentra estudios al respecto y basa su recomendación en la formulada por otra GPC²⁵.

GPC
Opinión de
expertos
4

Los pacientes pediátricos en los que el diagnóstico de EMI es probable requieren tratamiento urgente que no debe demorarse por realizar una reevaluación clínica⁶.

El GEG considera que el profesional sanitario debe de tener en cuenta el grado de ansiedad de los padres o cuidadores ante la enfermedad del paciente en edad pediátrica y su capacidad para comprender la información que se les transmite respecto a la pauta de actuación que se va a seguir, y determinar su capacidad para actuar ante una evolución clínica desfavorable. El GEG entiende que es necesario reevaluar al paciente pediátrico cuando el diagnóstico de EMI no puede ser descartado, pero decide no establecer un intervalo de tiempo específico (4-6 horas) porque desde un punto de vista operativo puede no ser viable en nuestro medio.

Resumen de la evidencia

4

No debe demorarse el tratamiento urgente en los casos con una EMI probable a la espera de una segunda evaluación clínica que mejore el diagnóstico⁶.

Recomendaciones

D	En presencia de signos o síntomas clínicos sugestivos de EMI no debe demorarse el tratamiento a la espera de una segunda evaluación clínica.
✓	Los pacientes en edad pediátrica con síntomas inespecíficos al inicio, en los que no se puede excluir la EMI a criterio del facultativo, deberían reevaluarse en un periodo corto de tiempo (horas).
✓	El profesional sanitario informará a los cuidadores sobre la necesidad de solicitar asistencia sanitaria si la situación clínica del paciente en edad pediátrica se deteriora antes de la reevaluación planificada; por ejemplo, si las características del exantema cambian. Deben tenerse en cuenta el grado de preocupación de los padres o cuidadores, su capacidad para actuar si el paciente empeora y facilitar información sobre la disponibilidad horaria de los servicios de salud de la zona.

5.3 Pruebas de laboratorio no específicas

Pregunta para responder:

- En población pediátrica con erupción (rash) petequiral, las pruebas de laboratorio no específicas (proteína C reactiva, recuento de células blancas, gases en sangre), ¿pueden ayudar a confirmar o descartar el diagnóstico de EMI?

La presentación clínica clásica de la EMI es la presencia de un exantema que no desaparece por presión en un paciente en edad pediátrica con fiebre. Además de la meningococemia, existen otras muchas causas de etiología infecciosa de exantemas petequiales y fiebre en pacientes en edad pediátrica. Los profesionales sanitarios deben decidir qué pacientes con exantema y fiebre tienen EMI y por tanto precisan tratamiento antibiótico y medidas urgentes de soporte, y cuáles no. Las pruebas de laboratorio no específicas son parte del estudio diagnóstico de rutina de estos pacientes⁵.

No se encontraron estudios sobre precisión de las pruebas de laboratorio no específicas en el diagnóstico de la EMI que fueran posteriores al periodo de búsqueda bibliográfica de la GPC del NICE. La guía utiliza dos estudios observacionales prospectivos para responder a esta cuestión clínica. Fueron realizados en pacientes menores de 15 años que acudieron a un servicio de urgencias hospitalario con exantema petequiral y exantema que no desaparece por presión, respectivamente. Ambos estudios analizan la validez diagnóstica del recuento de células blancas en sangre periférica. Comparados con los casos sin meningococemia, los pacientes con EMI presentan mayor probabilidad de tener recuentos superiores de células blancas en sangre periférica, “células en banda” y recuentos de neutrófilos elevados. Ninguna de las determinaciones mencionadas tiene la suficiente sensibilidad y especificidad para predecir el diagnóstico de EMI⁵.

GPC
Estudios de
cohortes
2+

Uno de los estudios citados aporta evidencia sobre la precisión diagnóstica de la proteína C reactiva. En atención hospitalaria, una determinación inicial de proteína C reactiva < 6 mg/L en un paciente en edad pediátrica con Petequias y fiebre, prácticamente descarta el diagnóstico de EMI⁵.

GPC
Estudio de
cohortes
2+

NICE no identifica estudios sobre el rendimiento de la gasometría arterial en el diagnóstico de la EMI en pacientes pediátricos con un exantema petequeial.

Resumen de la evidencia

2+	El valor medio del recuento de células blancas y número absoluto de células en banda en sangre periférica es significativamente superior en los pacientes en edad pediátrica con EMI, exantema petequeial y fiebre que el observado en los pacientes en edad pediátrica con exantema petequeial y fiebre sin enfermedad bacteriémica ⁵ .
2+	La probabilidad de tener un recuento de neutrófilos elevado es superior en los pacientes con EMI y exantema que no desaparece por presión (OR 2,7; IC95% 1,1 a 6,5) que en los pacientes con exantema sin EMI ⁵ .
2+	Precisión diagnóstica en pacientes en edad pediátrica con exantema petequeial y fiebre⁵: Recuento de células blancas en sangre periférica > 15.000 células/μl: sensibilidad 67%; especificidad 85%; cociente de probabilidad positivo (CPP) 4,5; cociente de probabilidad negativo (CPN) 0,39. Número absoluto de células en banda en sangre periférica > 500 células/μl: sensibilidad 80%; especificidad 74%; CPP 3,0; CPN 0,27.
2+	Niveles de proteína C reactiva > 6 mg/L son muy sensibles (100%, IC95% 96 a 100), pero poco específicos (54%, IC95% 47 a 62) para el diagnóstico de EMI en pacientes en edad pediátrica con exantema que no desaparece por presión ⁵ .
2+	Cuando, en un paciente en edad pediátrica con exantema petequeial y fiebre, el recuento en sangre periférica de células blancas y de células en banda (número absoluto) y el recuento de células blancas en líquido cefalorraquídeo (LCR) son todos normales, la probabilidad de EMI es baja ⁵ .

Durante el proceso de formulación de recomendaciones y en relación a su aplicabilidad y posibilidad de generalización, el GEG ha tenido en cuenta que en atención primaria no existe la posibilidad de realizar pruebas de laboratorio no específicas.

Los estudios que evalúan el rendimiento diagnóstico de los niveles de procalcitonina sérica, posteriores a la guía del NICE, se excluyeron del cuerpo de la evidencia porque no son directamente aplicables a la población diana de la guía. No obstante, el GEG considera oportuno mencionar que estudios recientes han evaluado la utilidad clínica de la procalcitonina sérica en el diagnóstico de la infección bacteriana invasiva en la infancia. Según una revisión sistemática reciente²⁶ sobre el rendimiento diagnóstico de los marcadores in-

flamatorios en pacientes pediátricos con síndrome febril sin foco, la proteína C reactiva y la procalcitonina demuestran características diagnósticas similares. Su papel en la práctica clínica diaria esta aún por determinar.

Recomendaciones

√	Se recomienda realizar las siguientes determinaciones si un paciente en edad pediátrica tiene un exantema petequial de origen no filiado y fiebre, o historia de fiebre: – Recuento de células sanguíneas – Proteína C reactiva o procalcitonina – Pruebas de coagulación – Hemocultivo – Glucosa en sangre – Pulsioximetría
C	Si un paciente en edad pediátrica tiene un exantema petequial de origen no filiado y fiebre, o historia de fiebre, pero ninguna de las manifestaciones clínicas de alto riesgo, se recomienda lo siguiente: – Iniciar el tratamiento específico de forma inmediata si la proteína C reactiva o el recuento de células blancas (especialmente los neutrófilos) está elevado, ya que esto indica mayor riesgo de tener EMI. – Tener en cuenta que, aunque con una proteína C reactiva y recuento de células blancas normales la EMI es menos probable, no es descartable. Ambos parámetros pueden ser normales en casos graves o de muy corta evolución. – Evaluar la progresión clínica monitorizando los signos vitales, el tiempo de relleno capilar y la saturación de oxígeno. Realizar controles al menos cada hora durante las siguientes 4-6 horas. – Tratar con antibióticos e ingresar en el hospital si la duda persiste.
√	La concentración sérica de procalcitonina puede utilizarse como marcador precoz de la EMI. Los cambios de concentración sérica de procalcitonina son más precoces y rápidos que los de la proteína C reactiva.
√	Si la valoración final es de bajo riesgo de EMI y el paciente es dado de alta, se recomienda advertir a los cuidadores que regresen si les parece que empeora (por ejemplo, si aparecen nuevas manchas o si lo notan excesivamente adormilado o irritable).

5.4. Diagnóstico del aumento de la presión intracraneal

Pregunta para responder:

- En población pediátrica con sospecha o confirmación de meningitis bacteriana, una tomografía craneal computarizada, ¿puede demostrar de forma fiable un aumento de la presión intracraneal?

El examen del LCR obtenido mediante punción lumbar es esencial para identificar el agente causal y asegurar el manejo óptimo de los pacientes en los que se sospecha meningitis bacteriana. La punción lumbar (PL) está contraindicada cuando existe un aumento de la presión intracraneal (PIC) por el riesgo de herniación cerebral. La tomografía craneal computarizada (TAC) se ha postulado como una prueba que puede ser útil para identificar incrementos de la PIC en pacientes pediátricos en los que se sospecha meningitis bacteriana.

No se han identificado estudios posteriores al periodo de búsqueda que abarca la GPC del NICE. La recomendación del NICE se basa en tres estudios de baja calidad metodológica, con una muestra muy reducida de pacientes pediátricos con meningitis bacteriana y aumento de presión intracraneal (10, 14 y 15 casos, respectivamente), que posiblemente emplearon una tecnología actualmente obsoleta (año de publicación 1992, 1993 y 2001). La evidencia disponible, 50% (5/10), 36% (5/14) y 40% (6/15) de TAC normales en presencia de PIC llevó al grupo elaborador a formular una recomendación desfavorable⁵.

GPC Serie
de casos
3

Resumen de la evidencia

3	La TAC mostró signos de edema cerebral solo en 5/10 pacientes pediátricos (2 a 16 años de edad) con meningitis bacteriana y clínica de aumento de la PIC, confirmada mediante monitorización invasiva (> 20 mmHg) ⁵ .
3	La TAC fue normal en 5/14 (36%) pacientes pediátricos diagnosticados de hernia cerebral ⁵ .
3	Un total de 6/15 (40%) pacientes pediátricos con meningitis bacteriana y signos clínicos de aumento de la PIC tuvieron un resultado de la TAC normal ⁵ .

Recomendaciones

D	Se recomienda determinar si es seguro o no realizar una punción lumbar en base a la valoración clínica y no según el resultado de la TAC craneal. La TAC no es un método fiable para identificar un aumento de presión intracraneal.
---	--

D	Si se ha realizado una TAC craneal, se recomienda no hacer punción lumbar si existen signos radiológicos de aumento de la presión intracraneal.
D	Se recomienda no retrasar la instauración del tratamiento por realizar una TAC.

5.5. Pruebas de confirmación microbiológica

Pregunta para responder:

- En el caso de pacientes con sospecha de EMI, ¿qué pruebas diagnósticas realizadas precozmente son útiles para confirmar posteriormente la EMI?
 - Hemocultivo
 - Raspado de piel
 - Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de sangre
 - Frotis faríngeo
 - Análisis rápido de antígenos en orina
 - Análisis rápido de antígenos en sangre

El diagnóstico de confirmación microbiológica de la EMI requiere del aislamiento en cultivo o de la detección del ADN bacteriano de *N. meningitidis* en fluidos estériles, como sangre o LCR. En el caso de la EMI, el desarrollo de métodos de diagnóstico molecular ha sido especialmente beneficioso. Estos métodos son más sensibles que el cultivo, y su capacidad de detección no se ve afectada por la administración de antimicrobianos previa a la obtención de muestras²⁷. El último informe de la *European Invasive Bacterial Diseases Surveillance Network* (EU – IBD)¹⁶ reveló que, aunque el cultivo sigue siendo el método más utilizado para confirmar el diagnóstico de EMI, (47,9% en 2008 y 44,7% en 2009), los métodos moleculares se utilizan cada vez con más frecuencia. Así, en 2009, el 25% de los casos fueron confirmados por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y en algunos países, como Irlanda (58,3%), el Reino Unido (51,6%) y Grecia (42,7%), el número de casos confirmados solo por PCR superó a los confirmados por cultivo. La rentabilidad diagnóstica de las diferentes técnicas y dianas diagnósticas actualmente disponibles es el objetivo que se plantea esta revisión.

El hemocultivo es la prueba diagnóstica de referencia en el diagnóstico de EMI⁶.

GPC
Opinión de
expertos
4

Las dos GPC^{5,6} que tratan específicamente la cuestión y los tres estudios identificados²⁸⁻³⁰ coinciden en afirmar que las técnicas de detección del genoma de *N. meningitidis*, ya sea en sangre completa, suero o LCR, incrementan el diagnóstico de certeza de EMI respecto al cultivo. Según la GPC del SIGN, el incremento en la proporción de casos de EMI con diagnóstico etiológico al realizar la PCR en tiempo real oscila entre el 30% y el 40%. La PCR se mantiene positiva hasta 9 días en pacientes que recibieron tratamiento antibiótico⁶.

GPC
Estudio
observa-
cional
2++
GPC Serie
de casos
3

La GPC del NICE utiliza como evidencia cuatro estudios sobre la precisión diagnóstica de la TaqmanTM PCR en tiempo real. Dos estudios prospectivos realizaron la prueba en sangre completa. Obtuvieron una sensibilidad del 88% (IC95% 68 a 97) y del 88% (IC95% 81 a 95), respectivamente, y una especificidad del 100% (IC95% 96 a 100). La sensibilidad del hemocultivo fue del 58% (IC95%, 37 a 78) y del 33% (IC95%, 24 a 42), respectivamente. Además, la PCR fue positiva y el hemocultivo negativo en el 29% (7/24) y el 55% (52/95) de los casos de EMI. En el primer estudio, la PCR se mantuvo positiva a las 72 horas del inicio del tratamiento, mientras que en el segundo la administración prehospitalaria de antibióticos no modificó su sensibilidad. El estándar de referencia lo constituyeron los hallazgos microbiológicos y, en su ausencia, criterios clínicos consensuados. Un tercer estudio prospectivo que comparaba la PCR Taqman en sangre completa frente a la PCR Taqman en suero mostró un incremento en la proporción de casos confirmados respecto al cultivo, del 47% en suero al 88% sangre, $p < 0,0012$. Por último, un estudio prospectivo que evaluó el rendimiento en LCR de una PCR dúplex en tiempo real para meningococo y neumococo mostró, para meningococo, una sensibilidad del 87% (20/23), superior a la del Gram (27%) y el cultivo (17%) de LCR⁵.

GPC
Estudios de
pruebas
diagnósticas
Ib / II

La mayoría de las técnicas de PCR en tiempo real descritas en la literatura amplifican fragmentos del gen *ctrA* (operon capsular), exclusivo de *N. meningitidis*. Un estudio retrospectivo investigó la precisión diagnóstica de una diana molecular alternativa, 16S ADN ribosomal (rADN), aplicada al diagnóstico de pacientes con sospecha clínica de meningitis bacteriana aguda. Los autores plantean una estrategia diagnóstica secuencial. Primero realizan una múltiplex PCR en tiempo real que detecta el 16S rADN de *N. meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Listeria monocytogenes* en una única reacción. Las muestras con sonda 16S rADN universal positiva pero con sonda 16S rADN específica de meningococo negativa fueron analizadas mediante microarray de baja densidad y secuenciación de 16S rADN. Para *N. meningitidis*, la sensibilidad de la estrategia molecular fue del 92% (IC95% 72,5 a 98,6), superior a la del cultivo de LCR, 64% (IC95% 42,6 a 81,3). El valor predictivo negativo (VPN) fue de 97,7% (IC95% 90,7 a 99,6), mientras que el VPN del cultivo fue de 90,2% (IC95% 81,8 a 95,2)²⁸.

Estudio de
pruebas
diagnósticas
III

Otro estudio retrospectivo desarrolló y validó una técnica de detección rápida de <i>N. meningitidis</i> (gen <i>ctrA</i>) utilizando un nuevo método de amplificación de ADN denominado LAMP (siglas en inglés de <i>loop-mediated isothermal amplification</i>)^{31,32}, que reduce el tiempo de obtención de resultados y no requiere de un alto grado de infraestructura tecnológica como sucede con la PCR en tiempo real. La presencia de un reactivo de detección fluorescente permite identificar las muestras positivas por simple inspección visual (viraje del amarillo pálido al verde). Se analizaron 378 muestras (sangre completa, LCR, suero, frotis faríngeo, etc.), el 96% de las cuales procedían de pacientes menores de 13 años que acudieron a urgencias con signos o síntomas sugestivos de meningitis o septicemia. La sensibilidad de la prueba y el VPN en sangre y LCR respecto al estándar de referencia, PCR en tiempo real, fue del 100%. La especificidad en sangre fue del 98,5% y el valor predictivo positivo (VPP) del 80%. En LCR se obtuvo una especificidad del 94,7% y un VPP del 75%. Los autores estimaron que el test es capaz de detectar 6 copias del gen <i>ctrA</i> por reacción ($6,6 \times 10^6$ a $1,2 \times 10^3$ copias <i>ctrA</i>/mL) en un tiempo máximo de 48 minutos (rango de 22 a 48 min). El estándar de referencia no incluyó criterios clínicos de diagnóstico en presencia de una PCR en tiempo real negativa. El número de muestras analizadas de auténtico interés clínico (sangre, LCR) fue pequeño²⁹.	Estudio de pruebas diagnósticas III
Se identificó un estudio realizado en España que evaluó la utilidad de la amplificación de un fragmento de la secuencia de inserción <i>IS1106</i> mediante PCR simple y posterior detección por hibridación colorimétrica. Se analizaron muestras de 43 pacientes (3 meses a 17 años) con diagnóstico al alta de EMI y muestras de 67 pacientes sin criterios clínicos de EMI. La PCR incrementó el diagnóstico de certeza con respecto al cultivo en un 37%³⁰.	Estudio de pruebas diagnósticas III
No se encontraron estudios sobre el rendimiento diagnóstico del análisis de las lesiones cutáneas características de la EMI. Ambas guías^{5,6} recogen evidencias al respecto. La tinción de Gram del raspado de las Petequias detectó <i>N. meningitidis</i> en el 80% (n = 24) de los 30 casos en los que se realizó Gram del raspado, frente al 37% (11/30) de hemocultivos en los que se aisló meningococo. Al considerar todos los casos de EMI confirmada (n = 52), el Gram del raspado de las Petequias no es significativamente más efectivo que los otros métodos⁵.	GPC Estudios de pruebas diagnósticas III
La proporción de casos confirmados de EMI mediante la tinción de Gram de biopsia cutánea (56%), hemocultivo (56%) y cultivo y/o Gram de LCR (64%) es similar⁵.	
En pacientes con púrpura fulminante, la PCR en tiempo real de biopsia cutánea fue significativamente más sensible que el cultivo de biopsia cutánea ($p < 0,0001$)⁵.	
Los estudios demuestran que la PCR en tiempo real es más sensible que el cultivo para confirmar el diagnóstico de EMI, y es además muy específica. El impacto clínico del diagnóstico molecular de la EMI es evidente. En un estudio de alta calidad incluido en la GPC	

del NICE la PCR en tiempo real incrementa hasta en un 55% la sensibilidad del hemocultivo. Otra gran ventaja es la rapidez en la obtención de resultados. Al elaborar las recomendaciones, además de las ventajas, el GEG también ha tenido en cuenta los principales inconvenientes de la PCR en tiempo real, comunes a todas las técnicas de diagnóstico molecular. Su elevado coste y la necesidad de personal específicamente entrenado limitan su disponibilidad en nuestro entorno a los laboratorios de referencia (Centro Nacional de Microbiología-Instituto de Salud Carlos III, hospitales de tercer nivel). El hemocultivo y la tinción de Gram y el cultivo del LCR se realizan de rutina en los laboratorios de microbiología del SNS.

McKenna *et al.*²⁹ han optimizado una técnica rápida de diagnóstico molecular que podría utilizarse en un entorno más próximo al paciente, pero son necesarios más estudios de calidad que evalúen su rendimiento en la práctica clínica. En este sentido, el GEG ha considerado necesario establecer una recomendación de investigación futura.

Al formular la recomendación respecto al estudio de las lesiones cutáneas para llegar al diagnóstico de EMI, el GEG ha tenido en cuenta que la PCR en tiempo real no se realiza de forma sistemática en nuestro entorno, con lo que la posibilidad de confirmar el diagnóstico se reduce de forma notable, y que un estudio microbiológico positivo de las lesiones cutáneas puede ser muy sugestivo de EMI. Considerando estos factores, y a diferencia de la GPC del NICE, no se ha formulado una recomendación en contra del uso de las lesiones cutáneas para llegar al diagnóstico de EMI.

Finalmente, fundamentándose en el hecho de que el meningococo coloniza la nasofaringe de forma asintomática en más del 10% de la población, y en ausencia de evidencia científica al respecto, el GEG ha decidido no formular una recomendación en relación al examen microbiológico del exudado faríngeo. El aislamiento del meningococo en el frotis faríngeo puede no ser indicativo de enfermedad invasiva. El diagnóstico de confirmación debe realizarse por la identificación del microorganismo en sitios normalmente estériles, como sangre o LCR.

Resumen de la evidencia

4	El hemocultivo es el estándar de referencia en el diagnóstico de confirmación de la EMI ⁶ .
3	El examen del LCR mediante microscopio, cultivo y PCR es importante a la hora de proporcionar información sobre la etiología de la meningitis, en particular en los pacientes sin las características clásicas de EMI ⁶ .
Ib/ II	La sensibilidad de la PCR en tiempo real (sangre completa o suero) es superior a la del hemocultivo. La PCR en tiempo real es más sensible cuando se utiliza sangre completa que cuando se utiliza suero. La PCR se mantiene positiva 72 horas después del inicio del tratamiento antibiótico ⁵ .
2++/ 3	El incremento en la proporción de casos de EMI con diagnóstico etiológico al realizar PCR en tiempo real oscila entre el 30% y el 40%. La PCR se mantiene positiva hasta 9 días después de iniciarse el tratamiento ⁶ .

III	Una estrategia secuencial de diagnóstico molecular (PCR en tiempo real, microarray y secuenciación) centrada en una diana molecular alternativa, 16S ADN ribosomal, demostró una sensibilidad (92%; IC95% 72,5 a 98,6) superior a la del cultivo de LCR (64%; IC95% 42,6 a 81,3) ²⁸ .
III	Se estima que la técnica LAMP (<i>loop-mediated isothermal amplification</i>) es capaz de detectar 6 copias del gen <i>ctrA</i> por reacción ($6,6 \times 10^6$ a $1,2 \times 10^3$ copias <i>ctrA</i> /mL) en un tiempo máximo de 48 minutos (rango de 22 a 48 min). La sensibilidad y el VPN en sangre y LCR fueron del 100%. La especificidad en sangre fue del 98,5% y el VPP del 80%. En LCR la especificidad fue del 94,7% y el VPP del 75% ²⁹ .
III	La amplificación de un fragmento de la secuencia de inserción IS1106 por PCR simple y posterior detección por hibridación colorimétrica incrementó el diagnóstico de confirmación de EMI en un 37% respecto al cultivo ³⁰ .
36/ III ⁵	La PCR del LCR es más sensible que el cultivo en muestras tomadas antes y después del comienzo de la terapia antibiótica. Una PCR dúplex en tiempo real frente a meningococo y neumococo muestra, para meningococo, una sensibilidad del 87%, superior a la del Gram (27%) y el cultivo (17%) ^{5,6} .
III	Se observaron diplococos gramnegativos en el raspado cutáneo en el 80% de los casos de EMI confirmada con petequias; solo el 37% de los mismos tuvieron un hemocultivo positivo. Al considerar todos los casos de EMI, el Gram del raspado de las petequias no fue más efectivo que el cultivo de sangre y LCR ⁵ .
III	La proporción de casos confirmados de EMI mediante el examen (tinción de Gram) de biopsia cutánea (56%), hemocultivo (56%) y cultivo y/o Gram de LCR (64%) es similar ⁵ .
III	La PCR en tiempo real de biopsia cutánea es significativamente más sensible que el cultivo de biopsia cutánea ($p < 0,0001$) ⁵ .

Recomendaciones

C	Para confirmar el diagnóstico en pacientes con sospecha de EMI debe extraerse sangre para realizar cultivo de bacterias.
D	Para confirmar el diagnóstico en pacientes con sospecha de EMI debe extraerse sangre para realizar PCR de meningococo (en sangre completa, con EDTA) en los laboratorios con capacidad técnica suficiente.
C	Debería realizarse punción lumbar a los pacientes con clínica de meningitis sin características de septicemia (púrpura), cuando no existan contraindicaciones.
D	El LCR debe remitirse al laboratorio de microbiología. Debería realizarse: – Microscopía – Cultivo de bacterias – PCR de meningococo en los laboratorios con capacidad técnica suficiente

D	Ninguna de las siguientes técnicas es definitiva cuando se quiere confirmar o descartar EMI: raspado de piel, biopsia cutánea, aspirado de lesiones purpúricas o petequiales (obtenido con aguja y jeringuilla).
√	Las muestras deben recogerse lo antes posible, una vez que se establece la sospecha clínica y, preferiblemente, antes de instaurar tratamiento antimicrobiano. La recogida de la muestra no debe posponer la instauración del tratamiento antibiótico.

6. Manejo prehospitalario de la EMI

6.1. Administración prehospitalaria de antibióticos

Preguntas para responder:

- En pacientes con sospecha de EMI, la administración prehospitalaria de antibióticos, ¿reduce la mortalidad?
- En pacientes con sospecha de EMI, la administración prehospitalaria de antibióticos, ¿afecta a la morbilidad e influye sobre la admisión en la UCI, sobre la duración de la estancia hospitalaria, los costes del ingreso, la duración de la baja escolar, etc.?
- En pacientes con sospecha de EMI que acuden a la atención primaria, la administración parenteral de antibióticos, ¿reduce la mortalidad y morbilidad más que la administración oral de antibióticos?
- En pacientes con sospecha de EMI que acuden a atención primaria, la administración intramuscular de ceftriaxona, ¿tiene una eficacia y una seguridad similares a su administración por vía intravenosa?

La administración prehospitalaria de antibióticos en pacientes con sospecha de EMI podría retrasar el traslado al hospital e incluso ser la causa de un enmascaramiento del diagnóstico definitivo. Es un hecho constatado que la EMI, por lo general, progresa rápidamente, y existe la creencia de que la administración precoz de un antibiótico activo frente a *N. meningitidis* influiría en la reducción de la morbilidad y mortalidad. Por el contrario, también se ha sugerido que la administración precoz de antibióticos en un medio ajeno al hospital ocasionaría un empeoramiento inicial de la EMI a causa de la lisis bacteriana que inducen, y que su administración sería más segura en el hospital.

Una revisión sistemática de 12 estudios observacionales incluida en la GPC del NICE se plantea si la administración prehospitalaria de antibióticos a pacientes en edad pediátrica con EMI mejora los resultados. La mortalidad por EMI tras recibir antibioterapia por vía parenteral antes de la hospitalización varía, en personas de cualquier edad, entre los siguientes valores: RR 0,16 (IC95% 0,01 a 2,63) y RR 2,36 (IC95% 0,25 a 22,54). Los resultados son contradictorios: 8 estudios mostraron un efecto beneficioso mientras que en 4 estudios los pacientes que recibieron antibióticos por vía parenteral antes de su ingreso en el hospital presentaron mayor mortalidad. Solo un estudio mostró un estimador estadísticamente significativo: RR 0,35 (IC95% 0,16 a 0,80). La proporción de personas con EMI que recibieron tratamiento prehospitalario osciló entre el 15% y el 59%, con un estimador de heterogeneidad entre estudios. Los autores de la revisión no pudieron determinar si la administración o no administración de antibióticos antes del ingreso en el hospital tuvieron algún efecto en las tasas de mortalidad⁵.

GPC RS de estudios observacionales 2+

Un estudio incluido en la GPC del NICE investigó el uso de penicilina parenteral en atención primaria en 158 pacientes pediátricos diagnosticados de EMI. El tratamiento prehospitalario con penicilina se asoció con un incremento del riesgo de muerte (OR 7,4; IC95% 1,5 a 37,7) y de desarrollar complicaciones (OR 5,0; IC95% 1,7 a 15,0), incluido el fallo renal, cardiovascular, respiratorio, complicaciones neurológicas y necrosis tisular con escisiones y amputaciones. Esto pudo deberse a que fueron los pacientes más graves los que recibieron penicilina por vía parenteral antes de su ingreso en el hospital ($p = 0,002$)⁵.

GPC
Estudio de
casos y
controles
2++

Un estudio retrospectivo realizado en España e incluido en la GPC del NICE evalúa la efectividad de la antibioterapia oral prehospitalaria en la reducción del riesgo de muerte por EMI en 848 pacientes pediátricos (edad media de 10,4 años). En el grupo que recibió antibiótico oral previo al ingreso hospitalario (226 casos) falleció el 2,7% de los pacientes, mientras que en el grupo que no recibió antibiótico la mortalidad fue del 6,9% (OR 0,37; IC95% 0,15 a 0,88). Al excluir del estudio a aquellos pacientes cuyo diagnóstico se basó exclusivamente en la sospecha clínica (casos sin confirmación microbiológica), el estimador de mortalidad pasó a ser OR 0,4 (IC95% 0,11 a 1,4)⁵.

GPC
Estudio de
cohortes
2+

El análisis de los factores de riesgo asociados a mortalidad en 293 pacientes con EMI ingresados en un hospital noruego no encontró diferencias significativas entre los pacientes que recibieron terapia antibiótica previa y los que no la recibieron ($p = 0,34$)⁵.

GPC Serie
de casos
3

Al formular las recomendaciones, el GEG ha tenido presente que los resultados encontrados son contradictorios. En algunos estudios, los pacientes que recibieron antibióticos por vía parenteral antes de su ingreso en el hospital presentaron mayor mortalidad. Una posible explicación reside en aspectos metodológicos, como un diseño poco adecuado (cohortes) para dar respuesta al tipo de pregunta planteada (tratamiento).

La intervención muestra un balance incierto entre beneficios y riesgos. Si bien los beneficios del tratamiento antibiótico prehospitalario son potencialmente importantes, ya que se ha visto que mejora el pronóstico de los pacientes con sepsis³³, el GEG ha tenido en cuenta la posibilidad de que una recomendación firme pueda traducirse en un retraso en el traslado al hospital y en el inicio de otras medidas terapéuticas.

En cuanto a la aplicabilidad y posibilidad de generalización del tratamiento prehospitalario, el GEG ha tenido presente que en España, desde 1985, se han aislado de manera creciente cepas de meningococo con sensibilidad disminuida a penicilina, con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) entre 0,1 y 1 µg/mL, causada principalmente por la disminución de la afinidad de la PBP 2 (*penicillin binding protein*) por la penicilina³⁴. Aunque excepcionales, también se han identificado cepas con resistencia elevada a la penicilina por producción de betalactamasas³⁵. El tratamiento estándar con bencilpenicilina alcanza en el LCR picos de concentración de 0,8 µg/mL, próximos a las CMI de algunas cepas con sensibilidad disminuida aisladas en nuestro país³⁵, por lo que el uso de bencilpenicilina para tratar una EMI en nuestro medio requeriría la realización de cultivo y anti-

biograma. En cambio, ambas GPC (NICE y SIGN) coinciden en recomendar, ante la sospecha de EMI, la administración de bencilpenicilina por vía parenteral lo antes posible. La GPC del NICE argumenta que bencilpenicilina es el antibiótico más utilizado en atención primaria y que no encuentran evidencias para recomendar una alternativa.

Se identificó una actualización de la revisión sistemática de Sudarsanam *et al.*³⁶, incluida en la GPC del NICE, que no aporta nada nuevo. En el documento figura como actualización del año 2011; no obstante, en las bases de datos (MEDLINE, Cochrane) figura la cita del 2008 y es la que aparece en la bibliografía de esta guía. Tampoco se hace referencia al estudio de Gunnell *et al.*³⁷ en el volumen de evidencia por su baja calidad metodológica y porque ese estudio está incluido en la revisión sistemática de Hahne *et al.*³⁸. No se han encontrado estudios que comparen la eficacia y seguridad de la administración intramuscular de ceftriaxona con su administración por vía intravenosa.

Resumen de la evidencia

2+	La administración prehospitalaria de antibiótico por vía parenteral, en pacientes de cualquier edad con EMI, frente a la administración hospitalaria, ofrece un rango de valores de riesgo relativo para mortalidad comprendidos entre el 0,16 y el 2,36 con IC95% comprendidos entre el 0,01 a 22,54 ⁵ .
2++	La administración prehospitalaria de penicilina por vía parenteral a pacientes pediátricos con EMI se asocia con un incremento del riesgo de muerte (OR 7,4; IC95% 1,5 a 37,7) y de desarrollar complicaciones (OR 5,0; IC95% 1,7 a 15,0), teniendo presente que el estado clínico de los que recibieron penicilina era significativamente peor ($p = 0,002$) ⁵ .
2+	La antibioterapia oral prehospitalaria se asocia a una disminución del riesgo de muerte por EMI (OR 0,37; IC95% 0,15 a 0,88). La significación estadística se pierde al excluir de la muestra a los pacientes cuyo diagnóstico se basó exclusivamente en la sospecha clínica de EMI (OR 0,4; IC95% 0,11 a 1,4) ⁵ .
3	Una serie retrospectiva de casos no observa diferencias significativas en cuanto a mortalidad por EMI (todas las edades) entre los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico prehospitalario y los pacientes que no lo recibieron ⁵ .

Recomendaciones

✓	Se enviará a los pacientes con sospecha de EMI a un centro hospitalario con carácter de urgencia.
D	Ante la sospecha de EMI deben administrarse antibióticos por vía parenteral (ceftriaxona 50 mg/kg IV o IM) cuanto antes, tanto en atención primaria como en un nivel superior; pero no debe retrasarse el traslado urgente al hospital.

6.2. Reanimación prehospitalaria

Pregunta para responder:

- En pacientes con sospecha de EMI, las maniobras de reanimación antes de llegar al hospital (en la ambulancia), ¿mejoran la supervivencia?, ¿reducen la gravedad de la enfermedad e influyen sobre la admisión en la UCI, la duración de la estancia hospitalaria, los costes del ingreso o la duración de la baja escolar?

En el Sistema Nacional de Salud se han producido cambios importantes en los modelos de organización de los servicios sanitarios que han influido positivamente en el acceso a medidas de reanimación que se asocian a una reducción de la mortalidad. El objetivo de la pregunta es averiguar si llevar a cabo la reanimación inicial antes de llegar al hospital mejora los resultados del paciente con sepsis grave.

La reanimación inicial con fluidos, el cuidado de las vías aéreas y el tratamiento precoz con corticosteroides pueden consultarse en el capítulo “Tratamiento de soporte precoz”.

No se han identificado estudios que comparen el inicio de la reanimación del paciente con EMI antes y después de su ingreso en el hospital.

Recomendaciones

✓

En pacientes con sospecha o confirmación de sepsis meningocócica, deben iniciarse maniobras de reanimación de manera inmediata; si es posible, antes de iniciar el transporte del paciente o durante el traslado.

6.3. Desarrollo e implementación de protocolos

Pregunta para responder:

- Los procesos asistenciales (“programas de mapeo de procesos”) para aquellos pacientes con síntomas progresivos, ¿mejoran la supervivencia o reducen la gravedad de la enfermedad?, ¿influyen sobre la admisión en la UCI, la duración de la estancia hospitalaria, los costes del ingreso, la duración de la baja escolar, etc.?

Uno de los objetivos del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud es asegurar que la atención sanitaria sea de la máxima calidad³⁹. Los modelos actuales de gestión (EFQM, ISO 9000) incluyen como requisito la gestión de los procesos. La Gestión por Procesos es una herramienta con la que se analizan los diversos componentes que intervie-

nen en la prestación sanitaria, para ordenar los diferentes flujos de trabajo de la misma e integrar el conocimiento actualizado, teniendo en cuenta las expectativas que tienen los ciudadanos y los profesionales, e intentando disminuir la variabilidad de las actuaciones⁴⁰. El mapa del proceso es la representación gráfica del mismo.

La Fundación Hospital Son Llàtzer diseñó en el año 2005 un protocolo informático de manejo integral de la sepsis (PIMIS) en adultos. Su implementación se ha traducido en una disminución de la mortalidad hospitalaria tanto en la sepsis grave (11,4%) como en el shock séptico (5,4%), así como en una clara disminución de la duración de las estancias hospitalarias y del gasto económico asociado⁴¹.

Asimismo, Menéndez *et al.* ponen de manifiesto la asociación existente entre un adecuado cumplimiento de las directrices para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad y la mejora en el pronóstico del paciente, reduciendo los fallos del tratamiento y la mortalidad⁴². Dado que la EMI es una situación que inicialmente puede presentarse ante un variado número de áreas de atención sanitaria, parece necesario intentar identificar si la adhesión a protocolos pertinentes puede reducir la posible variabilidad en la práctica médica e influir positivamente en el pronóstico de estos pacientes.

La GPC del SIGN propone que los protocolos elaborados localmente aseguren que el paciente con EMI tenga un acceso rápido, cuidados y supervisión adecuados, y que tengan en cuenta los servicios locales y la geografía ⁶ .	GPC Opinión de expertos 4
--	---------------------------------

Un estudio realizado en Australia revisó las historias clínicas de 24 pacientes con el objetivo de identificar áreas de mejora en el manejo de la EMI, en cuanto a la recogida de información y procedimientos realizados sobre los pacientes, como la toma de muestras. Los datos recogidos en la anamnesis y la exploración fueron registrados en el 83% de las historias clínicas. El 22,7% no recogen información sobre la exploración física de signos específicos de EMI. Finalmente, la toma de muestras fue inapropiada en uno de los dos casos de EMI que no precisaron ingreso ⁴³ .	Serie de casos 3
--	---------------------

Un estudio realizado en España revisó 99 historias clínicas para valorar la adecuación de la asistencia a pacientes (>14 años) diagnosticados de meningitis (bacterianas y víricas). Se utilizaron indicadores de proceso, tratamiento y resultados seleccionados de GPC. En este estudio, recibieron antibioterapia previa el 94% de los casos, y se realizó recuento de células y tinción de Gram en el 99% y 95% de los pacientes, respectivamente. Los siguientes indicadores de proceso y resultado presentaron un cumplimiento < 75%: descripción de la duración de los síntomas, realización de hemocultivo (73,7%), determinación simultánea de glucemia en suero y LCR, examen del fondo de ojo, presión de salida de LCR, uso adecuado de TAC y tratamiento adecuado ⁴⁴ .	Serie de casos 3
--	---------------------

La evidencia identificada para esta pregunta, escasa y de baja calidad metodológica, alude a la necesidad de contar con los recursos necesarios para realizar revisiones periódicas de las historias clínicas que permitan identificar áreas de mejora asistencial.

El estudio de Callegaro *et al.*⁴⁵ que investiga la implementación de una GPC sobre convulsiones febriles en los servicios de Urgencias de dos hospitales, uno italiano y otro francés, se ha excluido porque no se diagnosticó ningún caso de EMI durante el periodo analizado. Los autores concluyen que la implementación de una guía sobre convulsiones febriles en dos servicios de urgencias de dos países europeos diferentes modifica el manejo clínico de los pacientes, proporcionando mayor bienestar y mejorando la calidad de la asistencia sanitaria.

Resumen de la evidencia

4	Protocolos que tengan en cuenta los servicios locales y la geografía deben garantizar el acceso urgente al cuidado y supervisión adecuados del paciente con EMI ⁶ .
3	En el 83% (20/24) de las historias clínicas de los pacientes con EMI constan los datos de la anamnesis y la exploración física. El 22,7% (5/22) no contiene información sobre la presencia o ausencia de signos específicos de EMI ⁴³ .
3	Indicadores de proceso y tratamiento de la meningitis en mayores de 14 años muestran un estudio microbiológico y bioquímico del LCR adecuado. Se infrautiliza el hemocultivo y el fondo de ojo, sobreutilizándose la TAC craneal. El tratamiento se adecua a los protocolos en algo más de la mitad de las meningitis bacterianas ⁴⁴ .

Recomendaciones

D	Se recomienda que a nivel local se desarrollen instrumentos (vías clínicas, mapas de procesos, acuerdos interdisciplinarios) que faciliten el acceso y cuidados de los pacientes con EMI, teniendo en cuenta la geografía y los servicios propios.
D	Es recomendable la revisión periódica de las historias clínicas de pacientes con EMI para identificar situaciones evitables y lograr una asistencia sanitaria óptima.

7. Manejo hospitalario de la EMI

7.1. Tratamiento antibiótico

Preguntas para responder:

- ¿Qué pauta antibiótica debería utilizarse para tratar una meningitis bacteriana o una septicemia meningocócica confirmada?
- En pacientes con EMI, un tratamiento de corta duración (≤ 7 días), ¿es tan eficaz o más, y tan seguro o más, que un tratamiento de duración más prolongada (> 7 días) para mantener o incrementar la tasa de curación de la enfermedad y mantener o reducir el número de secuelas?

En pacientes con sospecha de EMI es primordial el inicio del tratamiento antibiótico empírico. El diagnóstico se confirma por aislamiento del meningococo o detección de su ADN en LCR, sangre u otros puntos normalmente estériles. Las pruebas de sensibilidad antibiótica permiten, en caso de necesidad, cambiar el tipo de antibiótico por uno más efectivo y adaptar la dosis y la duración del tratamiento. Dados los inconvenientes que puede generar la administración de un tratamiento de más de siete días de duración, en cuanto a incumplimiento de la pauta por parte del paciente, aparición de resistencias o sobreinfección por otros microorganismos, resulta necesario tratar de identificar la eficacia de pautas cortas (≤ 7 días) de tratamiento.

Los antibióticos que propone la GPC del NICE para el tratamiento de la EMI confirmada son los siguientes: ceftriaxona, cefotaxima y bencilpenicilina⁵.

GPC ECA
1-

La guía incluye un ensayo clínico, realizado en Turquía, que compara la administración hospitalaria de ceftriaxona intravenosa durante 4 días (dosis diaria única) frente a la administración de penicilina G intravenosa durante 5 días (6 veces al día) en una muestra de 42 pacientes con EMI de 1 mes a 12 años de edad. No se observan diferencias significativas entre los grupos en cuanto a mortalidad. Aparecen más lesiones necróticas en piel en los pacientes que son tratados con penicilina G intravenosa ($p < 0,05$)⁵.

La GPC del SIGN recomienda que la duración del tratamiento antibiótico de la EMI sea de 7 días⁶.

GPC
Opinión de
expertos
4

La GPC del NICE no identifica ensayos clínicos que investiguen el tiempo óptimo de administración de los antibióticos que se emplean en el tratamiento de la EMI, por lo que incluye estudios con meningitis bacterianas de otras etiologías, como un ensayo clínico no enmascarado, realizado en India, que compara la administración de ceftriaxona durante 7 días (2 veces al día) frente a su administración durante 10 días en 73 pacientes con edades comprendidas entre los 3 meses y los 12 años de edad de los que el 38% tienen meningitis confirmada por <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> o <i>N. meningitidis</i> . No hubo diferencias estadísticamente significativas ni en la respuesta clínica ni en la proporción de secuelas neurológicas durante el mes siguiente al inicio del tratamiento. La duración de la estancia hospitalaria fue significativamente más corta en el grupo que recibió ceftriaxona durante 7 días ($p < 0,05$) ⁵ .	GPC ECA 1+
La GPC del NICE incluye un ensayo clínico cuasi-aleatorio que compara una pauta de ceftriaxona de 4 días frente a una pauta de 7 días en una muestra de 102 pacientes pediátricos mayores de 3 meses con meningitis bacteriana (13 casos con meningitis meningocócica confirmada). No se encontraron diferencias entre los grupos respecto a la proporción de pacientes con fiebre a los 5 a 7 días del inicio del tratamiento ($p > 0,005$), la tasa de secuelas neurológicas ($p = 0,39$), ni la pérdida de audición al mes y a los 3 meses ($p = 0,49$) ⁵ .	GPC ECA 1-
Un estudio multicéntrico realizado en 5 países (Bangladés, Egipto, Malaui, Pakistán y Vietnam) compara la administración parenteral de 80-100 mg/kg de ceftriaxona en dosis única diaria durante 5 días (496 pacientes) frente a una pauta de 10 días de duración (508 pacientes), en población pediátrica (2 meses a 12 años) con meningitis purulenta por <i>H. influenzae</i> , neumococo o meningococo. El ECA no encuentra diferencias significativas entre ambos grupos respecto a las siguientes variables: mortalidad, pérdida de audición, déficit visual y alteraciones neurológicas ⁴⁶ .	ECA 1+
Un estudio, realizado en Angola, investiga el efecto de la infusión lenta inicial de betalactámicos y la administración de paracetamol sobre el pronóstico de la meningitis bacteriana en la infancia. Durante las primeras 24 horas de tratamiento, la administración de cefotaxima en infusión continua (dos infusiones de 125 mg/kg) no muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a la administración de cefotaxima en bolos (250 mg/kg cada 6 horas) en relación a las siguientes variables ⁴⁷ : Mortalidad o secuelas neurológicas graves: cefotaxima en infusión más paracetamol oral (OR 0,97; IC95% 0,64 a 1,47); cefotaxima en infusión más placebo oral (OR 1,09; IC95% 0,72 a 1,66); cefotaxima en bolos más placebo oral (OR 1,20; IC95% 0,79 a 1,81). Sordera: cefotaxima en infusión más paracetamol oral (OR 1,05; IC95% 0,45 a 2,48); cefotaxima en infusión más placebo oral (OR 0,95; IC95% 0,39 a 2,32); cefotaxima en bolos más placebo oral (OR 0,92; IC95% 0,37 a 2,29). Mortalidad o cualquier secuela: cefotaxima en infusión más paracetamol oral (OR 1,06; IC95% 0,62 a 1,83); cefotaxima en infusión más placebo oral (OR 0,81; IC95% 0,48 a 1,37); cefotaxima en bolos más placebo oral (OR 0,98; IC95% 0,57 a 1,69).	ECA 1+

Tabla 4. Pauta y dosis de cefotaxima y ceftriaxona en pacientes con EMI

Antibiótico	Dosis	Fracciones/día
Cefotaxima IV	100 mg/kg/día (200-300 si meningitis)	4 dosis
Ceftriaxona IV o IM	50 mg/kg/día (100 si meningitis y vía IV, no exceder 4 g/día)	2 dosis

Adaptada de *Sepsis grave. Proceso asistencial integrado*, de la Torre MV *et al.*⁴⁰

Al formular las recomendaciones, el GEG ha tenido en cuenta la consistencia entre los distintos estudios, la aplicabilidad y posibilidad de generalizar los resultados y su relevancia clínica. La disponibilidad de los antibióticos efectivos frente a *N. meningitidis* (bencilpenicilina, cefotaxima y ceftriaxona) es universal en nuestro Sistema Nacional de Salud, pero hay que tener presente, como ya se comentó en el apartado 6.1, que el uso de bencilpenicilina para tratar una EMI confirmada en nuestro medio requeriría un antibiograma previo.

Ninguno de los estudios identificados observa diferencias en el resultado con la distinta duración de la pauta antibiótica (< 7 días o ≥ 7 días). No obstante, dado que no se han encontrado estudios de alta calidad sobre la duración óptima del tratamiento antibiótico de la EMI y que la validez externa de la evidencia encontrada puede verse comprometida por tratarse de estudios en pacientes con meningitis bacteriana^{5,46}, el GEG considera que no hay motivos para cambiar el régimen actual de 7 días de tratamiento antibiótico.

Los elaboradores de la GPC del NICE realizaron un trabajo sobre coste-efectividad (para sospecha de meningitis bacteriana o EMI) mediante la comparación entre bencilpenicilina, cefotaxima y ceftriaxona, y llegaron a la conclusión de que para pacientes de 37 kg o menos, la ceftriaxona es la opción más económica; para pacientes de entre 37 kg y 51 kg, bencilpenicilina y ceftriaxona tienen costes similares; y, para pacientes con un peso superior a 51 kg, la administración de bencilpenicilina es la opción más barata. Encuentran que, para pacientes con 30 kg de peso o menos, la bencilpenicilina es la opción más cara. La cefotaxima es el antibiótico más utilizado en nuestro medio; según la GPC del NICE, una opción con un coste intermedio si se compara con bencilpenicilina y ceftriaxona⁵.

Se excluye del cuerpo de la evidencia De Gaudio *et al.*⁴⁸, una revisión sistemática que presenta limitaciones importantes de búsqueda bibliográfica y que no evalúa la calidad de las guías identificadas.

Resumen de la evidencia

1-	No se observan diferencias significativas, en relación a la mortalidad, entre administrar ceftriaxona intravenosa durante 4 días (dosis diaria única) o penicilina G intravenosa durante 5 días (6 veces al día) a los pacientes de 1 mes a 12 años de edad con EMI. Se observan más lesiones necróticas en piel en los tratados con penicilina G intravenosa ($p < 0,05$) ⁵ .
----	---

4	Expertos proponen una duración óptima del tratamiento de la EMI confirmada de 7 días ⁶ .
1+	Cuando se compara la administración de ceftriaxona durante 7 días (2 veces al día) con la administración de ceftriaxona durante 10 días, en pacientes con meningitis bacteriana, no se observan diferencias estadísticamente significativas ni en la respuesta clínica ni en la proporción de secuelas neurológicas al mes del inicio del tratamiento. La duración de la estancia hospitalaria es más corta en el grupo que recibe ceftriaxona durante 7 días ($p < 0,05$) ⁵ .
1-	Los pacientes mayores de 3 meses de edad con meningitis bacteriana tratados con ceftriaxona durante 4 días no muestran diferencias respecto a los tratados con ceftriaxona durante 7 días en cuanto a la presencia de fiebre a los 5-7 días tras el comienzo de la antibioterapia, la tasa de secuelas neurológicas o la pérdida de audición al mes y a los tres meses ⁵ .
1+	En población pediátrica (2 meses a 12 años de edad) con meningitis purulenta por <i>H. influenzae</i> , neumococo o meningococo, la administración durante 5 o 10 días de ceftriaxona parenteral (80 a 100 mg/kg en dosis única diaria) no muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a las siguientes variables: mortalidad, pérdida de audición, déficit visual y alteraciones neurológicas ⁴⁶ .
1+	En pacientes en edad pediátrica con meningitis bacteriana, y durante las primeras 24 horas de terapia antibiótica, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre administrar cefotaxima en infusión frente a administrarla en bolos, en relación a las variables estudiadas (mortalidad o secuelas neurológicas graves, sordera, y mortalidad o cualquier secuela) ⁴⁷ .

Recomendaciones

B	Los antibióticos de primera línea para el tratamiento de la EMI confirmada son la ceftriaxona intravenosa, cada 12 horas, durante 7 días en total, o cefotaxima, cada 6 horas, durante 7 días en total.
---	---

7.2. Toma de muestras para el diagnóstico microbiológico

Pregunta para responder:

- En pacientes con sospecha de EMI atendidos en un servicio de urgencias hospitalarias, ¿el inicio del tratamiento antibiótico debe ser inmediato o debe iniciarse con posterioridad a la realización de punción lumbar y hemocultivo?

La sospecha clínica de EMI obliga a tomar decisiones urgentes, a veces con la incertidumbre de que alguna de ellas pueda alterar de manera negativa el curso de la enfermedad. Por un lado, el tratamiento antibiótico empírico debe instaurarse lo más rápidamente posible; por otro, administrar antibióticos antes de la toma de una muestra de sangre o de LCR reduce la posibilidad de aislar *N. meningitidis* y, por consiguiente, de confirmar el diagnóstico de EMI. Determinar cuál es la mejor pauta de actuación para el paciente con sospecha de EMI es el objetivo de la pregunta.

El grupo elaborador de la GPC del SIGN recomienda la administración parenteral de antibióticos tan pronto como se sospeche el diagnóstico de EMI y que dicha administración no se retrase por las investigaciones que se estén realizando ⁶ .	GPC Opinión de expertos 4
--	---------------------------------

Un estudio publicado en 1972 investigó si el tratamiento antibiótico antes de la toma de las muestras afecta a los resultados del diagnóstico microbiológico y si modifica el pronóstico del paciente, en una muestra de 135 pacientes en edad pediátrica (1 mes a 15 años de edad) con diagnóstico de meningitis bacteriana. Se aisló <i>N. meningitidis</i> en el 3% de los 60 pacientes que recibieron antibiótico previo y en el 7% de los 75 pacientes que no lo recibieron. La proporción de frotis y/o cultivo de LCR positivos fue superior en el grupo que no recibió tratamiento antibiótico (84% y 95%, frente a 68,4% y 67,8%, respectivamente). El hemocultivo fue positivo en el 50% de los casos en ambos grupos. Las 4 muertes registradas tuvieron lugar en el grupo que no recibió tratamiento antibiótico previo ⁴⁹ .	Estudio de cohortes 2+
---	---------------------------

La posibilidad de generalización de los resultados del estudio que acabamos de mencionar⁴⁹ podría estar comprometida porque se realizó hace 40 años, lo que explica que la intervención (tratamiento antibiótico) no se corresponda con lo que esta indicado en la actualidad. Además, la muestra estudiada difiere de la población diana de la guía, ya que se trata exclusivamente de pacientes pediátricos con meningitis bacteriana aguda, la sepsis meningocócica queda excluida.

Resumen de la evidencia

2+	La probabilidad de realizar el diagnóstico etiológico de una meningitis bacteriana aguda mediante frotis y/o cultivo de LCR es superior si el paciente no ha recibido tratamiento antibiótico antes de la punción lumbar ⁴⁹ .
4	Las muestras deben recogerse lo antes posible, una vez que se establece la sospecha clínica y, preferiblemente, antes de instaurar el tratamiento antimicrobiano. La recogida de la muestra no debe retrasar la instauración del tratamiento antibiótico ⁶ .

Recomendaciones

D	En un servicio de urgencias hospitalario, ante la sospecha de un cuadro de EMI, la obtención de muestras del paciente para una posterior confirmación del diagnóstico no debe retrasar la instauración de tratamiento antibiótico empírico.
✓	El hemocultivo debe realizarse tan pronto como sea posible, pero no debe retrasar la instauración de tratamiento.

7.3. Indicaciones de la punción lumbar en la EMI

Preguntas para responder:

- En pacientes con sospecha de EMI, la punción lumbar (precoz/tardía), ¿influye en el inicio precoz/tardío del tratamiento específico, el diagnóstico final, y la morbilidad y mortalidad?
- En población pediátrica de menos de tres meses de edad con meningitis bacteriana, la punción lumbar de control, ¿debería realizarse antes de detener el tratamiento antibiótico?

La conveniencia de realizar una punción lumbar (PL) a todo paciente pediátrico que acuda a un servicio de urgencias por convulsión febril se ha abordado en numerosos estudios⁵⁰⁻⁵³, que o bien reiteran lo innecesario de su uso rutinario⁵⁰⁻⁵², o bien abogan por su realización en función del grupo de edad al que pertenezca el paciente⁵³.

Ante la sospecha de un cuadro infeccioso meníngeo es obligada la realización de una punción lumbar para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, se discute la necesidad de realizar la punción en caso de sospecha de sepsis meningocócica sin signos clínicos de meningitis porque puede suponer una demora significativa del inicio del tratamiento, aporta poco al diagnóstico en los casos muy evidentes con fiebre y púrpura generalizada, y puede provocar un deterioro significativo de los sujetos gravemente enfermos⁶.

En este apartado se plantea la utilidad de la punción lumbar para asegurar la efectividad del tratamiento de la meningitis bacteriana en los pacientes menores de 3 meses. En general, se ha visto una recurrencia de la meningitis en un 1% a 3% de los neonatos después de un tratamiento adecuado⁵⁴. Documentar la esterilización del LCR puede aumentar las posibilidades de éxito del tratamiento en estos pacientes. Algunos pediatras han adoptado la práctica de realizar una punción lumbar durante el tratamiento o al final del mismo⁵. Al abordar esta cuestión es importante tener en cuenta que las bacterias que con más frecuencia causan meningitis en neonatos (≤ 28 días) son las siguientes: *Streptococcus agalactiae* (o estreptococo β -hemolítico del grupo B), *L. monocytogenes* y *Escherichia coli*. Estas bacterias también son las responsables de sepsis o meningitis en los pacientes ≥ 28 días hospitalizados por ser de bajo peso o gran pretérmino. La infección por *N. meningitidis* es una causa muy poco frecuente de meningitis o sepsis durante el periodo neonatal⁵⁵.

Según la GPC del SIGN, la punción lumbar en los casos con meningitis clínica sin púrpura puede ayudar a realizar el diagnóstico y asegurar que se está administrando el tratamiento antibiótico correcto y durante el tiempo adecuado. El examen del LCR por microscopía, cultivo y PCR es importante a la hora de aportar información etiológica, sobre todo en ausencia de las características típicas de la EMI. La guía utiliza como fuente de evidencia seis series de casos y una revisión sistemática de estudios observacionales ⁶ .	GPC RS de estudios observacionales 2+ GPC Series de casos 3
---	--

El estudio retrospectivo de una serie de casos con fiebre (temperatura rectal ≥ 38 °C) y fontanela abombada, con edades comprendidas entre los 3 y los 11 meses, a los que se realizó punción lumbar, obtuvo como resultado un 27,7% (42/153) de casos con pleocitosis en LCR, de los cuales solo uno tenía meningitis bacteriana (por <i>S. pneumoniae</i>) ⁵⁶ .	Serie de casos 3
--	---------------------

La única evidencia científica encontrada sobre la necesidad de practicar una punción lumbar para verificar la esterilización del LCR procede de la GPC del NICE. Un revisión de historias clínicas de 27 pacientes (< 2 años; 9 de ellos neonatos) con recurrencia o recidiva de meningitis bacteriana concluye que ni los hallazgos iniciales en el LCR ni el seguimiento posterior permiten predecir la recurrencia o recidiva de la meningitis bacteriana ⁵ .	GPC Serie de casos 3
---	-------------------------

Una revisión de 21 historias clínicas de neonatos con meningitis por <i>S. agalactiae</i> observó que pasadas 72 horas del inicio del tratamiento antibiótico todas las muestras analizadas (n = 6) eran negativas; entre las 24 y las 72 horas, 3 de las 4 muestras analizadas fueron negativas; de 5 muestras analizadas antes de 24 horas, ninguna fue negativa ⁵ .	GPC Serie de casos 3
---	-------------------------

El GEG ha decidido no tener en cuenta los estudios centrados en población pediátrica que acude a urgencias por convulsiones febriles y a la que se le practica una punción lumbar porque considera que los resultados no son generalizables a la población pediátrica con sospecha de EMI.

Por otra parte, NICE aborda el rendimiento de la repetición de la punción lumbar para asegurar la efectividad del tratamiento exclusivamente con estudios realizados en neonatos (≤ 28 días) nacidos a partir de la semana 37 de gestación (a término). En principio, la meningitis neonatal no se encuentra entre los objetivos de la guía porque su etiología y patogenia son diferentes. Sin embargo, debido a la ausencia de estudios en pacientes pediátricos no hospitalizados previamente con edades comprendidas entre el mes y los 3 meses, el GEG ha considerado pertinente extrapolar los resultados de la GPC del NICE como evidencia científica indirecta.

Resumen de la evidencia

2+/ 3	El análisis del LCR puede aportar información esencial sobre la etiología de la enfermedad, especialmente en pacientes sin manifestaciones características de la EMI, y permite corroborar la elección y duración del tratamiento antibiótico ⁶ .
3	No es posible predecir la recurrencia o recidiva de la meningitis bacteriana en pacientes < 2 años a partir del examen inicial o la reevaluación del LCR ⁵ .

Recomendaciones

✓	La punción lumbar no se recomienda en la evaluación inicial por sospecha de EMI con características de septicemia. La realización tardía de punción lumbar puede tenerse en cuenta si persiste un diagnóstico incierto o una progresión clínica inadecuada y no hay contraindicaciones.
C	Se debería realizar punción lumbar en pacientes con meningitis clínica sin características septicémicas (púrpura) si no hay contraindicaciones.
D	El LCR se enviará al laboratorio para la realización de microscopía, cultivo y PCR.
D	En población pediátrica con buen estado clínico y sin pruebas de enfermedad bacteriana es razonable observar al paciente y diferir la realización de la punción lumbar.
✓	Se aconseja repetir la punción lumbar a los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 mes y 3 meses no hospitalizados previamente, en las siguientes circunstancias: – Presencia de fiebre persistente o recurrente – Deterioro de la situación clínica – Nuevos hallazgos clínicos (especialmente neurológicos) o reactantes inflamatorios que persisten alterados
✓	No se aconseja realizar punción lumbar para valorar el éxito del tratamiento a los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 mes y 3 meses no hospitalizados previamente, en las siguientes circunstancias: – En el caso de pacientes que están recibiendo el tratamiento antibiótico de forma adecuada contra el agente causal, y la evolución clínica está siendo buena. – Antes de interrumpir el tratamiento antibiótico si la evolución clínica es buena.

7.4. Tratamiento de soporte precoz

Pregunta para responder:

- En pacientes con sospecha de EMI, ¿reducen la mortalidad y morbilidad los siguientes tratamientos?
 - Terapia con corticosteroides
 - Líquidos intravenosos a debate: coloides/cristaloides (solución salina normal de Hartmann, lactato de Ringer), plasma fresco congelado (PFC), coloides artificiales
 - Maniobras de reanimación (oxígeno, cuidado de las vías aéreas y aparato circulatorio)

El tratamiento de la EMI debe realizarse en el hospital, con antibioterapia intravenosa y la terapia de soporte necesaria según el grado de afectación clínica. La sepsis es una enfermedad tiempo-dependiente, entendiéndose como tal aquella en la que el retraso diagnóstico o terapéutico influye negativamente en la evolución del proceso. Clásicamente, se engloban en el concepto de tratamiento precoz las medidas de reanimación en las seis primeras horas, tras el reconocimiento o la sospecha de la situación de sepsis o shock séptico, dirigidas a restablecer la estabilidad cardiovascular (normalizar el estado mental, relleno capilar < 2 segundos, pulsos periféricos palpables con frecuencia cardíaca y presión arterial normal para la edad), normalizar la oxigenación y ventilación y corregir alteraciones metabólicas críticas⁵⁷.

En caso de fallo cardiocirculatorio, la reposición del volumen intravascular es crucial para evitar daño tisular y orgánico. Con frecuencia es necesario asociar catecolaminas para mantener el rendimiento cardíaco. La pregunta se plantea la eficacia de las medidas de soporte iniciales, concretamente si el tratamiento agresivo con fluidos y catecolaminas y el apoyo respiratorio con apertura de la vía aérea, ventilación o intubación, influyen de forma directa en la probabilidad de supervivencia de los pacientes pediátricos con EMI y signos de sepsis grave o shock séptico.

La pregunta investiga también el beneficio del tratamiento hormonal sustitutivo en los pacientes con EMI y sepsis grave. El ascenso fisiológico de los corticosteroides (tras activación hipotalámico-hipofisaria por las linfoquinas) desempeña un papel importante en la capacidad que posee el organismo para hacer frente a situaciones de estrés, tales como la sepsis grave o el shock séptico. Además de mantener el tono vascular e incrementar el rendimiento cardíaco y la presión sanguínea, modulan la respuesta inflamatoria sistémica. Estos efectos justificarían su uso terapéutico en los pacientes con sepsis grave; sin embargo, las pruebas sobre su efectividad disponibles en la literatura médica son escasas y contradictorias, e incluso llevan a desaconsejar su utilización. Por otra parte, en el shock séptico asociado a EMI puede producirse una insuficiencia suprarrenal primaria por hemorragia aguda de las glándulas suprarrenales por coagulopatía o, con menos frecuencia, por isquemia u otros mecanismos⁵⁸. Niveles reducidos de cortisol asociados a niveles elevados de ACTH se han relacionado con mayor mortalidad en pacientes pediátricos con EMI⁵.

La GPC del NICE aborda la pregunta de forma desagregada, destacando el papel de los corticosteroides, los líquidos intravenosos y las maniobras de reanimación con catecolaminas y el mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea. El grupo elaborador de la GPC del NICE identificó estudios de alta calidad para algunas de las intervenciones analizadas; de baja calidad para la mayoría de las intervenciones, y en algunos casos no halló estudios. Con posterioridad a la GPC del NICE se identificaron dos estudios sobre el empleo de corticosteroides: uno es una revisión sistemática de calidad alta⁵⁹ y otro un ensayo clínico⁶⁰ que, por su baja calidad metodológica y por analizar variables subrogadas, no se ha tenido en cuenta a la hora de dar respuesta a esta pregunta.

Tampoco se han tenido en cuenta estudios descritos en la GPC del NICE con muestras de pacientes en edad pediátrica que, además de la situación basal exigida en la pregunta, presentaban otras comorbilidades, como malaria o dengue. Sí se han tenido en cuenta estudios con pacientes adultos como fuente de evidencia indirecta.

7.4.1 Corticosteroides

Las principales variables sobre las que se ha recogido información han sido las siguientes: mortalidad, pérdida de audición, secuelas neurológicas y efectos adversos de las intervenciones. En primer lugar se presentan dos revisiones y un ensayo clínico aleatorizado sobre los efectos del uso de corticosteroides en pacientes con meningitis bacteriana^{6,59} y, a continuación, una revisión sobre el mismo tema, pero en pacientes adultos con sepsis grave o shock séptico. No se han encontrado pruebas sobre el uso de corticosteroides en población pediátrica y jóvenes con septicemia meningocócica, y los estudios identificados para los casos de sepsis o shock séptico son de baja calidad.

Una revisión sistemática incluida en la GPC del NICE identificó 20 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en los que participan en total 2.750 pacientes de todos los grupos de edad, con meningitis bacteriana aguda (2.074 pacientes < 16 años). Se muestran los resultados de la población infantil de países desarrollados (1.037 casos). De ellos, aproximadamente el 61% tenía meningitis por *H. influenzae* tipo B; el 16,5% tenía meningitis neumocócica; y el 14%, meningitis meningocócica. Se compara la administración de dexametasona intravenosa (0,4 mg/kg/día a 1,5 mg/kg/día durante 2 a 4 días) o metilprednisolona intravenosa durante 3 días, frente a placebo o no intervención. Los resultados del metaanálisis son los siguientes:

GPC RS de
ECA
1++

- Mortalidad (11 ECA, 1.037 casos): no se aprecia un efecto beneficioso en los pacientes a los que se administra corticosteroides y antibióticos (RR 1,4; IC95% 0,59 a 3,33, $p = 0,45$).

- Pérdida auditiva grave (10 ECA, 910 casos): se observa una reducción significativa del riesgo de pérdida auditiva grave (pérdida auditiva bilateral > 60 dB o que requiere ayuda auditiva bilateral) en los pacientes a los que se administra corticosteroides y antibióticos (RR 0,32; IC95% 0,18 a 0,57, $p < 0,0001$). GPC RS de ECA 1++
- Secuelas neurológicas (déficit neurológico focal, epilepsia sin antecedentes previos, ataxia grave y alteraciones graves de memoria o de concentración): a corto plazo (5 ECA, 354 casos), no se evidencian diferencias estadísticamente significativas. A largo plazo (8 ECA, 707 casos), sí se evidencian diferencias estadísticamente significativas, con una reducción del riesgo significativa en los pacientes tratados con corticosteroides y antibióticos (RR 0,62; IC95% 0,39 a 0,98, $p = 0,04$).
- Efectos adversos (sangrado gastrointestinal, herpes zóster, herpes simple, infecciones fúngicas o fiebre secundaria): no se observa un incremento significativo en ninguno de los efectos adversos mencionados ($p = 0,98$).

Esta misma revisión investiga el resultado en función del momento en el que se administra el corticosteroide. Cuando el corticosteroide se administra antes que el antibiótico o con la primera dosis de antibiótico, se reduce el riesgo de secuelas neurológicas tardías frente a los controles (RR 0,48; IC95% 0,25 a 0,92, $p = 0,03$). Este efecto beneficioso no se produce si el corticosteroide se administra tras la primera dosis de antibiótico. Independientemente del momento de administración, el corticosteroide se asocia a una reducción del riesgo de pérdida grave de audición: administración precoz de corticosteroide (4 ECA, 325 casos), RR 0,36 (IC95% 0,15 a 0,87); administración tardía de corticosteroide (5 ECA, 501 casos), RR 0,29 (IC95% 0,14 a 0,63)⁵.

Un ECA realizado en 6 centros de Latinoamérica e incluido en la GPC del NICE compara el tratamiento con dexametasona intravenosa (0,15 mg/kg/6h durante 48 horas) frente a placebo, en 654 pacientes (2 meses a 16 años) con meningitis bacteriana. No se observan diferencias significativas en cuanto a mortalidad (OR 0,82; IC95% 0,45 a 1,49, $p = 0,509$), pérdida auditiva grave (OR 0,79; IC95% 0,33 a 1,91, $p = 0,604$) o riesgo de secuelas neurológicas (OR 0,48, IC95% 0,21 a 1,07, $p = 0,072$)⁵. GPC ECA 1+

Una revisión sistemática⁵⁹ (24 estudios) compara el tratamiento adyuvante con corticosteroides por vía oral o intravenosa (grupo de 2.024 pacientes) RS de ECA 1+

frente al tratamiento adyuvante con placebo (grupo de 2.017 pacientes), en pacientes con meningitis bacteriana de todas las edades. Los resultados muestran que el uso de corticosteroides reduce de manera estadísticamente significativa el riesgo de pérdida auditiva grave (RR 0,67; IC95% 0,51 a 0,88), y el riesgo global de pérdida auditiva (RR 0,76; IC95% 0,64 a 0,89), pero no el riesgo de secuelas neurológicas a corto (RR 0,83; IC95% 0,69 a 1,00) o a largo plazo (RR 0,90; IC95% 0,74 a 1,10). Los corticosteroides no influyen significativamente en el riesgo de muerte (RR 0,92; IC95% 0,82 a 1,04). Los subgrupos de pacientes con meningitis meningocócica (RR 0,71; IC95% 0,35 a 1,46) y < 16 años de edad (RR 0,95; IC95% 0,78 a 1,14) tampoco mostraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad.

RS de ECA
1+

El momento en el que se administra el corticosteroide no influye de forma significativa sobre el riesgo de muerte, pérdida auditiva grave o secuelas neurológicas a corto plazo. Por el contrario, parece ser que dar corticosteroide bien de forma precoz (antes que el antibiótico o con la primera dosis), bien tardía (tras la primera dosis de antibiótico), reduce significativamente la pérdida global de audición (RR 0,82; IC95% 0,71 a 0,94 y RR 0,62; IC95% 0,43 a 0,89, respectivamente)⁵⁹.

Una revisión sistemática incluida en la GPC del NICE comprende 16 ensayos en los que participan 2.063 pacientes con sepsis grave y shock séptico, de los cuales 207 (10%) son pacientes en edad pediátrica. Los autores plantearon un análisis de subgrupos evaluando diferentes dosis de corticosteroides debido a la heterogeneidad de los estudios. El metaanálisis de 5 ECA (465 pacientes) mostró que el uso de pautas largas de corticosteroides a dosis bajas (≤ 300 mg/día de hidrocortisona o equivalente durante ≥ 5 días), en adultos con shock séptico dependiente de catecolaminas, reduce de manera significativa la mortalidad a los 28 días (RR 0,80; IC95% 0,67 a 0,95, $p = 0,01$). La revisión no observa diferencias significativas en cuanto a mortalidad en pacientes que reciben pautas cortas de corticosteroides a dosis altas.⁵

GPC RS de ECA
1++

Un estudio multicéntrico posterior, en el que participaron 499 pacientes adultos con shock séptico dependiente de catecolaminas, no observó diferencias significativas en cuanto a mortalidad a los 28 días entre los pacientes que recibieron pautas largas de hidrocortisona a dosis bajas y los pacientes que recibieron placebo (RR 1,09; IC95% 0,84 a 1,41, $p = 0,51$). La administración de hidrocortisona se asoció con un incremento del riesgo de nuevos episodios de sepsis o shock séptico (OR 1,37; IC95% 1,05 a 1,79)⁵.

GPC ECA
1++

Según el GEG de la GPC del NICE, el subgrupo de pacientes en edad pediátrica con EMI y shock séptico resistente a catecolaminas podrían beneficiarse del uso de corticosteroides a dosis bajas⁵.

GPC
Opinión de expertos
4

7.4.2. Líquidos intravenosos

En población pediátrica con meningitis bacteriana no se han identificado pruebas que indiquen el volumen óptimo de fluidos para el tratamiento inicial de los pacientes en edad pediátrica con EMI.

No se han hallado pruebas que determinen el volumen óptimo de fluidos para el tratamiento inicial de los pacientes en edad pediátrica con meningitis bacteriana. Según una revisión sistemática incluida en la GPC del NICE, en entornos con elevada mortalidad y acceso tardío al sistema sanitario (países en vías de desarrollo), la restricción de líquidos (60–65% del volumen de mantenimiento) parece incrementar el riesgo de secuelas neurológicas. En población pediátrica con estado nutricional adecuado, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en mortalidad, complicaciones o secuelas neurológicas⁵.

GPC RS de
ECA
1+

La hiponatremia inducida por la fluidoterapia en pacientes menores de 18 años de edad con meningitis bacteriana no se ha asociado de manera estadísticamente significativa con efectos adversos⁵.

GPC Serie
de casos
3

7.4.3. Maniobras de reanimación: soporte respiratorio y del aparato circulatorio

No se han identificado estudios que permitan establecer las indicaciones de los fluidos de reanimación ni del inicio del tratamiento con catecolaminas. Tampoco se han encontrado estudios de alta calidad que determinen cuáles son los fluidos de elección para la reanimación en población pediátrica con EMI.

Un estudio observacional incluido en la GPC del NICE muestra que la administración insuficiente de fluidos intravenosos y catecolaminas durante las primeras 24 horas se asocia con un riesgo de muerte mayor en población pediátrica con EMI y fallo circulatorio asociado⁵.

GPC
Estudio de
casos y
controles
2++

Según un estudio retrospectivo, también incluido en la GPC del NICE, una rápida reversión del shock mediante fluidos intravenosos y catecolaminas se asocia con menor mortalidad en población pediátrica con sepsis⁵.

GPC
Estudio de
cohortes
2-

Un ECA, realizado en India, que compara la efectividad de los cristaloides (suero salino al 0,9%) frente a los coloides (Haemaccel™) no encuentra diferencias estadísticamente significativas de capacidad para restaurar el volumen circulante de pacientes pediátricos con shock séptico⁵.

GPC ECA
1+

Según un ECA multicéntrico realizado en pacientes adultos con sepsis grave, la administración de cristaloides (suero salino al 0,9%) o coloides (albúmina humana al 4%) no muestra diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 28 días⁵. GPC ECA 1++

Debido a que no se encontraron pruebas de que un tipo de fluido fuera más efectivo y seguro que el otro, el grupo elaborador de la GPC del NICE decidió llevar a cabo un estudio coste-efectividad. La solución coloidal resultó considerablemente más cara (£ 34) que la solución cristaloi- de (£ 0,51). La solución cristaloi- de se considera más costo-efectiva que la solución coloidal⁵. GPC Estudio de evaluación económica

La GPC del NICE no ha identificado estudios que evalúen las indicaciones para la intubación endotraqueal en población pediátrica con septicemia meningocócica o meningitis bacteriana. Tampoco ha identificado estudios que ofrecieran resultados extrapolables a nuestra población de interés al ampliar los criterios de búsqueda a todos los grupos de edad, pacientes con sepsis, shock séptico u otro tipo de meningitis bacteriana⁵.

Al elaborar las recomendaciones sobre el uso de corticosteroides el GEG ha tenido en consideración, entre otros factores, la concordancia de los resultados. La evidencia encontrada sugiere que el tratamiento adyuvante con corticosteroides reduce el riesgo de pérdida auditiva grave y de secuelas neurológicas a largo plazo en los pacientes en edad pediátrica con meningitis bacteriana. El ECA realizado en Latinoamérica fue el único que no mostró diferencias estadísticamente significativas para las dos variables mencionadas. Ninguno de los estudios observó un efecto estadísticamente significativo sobre la mortalidad. También se ha tenido en cuenta la falta de datos concluyentes que apoyen una recomendación sobre cuál es el momento más adecuado para iniciar su administración. Por último, es importante mencionar que no se han encontrado estudios que evalúen la eficacia y seguridad del uso de corticosteroides en pacientes pediátricos con sepsis o shock séptico. Los estudios centrados en población adulta muestran que el uso de dosis altas de corticosteroides no mejora la supervivencia y podría ser perjudicial.

Otro factor que el GEG ha tenido en cuenta es que, en nuestro medio, las intervenciones descritas son de aplicación generalizada en las unidades o servicios correspondientes, siendo primordial la identificación del paciente con EMI.

Se ha identificado una actualización de una revisión sistemática Cochrane incluida en la GPC del NICE⁶¹ que, al no haber introducido nuevos estudios, y por tanto, nueva evidencia, no se ha tenido en cuenta.

Resumen de la evidencia

1++/ 1+ ⁵ 1+ ⁵⁹	El tratamiento adyuvante con corticosteroides de la meningitis bacteriana en edad pediátrica no se asocia a una disminución del riesgo de muerte o de secuelas neurológicas a corto ^{5,59} o a largo plazo ⁵⁹ .
---	---

1++ ⁵ / 1+ ⁵⁹	El tratamiento adyuvante con corticosteroides de la meningitis bacteriana en edad pediátrica (y adulta) muestra un efecto beneficioso significativo respecto a la pérdida auditiva grave (RR 0,32; IC95% 0,18 a 0,57) ⁵ y (RR 0,67; IC95% 0,51 a 0,88) ⁵⁹ , y riesgo global de pérdida auditiva (RR 0,76; IC95% 0,64 a 0,89) ⁵⁹ .
1++	El uso de corticosteroides en pacientes pediátricos con meningitis bacteriana muestra una reducción significativa del riesgo de secuelas neurológicas a largo plazo (RR 0,62; IC95% 0,39 a 0,98) ⁵ .
1++ ⁵ / 1+ ⁵⁹	En pacientes pediátricos (y adultos) con meningitis bacteriana, la administración de corticosteroides antes que el antibiótico, o con la primera dosis del mismo, reduce de forma significativa el riesgo de secuelas neurológicas tardías (RR 0,48; IC95% 0,25 a 0,92) ⁵ . El efecto beneficioso observado respecto a la pérdida auditiva grave ⁵ y la pérdida auditiva global ⁵⁹ es independiente del momento de administración del corticosteroide.
1++	Los estudios sobre el empleo de pautas largas de corticosteroides a dosis bajas en adultos con shock séptico dependiente de catecolaminas muestran resultados contradictorios en relación a la mortalidad a los 28 días. La administración de hidrocortisona se asoció con un incremento del riesgo de nuevos episodios de sepsis o shock séptico ⁵ .
4	Los pacientes en edad pediátrica con EMI y shock séptico resistente a catecolaminas podrían beneficiarse del uso de corticosteroides a dosis bajas ⁵ .
1+	Se desconoce el volumen óptimo de líquidos que debe administrarse como tratamiento inicial en población pediátrica con meningitis bacteriana. En entornos con elevada mortalidad y acceso tardío al sistema sanitario, la restricción de líquidos parece incrementar el riesgo de secuelas neurológicas. En población pediátrica con estado nutricional adecuado, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre restricción de líquidos y volumen de mantenimiento en cuanto a mortalidad, complicaciones o secuelas neurológicas ⁵ .
3	La hiponatremia inducida por la fluidoterapia, en pacientes menores de 18 años de edad con meningitis bacteriana, no se ha asociado de manera estadísticamente significativa con efectos adversos ⁵ .
2++	En población pediátrica con EMI y fallo circulatorio, la administración insuficiente de fluidos intravenosos y catecolaminas durante las primeras 24 horas se asoció con mayor riesgo de muerte ⁵ .
2-	En población pediátrica con sepsis, la rápida reversión del shock mediante fluidos intravenosos y catecolaminas se asoció con menor mortalidad ⁵ .
1+	La administración de cristaloides (suero salino al 0,9%) frente a coloides (Hae-macel TM) a población pediátrica con shock séptico no muestra diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad ⁵ .
1++	La administración de cristaloides (suero salino al 0,9%) o coloides (albúmina humana al 4%) en pacientes adultos con sepsis grave no muestra diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad a los 28 días ⁵ .

	La solución coloide fue más cara (£ 34) que la solución cristaloide (£ 0,51); la solución cristaloide se consideró más costo-efectiva que la solución coloide ⁵ .
--	--

Recomendaciones

A	Debe contemplarse la administración adyuvante de un corticosteroide (dexametasona intravenosa a dosis de 0,15 mg/kg/dosis hasta un máximo de 10 mg/dosis, 4 veces al día y durante 4 días) ante la sospecha de una meningitis bacteriana o una vez confirmada, tan pronto como sea posible y siempre que no interfiera con la administración del antibiótico y el traslado a un centro especializado.
B	No administrar corticosteroides a pacientes en edad pediátrica con septicemia meningocócica, excepto en los casos de shock séptico meningocócico resistente a catecolaminas.
D	Ante un paciente con sospecha o confirmación de meningitis bacteriana, se evaluará la existencia de signos de shock, incremento de la presión intracraneal y deshidratación.
D	No debe restringirse la administración de fluidos, salvo que exista incremento de la presión intracraneal o un incremento de la secreción de hormona antidiurética.
D	Se debe administrar y mantener un volumen de fluidos que evite la hipoglucemia y mantenga el equilibrio hidroelectrolítico.
D	Se recomienda utilizar nutrición enteral como líquido de mantenimiento si se tolera.
D	Si es preciso el mantenimiento de fluidos intravenosos, se recomienda utilizar fluidos isotónicos (cloruro sódico al 0,9% con glucosa al 5%, o cloruro sódico al 0,9% con dextrosa al 5%).
D	Debe monitorizarse la administración de fluidos y la eliminación de orina para asegurar una adecuada hidratación y evitar la sobrehidratación.
D	Deben monitorizarse electrolitos y glucemia regularmente (si se administran líquidos intravenosos, al menos una vez al día).
D	Si hay signos de incremento de la presión intracraneal o shock, se recomienda iniciar los procedimientos de urgencia pertinentes a estas situaciones y discutir el manejo de fluidos con un intensivista pediátrico.
D	Ante signos de shock, deben administrarse inmediatamente 20 ml/kg de cloruro sódico al 0,9% en 5 a 10 minutos. Administrar por vía intravenosa o intraósea y reevaluar inmediatamente después (ver tabla 5).

D	En población pediátrica con sospecha de meningitis bacteriana o septicemia meningocócica confirmada, con ventilación autónoma y signos de dificultad respiratoria, se recomienda facilitar máscara facial de 15 litros de oxígeno a través de una máscara con reservorio (ver tabla 6). Si hay amenaza de pérdida de permeabilidad de vías respiratorias, deben aplicarse maniobras de apertura de las vías respiratorias; ventilación con presión positiva a través de bolsa de ventilación con mascarilla y, finalmente, aislamiento de la vía aérea.
---	---

En la tabla 5 se sugieren pautas generales para el uso de fluidoterapia en pacientes pediátricos con EMI.

Tabla 5. Manejo del paciente en edad pediátrica con EMI. Fluidos intravenosos

Ante signos de shock, deben administrarse inmediatamente 20 ml/kg de cloruro sódico al 0,9% en 5 a 10 minutos. Administrar por vía intravenosa o intraósea y reevaluar inmediatamente después. Si persisten los signos de shock, administrar inmediatamente un segundo bolo de 20 ml/kg intravenosos o intraóseos de cloruro sódico al 0,9%, o de albúmina humana en solución al 4,5%, en 5 a 10 minutos. Si persisten los signos de shock tras la administración de 40 ml/kg: • Administrar inmediatamente un tercer bolo de 20 ml/kg intravenosos o intraóseos de cloruro sódico al 0,9%, o de albúmina humana en solución al 4,5%, en 5 a 10 minutos. • Plantear intubación traqueal urgente y ventilación mecánica. • Iniciar tratamiento con fármacos vasoactivos. • Tener presente que hay pacientes que requieren mayores volúmenes de líquidos durante un periodo corto de tiempo para restaurar el volumen circulante. • Valorar, además, la administración de 20 ml/kg de fluidos intravenosos o intraóseos de cloruro sódico al 0,9% o de albúmina humana en solución al 4,5%, en 5 a 10 minutos basándose en signos clínicos y determinaciones de laboratorio que incluyan urea y electrolitos. Valorar con un intensivista pediátrico otras opciones. Si persiste el shock tras la reanimación con fluidos (más de 40 ml/kg) y el tratamiento con adrenalina o noradrenalina intravenosa, o ambas, tener en cuenta posibles causas, como acidosis persistente, dilución incorrecta, extravasación, y valorar otras opciones con un intensivista pediátrico. Utilizar protocolos para la administración de agentes vasoactivos ante la sospecha o la confirmación de septicemia o meningitis bacteriana.
--

Adaptada de la GPC del NICE (2010)⁵.

En la tabla 6 se sugieren pautas generales para el manejo del soporte respiratorio en pacientes pediátricos con EMI.

Tabla 6. Manejo del soporte respiratorio en población pediátrica con EMI

La intubación traqueal la debe efectuar un profesional sanitario con experiencia en el manejo de vía aérea pediátrica.

Tener en cuenta que se trata de pacientes críticos en riesgo de deterioro repentino durante la intubación. Anticiparse a la aspiración, edema pulmonar o empeoramiento del shock durante la intubación. Asegurarse de que el paciente está en ayunas desde el ingreso en el hospital y de que se dispone de los siguientes medios antes de intubar:

- Líquidos para administrar en bolos
- Fármacos vasoactivos
- Acceso a un profesional con experiencia en el manejo de población pediátrica en situación crítica

Recurrir a la intubación traqueal y ventilación mecánica en las siguientes situaciones:

- Amenaza de la permeabilidad (pérdida de reflejos) o pérdida real de la permeabilidad de las vías respiratorias
- Necesidad de cualquier forma de ventilación asistida
- Incremento del trabajo respiratorio
- Hipoventilación o apnea
- Insuficiencia respiratoria que incluya lo siguiente:
 - Respiración irregular (respiración de Cheyne-Stokes)
 - Hipoxia (PaO_2 inferior a 97,5 mmHg) o disminución de la saturación de O_2 por pulsioximetría ($\text{Sat O}_2 < 92\%$)
 - Hipercapnia (PaCO_2 superior a 45 mmHg)
- Shock mantenido tras infusión de un total de 40 ml/kg de líquido de reanimación
- Signos de hipertensión intracraneal
- Alteración del estado mental:
 - Nivel de conciencia reducido o fluctuante (Glasgow < 9 o caída de 3 o más)
 - Estado moribundo
- Control de las convulsiones intratables
- Necesidad de estabilización y mantenimiento para obtención de imágenes cerebrales o transporte a la UCI pediátrica de otro hospital

Utilización de protocolos de intubación nacionales o locales

Adaptada de la GPC del NICE (2010)⁵.

7.5. Estabilización y transporte a una unidad de cuidados intensivos pediátricos

Pregunta para responder:

- Los equipos de transporte especializado, ¿mejoran los resultados y reducen los incidentes adversos durante el transporte de pacientes en edad pediátrica con EMI?

Los pacientes pediátricos con EMI pueden evolucionar a una situación de inestabilidad clínica que precisa un abordaje terapéutico agresivo y el ingreso en una UCI pediátrica. Tras las maniobras de reanimación y antes de efectuar el traslado deben adoptarse las medidas necesarias (hemodinámicas, respiratorias, neurológicas, etc.) para estabilizar al paciente. Durante el transporte debe asegurarse el mantenimiento de la vía respiratoria, la ventilación mecánica, las vías centrales venosas y arteriales, la monitorización cardíaca, etc. El traslado es un periodo de elevado riesgo y durante el mismo pueden producirse problemas, como obstrucción del tubo endotraqueal, pérdida de vía venosa o inestabilización hemodinámica secundaria al movimiento. Por ello es esencial que el traslado lo realice personal con formación pediátrica específica⁶².

La GPC del NICE recoge la evidencia de dos estudios descriptivos. El primero, prospectivo, concluye que un equipo especializado en el transporte de pacientes pediátricos puede estabilizar al paciente en situación crítica de manera efectiva y segura, con maniobras como intubación endotraqueal y reintubación, inserción de catéter venoso central, de catéter arterial, y administración de coloides y fármacos vasoactivos. Argumentan que el *Pediatric Risk of Mortality Score* (PRISM) al ingreso de 51 pacientes pediátricos en estado crítico (47% con EMI) se redujo en 28 pacientes y se mantuvo estable en 23 pacientes (mediana 1,0; rango 0 a 24, $p < 0,001$). Durante la estabilización y el traslado, el PRISM se redujo en 34 pacientes, permaneció estable en 11 pacientes y se incrementó en 6 pacientes (mediana 3,0; rango -6 a 17, $p < 0,001$)⁵.

GPC Serie
de casos
3

El segundo estudio, retrospectivo, describe una disminución anual de la probabilidad de muerte del 59% entre 1992 y 1997, tras la introducción de un equipo de transporte con especialistas pediátricos y una UCI especializada en el cuidado de pacientes con EMI⁵.

GPC Serie
de casos
3

Se identificó un estudio sobre el estrés inducido por el choque, la vibración y el ruido a los que un neonato críticamente enfermo se ve expuesto durante el transporte de emergencia (ambulancia y helicóptero). El número de aceleraciones y desaceleraciones instantáneas, vibraciones o golpes fue superior en ambulancia. Observaron más ruido, pero mayor estabilidad en helicóptero, y una tasa de giros y variaciones de ángulo sobre la vertical sin diferencias entre ambos medios de transporte. Los autores concluyen que hay una exposición significativa del paciente crítico al estrés físico durante el transporte, aunque no fue posible cuantificar cambios en sus constantes fisiológicas a partir de los datos del estudio⁶³.

Serie de
casos
3

Resumen de la evidencia

3	El transporte sanitario a cargo de equipos pediátricos especializados es efectivo y seguro ⁵ .
3	La disponibilidad de un equipo especializado en el transporte de pacientes pediátricos y de una UCI especializada en el cuidado de pacientes en edad pediátrica con EMI está asociado con un descenso de la mortalidad ⁵ .
3	El paciente crítico se ve sometido a estrés físico durante el transporte, inducido por las aceleraciones y desaceleraciones instantáneas, vibraciones o golpes (ambulancia), y ruido (helicóptero) ⁶³ .

Recomendaciones

D	Ante pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de EMI que precisen de maniobras de reanimación y traslado a una UCI, se recomienda informar al hospital o unidad de destino.
D	Se recomienda que el traslado de pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de EMI a un centro de referencia sea realizado por unidades especializadas de transporte.

8. Manejo de la EMI en la UCI

8.1. Consideraciones previas al ingreso en una UCI

Preguntas para responder:

- En pacientes con EMI que precisan ingreso en la UCI, ¿existe evidencia de que los tiempos de demora en la consulta con un centro especializado o una UCI pediátrica influyan sobre los resultados (mortalidad y discapacidad residual)?
- En pacientes con EMI que precisan ingreso en la UCI, ¿existe evidencia de que los siguientes factores influyan en los resultados?
 - Estabilización y transporte por un equipo pediátrico especializado
 - Terapia intensiva pediátrica
 - Asistencia telefónica a distancia
 - Remisión precoz y/o recuperación (o resolución rápida del proceso)

El deterioro clínico progresivo que en ocasiones sufren los pacientes con EMI requiere que sean atendidos en una UCI.

La evidencia hallada al respecto se limita a los tres estudios observacionales en los que se apoyan las recomendaciones de la GPC del SIGN. Entre los factores de riesgo que podrían estar asociados con una mortalidad mayor durante el manejo de los pacientes pediátricos con EMI se han identificado los siguientes: la ausencia de un especialista en atención pediátrica en los servicios de urgencias, anestesia y UCI, y la falta de supervisión de un especialista durante las primeras 24 horas⁶.

GPC Serie
de casos
3

En otro estudio, los pacientes con EMI incrementaron su probabilidad de supervivencia al ser atendidos en una UCI pediátrica (59% de reducción de la mortalidad por año, o tendencia anual OR 0,41; IC95% 0,27 a 0,62). Además, la consulta precoz con la UCI pediátrica contribuyó a mejorar el pronóstico en aquellos casos que precisaron cuidados intensivos⁶.

GPC Serie
de casos
3

Un estudio con un espectro clínico más amplio, realizado en pacientes pediátricos gravemente enfermos, concluyó que los casos ingresados en un centro no especializado tenían mayor riesgo de muerte que los atendidos en una UCI pediátrica (OR 2,09; IC95% 1,37 a 3,19)⁶.

GPC
Estudio de
casos y
controles
2+

Resumen de la evidencia

3	Factores de riesgo potencialmente asociados con mayor mortalidad durante el manejo de los pacientes con EMI ⁶ : – Ausencia de un especialista en atención pediátrica en los servicios de urgencias, anestesia y UCI. – No consultar con un especialista en las primeras 24 horas.
3	El manejo en una UCI pediátrica contribuye a mejorar el pronóstico y la probabilidad de supervivencia de los pacientes que requieren cuidados intensivos ⁶ .
2+	Los pacientes pediátricos gravemente enfermos ingresados en un centro no especializado tienen un riesgo de muerte superior que los atendidos en una UCI pediátrica ⁶ .

Recomendaciones

D	Los pacientes que llegan a urgencias del hospital con sospecha de EMI deberían ser examinados y tratados de inmediato por un clínico con experiencia, preferentemente especialista pediátrico.
D	Ante pacientes con EMI en progresión clínica se recomienda contactar con la UCI en las primeras fases.

8.2. Tratamiento de soporte en la UCI

Pregunta para responder:

- En pacientes que requieren cuidados intensivos, ¿existe evidencia de que las siguientes intervenciones influyan sobre la mortalidad y morbilidad?
 - Ventilación/manejo de las vías respiratorias
 - Catecolaminas
 - Monitorización invasiva
 - Hemofiltración, hemofiltración veno-venosa continua, plasmaféresis
 - ECMO (oxigenación con membrana extracorpórea)
 - Soporte circulatorio mecánico (líquidos hiperosmolares)
 - Plasmafiltración
 - Corticosteroides, reemplazo fisiológico o dosis altas
 - Manejo invasivo de la hipertensión intracraneal

El shock séptico es un estado fisiopatológico complejo que se caracteriza por el fallo circulatorio. Su tratamiento se centra en la reanimación agresiva con volumen, en el soporte cardio-

circulatorio mediante los efectos vasopresor e inotrópico de las catecolaminas y en la asistencia ventilatoria mecánica precoz, además de centrarse en la terapia antibiótica. A pesar de este abordaje y de la monitorización y cuidados intensivos, la mortalidad y morbilidad del shock séptico en pediatría sigue siendo muy elevada. Una revisión de 80 casos de EMI ingresados en una UCI pediátrica observó una mortalidad por shock séptico del 35%⁶⁴.

El objetivo de la pregunta es evaluar la efectividad y seguridad de las intervenciones mencionadas en los pacientes con EMI que requieren ingreso en una UCI pediátrica. La reanimación con fluidos, el manejo de la ventilación y vías respiratorias y el tratamiento con corticosteroides en cuidados intensivos siguen los principios expuestos en el tratamiento de soporte inicial y pueden consultarse en el capítulo 7.4.

8.2.1. Catecolaminas

Cuando se mantiene la situación de hipotensión, relleno capilar anormal, taquicardia o frialdad de extremidades a pesar del aporte agresivo de volumen, nos encontramos ante un shock resistente a volumen (o refractario a fluidoterapia). En esta fase, además de continuar con el aporte de fluidos es necesario comenzar el tratamiento con catecolaminas (como dopamina o dobutamina). Si a pesar del tratamiento con dopamina o dobutamina no se consiguen los objetivos terapéuticos, entonces estamos ante un shock resistente a dopamina/dobutamina que precisará tratamiento con adrenalina o noradrenalina para restaurar la presión arterial. Si no hay respuesta, se trata de shock resistente a catecolaminas, y se valorará la administración de hidrocortisona en función del riesgo de insuficiencia suprarrenal⁵⁷.

Las dos GPC con las que hemos trabajado ^{5,6} sugieren que el tratamiento con catecolaminas debería iniciarse de forma precoz en los casos con EMI y shock resistente a volumen. No administrar las catecolaminas necesarias durante las primeras 24 horas se asocia de forma independiente con un incremento en la mortalidad (OR 23,7; IC95% 2,6 a 213, $p = 0,005$) en pacientes con EMI y fallo circulatorio ⁵ .	GPC Estudio de casos y controles 2++
---	--

La GPC del SIGN hace referencia al empleo con éxito de vasopresina intravenosa (0,02 a 0,06 unidades/kg/h), o sus análogos, en un pequeño grupo de pacientes con shock séptico resistente a catecolaminas. La GPC advierte que si estos pacientes presentan además hipoglucemia e hponatremia debería considerarse la posibilidad de insuficiencia adrenal absoluta y administrar hidrocortisona ⁶ .	GPC Serie de casos 3
---	----------------------------

Un estudio prospectivo en 9 UCI pediátricas españolas evaluó el efecto de terlipresina (0,02 µg/kg/4h un máximo de 72 h) en la supervivencia de 16 pacientes de 1 mes a 13 años de edad con shock séptico resistente a catecolaminas. El 50% tenía sepsis meningocócica con púrpura fulminante. La presión arterial media a los 30 minutos de la infusión de terlipresina aumentó de 50,5 (37 a 93) a 77 (42 a 100) mmHg ($p < 0,05$). La infusión de noradrenalina tras 24 horas de terlipresina descendió de 2 (1 a 4) a 1 (0,2 a 5) µg/kg/min ($p < 0,05$). Un total de 5/16 pacientes presentaron isquemia posiblemente relacionada con terlipresina. El estudio presenta limitaciones importantes que afectan a su validez externa. Se administró terlipresina según el procedimiento de uso compasivo de medicamentos a un número muy reducido de pacientes en situación de extrema gravedad ⁶⁵ .	Serie de casos 3
--	------------------------

8.2.2. Monitorización invasiva

Se identificaron dos estudios observacionales retrospectivos que evaluaron la efectividad clínica, en términos de supervivencia, de la monitorización invasiva de la presión arterial (MIPA)⁶⁶ y de la presión intracraneal (PIC)⁶⁷, respectivamente. El primero incluía a 46 pacientes pediátricos con púrpura fulminante y MIPA pareados por edad y PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*) con 46 pacientes pediátricos con púrpura fulminante y monitorización de la presión arterial mediante el método oscilométrico. El grupo con MIPA procedía de la UCI pediátrica de un hospital francés; el grupo control, de la UCI pediátrica de un hospital belga. En el 79% de los casos se aisló meningococo en sangre. La tasa de mortalidad del grupo MIPA fue del 19,5% (IC95% 8,1 a 30,9), similar a la observada en el grupo control (21,7%; IC95% 9,8 a 33,6, $p = 0,8$). La tasa de necrosis de piel y miembros fue idéntica en ambos grupos (19,5%; IC95% 8,1 a 30,9). La tasa de complicaciones por catéter fue del 17,5%, ninguna de ellas grave⁶⁶. El estudio presenta una calidad de la evidencia moderada; la muestra es de pequeño tamaño, lo que da lugar a resultados imprecisos, y existen factores de confusión sobre la mortalidad que no se han controlado, como la diferencia en los tratamientos realizados en cada UCI pediátrica.

Estudio de
cohortes 2+

Odetola *et al.* analizaron los datos registrados en la *Kids' Inpatient Database* de EEUU durante 1997 y 2000. Los autores no encontraron asociación estadística significativa entre la monitorización de la PIC y la mortalidad en pacientes pediátricos diagnosticados de meningitis bacteriana viral o fúngica que precisaron ventilación mecánica (OR 1,00; IC95% 0,46 a 2,18, $p = 0,99$)⁶⁷. El riesgo de sesgos es moderado; controlan bien los posibles factores de confusión, pero no se tienen en cuenta las intervenciones realizadas para tratar la PIC, que varían de unos hospitales a otros. La validez externa está seriamente comprometida, se desconoce si se incluyó algún caso de meningitis meningocócica, y la tecnología empleada es obsoleta.

Estudio de
cohortes 2-

La GPC del SIGN, basándose en la opinión de expertos, sugiere la monitorización no invasiva a los pacientes con shock que responde a fluidoterapia y el acceso venoso central y la monitorización invasiva arterial en los pacientes con shock resistente a volumen⁶.

GPC
Opinión de
expertos 4

La GPC del SIGN no encontró suficiente evidencia, ni a favor ni en contra, de las siguientes intervenciones en pacientes con shock séptico: ecocardiografía, tonometría gástrica, catéteres de termodilución o monitorización de la presión intracraneal⁶.

8.2.3 Hemofiltración

La hemofiltración veno-venosa continua es una técnica que permite depurar citoquinas circulantes proinflamatorias, lo que mejora la estabilidad hemodinámica y puede prevenir el fracaso multiorgánico. Best *et al.* consiguieron un 100% de supervivencia en rela-

ción al uso precoz de hemofiltración veno-venosa en 4 pacientes con púrpura fulminante que, según el *Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score* (GMSPS), tenían un 75% de riesgo de muerte⁶⁸. El objetivo de la pregunta que formulamos es conocer el papel que puede desempeñar esta medida de apoyo vital en los pacientes con meningococemia grave.

No se han identificado estudios que comparen la morbilidad y mortalidad de los pacientes en edad pediátrica con sepsis grave con terapia de reemplazo renal y sin ella. La GPC del SIGN tampoco encontró estudios controlados en pacientes pediátricos con sepsis. Según un estudio realizado en adultos con shock séptico, la hemofiltración veno-venosa de alto volumen mejora la estabilidad hemodinámica y reduce la necesidad de catecolaminas (estadísticamente significativo) y la mortalidad (estadísticamente no significativo)⁶.

GPC Serie de casos 3

8.2.4. Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)

Según un estudio con un número reducido de pacientes incluido en la GPC del SIGN, los casos más graves de EMI en los que la alteración fisiopatológica principal es el daño pulmonar agudo o el síndrome de distrés respiratorio agudo pueden beneficiarse de la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), pero la reducción en la mortalidad no se extiende a los pacientes con shock refractario⁶.

GPC Serie de casos 3

No se encontró evidencia científica sobre las siguientes intervenciones: plasmafiltración y manejo invasivo de la hipertensión intracraneal.

Al elaborar las recomendaciones, el GEG ha tenido presente que ambas GPC^{5,6} recogen evidencia procedente de estudios realizados en pacientes pediátricos con sepsis o shock séptico de otras etiologías, debido a la escasez de estudios centrados en la EMI. Por el mismo motivo, la GPC del SIGN⁶ extrapoló los resultados de un estudio sobre la efectividad de la hemofiltración veno-venosa de alto volumen realizado en adultos. El GEG también ha tenido en cuenta que la vasopresina no se comercializa en España⁵⁷, y que la evidencia científica sobre terlipresina se circunscribe a su uso compasivo. El tratamiento del shock séptico resistente a catecolaminas no se encuentra entre las indicaciones autorizadas en la ficha técnica del fármaco.

Resumen de la evidencia

1+/- 3/4	El tratamiento con catecolaminas debería iniciarse de forma precoz en los pacientes con EMI y shock resistente a volumen. La intervención puede incluir tratamiento de soporte con catecolaminas, vasopresor o vasodilatador según el trastorno clínico ⁶ .
----------	--

2++	En pacientes con EMI y fallo circulatorio, la no administración de las catecolaminas necesarias durante las primeras 24 horas se asocia con un incremento en la mortalidad ⁵ .
3	Terlipresina es una alternativa potencialmente válida en el tratamiento de rescate del shock séptico resistente a catecolaminas en pacientes pediátricos. Hay que tener en cuenta que, asociada a dosis elevadas de catecolaminas, conlleva el riesgo de vasoconstricción excesiva e isquemia ⁶⁵ .
2+	La monitorización invasiva de la presión arterial parece no tener ningún efecto sobre la mortalidad de los pacientes pediátricos con púrpura fulminante. No se observan diferencias con el grupo de control en las tasas de necrosis de piel y miembros. La tasa de complicaciones por catéter es del 17,5% (hemorragia, hematoma, trombosis, isquemia distal transitoria) ⁶⁶ .
2-	La mortalidad de los pacientes con meningitis y ventilación mecánica no se relacionó estadísticamente con el empleo de monitores para medir la PIC ⁶⁷ .
4	Expertos sugieren la monitorización no invasiva a los pacientes con shock que responde a fluidoterapia y el acceso venoso central y la monitorización invasiva arterial en los pacientes con shock resistente a volumen ⁶ .
3	La hemofiltración veno-venosa de alto volumen en adultos con shock séptico mejora la estabilidad hemodinámica, reduce la necesidad de catecolaminas (estadísticamente significativo) y reduce la mortalidad (estadísticamente no significativo) ⁶ .
3	Los casos más graves en los que predomina el daño pulmonar agudo o el síndrome de distrés respiratorio agudo pueden beneficiarse de la oxigenación con membrana extracorpórea, pero la reducción en la mortalidad no se extiende a los pacientes con shock refractario ⁶ .

Recomendaciones

D	Se recomienda administrar catecolaminas de forma precoz a los pacientes con shock séptico meningocócico resistente a volumen, y valorar el apoyo con ventilación mecánica.
✓	En los pacientes con shock séptico meningocócico resistente a catecolaminas, se consideran estrategias de rescate válidas la terlipresina intravenosa y dosis tituladas de corticosteroides.
D	Los pacientes en edad pediátrica con shock séptico meningocócico resistente a catecolaminas podrían beneficiarse del uso de terlipresina como terapia de rescate.

D	Se recomienda monitorización no invasiva (ECG, presión arterial, temperatura, saturación de oxígeno) del paciente con shock séptico meningocócico que responde a la fluidoterapia. Se canalizará un acceso central (venoso o arterial) en los casos de shock séptico meningocócico resistente a volumen.
✓	Los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a EMI que no responden al tratamiento estándar pueden beneficiarse de la oxigenación con membrana extracorpórea.
✓	Los pacientes con shock séptico meningocócico resistente a volumen, acidosis metabólica grave, fallo renal agudo o inminente, y balance de fluidos problemático o complejo pueden beneficiarse de la hemofiltración veno-venosa continua.

8.3. Terapias adyuvantes

Pregunta para responder:

- En pacientes críticos con EMI en la UCI, ¿existe evidencia de que las siguientes medidas hematológicas e inmunológicas reduzcan la mortalidad y morbilidad?
 - Proteína C activada y proteína C
 - Inmunoglobulinas
 - Heparina
 - Plasma fresco congelado (PFC)
 - PG12
 - Activador del plasminógeno tisular (t-Pa), antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF), antitrombina III

Algunos pacientes con EMI desarrollan shock séptico con una repercusión orgánica importante que puede conducir a la muerte en pocas horas. Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis han permitido el desarrollo de nuevas terapias que pretenden interrumpir o limitar el efecto perjudicial de las alteraciones fisiológicas que acompañan a la sepsis grave y al shock séptico. La respuesta inflamatoria del huésped se torna excesiva e incontrolada, lo que desencadena la producción masiva de mediadores inflamatorios, que a su vez inducen la adhesión leucocito-endotelial y la activación excesiva y descontrolada de la coagulación, causando el síndrome clínico de coagulación intravascular diseminada (CID). El objetivo de la pregunta es conocer cuál es la efectividad y seguridad clínicas de la terapia anticoagulante y de los tratamientos destinados a la modulación de la actividad inflamatoria.

8.3.1. Coagulación

En este apartado se plantea si la normalización de los parámetros de la coagulación mejoraría el pronóstico de la sepsis meningocócica grave en los pacientes con CID grave. La reacción inflamatoria desproporcionada produce un marcado descenso en los niveles de proteína C (PC), que, junto con otros mediadores, puede dar lugar a la formación de microtrombos, hipoperfusión tisular y fallo multiorgánico. La proteína C posee un potente efecto antitrombótico, profibrinolítico y antiinflamatorio. Es un anticoagulante natural que inactiva los factores de coagulación Va y VIIIa. La proteína C activada se genera mediante la interacción del complejo proteína C-trombina con la trombomodulina y el receptor específico de la superficie de la célula endotelial.

Tras la publicación de los resultados del ensayo PROWESS, la Agencia Europea de Medicamentos aprobó en 2002 el uso de la proteína C activada recombinante humana, drotrecogin alfa activada (DrotAA), en pacientes adultos con sepsis grave y riesgo de muerte elevado⁶⁹.

El uso de otras terapias anticoagulantes en adultos con sepsis grave (antitrombina-III, inhibidor de la vía del factor tisular o TFPI) no ha demostrado ningún beneficio, e incluso se ha asociado con un riesgo elevado de sangrado⁶.

Las dos GCP utilizadas^{5,6} desaconsejan el uso de la proteína C activada (PCA) en pacientes con EMI grave. La GPC del SIGN basa su recomendación en un ensayo clínico abierto que comparó la incidencia de eventos de sangrado graves en pacientes en edad pediátrica (30%) y adultos (6,9%) con sepsis en tratamiento con PCA⁶.

La GPC del NICE utiliza como fuente de evidencia el estudio RESOLVE, un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la eficacia y seguridad de la PCA recombinante en 477 pacientes menores de 17 años con sepsis, causada por *N. meningitidis* en el 11% de los casos. Los autores no encontraron diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días entre PCA recombinante y placebo (17,2% con PCA recombinante frente a 17,5% con placebo; RR 1,06; IC95% 0,66 a 1,46, $p = 0,93$), aunque el análisis *post-hoc* de subgrupos mostró tendencia hacia una reducción de la mortalidad en los pacientes con CID (14% con PCA recombinante frente a 22% con placebo, $p = 0,05$). Los pacientes que recibieron PCA recombinante sufrieron más hemorragias del SNC que los que recibieron placebo. El estudio fue interrumpido precozmente en un análisis intermedio⁵.

GPC ECA
1+

Más allá del periodo de búsqueda que abarcan las GPC, se identificó una serie de casos retrospectiva y multicéntrica de 94 pacientes menores de 18 años con púrpura fulminante (en el 80% de los casos se aisló meningococo), que fueron tratados con concentrado de proteína C humana no activada (Ceprothin®, Baxter AG, Vienna, Austria). El 77,7% de los pacientes sobrevivieron; el 9,6% requirieron injertos, y el 5,3% amputaciones. No se observaron efectos adversos graves. Los autores revisaron los datos publicados sobre el pronóstico de la púrpura fulminante y concluyeron que la proteína C no activada parece mejorar la supervivencia y reducir las amputaciones y dermoplastias en pacientes con púrpura fulminante. El estudio presenta limitaciones metodológicas. Los datos proceden de la base de la empresa que comercializa el fármaco por lo que existe la posibilidad de conflictos de interés⁷⁰.

Serie de
casos
3

8.3.2. Inmunomoduladores

La endotoxina es una molécula central en la fisiopatología de la sepsis meningocócica. Sus niveles se relacionan directamente con la gravedad de la EMI y la liberación de mediadores inflamatorios. Puede ser captada por diferentes proteínas séricas, como la proteína bactericida incrementadora de la permeabilidad (PBIP), que se une al lípido A de la endotoxina y neutraliza sus efectos biológicos. Una forma recombinante de la PBIP de 21 aminoácidos (rPBIP21) ha sido objeto de estudio en pacientes pediátricos con septicemia meningocócica grave⁵. Los anticuerpos antiendotoxina (HA-1A) y los anticuerpos monoclonales anti-TNF son otras terapias destinadas a modular la respuesta inflamatoria exagerada.

La GPC del NICE incluye un ECA en fase III del año 2000 que evaluó los efectos de rPBIP21 en pacientes en edad pediátrica con EMI grave. El estudio carece de potencia estadística suficiente para detectar diferencias en la mortalidad a los 60 días (OR 1,31; IC95% 0,62 a 2,74, $p = 0,48$)⁵.

GPC ECA
1+

La GPC del SIGN incluye dos revisiones sistemáticas en las que el efecto de la inmunoglobulina intravenosa sobre la mortalidad en la sepsis y shock séptico no apoya su uso en la práctica clínica. Una de ellas es una revisión Cochrane que ha sido actualizada posteriormente⁷¹. En el documento figura como actualización del año 2010; no obstante, en las bases de datos (MEDLINE, Cochrane) figura la cita del 2002 y es la que aparece en la bibliografía de esta guía. La actualización no se incluye en el volumen de evidencia porque, aunque contiene 4 estudios más realizados en el grupo de edad < 18 años, estos no modifican el sentido de los estimadores obtenidos ni las conclusiones de los autores que figuran en la revisión anterior.

GPC RS de
ECA
1++

Respecto a la proteína C activada hay que tener presente que en noviembre de 2011 la Agencia Europea de Medicamentos retiró la autorización de comercialización de DrotAA (Xigris®) o drotocogin alpha (activado), motivada por los resultados del ensayo clínico (PROWESS - shock) que la agencia exigió a la farmacéutica Eli Lilly para mantener dicha autorización. El ensayo no observó un beneficio clínico significativo en la supervivencia de pacientes adultos con shock séptico y riesgo de muerte elevado⁷².

No se encontraron estudios de calidad sobre el uso en pediatría de antitrombina-III, activador del plasminógeno tisular (trombolítico), plasma fresco congelado o PG12 (vasodilatador y antiagregante plaquetario), en el tratamiento de las alteraciones de la coagulación asociadas a la EMI.

Mediante búsqueda manual se identificó un estudio de 1994⁷³ sobre la efectividad de la heparina en la prevención de la necrosis de dedos y extremidades en pacientes con púrpura fulminante meningocócica. El año de publicación es anterior al periodo de búsqueda de la GPC del SIGN, que no encontró pruebas sobre el uso de heparina en estos pacientes. El estudio se excluye como evidencia porque su calidad metodológica es muy baja. No se han encontrado publicaciones posteriores a 1994 sobre los posibles beneficios del uso de heparina en pacientes con EMI. Sí existen estudios realizados en años anteriores, sobre

todo en los años setenta y ochenta, incluidos tres ECA⁷⁴⁻⁷⁶ en los que los autores no encuentran diferencia en la mortalidad entre el grupo que recibió heparina y el grupo que no la recibió. En algunos casos, los autores sí observan una tendencia hacia un efecto favorable en la reducción de necrosis⁷⁶.

Resumen de la evidencia

1+ ⁵	La incidencia de eventos de sangrado graves en pacientes pediátricos con sepsis grave en tratamiento con PCA es superior a la observada en los adultos ⁶ . Administrar PCA recombinante a pacientes pediátricos con sepsis grave no reduce de forma significativa la mortalidad ⁵ .
3	No se observan efectos adversos graves asociados a la administración de proteína C no activada a pacientes < 18 años con púrpura fulminante. Aparentemente, el tratamiento con proteína C no activada disminuye el número de muertes y la necesidad de amputaciones y dermoplastias ⁷⁰ .
1+	No hay diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes < 17 años con EMI grave que recibieron rPBIP21 y los que recibieron placebo ⁵ .
1++	El análisis de los estudios de mayor calidad de dos revisiones sistemáticas no apoya el uso de inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de la sepsis grave ⁶ .

Recomendaciones

A	No se recomienda administrar proteína C activada ni proteína recombinante bactericida incrementadora de la permeabilidad a pacientes en edad pediátrica con EMI grave.
A	En caso de sepsis grave, no se contempla el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

8.4. Manejo quirúrgico de la EMI

Preguntas para responder:

- En pacientes con afectación cutánea extensa, el control de la presión compartimental y la fasciotomía, ¿disminuyen el número y la extensión de necrosis de tejidos, las amputaciones y el grado de discapacidad residual?
- En pacientes con EMI y complicaciones, ¿qué es más eficaz y seguro para disminuir la necrosis de tejidos o evitar la amputación e infección secundaria: el desbridamiento quirúrgico precoz o el tratamiento conservador?

Las amputaciones de extremidades son secuelas graves consecuencia de la isquemia periférica asociada a la EMI. Monitorizar la presión compartimental en la fase aguda de la enfermedad y realizar incisiones de descarga mediante fasciotomías antes de que se produzcan lesiones isquémicas irreversibles podría mejorar las posibilidades de preservar las extremidades de estos pacientes⁷⁷. Este enfoque es controvertido: su utilidad se cuestiona en presencia de síndrome compartimental agudo e isquemia de los dedos o ausencia de pulsos periféricos, ya que en estos casos la cirugía demuestra que los tejidos profundos no son viables. La aparición de diátesis hemorrágica contraindicaría la intervención debido al riesgo de sangrado, según algunos autores⁷⁸.

Es difícil establecer el momento idóneo del desbridamiento quirúrgico de las lesiones necróticas. Es importante permitir que las placas de necrosis se delimiten completamente, lo que puede llevar varias semanas. Por otra parte, aunque el tratamiento conservador puede evitar una amputación excesiva y poco funcional realizada de urgencia, el tejido necrótico favorece el sobrecrecimiento bacteriano, lo que incrementa el riesgo de infección y sepsis invasiva^{77,79}.

La GPC del SIGN no encuentra estudios que aborden la cuestión, y sus recomendaciones se basan en la opinión de expertos. La monitorización de la presión compartimental durante las primeras 24 horas puede reducir la necrosis muscular cuando existe compromiso vascular extenso (edema periférico o exantema purpúrico confluyente). Cuando hay aumento de la presión compartimental, las fasciotomías pueden reducir los requerimientos de amputación proximal⁶.

GPC
Opinión de expertos
4

No existe consenso en cuanto al manejo quirúrgico de las lesiones necróticas. Algunos autores recomiendan el desbridamiento precoz, mientras que para otros la mejor opción es una vigilancia estrecha de las placas de necrosis: observar cómo se van delimitando y formando una escara y realizar entonces desbridamiento y escarectomía⁶.

GPC
Opinión de expertos
4

La GPC del SIGN no encontró estudios de calidad que apoyen el abordaje precoz frente al conservador. La opinión de expertos considera que ante una infección secundaria debería realizarse un desbridamiento urgente⁶.

GPC
Opinión de expertos
4

Se identificó un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que evaluó la efectividad de la arteriolarización microquirúrgica precoz para disminuir el nivel de amputación en pacientes con sepsis meningocócica en edad pediátrica. La intervención incluye fasciotomía a lo largo del eje de los vasos principales para permitir descompresión, acompañada de la liberación microquirúrgica de las arterias para restablecer la circulación. Las arterias periféricas de los miembros se exploraron cada hora mediante una sonda doppler de 8-MHz. En caso de ausencia de flujo sanguíneo (isquemia) en algún punto, los pacientes fueron asignados de forma aleatoria al grupo experimental ($n = 7$) o al grupo de control ($n = 7$), al que no se realizó la intervención. En el grupo experimental se evitó la amputación en el 82% (37/45) de los dedos de la mano y el 76% (38/50) de los dedos del pie inicialmente isquémicos. En el grupo de control, los porcentajes fueron de 1,7% (1/60) y 1,8% (1/55), respectivamente. Al comparar el nivel de isquemia con el nivel de amputación, todos los pacientes intervenidos experimentaron mejoría en extremidades superiores e inferiores, mientras que no se observó mejoría clínica en extremidades superiores en ninguno de los pacientes del grupo de control ($p = 0,0006$), y solo un paciente del grupo de control mostró mejoría clínica en extremidades inferiores ($p = 0,005$). La calidad metodológica del estudio es baja. Desconocemos las características de los pacientes de ambos grupos (intervención y control) en cuanto a gravedad de la isquemia secundaria a la sepsis meningocócica. Los autores no señalan que el estudio haya sido aprobado por un comité ético ni que se obtuviera el consentimiento de los padres⁸⁰.

ECA
1-

El GEG considera que son necesarios nuevos estudios de mayor calidad metodológica que no solo confirmen los excelentes resultados obtenidos en el ECA⁸⁰, sino que además definan de forma precisa las indicaciones de la arteriolarización microquirúrgica precoz.

Resumen de la evidencia

4	La monitorización de la presión compartimental durante las primeras 24 horas puede reducir la necrosis muscular en los pacientes con compromiso vascular extenso de un miembro (edema periférico o exantema purpúrico confluyente). Cuando hay aumento de la presión compartimental, las fasciotomías pueden reducir la necesidad de amputaciones más proximales ⁶ .
4	No existe consenso respecto al momento de realizar el desbridamiento quirúrgico del tejido necrótico. Algunos autores recomiendan una intervención precoz, mientras que para otros la mejor opción es aguardar a la demarcación entre tejido viable y necrótico. Ante una infección secundaria, debería realizarse un desbridamiento quirúrgico de urgencia ⁶ .
1-	La arteriolarización microquirúrgica precoz disminuye los requerimientos de amputación proximal en pacientes pediátricos con EMI ⁸⁰ .

Recomendaciones

D	Se recomienda considerar la monitorización de la presión compartimental en los pacientes con EMI y el compromiso vascular extenso de un miembro.
√	Es necesario recurrir al especialista de manera urgente para que valore e interprete la monitorización de la presión compartimental.
D	Se recomienda el desbridamiento urgente en caso de infección secundaria de la herida en el paciente en edad pediátrica, siempre que la situación lo permita.
√	Debería consultarse desde las primeras horas de ingreso con ortopedas y cirujanos plásticos para que se evalúen las necesidades del paciente.
√	La necesidad en algunos casos de amputar extensas zonas corporales plantea un conflicto ético que debe ser discutido conjuntamente entre cirujanos e intensivistas, teniendo siempre en cuenta la opinión de los padres o cuidadores.
√	En pacientes con púrpura fulminante meningocócica e isquemia, valorar la posibilidad de realizar la técnica de arteriólisis cuando existan los recursos humanos y técnicos necesarios.

9. Factores pronósticos y de gravedad de la EMI

9.1. Factores clínicos indicadores de gravedad

Pregunta para responder:

- En pacientes con sospecha de enfermedad meningocócica invasiva, ¿qué factores clínicos son útiles para predecir supervivencia, mortalidad o secuelas?
 - Signos clínicos: taquicardia, taquipnea, hipotensión, mala perfusión periférica, diferencia de temperatura central y periférica, gravedad o extensión de la erupción, progresión de la erupción, presencia de fiebre, rigidez de cuello, irritabilidad o nerviosismo, letargo, cansancio, somnolencia, nivel de conciencia.
 - Estudio de laboratorio: recuento de glóbulos blancos, coagulopatía, proteína C reactiva, plaquetas, gases en sangre, función renal, función hepática, cortisol, glucemia, otros (CPK, rabdomiolisis).

Los factores pronósticos pueden definirse como aquellos datos capaces de suministrar información sobre la evolución que puede experimentar un paciente en particular. Esta información puede referirse a la supervivencia global del enfermo o a la posibilidad de que aparezca una complicación determinada. La identificación de factores de mal pronóstico en la EMI puede ayudar a seleccionar a los pacientes que pueden beneficiarse con el manejo que se presta en una UCI pediátrica y a establecer un plan de seguimiento a largo plazo que asegure su rehabilitación.

La GPC del SIGN sustenta sus recomendaciones respecto a esta pregunta en la evidencia científica procedente de 17 estudios observacionales. Los siguientes factores se asociaron a una evolución clínica desfavorable de la EMI: duración de los síntomas menos de 24 horas, signos de sepsis en ausencia de meningitis, acidosis, coma, mala perfusión, hipotensión, ingreso entre las 07:00 horas y las 11:00 horas y presencia de un número de petequias superior a 50⁶.

GPC
Estudio de
cohortes
2+
GPC Series
de casos
3

En pacientes pediátricos con meningitis bacteriana se identificaron los siguientes factores pronósticos de secuelas neurológicas: convulsiones durante la fase aguda, afectación de nervios craneales, niveles bajos de glucosa en LCR y niveles altos de proteínas en LCR. No obstante, en un subgrupo de 60 casos de meningitis meningocócica, ninguno de estos parámetros se asoció de forma significativa con pérdida auditiva, la complicación más frecuente de la EMI⁶.

Los estudios incluidos en la GPC del SIGN respecto a la relación entre los resultados de las pruebas de laboratorio y el pronóstico de los pacientes con EMI muestran que un recuento de plaquetas bajo, un recuento de neutrófilos bajo o un nivel de procalcitonina superior a 150 ng/ml se asocian a un mayor riesgo de muerte. El estudio de Casado-Flores <i>et al.</i> ⁸¹ mostró que todos los pacientes con un nivel de procalcitonina < 10 ng/ml sobrevivieron a la EMI. El valor predictivo positivo (VPP) del producto del recuento inicial de plaquetas y neutrófilos inferior a $40 \times 10^9/l$ para desenlace fatal es del 66%. La presencia de una carga bacteriana elevada estimada mediante PCR también se ha asociado a evolución clínica desfavorable. En cambio, estudios realizados con lípidos plasmáticos y vasopresina no han logrado demostrar asociación, y la presencia de insuficiencia adrenal no predice mortalidad ⁶ .	GPC Estudios de cohortes 2+ GPC Series de casos 3
La evidencia posterior al periodo de búsqueda de la GPC del SIGN es de baja calidad metodológica, con estudios de diseño poco adecuado para el análisis de factores pronósticos. Se trata principalmente de series de casos retrospectivas de tamaño muestral pequeño, que tienen como objetivo identificar los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con EMI, o los factores pronósticos de secuelas y mortalidad en pacientes con meningitis bacteriana.	
Uno de los dos estudios centrados específicamente en la EMI, realizado en Brasil, sitúa en ≤ 113 (VPP de 66,7%) el umbral del producto de plaquetas y neutrófilos para identificar a los casos de EMI que presentan mayor riesgo de muerte ⁸² .	Serie de casos 3
En un estudio realizado con una muestra de pacientes de más de 14 años ($n = 167$) con EMI, los siguientes factores se asociaron a mayor mortalidad ($p < 0,05$): temperatura superior a 40 °C, bradicardia, leucopenia < 4.500 cél/mm ³ , plaquetas < 125.000 cél/mm ³ , < 5 leucocitos/mm ³ en LCR, proteínas en LCR ≤ 50 mg/dl y ausencia de contacto previo con el sistema sanitario antes del diagnóstico.	Serie de casos 3
La posibilidad de generalización de los resultados del estudio se limita al grupo de pacientes con edades comprendidas entre los 14 y los 19 años. Tampoco hay un estudio multivariante que descarte la interacción entre las diferentes variables ⁸³ .	

Una revisión, a partir de los datos de 15 estudios, recopila los factores que mostraron asociación significativa con la evolución desfavorable de la meningitis bacteriana (0 a 18 años). Los resultados son los siguientes⁸⁴:

RS de estudios observacionales 1-

- Factores predictores de pérdida auditiva (4 estudios): meningitis por *S. pneumoniae*, nivel de glucosa en LCR bajo.
- Factores predictores de mortalidad (10 estudios): coma, convulsiones, shock, fallo de la circulación periférica, distrés respiratorio grave, recuento bajo de glóbulos blancos, nivel alto de proteínas en LCR.
- Factores predictores de secuelas neurológicas (10 estudios): coma, convulsiones, fiebre durante 7 días o más, y recuento bajo de glóbulos blancos en sangre.
- Factores predictores de evolución clínica desfavorable (mortalidad y secuelas neurológicas): coma, convulsiones, shock, recuento bajo de glóbulos blancos en sangre o LCR, nivel de glucosa bajo y de proteínas alto en LCR, edad inferior a 2 años y duración de convulsiones superior a 12 horas.

Los autores solo hacen referencia a la significación estadística de las variables, sin aportar valores absolutos. No realizan análisis por patógeno, lo que limita su validez externa.

Una estudio realizado en 44 pacientes pediátricos (2 meses a 12 años) con meningitis bacteriana analiza la influencia de distintos factores sobre la aparición de complicaciones neurológicas agudas (crisis convulsivas, compromiso de pares craneales, estatus epiléptico, coma, déficit motor, ataxia, alteraciones de la conducta) y de secuelas neurológicas (alteraciones de la conducta, retraso del desarrollo psicomotor, retraso mental, epilepsia, compromiso de pares craneales). El estudio encuentra como factores independientes asociados a riesgo de complicaciones neurológicas agudas los siguientes: neutrófilos < 60% ($p < 0,01$), y *S. pneumoniae* como agente etiológico (OR 6,4; IC95% 1,7 a 24,7); y asociados a secuelas neurológicas los siguientes: concentraciones de proteínas en LCR > 200 mg/dl ($p < 0,01$) y episodios convulsivos durante la hospitalización (OR 5,6; IC95% 1,2 a 25,9). No diferencian por microorganismo⁸⁵.

Serie de casos 3

El análisis de una serie de 375 pacientes de 1 mes a 14 años de edad con meningitis bacteriana aguda mostró que tanto la presencia de leucopenia (< 4.500 cel/mm³) como de recuentos < 10 cel/mm³ en LCR se asocian significativamente a mayor riesgo de complicaciones (shock, edema cerebral, convulsiones rebeldes y compromiso de pares craneales), secuelas (alteraciones de pares craneales, alteraciones motoras) y muerte. Tampoco diferencian por microorganismo⁸⁶.

Serie de casos 3

Resumen de la evidencia

2+ ^{6/} 3 ^{6,83}	En población pediátrica con EMI, la presencia de signos de sepsis en ausencia de meningitis, un número de petequias superior a 50, acidosis, coma, mala perfusión, hipotensión, bradicardia o una duración de los síntomas inferior a 24 horas se asocian a evolución clínica desfavorable ^{6,83} .
2+ ^{6,81/} 3 ^{6,83}	En población pediátrica con EMI, la presencia de neutropenia, plaquetopenia, un producto de plaquetas y neutrófilos $< 40 \times 10^9/l$ (VPP del 66%), procalcitonina $> 150 \text{ ng/ml}$, < 5 leucocitos/ mm^3 en LCR o proteínas en LCR $\leq 50 \text{ mg/dl}$ se asocian a evolución clínica desfavorable ^{6,83} . Todos los pacientes con un nivel de procalcitonina $< 10 \text{ ng/ml}$ sobrevivieron a la EMI ⁸¹ .
3	No se ha encontrado asociación entre la gravedad de la EMI y los lípidos plasmáticos o la vasopresina. La presencia de insuficiencia adrenal no predice mortalidad ⁶ .
1- ^{84/} 3 ^{6,85}	En población pediátrica con meningitis bacteriana, son factores pronósticos de secuelas neurológicas los siguientes: presencia de convulsiones durante la fase aguda, afectación de nervios craneales, niveles bajos de glucosa en LCR y niveles altos de proteínas ^{6,84,85} . Ninguno de estos factores se asocia de forma significativa con pérdida auditiva, la complicación más frecuente de la EMI ⁶ .
1- ^{84/} 3 ⁸⁶	En población pediátrica con meningitis bacteriana, la presencia de leucopenia ($< 4.500 \text{ cel/mm}^3$) y de $< 10 \text{ cel/mm}^3$ en LCR se asocian a mayor riesgo de complicaciones, secuelas y muerte ^{84,86} .

Al elaborar las recomendaciones, el GEG ha tenido en cuenta que los estudios posteriores a la GPC del SIGN presentan ciertas limitaciones en cuanto a la aplicabilidad de sus resultados a la población diana de esta GPC, ya sea porque el estudio se realizó en un país en vías de desarrollo^{5,85}, porque el rango de edad de los sujetos es diferente⁸³ o porque se investigan factores pronósticos de la meningitis bacteriana sin distinguir el agente causal⁸⁴⁻⁸⁶. Esto último es importante debido a que la meningitis meningocócica conlleva menos riesgo de complicaciones neurológicas que las meningitis por otras bacterias como *S. pneumoniae*⁶.

En relación a la consistencia de los resultados, el estudio elaborado por da Silva *et al.*⁸² define un umbral para el producto del recuento de plaquetas y neutrófilos diferente al de la GPC del SIGN. Los autores señalan que dicho producto necesita ser validado en la población en la que se va a aplicar.

Además de los estudios aquí descritos se identificaron otros dos estudios^{87,88}, que quedaron excluidos del volumen de la evidencia por su baja calidad metodológica.

Recomendaciones

C	Se tendrá en cuenta que se asocian con una mortalidad elevada en pacientes en edad pediátrica con EMI los siguientes factores: – Un producto de los recuentos de plaquetas y neutrófilos $< 40 \times 10^9/l$ – Un nivel de procalcitonina $> 150 \text{ ng/ml}$
C	Se tendrá en cuenta que la presencia de leucopenia ($< 4.500 \text{ cel/mm}^3$) es un factor asociado a una evolución clínica desfavorable en los pacientes pediátricos con EMI.
C	Se tendrá en cuenta que se asocian a gravedad extrema en los pacientes en edad pediátrica con EMI los siguientes factores: – Evolución de los síntomas inferior a 24 horas – Presencia de un número de petequias superior a 50 – Disminución del nivel de conciencia – Presencia de shock
D	Se tendrá en cuenta que la meningitis meningocócica conlleva menos riesgo de evolución neurológica desfavorable que las meningitis causadas por otras bacterias.

9.2. Escalas de gravedad y de riesgo de mortalidad

Pregunta para responder:

- En pacientes con sospecha de EMI, ¿qué evidencia existe de que el uso de alguna de las siguientes escalas de pronóstico pueda predecir la gravedad de la enfermedad o el riesgo de resultados clínicos pobres?
 - Leclerc
 - *Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score (GMSPS)*
 - Gedde-Dahl's MOC score

Existen multitud de escalas desarrolladas para medir la gravedad de los pacientes con EMI en edad pediátrica. Todas ellas utilizan características clínicas, y en algunos casos también datos de laboratorio, para otorgar una puntuación; a mayor puntuación, mayor riesgo de mortalidad o morbilidad para el paciente. El principio que subyace a todas ellas es la instauración precoz del tratamiento adecuado y el ingreso del paciente con riesgo elevado de empeoramiento brusco en una UCI pediátrica. La atención de los pacientes graves en una UCI es un factor que parece asociarse de forma independiente con un mejor pronóstico (ver apartado 8.1).

Tanto la GPC del SIGN como la GPC del NICE toman como referencia un estudio prospectivo que compara el rendimiento del *Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score* (GMSPS) con el rendimiento de otras 9 escalas de gravedad (Stokland, Stiehm y Damrosch, Ansari, Niklasson, Leclerc, Kahn y Blum, Lewis, Istanbul, y Bjark) y con marcadores de laboratorio de gravedad. En el estudio participan 278 pacientes (< 16 años) procedentes de 6 hospitales del Reino Unido, con sospecha o confirmación (73%) de EMI. El GMSPS fue registrado al ingreso y repetido si se observó deterioro del estado del paciente. Un GMSPS ≥ 8 demostró una sensibilidad del 100%, una especificidad del 75%, un cociente de probabilidad positivo (CPP) de 4,2 y un valor predictivo positivo (VPP) para el exitus de 29%, con una correlación con los marcadores de laboratorio estadísticamente significativa, incluidos la endotoxina y los niveles de citoquinas ($p < 0,0001$). Otras escalas, como Lewis (≥ 2), Istanbul (≥ 5) y Ansari (≥ 3) mostraron resultados similares. Los autores destacan que GMSPS es la única escala que utiliza exclusivamente criterios clínicos^{5,6}.

GPC
Estudio de
prueba
diagnóstica
II

La GPC del NICE incluye un estudio que compara la precisión del pronóstico de 8 escalas de gravedad específicas de EMI (GMSPS, MOC de Gedde Dahl, Stiehm, Niklasson, Leclerc, Garlund, Tesoro y Tüysüz). Analiza de forma prospectiva y retrospectiva una cohorte de 125 casos de EMI (< 17 años) confirmados por cultivo. Los resultados del estudio muestran que la capacidad discriminadora de GMSPS es significativamente mejor que la del resto de sistemas de puntuación, excepto cuando se compara con la escala MOC, con la que no hubo diferencias significativas respecto a la capacidad para distinguir entre supervivencia y mortalidad⁵.

GPC
Estudio de
prueba
diagnóstica
III

Las pruebas encontradas sugieren que la escala GMSPS (tabla 7) ofrece mayor rendimiento en la identificación precoz de los pacientes con EMI en riesgo de muerte o secuelas que el que ofrecen otras escalas de gravedad específicas de la enfermedad. El GEG también ha tenido en cuenta en sus recomendaciones que GMSPS utiliza fundamentalmente parámetros clínicos. Al eliminar los tiempos de espera de los resultados de las pruebas de laboratorio se logra mayor agilidad en un escenario clínico que puede empeorar de forma brusca.

No se han encontrado estudios prospectivos sobre el rendimiento de la escala específica de EMI desarrollada en España denominada MSSS⁸⁹ (escala del shock séptico meningocócico).

Se han identificado estudios⁹⁰ con otras escalas, como la *Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score*, desarrollada para la detección precoz del deterioro de órganos, que no se han tenido en cuenta por la heterogeneidad de las muestras analizadas, con hasta un 55% de individuos con traumatismos o enfermedades congénitas, y porque no fue posible desagregar la información y analizar los datos del subgrupo de pacientes con patología infecciosa.

Tampoco se han incluido una comunicación a un congreso⁹¹, de la que no se encontró publicación posterior, ni un estudio que compara escalas de gravedad con variables independientes de mal pronóstico, en vez de comparar la precisión de unas escalas frente a otras⁸⁸.

Tabla 7. Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score (GMSPS)⁹²

VARIABLES DE VALORACIÓN INICIAL	SÍ	NO
Hipotensión sistólica (ausencia de pulso distal) (< 75 mmHg en menores de 4 años o < 85 mmHg en mayores de 4 años)	3	0
Temperatura diferencial (rectal/piel) > 3 °C	3	0
Puntuación del coma (Simpson & Reilly) < 8 en cualquier momento (tabla 8) o descenso ≥ de 3 puntos en 1 hora	3	0
Ausencia de meningismo	2	0
Opinión paterna o materna de deterioro clínico en la última hora	2	0
Rápida extensión de la púrpura petequial o presencia de equimosis	1	0
Déficit de bases (< - 8 mmol/l) en muestra capilar	1	0
En el medio extrahospitalario, si no está disponible la gasometría para conocer el déficit de bases, se considerará el valor 1 para este ítem. GMSPS < 6: meningococemia leve GMSPS 6-7: meningococemia grave estable GMSPS 7-8: meningococemia grave de alto riesgo GMSPS > 8: sepsis grave meningocócica. GMSPS >10: meningococemia fulminante		

Tabla 8. Escala pediátrica del coma (Simpson & Reilly)⁹³

Puntuación	Apertura de ojos	Mejor respuesta verbal	Mejor respuesta motora	
5		Orientado	Obedece órdenes	
4	Espontáneamente	Palabras	Localiza dolor	
3	A la llamada	Sonidos vocales	Flexión al dolor	
2	Al dolor	Gritos	Extensión al dolor	
1	Ninguna	Ninguna	Ninguna	
Máxima puntuación esperable para cada edad				
0 a 6 meses: 9	6 a 12 meses: 11	1 a 2 años: 12	2 a 5 años: 13	> 5 años: 14

Resumen de la evidencia

II	Una puntuación ≥ 8 en la escala GMSPS tiene un VPP para predecir mortalidad por EMI del 29% y un CPP de 4,2. Muestra un rendimiento diagnóstico similar o superior al de otras escalas específicas de EMI ^{5,6} .
III	La capacidad discriminatoria de gravedad de GMSPS fue mejor que el resto de sistemas de puntuación utilizados, de manera estadísticamente significativa ⁵ .

Recomendaciones

✓	Ante pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de EMI, se utilizará una escala de puntuación para identificar variaciones en el estado del paciente.
B	Para pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de EMI, la escala <i>Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score</i> (GMSPS) puede ser una buena herramienta para la identificación de variaciones en el estado de salud del paciente.
✓	Si un paciente con sospecha o diagnóstico confirmado de EMI muestra empeoramiento del estado de salud, se contactará inmediatamente con la unidad de cuidados intensivos.

10. Prevención y control de la EMI

10.1. Indicaciones de la profilaxis antibiótica

Pregunta para responder:

- ¿Qué evidencia hay de que los siguientes grupos, tras haber mantenido contacto con un paciente con EMI en los últimos siete días, deban recibir profilaxis antibiótica?
 - Personas que han tenido contacto en el hogar
 - Alumnos de una misma clase o escuela
 - Personas que han tenido contacto con fluidos corporales (tras reanimación)
 - Personas que han intercambiado besos
 - Personas que han compartido bebidas
 - Personas que han compartido medio de transporte

Aunque la mayoría de los casos de EMI son esporádicos (hasta un 97%, según Hastings *et al.*⁹⁴), también se pueden dar brotes epidémicos. El principal objetivo de la quimioprofilaxis es reducir la transmisión del meningococo a individuos susceptibles no portadores de *N. meningitidis* en nasofaringe y, además, eliminar el estado de portador de los neocolonizados (adquisición reciente del estado de portador, durante los primeros 7 días tras la aparición del caso índice) que podrían desarrollar la enfermedad. Para lograrlo, es fundamental definir en qué grupos está indicado intervenir ante la aparición de un caso de EMI, teniendo en cuenta tanto el beneficio de la prevención como el riesgo de reacciones adversas.

Una revisión sistemática de estudios de cohorte retrospectivos incluida en la GPC del SIGN estimó un riesgo relativo de 0,11 (IC95% 0,02 a 0,58) entre los convivientes (1.249 casos y 4.271 contactos), 1 a 30 días después del inicio de los síntomas en el caso índice, lo que demuestra que la quimioprofilaxis redujo en un 89% la aparición de casos secundarios de EMI. La reducción absoluta de riesgo fue de 46/10.000 (IC95% 9/10.000 a 83/10.000), y el número necesario a tratar para prevenir un caso fue 218 (IC95% 121 a 1.135)⁶.

GPC RS de estudios de cohorte 2++

Una revisión sistemática de estudios observacionales estimó una tasa de ataque de la enfermedad, durante los primeros 14 días, de 3,1/1.000 a 28,5/1.000 contactos convivientes sin quimioprofilaxis (o con una pauta incorrecta), tasa considerablemente superior a la observada en el grupo que recibió la quimioprofilaxis correcta (0,0/1.000 a 0,2/1.000)⁹⁵.

RS de estudios observacionales 2-

Según la GPC del SIGN, en Inglaterra y Gales, de 1995 a 2001, tras un caso de EMI en preescolar, en educación primaria o en secundaria, el riesgo absoluto para un alumno de la misma institución de enfermar en las siguientes 4 semanas fue de 1/1.500, 1/18.000 y 1/33.000, respectivamente⁶.

GPC Opinión de expertos 4

No se han encontrado estudios que comparen la incidencia de casos secundarios de EMI entre los contactos de centros educativos a los que se administró quimioprofilaxis y los contactos que no la recibieron. Una revisión sistemática evaluó la efectividad de la quimioprofilaxis de los contactos en el entorno académico calculando el riesgo de desarrollar la enfermedad frente al riesgo inherente de ser un caso esporádico. El riesgo relativo, 1 a 30 días tras el contacto con un caso, se estimó en 22,3 (IC95% 12,1 a 40,9) en contactos preescolares (3 estudios); y 1,5 (IC95% 0,6 a 3,5) en contactos universitarios (1 estudio). El riesgo relativo en contactos escolares fue elevado en los 4 estudios incluidos en la revisión; sin embargo, la diferencia de riesgo en el ámbito preescolar fue muy superior a la observada en el ámbito escolar: 58,2/10⁵ (IC95% 27,3/10⁵ a 89,0/10⁵) frente a 4,9/10⁵ (IC95% 2,9/10⁵ a 6,9/10⁵) en primaria y 8,8/10⁵ (IC95% -0,046/10⁵ a 17,7/10⁵) en secundaria. En resumen, los contactos que comparten aula en centros educativos tienen más riesgo de ser un caso secundario que de ser un caso esporádico de EMI, aunque la diferencia es estadísticamente significativa solo en el entorno preescolar. Además, a partir de 3 estudios sobre contactos convivientes, los autores calcularon un riesgo relativo de 1110,2 (IC95% 760,1 a 1621,4) y una diferencia de riesgo de 480,1/10⁵ (IC95% 321,5/10⁵ a 639,9/10⁵) en este grupo⁹⁶.	RS de estudios observacionales 1-
El riesgo de posible infección en trabajadores sanitarios expuestos al menos 0,5 horas a un paciente infectado se estimó en 0,8/100.000 trabajadores sanitarios⁶.	GPC Serie de casos 3
No se han identificado estudios sobre la efectividad de la quimioprofilaxis en personas que hubieran compartido la misma bebida o el mismo vehículo de transporte (coche, autobús, avión, etc.) que un paciente infectado.	
El “Protocolo de Vigilancia y Alerta de Enfermedad Meningocócica” de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica recomienda administrar la quimioprofilaxis lo antes posible tras el diagnóstico del caso, en las primeras 24 horas, siendo dudosa su utilidad después de 10 días⁹⁷.	Opinión de expertos 4
La concordancia de la evidencia es uno de los factores que el GEG ha tenido en cuenta al formular las recomendaciones relativas a esta pregunta. Tanto las GPC que tratan específicamente el tema^{4,6} como las dos revisiones sistemáticas identificadas^{95,96} concuerdan en sus resultados: el riesgo más elevado de enfermar se encuentra entre los contactos estrechos del caso, especialmente en familiares convivientes, y en los primeros 7 días del inicio de los síntomas en el caso índice. Sin embargo, difieren sobre la recomendación de administrar o no quimioprofilaxis a los contactos de educación preescolar (guarderías y centros de educación infantil).	
Hellebrand <i>et al.</i> aconsejan administrar quimioprofilaxis a los contactos preescolares con un caso de EMI según una evaluación previa de la duración y proximidad de dicho contacto; en centros de educación secundaria y universitaria, solo a los individuos que cumplan criterios de contacto estrecho⁹⁶. La GPC del SIGN recomienda no administrar quimioprofilaxis en guarderías, excepto a los casos que cumplan los criterios de contacto	

estrecho (ver glosario), porque los brotes son raros (3 por año en toda Inglaterra y Gales); el tiempo transcurrido entre la identificación del caso, su notificación y la administración del antibiótico disminuye su efectividad; por los efectos secundarios y resistencias asociadas a la intervención en la infancia y, finalmente, porque el antibiótico erradica la flora comensal (*Neisseria lactamica*), que protege frente a la colonización por *N. meningitidis*⁶.

Por el contrario, en la mayoría de países europeos, la asistencia al mismo centro de educación preescolar que un caso de EMI es indicación de quimioprofilaxis⁴. En España se administra quimioprofilaxis a todos los alumnos y personal del aula cuando aparece un caso de EMI en guarderías y centros de educación infantil, intervención que el GEG no ha modificado en su recomendación.

Respecto a los contactos esporádicos con un caso de EMI, el GEG ha tenido en cuenta que *N. meningitidis* se transmite a partir de gotitas de secreciones respiratorias y que la saliva inhibe el crecimiento de la bacteria. Por tanto, es necesario distinguir el contacto a través de la saliva del contacto a través de gotitas de secreciones respiratorias. Existen situaciones de contacto esporádico (besos íntimos) que suponen ambos tipos de intercambio. En principio, otros contactos, como compartir comida, bebida, cigarrillos o besar en la mejilla, no se consideran contacto estrecho⁴.

Se excluyen como fuente de evidencia las revisiones sistemáticas sobre quimioprofilaxis antibiótica para prevenir infecciones por meningococo de Fraser *et al.*⁹⁸ y Zalmanovici *et al.*⁹⁹, que actualiza la anterior, porque no identificaron casos secundarios de EMI durante el seguimiento y basan sus conclusiones en la erradicación de portadores sanos de *N. meningitidis* en nasofaringe.

Resumen de la evidencia

2++	La administración de quimioprofilaxis a los contactos convivientes durante los primeros 30 días tras el inicio de los síntomas en el caso índice reduce en un 89% la aparición de casos secundarios de EMI. El número necesario a tratar para prevenir un caso es 218 (IC95% 121 a 1.135) ⁶ .
2-	La tasa de ataque de la EMI, durante los primeros 14 días, es de 3,1/1.000 a 28,5/1.000 contactos convivientes sin quimioprofilaxis (o pauta incorrecta) frente a 0,0/1.000 a 0,2/1.000 contactos convivientes con quimioprofilaxis correcta ⁹⁵ .
2-	Los contactos que comparten aula en centros educativos (preescolar, primaria, secundaria y universidad) tienen más riesgo de ser un caso secundario de EMI que de ser un caso esporádico, aunque la diferencia solo es estadísticamente significativa en el ámbito preescolar ⁹⁶ .
4	El riesgo absoluto de enfermar en las siguientes 4 semanas tras la aparición de un caso de EMI para un alumno de la misma institución es de 1/1.500 en preescolar, 1/18.000 en primaria y 1/33.000 en secundaria ⁶ .
3	El riesgo de posible infección en trabajadores expuestos más de 0,5 horas a un caso se estima en 0,8/100.000 trabajadores sanitarios ⁶ .

4	La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica recomienda administrar la quimioprofilaxis en las primeras 24 horas tras el diagnóstico del caso ⁹⁷ .
---	---

Recomendaciones

D	Se recomienda administrar quimioprofilaxis lo antes posible, preferiblemente en las primeras 24 horas, a todos aquellos que hayan tenido contacto estrecho (ver glosario) y prolongado con un caso de EMI en el entorno familiar (viven o duermen en la misma vivienda) o en un contexto equiparable (residencia de estudiantes que comparten cocina, piso compartido, etc.) durante los 7 días previos al comienzo de los síntomas en el caso.
D	En guarderías y centros de educación infantil (hasta 6 años), se recomienda administrar quimioprofilaxis a todos los alumnos que asisten a la misma aula que un caso esporádico y al personal del aula. No está indicada la quimioprofilaxis para los alumnos y el personal de otras aulas del mismo centro distintas a la del caso de EMI.
D	No está indicado administrar quimioprofilaxis a los alumnos que asisten a la misma clase o centro de educación primaria, secundaria y universitaria que un caso esporádico, a no ser que se trate de contactos estrechos.
D	Se recomienda ofrecer quimioprofilaxis a todo trabajador sanitario cuya boca o nariz haya podido estar expuesta a las secreciones respiratorias de un paciente con EMI antes de que el paciente haya completado las primeras 24 horas de tratamiento antibiótico.
√	Las siguientes situaciones no son, por sí mismas, indicación de quimioprofilaxis: – Compartir bebidas, comida, cigarrillos o besos en la mejilla, u otros actos que supongan un contacto de saliva similar. – Compartir ocasionalmente medio de transporte, aunque se ocupe el asiento contiguo al del caso de EMI.

10.2. Antibióticos de elección para la profilaxis de la EMI

Preguntas para responder:

- ¿Qué evidencia hay de que los siguientes antibióticos sean efectivos para la prevención de la EMI en los grupos de contacto?
 - Rifampicina
 - Ciprofloxacino
 - Ceftriaxona
- En personas que han mantenido contacto estrecho con un caso de EMI, ¿qué es más eficaz para prevenir casos secundarios: la rifampicina vía oral o la ceftriaxona intramuscular?
- En personas que han mantenido contacto estrecho con un caso de EMI, ¿qué es más eficaz para prevenir casos secundarios: la rifampicina vía oral o el ciprofloxacino vía oral?

Rifampicina, ceftriaxona y ciprofloxacino son antibióticos universalmente aceptados para prevenir casos secundarios de EMI. La rifampicina es el antibiótico de elección en España, se administra por vía oral (jarabe o pastillas) cada 12 horas durante 2 días. Su uso está contraindicado en embarazadas, durante la lactancia, casos de alcoholismo y enfermedad hepática grave. Rifampicina interacciona con anticonceptivos orales, anticoagulantes y algunos anticonvulsivos, disminuyendo su eficacia. Otras limitaciones son el cumplimiento de la pauta: muchos padres no vuelven a repetir la toma en caso de vómitos del niño o niña; la aparición de resistencias, asociadas a quimioprofilaxis masivas y en casos de recolonizaciones; y que no es fácil de encontrar en farmacias.

La ventaja que presenta ceftriaxona respecto a rifampicina es, además del hecho de que se puede administrar a mujeres embarazadas y durante la infancia, que se administra en una única dosis intramuscular, lo que asegura el cumplimiento de la quimioprofilaxis. Las limitaciones en su uso derivan de su vía de administración, peor aceptada que la oral. Ciprofloxacino presenta como ventajas frente a rifampicina que se administra oralmente en una única dosis y que es más fácil de encontrar en farmacias, pero no se puede administrar a embarazadas o mujeres lactantes. La ficha técnica del fármaco contraindica su uso en pacientes en edad pediátrica porque produce artropatía en animales jóvenes. En la tabla 9 se indican las pautas de profilaxis antibiótica de la EMI.

La revisión sistemática de Zalmanovici *et al.*⁹⁹ sobre quimioprofilaxis antibiótica para prevenir infecciones por meningococo incluye, entre otros estudios, un ECA realizado en Arabia Saudita durante un brote de meningitis por meningococo del serogrupo A, que compara la profilaxis con rifampicina frente a la profilaxis con ceftriaxona en términos de efectividad y seguridad. No se observaron casos secundarios en ninguno de los dos grupos (168 contactos recibieron rifampicina, y 179 contactos recibieron ceftriaxona), por lo que no hubo diferencias entre administrar rifampicina o ceftriaxona para prevenir la enfermedad. Sin embargo, la administración de ceftriaxona en lugar de rifampicina incrementó la colonización nasofaríngea de novo aproximadamente un 4% a los 6 días del inicio de la profilaxis antibiótica, y un 1,5% a los 14 días, aunque estas diferencias no fueron significativas. Los casos colonizados de novo fueron aquellos con cultivo nasofaríngeo negativo antes de iniciar la quimioprofilaxis que, transcurridas 1 a 2 semanas del inicio de la misma, presentaron cultivo positivo para *N. meningitidis*. El GEG calculó la efectividad de la quimioprofilaxis en términos de colonización de novo a partir de los datos del estudio¹⁰⁰.

ECA
1-

Se recuperaron para su análisis individual 2 ECA incluidos en la revisión sistemática de Zalmanovici *et al.*⁹⁹. Simmons *et al.*¹⁰¹ evalúa rifampicina frente a ceftriaxona, mientras que Cuevas *et al.*¹⁰² compara 3 antibióticos: rifampicina ceftriaxona y ciprofloxacino. En ambos ECA la población a estudio son los contactos convivientes con un caso de EMI. Los autores determinan la efectividad del antibiótico en función de su capacidad para erradicar *N. meningitidis* de la nasofaringe de los contactos portadores de la bacteria. No hubo ningún caso secundario de EMI entre los contactos a las 2 semanas de recibir profilaxis con rifampicina, ceftriaxona o ciprofloxacino^{101,102}.

ECA
1-

Tabla 9. Pautas de quimioprofilaxis de la EMI

Fármaco	Grupo de edad	Dosis	Duración
Rifampicina (oral)	Niños < 1 mes	5 mg/kg cada 12 horas	2 días
	Niños ≥ 1 mes	10 mg/kg cada 12 horas	2 días
	Adultos	600 mg cada 12 horas	2 días
Ceftriaxona (intramuscular)	Niños < 15 años	125 mg	Dosis única
	Niños mayores y adultos	250 mg	Dosis única
Ciprofloxacino (oral)	Adultos	500 mg	Dosis única

Adaptada de Bilukha *et al.* (2005)¹⁰³.

En el proceso de elaboración de las recomendaciones, el GEG ha tenido en cuenta la aplicabilidad y posibilidad de generalización de la evidencia encontrada, su concordancia, relevancia e impacto.

Tanto la GPC del SIGN⁶ como la revisión de Zalmanovici *et al.*⁹⁹, que actualiza la revisión sobre el mismo tema de Fraser *et al.*⁹⁸, incluida en la GPC del SIGN, quedan excluidas del volumen de la evidencia porque utilizan la erradicación del estado de portador de meningococo en nasofaringe como fuente de evidencia indirecta. Según los autores, la ausencia en los distintos estudios de casos secundarios de EMI durante el seguimiento no permite investigar de forma directa la efectividad de los antibióticos para prevenir la enfermedad.

El objetivo de la quimioprofilaxis es evitar que los sujetos susceptibles de desarrollar la enfermedad sean colonizados de novo a partir de los casos o contactos próximos al caso, sobre todo durante los 7 primeros días tras la aparición del caso índice, ya que la adquisición reciente del estado de portador conlleva un riesgo mayor de desarrollar infección sistémica. El GEG ha considerado que una consecuencia del fallo en la erradicación, la colonización nasofaríngea de novo, es un enfoque más apropiado que la erradicación del estado de portador.

Por otra parte, el estudio realizado en Arabia Saudita presenta limitaciones en cuanto a la posibilidad de generalización de sus resultados a un entorno como el nuestro, en el que predomina el serogrupo B, que presenta un patrón de ondas epidémicas con periodos interepidémicos de duración variable, diferente al del serogrupo A, responsable de grandes epidemias cíclicas. En este contexto, la disponibilidad de un antibiótico que asegure el cumplimiento de la quimioprofilaxis como ceftriaxona (dosis única intramuscular) puede tener más valor.

Consideraciones adicionales que el GEG ha tenido en cuenta están relacionadas con las preferencias de los pacientes y las contraindicaciones de uso especificadas al inicio. Se ha decidido mantener la contraindicación del uso de ciprofloxacino en la edad pediátrica y tal como aparece en la ficha técnica del fármaco, a diferencia de la GPC de la Health Protection Agency 2011¹⁰⁴, que recomienda extender su uso a todos los grupos de edad y a las embarazadas, y de la GPC del ECDC⁴ que recomienda el uso de ciprofloxacino en la infancia, pero no en mujeres gestantes. Ambas GPC se basan en que no se ha observado toxicidad articular en estudios en los que se ha utilizado ampliamente ciprofloxacino en menores de 18 años.

En España, rifampicina es el antibiótico de elección para la quimioprofilaxis antibiótica de los contactos estrechos de casos de EMI. Se desconoce la adherencia que puedan tener los pacientes y sus cuidadores al tratamiento con rifampicina, pero dada la amenaza que supone la EMI, presente en los medios de comunicación, el GEG considera poco probable que dicha adherencia sea baja, aunque no haya estudios científicos al respecto. Probablemente, los pacientes y sus familiares prefieran el tratamiento oral al intramuscular (ceftriaxona) si se les informa de que tienen la misma efectividad como profilácticos frente a *N. meningitidis*. Por otra parte, el uso masivo de ceftriaxona o ciprofloxacino como antibiótico de elección para prevenir casos secundarios de EMI podría favorecer la aparición de resistencias y limitar su disponibilidad como fármacos de tratamiento.

Resumen de la evidencia

1-	No se observan diferencias entre la efectividad de ceftriaxona y la de rifampicina para prevenir la aparición de casos secundarios de EMI en contactos estrechos (ver glosario) de casos de la enfermedad ¹⁰⁰ .
1-	La administración de ceftriaxona como profilaxis de la EMI incrementa el riesgo de colonización nasofaríngea de novo, respecto a rifampicina, en un 4% a los 6 días y un 1,5% a los 14 días. Estas diferencias son estadísticamente no significativas ¹⁰⁰ .

Recomendaciones

✓	Se recomienda quimioprofilaxis postexposición con rifampicina como primera elección. Se recomienda la administración de ceftriaxona como alternativa en las siguientes circunstancias: – Cuando la rifampicina esté contraindicada (ver ficha técnica: http://www.aemps.gob.es/). – Si existe consumo de alcohol y en situaciones de desnutrición, cuando se considere que el riesgo excede el beneficio potencial para el sujeto. – En contactos <18 años, cuando sea necesario realizar una nueva intervención en el contexto de un brote y la profilaxis anterior se hubiera realizado con rifampicina. – Ante la sospecha de posible incumplimiento de la quimioprofilaxis por vía oral. Y la administración de ciprofloxacino como alternativa a rifampicina en las siguientes circunstancias: – En contactos >18 años, cuando sea necesario realizar una nueva intervención en el contexto de un brote y la profilaxis anterior se hubiera realizado con rifampicina.
---	--

10.3. Vacunación meningocócica en pacientes con EMI

Pregunta para responder:

- La vacunación meningocócica a los casos de EMI, ¿reduce el riesgo de una segunda EMI cuando se compara con pacientes que han sido diagnosticados y tratados por EMI y a los que no se ha vacunado?

La gravedad de la EMI en términos de morbilidad y mortalidad exige a los profesionales de la salud extremar las medidas de prevención. En la actualidad se dispone de una vacuna conjugada monovalente de eficacia y seguridad probadas frente a *N. meningitidis* serogrupo C (MenC), su inclusión en el calendario sistemático de vacunación fue aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en diciembre del año 2000. Consideramos importante conocer si está indicada su administración a los pacientes que han padecido una EMI, con el propósito de prevenir recidivas.

No se han encontrado estudios sobre la efectividad de la vacuna MenC en la prevención de recidivas de la EMI. La GPC del SIGN basa su recomendación en la opinión de expertos de otra GPC²⁵ que aconseja ofertar la vacuna frente a meningococo serogrupo C antes del alta hospitalaria a todos los pacientes que han padecido EMI⁶.

GPC
Opinión de
expertos
4

A pesar de la ausencia de estudios que demuestren que vacunar con MenC protege frente a una recidiva de la enfermedad, el GEG ha tenido en cuenta, al formular la recomendación, la gravedad inherente a la EMI, y la posibilidad de que la intervención pueda ser efectiva. Haber padecido EMI por serogrupo C no es una contraindicación para la inmunización con MenC. La respuesta inmune frente a la infección natural puede ser inferior a la inducida por la vacuna conjugada, especialmente en niños pequeños.

Resumen de la evidencia

- | | |
|---|--|
| 4 | Expertos aconsejan ofrecer la vacuna MenC antes del alta hospitalaria ⁶ . |
|---|--|

Recomendaciones

- | | |
|---|---|
| D | <p>Se recomienda ofrecer la vacuna MenC antes del alta hospitalaria tras una EMI a los siguientes grupos:</p> <ul style="list-style-type: none">– A los pacientes con EMI por serogrupo C confirmada que previamente hayan sido inmunizados con MenC.– A todos los pacientes no inmunizados previamente con MenC, con independencia del serogrupo causante del episodio. |
|---|---|

10.4. Otras medidas de control de la infección

Pregunta para responder:

- En pacientes con sospecha de EMI, medidas como el aislamiento en habitación individual, uso de equipo de protección individual (guantes limpios no estériles, bata limpia no estéril, impermeable, mascarilla y protección ocular o protector facial) y quimioprofilaxis (rifampicina), ¿son eficaces en la atención hospitalaria para la reducción del riesgo de infección secundaria asociada a cuidados de salud por parte del personal clínico (excluido personal laboratorio), familiares o personas que conviven con el caso índice?

No se han identificado estudios que comparasen la incidencia de casos secundarios de EMI entre el personal sanitario expuesto y sin protección efectiva (de barrera o quimioprofilaxis) y entre el personal sanitario expuesto pero equipado con las medidas de protección adecuadas. La GPC del SIGN basa su recomendación en la opinión de expertos recogida en otras dos GPC, una de ellas sobre prevención de la transmisión de infecciones en el entorno hospitalario y la otra específica de EMI.

GPC
Opinión de
expertos
4

N. meningitidis es indetectable en nasofaringe a las 24 horas de iniciarse el tratamiento intravenoso con ceftriaxona⁶. Mientras exista riesgo de transmisión, los pacientes deberían ser instalados solos en una habitación, implementando las medidas de protección frente a microorganismos que se transmiten a través de gotas de gran tamaño ($> 5 \mu\text{m}$ diámetro). Entre el personal sanitario, procedimientos como la manipulación del tubo endotraqueal, intubación, respiración boca a boca o examen de orofaringe suponen riesgo de contacto con secreciones respiratorias. Aquellos que realicen dichas maniobras deberían utilizar el equipo de protección adecuado (mascarilla, gafas protectoras, visera y guantes)⁶.

Las precauciones específicas para prevenir la transmisión de agentes infecciosos por gotas ($> 5 \mu\text{m}$ diámetro) se describen en la tabla 10.

Tabla 10. Precauciones para prevenir la transmisión por gotas de la EMI¹⁰⁵

- Los pacientes deben ser instalados en habitaciones individuales.
- Deben hacer uso de mascarillas desechables las personas que tengan un contacto cercano con el paciente (menos de un metro).
- No está indicado el uso de guantes ni de batas desechables.
- Cuando el paciente es trasladado fuera de su habitación debe usar mascarilla.

Resumen de la evidencia

4	Los pacientes con EMI dejan de ser infecciosos a las 24 horas de iniciarse el tratamiento intravenoso con ceftriaxona. Mientras exista riesgo de transmisión a través de gotitas respiratorias, el paciente debe ser instalado solo en una habitación y deben adoptarse las medidas de protección apropiadas. Asimismo, el personal sanitario debe utilizar el equipo de protección adecuado durante los procedimientos que suponen un riesgo de contacto con secreciones respiratorias ⁶ .
---	--

Recomendaciones

D	Los pacientes en edad pediátrica con sospecha de EMI deberían ser ingresados inicialmente en habitación individual.
D	Cuando ingresa en el hospital un caso con sospecha de EMI deben adoptarse precauciones de transmisión por gotas, que pueden interrumpirse tras 24 horas de tratamiento efectivo del caso.
D	El personal sanitario con alto riesgo de exposición a las secreciones respiratorias debe usar un equipo de protección personal adecuado.

11. Seguimiento después de la EMI

11.1. Secuelas asociadas a la EMI y apoyo a pacientes, familiares y cuidadores

Preguntas para responder:

- ¿Cuáles son las secuelas asociadas con la EMI y sobre qué aspectos necesitan mayor apoyo e información los pacientes y sus familiares y cuidadores?
- ¿Qué proporción de la población pediátrica con meningitis bacteriana desarrolla morbilidad física y psicológica?
- ¿Qué proporción de la población pediátrica con septicemia meningocócica desarrolla morbilidad física y psicológica?

El espectro de complicaciones a corto y largo plazo tras padecer EMI es muy amplio. No todos los pacientes en edad pediátrica que sufren EMI desarrollan secuelas, y es difícil predecir qué casos, y en qué proporción, tienen mayor riesgo⁶.

11.1.1. Pérdida de la capacidad auditiva

La pérdida de la capacidad auditiva es la complicación asociada a EMI más frecuente, con un rango de incidencia que oscila entre el 1,6% y el 25%^{6,106}. La incidencia en los países en vías de desarrollo (9,4%-25%) es superior a la observada en los países desarrollados (1,9%-4,2%)⁶, y es más frecuente en la meningitis que en la sepsis meningocócica. Un estudio neerlandés realizado con 120 pacientes mayores de 18 años con antecedentes de shock séptico meningocócico (SSM) observó solo 2 (1,6%) casos con pérdida auditiva¹⁰⁶.

Un estudio llevado a cabo en el Reino Unido investigó las secuelas de la enfermedad en una serie de 101 pacientes de 15 a 19 años de edad que padecieron EMI (39,6% meningitis y sepsis; 32,7% meningitis, y 26,7% sepsis) y observó un 12% de casos de pérdida auditiva¹⁰⁷.

Una revisión que incluye estudios realizados en países desarrollados y en vías de desarrollo estimó, a partir de 17 estudios observacionales, un riesgo de pérdida auditiva grave por *N. meningitidis* de 3,8% (IC95%; 1,2% a 7,3%) con una mediana ajustada de 2,1%¹⁰⁸. La pérdida auditiva grave se definió como pérdida neurosensorial bilateral con un umbral superior a 26 dB.

Por último, al revisar las historias clínicas de 541 pacientes con secuelas por EMI, un estudio islandés registró pérdida auditiva en el 2,6% de los casos¹⁰⁹.

11.1.2. Complicaciones ortopédicas

Según la GPC del SIGN, la secuela más frecuente es la lesión de los cartílagos de crecimiento, que puede manifestarse años después del alta por EMI⁶.

Un estudio realizado en los Países Bajos registró 10 (8%) pacientes con amputaciones en una cohorte de 120 pacientes menores de 18 años que sobrevivieron a un shock séptico meningocócico. Cuatro de ellos tuvieron complicaciones a causa del muñón o del sobrecrecimiento óseo. Además, 7 (6%) pacientes presentaron alteraciones del crecimiento, con discrepancias longitudinales de 3 cm a 13 cm, *genu varo* de una extremidad inferior, cojera y dolor en el momento de la consulta de seguimiento, entre 4 y 16 años después del alta de la UCI¹¹⁰.

11.1.3. Complicaciones cutáneas

Según la GPC del SIGN, pueden requerirse injertos de piel o cirugías reconstructivas más complejas⁶.

El estudio de Borg *et al.* registra cicatrices cutáneas en el 18% (18/101) de los casos¹⁰⁷.

Un total de 58/120 (48%) pacientes que sobrevivieron a un shock séptico meningocócico presentaron cicatrices cutáneas por púrpura necrótica, desde apenas visibles a graves. De ellos, 19/58 (33%) precisaron injertos de piel en las semanas siguientes a su ingreso en la UCI y un 5% refirieron molestias en el momento del estudio (entre 4 y 16 años después de la EMI)¹¹⁰.

11.1.4. Complicaciones psicosociales y psiquiátricas

Según un estudio incluido en la GPC del SIGN, los supervivientes de EMI en edad pediátrica y adultos refieren una disminución de su calidad de vida (incremento de la ansiedad, disminución de la energía y de la capacidad de trabajo y reducción de las actividades de ocio). El 15% tenía secuelas físicas confirmadas; un 19% de los que no tenían secuelas físicas referían un impacto adverso en su calidad de vida⁶.

Un estudio realizado en los Países Bajos en 120 supervivientes de shock séptico meningocócico (< 18 años) no identificó asociación alguna entre las secuelas físicas (cicatrices, amputaciones, alteraciones neurológicas) y las psicológicas (alteraciones de la conducta, cociente de inteligencia < 85)¹¹¹.

Borg *et al.* estudiaron 101 parejas de casos de EMI y controles pareados por edad y sexo con edades comprendidas entre los 15 y los 19 años. El seguimiento se realizó entre 18 y 36 meses después de la EMI. Observaron que, al compararlos con los controles, los supervivientes de EMI obtuvieron peores puntuaciones en los cuestionarios en relación a la calidad de vida y la fatiga mental. Los casos de EMI tuvieron más probabilidad de tener síntomas depresivos. A diferencia del estudio anterior, las secuelas físicas se asociaron a un rendimiento inferior en salud mental¹⁰⁷.

Según un estudio incluido en la GPC del SIGN, los supervivientes de EMI puntúan significativamente peor que los controles en los siguientes dominios: integración visomo-

tora (importante para lograr un desarrollo adecuado de la escritura), rendimiento verbal e inteligencia; y más alto en problemas cognitivos (relativos a los procesos mentales de comprensión, juicio, memorización y razonamiento) y en las mediciones del trastorno por déficit de atención e hiperactividad⁶.

Un segundo estudio realizado en los Países Bajos investigó la capacidad cognitiva a largo plazo (entre 4 y 16 años después del evento) de 77 pacientes en edad pediátrica que sobrevivieron a un shock séptico meningocócico, a los que se administró una batería de cuestionarios estandarizados. Los resultados se compararon con datos normativos de la población general. En conjunto, los resultados obtenidos por los supervivientes a un SSM fueron similares a los del grupo poblacional de referencia. Sin embargo, presentaron peor resultado a largo plazo en lo relativo a la capacidad de comprensión verbal, integración visual y motora, función ejecutiva y atención (atención selectiva y concentración). El porcentaje de pacientes con retraso mental o *borderline* fue comparable al de la población general¹¹².

Un tercer estudio realizado en los Países Bajos comparó los problemas emocionales, conductuales y el estrés postraumático a largo plazo (entre 4 y 16 años después del alta de la UCI) de 89 supervivientes de un SSM (6 a 17 años de edad) con datos normativos poblacionales. La evaluación se realizó mediante cuestionarios estandarizados que completaron pacientes, madres, padres y profesores. En conjunto, los resultados obtenidos por los supervivientes de un SSM fueron similares a los del grupo poblacional de referencia. Solo se observó una diferencia significativa: las madres de los pacientes supervivientes refirieron más dolencias somáticas en sus hijos que el grupo de referencia. Los padres y madres de los casos que enfermaron a una edad más temprana refirieron significativamente más problemas emocionales, de conducta y de estrés postraumático, respecto de sus hijos, que los padres y madres de los pacientes más mayores¹¹³.

Un estudio retrospectivo incluido en la GPC del SIGN sobre la frecuencia de trastornos psiquiátricos en pacientes de 4 a 17 años tras una EMI mostró desórdenes psiquiátricos en 23/40 pacientes mayores de 6 años. Los más comunes fueron los trastornos depresivo, negativista y de ansiedad. Trece de 40 pacientes mayores de 6 años y 7 de 26 pacientes menores de 6 años presentaron trastornos psiquiátricos al año de seguimiento. La puntuación de gravedad de la EMI, shock clínico al ingreso y la presencia de problemas emocionales y de conducta anterior a la EMI fueron predictores independientes de desórdenes psiquiátricos al año de seguimiento⁶.

La rama prospectiva de un estudio realizado en Islandia que evaluó la frecuencia del trastorno depresivo y de estrés postraumático a los 16,6 años de la EMI no encontró diferencias respecto a la población general¹⁰⁹.

Un estudio prospectivo realizado en el Reino Unido comparó el estatus psicológico de pacientes en edad pediátrica con EMI (3 a 16 años) en el momento del ingreso (estatus premórbido, según los autores), a los 3 meses y a los 12 meses del alta. Un total de 56 familias de las 118 elegibles completaron el estudio; se obtuvo información parcial de 22 familias. El aumento significativo de síntomas emocionales y de trastornos de conducta observado a los 3 meses se redujo a los 12 meses. A los 12 meses, 5 (11%) de 43 pacientes estaban en riesgo de trastorno de estrés postraumático (12% a los 3 meses). Los 4 casos con secuelas físicas graves no puntuaron significativamente más en el cuestionario que el resto de la muestra¹¹⁴.

11.1.5. Complicaciones neurológicas

Uno de los estudios de Buysse *et al.* realizado con 120 supervivientes de un shock séptico meningocócico observó, en el 33% de los casos, al menos una de las siguientes secuelas neurológicas: dolor de cabeza crónico (n = 34), pérdida de la sensibilidad en un brazo, paresia en un brazo, parestesia en un pie y/o mano, y temblor en ambas manos¹⁰⁶.

La revisión sistemática identificada para esta pregunta encontró un riesgo de presentar convulsiones (5 estudios) del 0,9% (IC95%; 0,1% a 2,0%) con una mediana ajustada de 0,5%¹⁰⁸.

11.1.6. Otras complicaciones

Según la GPC del SIGN, los pacientes que precisaron diálisis renal tienen más probabilidad de desarrollar daño renal permanente⁶. En la serie de pacientes que sufrieron un SSM, 1 caso de los 4 que precisaron terapia renal sustitutiva en la UCI presentó insuficiencia renal crónica años después del alta¹⁰⁶. Según el estudio de Gottfredson *et al.*, la insuficiencia renal aguda es la segunda complicación más frecuente (2,8%, 15/541) después de la artritis (5,7%, 31/541) y antes de la pérdida auditiva. Otras complicaciones a largo plazo fueron las siguientes: epilepsia (0,6%, 3 pacientes), migraña (3), pericarditis (3), insuficiencia adrenal (1), psoriasis (1), estrabismo (1), púrpura de Schönlein-Henoch (1), déficit de coordinación (1), artritis reumatoide (1) y lupus eritematoso sistémico (1 paciente con déficit de complemento)¹⁰⁹.

11.1.7. Necesidades de apoyo e información

No se han identificado estudios que evalúen las necesidades de información y de apoyo que precisan específicamente aquellos pacientes que logran sobrevivir a una EMI pero sufren alguna secuela.

Un estudio cualitativo investigó, a través de entrevistas en grupo y semiestructuradas, las inquietudes de los padres cuando sus hijos pequeños (< 5 años) enferman de forma aguda. Los padres (n = 95) se preocuparon por síntomas como fiebre, tos, la posibilidad de meningitis y por la falta de reconocimiento de un problema serio. Los temores más profundos de que sus hijos pudieran morir o sufrir minusvalías graves cristalizaron en la forma de meningitis. Según los autores del estudio, estos resultados deben interpretarse a la luz de recientes campañas de sensibilización que pudieron haber intensificado la presión que experimentan los padres con mensajes como “*conocer los síntomas de la meningitis podría significar la diferencia entre la vida y la muerte*”. Los padres asumían inmediatamente la necesidad de permanecer vigilantes ante la aparición de cualquier erupción, a pesar de que las erupciones autolimitadas son frecuentes en la infancia. Los autores consideran necesario informar incluyendo fotografías que muestren cómo distinguir el exantema que aparece en la EMI¹¹⁵.

Un estudio cualitativo investigó las necesidades de los padres durante la hospitalización del paciente en edad pediátrica con daño cerebral adquirido (28 pacientes, 7 con meningitis). El estudio se realizó aproximadamente 2 años después del alta hospitalaria, mediante entrevistas semiestructuradas a 27 madres y 7 padres que describieron sus experien-

cias durante la hospitalización de su hijo o hija y las necesidades que advirtieron. Se identificaron tres cuestiones principales¹¹⁶:

- Servicios dirigidos a la recuperación del paciente, que incluyan un diagnóstico rápido y preciso para iniciar el tratamiento lo antes posible, un espacio físico adecuado y la necesidad de un enfoque multidisciplinar (Unidad de Rehabilitación Multidisciplinar).
- Servicios de apoyo a los padres, que les permitan afrontar la enfermedad del hijo o hija. Alentarles a que participen en su cuidado mientras permanece hospitalizado. Enseñarles a realizar los tratamientos especializados que serán necesarios, para reducir el estrés en el momento del alta médica. Ofrecer asesoramiento psicológico. En la fase crítica de la enfermedad proporcionarles información sobre el diagnóstico, el plan de tratamiento, el pronóstico, la razón y el resultado de las pruebas diagnósticas y una explicación sobre el equipo de monitorización utilizado. Durante las fases subaguda y de rehabilitación, se requiere información sobre medicación, tratamiento, pruebas, cambios de comportamiento previsibles, e indicaciones sobre el curso probable de su recuperación.
- Servicios dirigidos a mantener la estabilidad de la unidad familiar.

La Fundación Irene Megías desarrolló en 2007 la investigación sociológica de ámbito nacional *Conciencia, conocimientos y actitudes respecto a la meningitis en España*. El 60% de los encuestados en el curso de esta investigación manifestó mucho o bastante interés en recibir información. Según el estudio, a la hora de llevar a cabo una campaña informativa, se han de tener en cuenta los siguientes objetivos:

- Consolidar la confianza de la ciudadanía en la calidad y preparación del sistema español de salud, y en su capacidad para prevenir, controlar y atender los casos de meningitis.
- Tranquilizar respecto a que la meningitis está bastante controlada y su incidencia se ha reducido significativamente, gracias a los sistemas de vigilancia y las campañas de vacunación.
- Dar a conocer la existencia de vacunas y las medidas de prevención que se aplican actualmente.
- Informar sobre cuáles son los síntomas típicos de la meningitis y de la sepsis.
- Reforzar la conciencia de que cuando aparezcan esos síntomas es necesario acudir, lo más rápidamente posible, a un servicio de urgencias.

La Fundación Irene Megías dispone de un registro sobre las demandas de información más frecuentes y aquellas áreas sobre las que se solicita mayor apoyo, información disponible en la URL <<http://www.contralameningitis.org/>>

Las solicitudes de información más frecuentes se detallan a continuación¹¹⁷:

- Tiempos sobre la profilaxis.
- Proceso habitual de contagio de la enfermedad.

- Razones por las que no se ha detectado la enfermedad en la primera consulta médica.
- Razones por las que se ha contraído la enfermedad estando el paciente al día en su calendario vacunal.
- Conocimiento general de la enfermedad y de sus síntomas característicos, para poderlos reconocer a tiempo.
- Posibilidad de que otro miembro de la familia también pueda padecer meningitis.
- Calendarios vacunales en las comunidades autónomas, más cuando una familia se traslada a otra comunidad.
- Ayudas económicas públicas para los supervivientes con secuelas.

Las áreas con mayor solicitud de apoyo son las siguientes:

- Segunda opinión médica, sobre casos todavía hospitalizados.
- Apoyo económico a supervivientes con secuelas graves.
- Apoyo psicológico, tanto desde la Fundación como externo.

Un estudio realizado en el Reino Unido por la Universidad de Bristol y la *Meningitis Research Foundation* sobre 18 padres con hijos que han sobrevivido a la EMI entre enero de 2000 y mayo de 2010 concluye que hay tres áreas importantes para los padres: el acceso a la atención sanitaria, la comunicación, y la relevancia y adecuación de los cuidados posteriores¹¹⁸.

A la hora de realizar las recomendaciones, el GEG ha tenido en consideración que los estudios identificados para dar respuesta al tipo de preguntas planteadas en este apartado se asocian invariablemente a un nivel de evidencia bajo. No se han encontrado estudios sobre la proporción de la población pediátrica que desarrolla morbilidades en función del cuadro clínico dominante, sepsis o meningitis. El único dato al respecto procede de la serie neerlandesa de 120 pacientes supervivientes a un SSM, el subgrupo más grave dentro de la sepsis meningocócica. El estudio detectó que un 61% de los casos presentaron al menos una secuela grave¹¹¹.

La población en edad pediátrica que tuvo EMI con shock tiene mayor probabilidad de desarrollar problemas ortopédicos o de piel. A su vez, aquellos que tuvieron meningitis tienen un riesgo mayor de pérdida de audición y otros problemas neurológicos, y de desarrollar trastornos de la conducta⁵. Esta información debería suministrarse a los padres o cuidadores en el momento del alta.

El GEG es de la opinión de que un sistema sanitario de calidad tiene que disponer de los recursos para identificar las posibles secuelas y ofrecer las medidas de tratamiento y las ayudas necesarias para dar soporte al paciente y su entorno.

Recomendacionesd

√	El paciente que ha padecido EMI debe abandonar el hospital con un plan de atención individualizado.
√	El plan de atención individualizado para los pacientes que han padecido EMI describirá el seguimiento a realizar, de tal manera que permita la identificación de complicaciones inmediatas y aquellas que puedan aparecer a largo plazo. Asimismo, el plan de atención individualizado incluirá una relación extensa de los profesionales, centros, asociaciones, fundaciones e instituciones que pueden ayudar al afectado y sus familiares a gestionar su nueva vida, sin olvidar incluir aquellas instituciones públicas o privadas que puedan prestar ayuda económica.
√	El paciente que ha padecido EMI y sus familiares deben ser informados de las siguientes secuelas potenciales a largo plazo: – Pérdida de audición – Secuelas ortopédicas (daño en huesos o articulaciones) – Lesiones en la piel (cicatrices por necrosis) – Problemas psicosociales – Alteraciones neurológicas y de desarrollo – Fallo renal Asimismo, deben ser informados de las características de la enfermedad, sus tasas de prevalencia, letalidad, morbilidad, sus vías habituales de contagio, etc., a fin de tratar de minimizar el sentimiento de culpa que suele aparecer en todos los implicados cercanos a cada caso. El plan de atención individualizado deberá incluir la entrega a la familia de una copia impresa gratuita de esta Guía de Práctica Clínica en su versión destinada a pacientes, familiares y cuidadores.
√	Se deben realizar pruebas auditivas y neurológicas a todo paciente que ha padecido EMI, con el fin de instaurar lo antes posible un tratamiento en caso de ser necesario.
D	Antes del alta hospitalaria se debe ofrecer a los familiares la posibilidad de adquirir habilidades para implicarse en los cuidados básicos del paciente en edad pediátrica.
D	En situaciones de lejanía al centro asistencial se puede ofrecer la posibilidad de adquirir habilidades relacionadas con atención en cuidados especializados.
D	La oferta de apoyo psicológico permitirá a la familia decidir y mitigar la intensidad del estrés postraumático en caso de que aparezca.
√	Se debe ofrecer a los profesionales sanitarios medios que les permitan adquirir habilidades de comunicación efectivas.

11.2. Impacto en familiares y cuidadores

Pregunta para responder:

- Las familias y cuidadores de aquellos que han padecido EMI, ¿experimentan problemas psicosociales? Y, si es así, ¿las intervenciones psicosociales y la oferta de información mejoran su calidad de vida?

La presentación clínica de la EMI es a menudo dramática y la muerte puede producirse en cuestión de horas. Los familiares o cuidadores de los pacientes que viven esta experiencia se ven sometidos a un enorme estrés, generado por el temor de que el paciente muera y por la ansiedad por su estado físico y mental si sobrevive a la enfermedad. Las intervenciones invasivas a las que se ven sometidos los casos más graves pueden causar un profundo shock en los padres, que, además, ven transformado el aspecto de sus hijos de forma drástica. Por todo ello, la EMI representa una carga psicológica enorme no solo para los pacientes, sino también para sus familiares y cuidadores.

La evidencia científica recogida en la GPC del SIGN, procedente de 5 estudios observacionales, muestra que el ingreso en una UCI por EMI puede ocasionar trastorno por estrés postraumático a los pacientes y sus cuidadores. Esto se relaciona con la duración de la estancia en la UCI pediátrica. Las madres tienen mayor riesgo de desarrollar trastorno de estrés postraumático que los padres ⁶ .	GPC Estudios observacionales 2+
--	---------------------------------------

Un total de 3 estudios observacionales realizados en los Países Bajos investigaron las consecuencias psicosociales de la enfermedad en los padres y madres de una cohorte de pacientes (<18 años) que sobrevivieron a un shock séptico meningocócico. Los resultados se describen a continuación:	Estudios de cohortes 2+
---	----------------------------

- A corto plazo (hasta 2 años, estudio prospectivo), el 17% (8/47) de las madres tenían ansiedad o depresión que requirieron ayuda profesional. Esto se relacionó con la edad del paciente en el momento del ingreso en UCI. Las madres que precisaron ayuda profesional tenían hijos significativamente más jóvenes que las que no precisaron ayuda ($p = 0,04$). La gravedad de la enfermedad del hijo o hija no tuvo un impacto negativo significativo en la calidad de vida relacionada con la salud de las madres. Los padres suponen solo el 4% de la muestra estudiada¹¹⁹.

- A largo plazo (4 a 16 años, estudio retrospectivo), los padres (n = 77) y madres (n = 87) de los pacientes que sobrevivieron a un SSM (n = 88) mostraron recuperación. Informaron de niveles similares de síntomas psiquiátricos (test GHQ) y estrategias de afrontamiento parecidas (test UCL), cuando se comparan con datos normativos poblacionales. En una minoría se observan todavía trastornos psicosociales como consecuencia de las secuelas que sufren sus hijos¹²⁰.

Estudios de
cohortes
2+

GHQ: *General Health Questionnaire*. Evalúa el estado psicológico. Contiene 28 ítems en cuatro dominios (síntomas somáticos, ansiedad e insomnio, disfunción social y depresión grave). Puntuaciones ≥ 5 significan riesgo de trastorno psiquiátrico.

UCL: *Utrecht Coping List*. Evalúa las estrategias de afrontamiento. Contiene 7 dominios, (solución activa de los problemas, patrones de reacción pasiva, búsqueda de apoyo social, etc.).

- A largo plazo (4 a 16 años, estudio retrospectivo), el episodio en el paciente pediátrico no tiene un impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud de los padres y madres (n = 134), que obtuvieron puntuaciones significativamente mejores en 8 de los 10 dominios del test 36-SF. La comparación se realizó con una muestra aleatoria representativa de la población neerlandesa¹²¹.

36-SF: *36-item Short-Form*: evalúa la calidad de vida relacionada con la salud en adultos. Puntuaciones más bajas indican peor calidad de vida relacionada con la salud¹²².

Un estudio prospectivo realizado en el Reino Unido compara el estatus psicológico de padres y madres de pacientes en edad pediátrica con EMI en el momento del ingreso (estatus premórbido, según los autores), a los 3 meses y a los 12 meses del alta. El incremento en los síntomas psicológicos observado en los padres y las madres a los 3 meses del alta del hijo o hija desciende de forma significativa a los 12 meses (tests GHQ e *Impact Event Scale*). A pesar de ello, a los 12 meses, el 23% (12/51) de las madres y el 11% de los padres (4/35) se encontraban en alto riesgo de síndrome de estrés postraumático¹¹⁴. El estudio presenta un riesgo de sesgo elevado debido a que se analizan solo los datos de las familias que respondieron a todos los cuestionarios: el 47% de las elegibles.

Serie de
casos
3

No se han encontrado estudios que investiguen si las intervenciones psicosociales y el suministro de información mejoran la calidad de vida de las familias y cuidadores de aquellos que han padecido EMI.

Resumen de la evidencia

2+	El ingreso en la UCI por EMI puede ocasionar en los pacientes y sus cuidadores trastorno por estrés postraumático, que se relaciona con la duración de la estancia en la UCI pediátrica. Las madres de los pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar trastorno de estrés postraumático que los padres ⁶ .
2+	A corto plazo, hasta 2 años después, el 17% de las madres de los pacientes que sobrevivieron a un SSM tenían ansiedad o depresión que requirieron ayuda profesional. Esto se relaciona con la edad del paciente en el momento del ingreso en la UCI ¹¹⁹ . A largo plazo, de 4 a 16 años después, presentan niveles similares de síntomas psiquiátricos que la población general. Una minoría muestra todavía trastornos psicosociales como consecuencia de las secuelas que sufren sus hijos ¹²⁰ .
2+	El episodio de SSM en el paciente pediátrico no tiene un impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud de padres y madres ni a corto ¹¹⁹ ni a largo plazo ¹²¹ .
3	El incremento en los síntomas psicológicos observado en padres y madres a los 3 meses del alta del hijo o hija tras una EMI desciende de forma significativa a los 12 meses. A pesar de ello, el 23% de las madres y el 11% de los padres se encuentran en alto riesgo de síndrome de estrés postraumático ¹¹⁴ .

Recomendaciones

C	Los profesionales sanitarios implicados en el seguimiento de los pacientes en edad pediátrica con EMI deben ser conscientes de la posibilidad de trastorno por estrés postraumático con ansiedad o depresión en los pacientes, sus familias y cuidadores.
B	Se recomienda que un psicólogo o psicoterapeuta realice un seguimiento a corto plazo (hasta 2 años) de los pacientes con EMI y de sus padres en las semanas siguientes al alta de la UCI pediátrica, o en su caso al fallecimiento del paciente, con el fin de reducir el alcance de las consecuencias psicológicas de la enfermedad.

12. Campañas de sensibilización e información sobre la EMI

Pregunta para responder:

- Los programas educativos dirigidos a profesionales sanitarios y población general, ¿mejoran la rapidez de reconocimiento, diagnóstico y tratamiento de la EMI?, ¿aumentan la supervivencia o disminuyen la gravedad de la enfermedad y sus complicaciones?, ¿influyen sobre la admisión en la UCI, la duración de la estancia hospitalaria, los costes del ingreso, la duración de la baja escolar, etc.?

Los programas educativos dirigidos a mejorar el conocimiento sobre los signos y síntomas clínicos de alerta de la EMI tienen como objetivo reducir el tiempo que transcurre entre el inicio de la enfermedad y la instauración del tratamiento adecuado. El propósito de la pregunta es conocer qué impacto tienen en el pronóstico de la EMI.

La GPC del SIGN no encuentra evidencia científica que responda a la pregunta y propone una recomendación de investigación futura.

Un estudio realizado en Lille, Francia, investiga la capacidad de los padres para reconocer una erupción hemorrágica en un paciente pediátrico febril, así como la trascendencia de la misma. Se entrevistó a 123 padres que acudieron con sus hijos e hijas menores de 5 años al servicio de urgencias de un hospital terciario por lesiones leves. Ninguno mencionó la erupción hemorrágica cuando se les preguntó (pregunta abierta) por el signo más preocupante en el niño o niña con fiebre. Al ser interrogados directamente por la misma, el 22% la consideró muy alarmante, el 63% moderadamente alarmante, y el 15% poco o nada alarmante. En cuanto a su gravedad, la clasificaron en tercer lugar, después de la fiebre persistente tras la administración de antipiréticos y el dolor de cuello. El 96% de los padres desnuda a sus hijos para ayudar a reducir la fiebre, pero ninguno lo hace de manera específica para identificar una erupción cutánea. Al clasificar fotografías de erupciones cutáneas en orden decreciente de gravedad, solamente el 4% de los padres optó por la erupción inicial hemorrágica correctamente en la segunda posición, detrás de la erupción equimótica extensa. Finalmente, solo el 7% (IC95% 3% a 12%) de los padres fue capaz de identificar un exantema petequial y conocía la prueba del vaso¹²³ (ver glosario).

Serie de
casos
3

En octubre de 2007 la Fundación Irene Megías contra la meningitis presentó los resultados del estudio sociológico *Conciencia, conocimientos y actitudes respecto a la meningitis en España*¹¹⁷. La metodología utilizada incluye grupos focales, entrevistas semiestructuradas y entrevistas en profundidad. En la fase cuantitativa del estudio se entrevistó por teléfono y online a una muestra de 1.537 personas, representativa de la población española. A continuación se presentan los resultados sobre el lugar que ocupa la meningitis en la conciencia de la población:

Estudio
cualitativo
Q

- Es la enfermedad más recordada espontáneamente, cuando el encuestado piensa en enfermedades muy graves de la infancia.
- Ocupa el quinto lugar entre todas las enfermedades de la infancia que son recordadas espontáneamente.
- Ocupa el sexto lugar cuando los encuestados piensan espontáneamente en enfermedades contagiosas de la infancia.

Respecto al conocimiento que la población tiene de la meningitis, la mayoría no conoce los siguientes aspectos:

- Cuáles son los síntomas característicos (solo el 8% conoce que se pueden presentar manchas en la piel).
- Qué grupos de edad presentan mayor riesgo.
- Cuáles son las consecuencias esperables.
- Cómo reaccionar ante un posible caso de meningitis.
- La gran eficacia de nuestro sistema sanitario.

No se han identificado estudios que evalúen la efectividad de los programas educativos y las campañas de información orientadas a reconocer la EMI y poder así instaurar el tratamiento con la mayor premura posible. El GEG ha decidido tener en consideración la evidencia encontrada respecto al profundo desconocimiento entre la población general de los síntomas característicos de la meningitis y, en particular, del exantema hemorrágico como signo de alerta de la EMI. El GEG considera de suma importancia concienciar al SNS sobre el interés sanitario que puede tener el desarrollo de programas que de forma periódica sensibilicen a la población ante esta enfermedad. Contar con una ciudadanía informada y con profesionales que tengan presente la posibilidad de encontrarse ante un caso de EMI podría traducirse en una disminución en el número de casos con evolución complicada o desenlace fatal.

Resumen de la evidencia

3	Existe un desconocimiento generalizado de los padres sobre la erupción hemorrágica y su importancia. Solo el 7% (IC95% 3% a 12%) es capaz de identificar un exantema petequial y conoce la prueba del vaso ¹²³ .
---	---

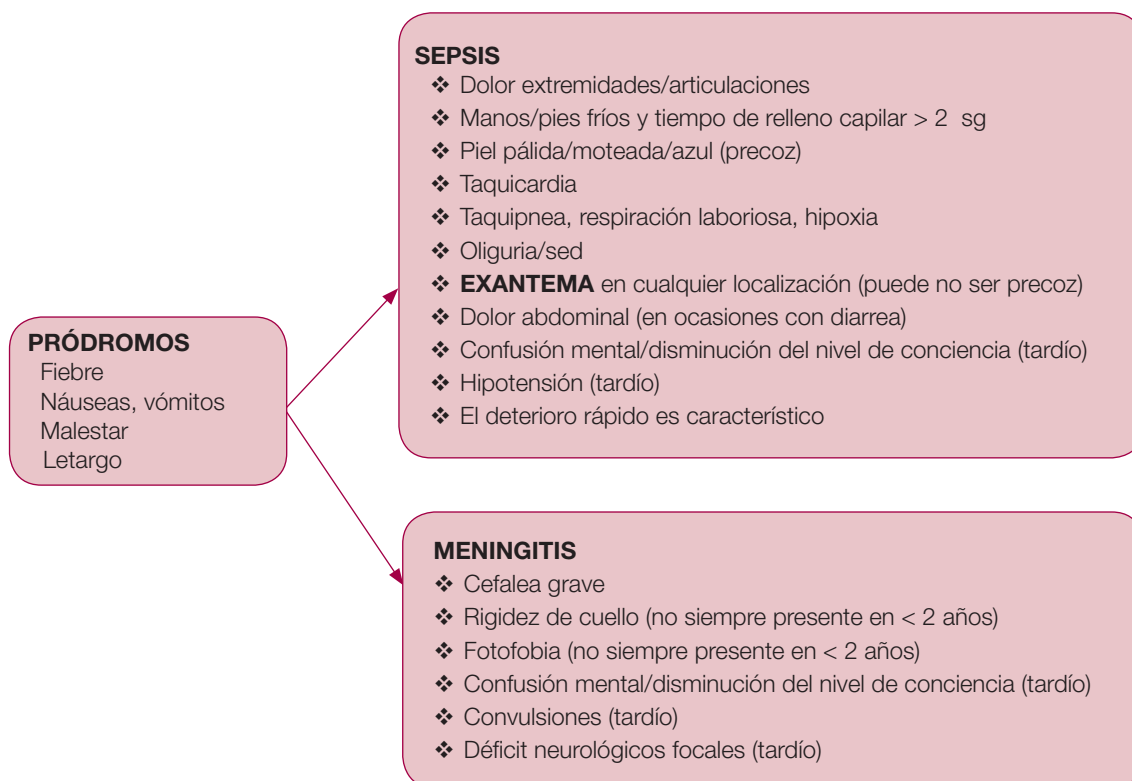
Q	La meningitis ocupa un lugar importante en la conciencia de la población española, pero la mayoría desconoce los síntomas característicos, las posibles secuelas o cómo actuar ante un caso de meningitis ¹¹⁷ .
---	--

Recomendaciones

✓	La ciudadanía y otros colectivos (como farmacéuticos, cuidadores de guarderías, etc.) deben estar informados sobre la EMI con el objetivo de sospechar la enfermedad de forma precoz.
✓	La ciudadanía debería conocer el significado de la aparición de petequias para la detección precoz de la EMI.

13. Estrategias diagnósticas y terapéuticas

Algoritmo 1: Signos y síntomas clínicos de la EMI



El orden de aparición de los síntomas puede variar. Algunos síntomas pueden no estar presentes.

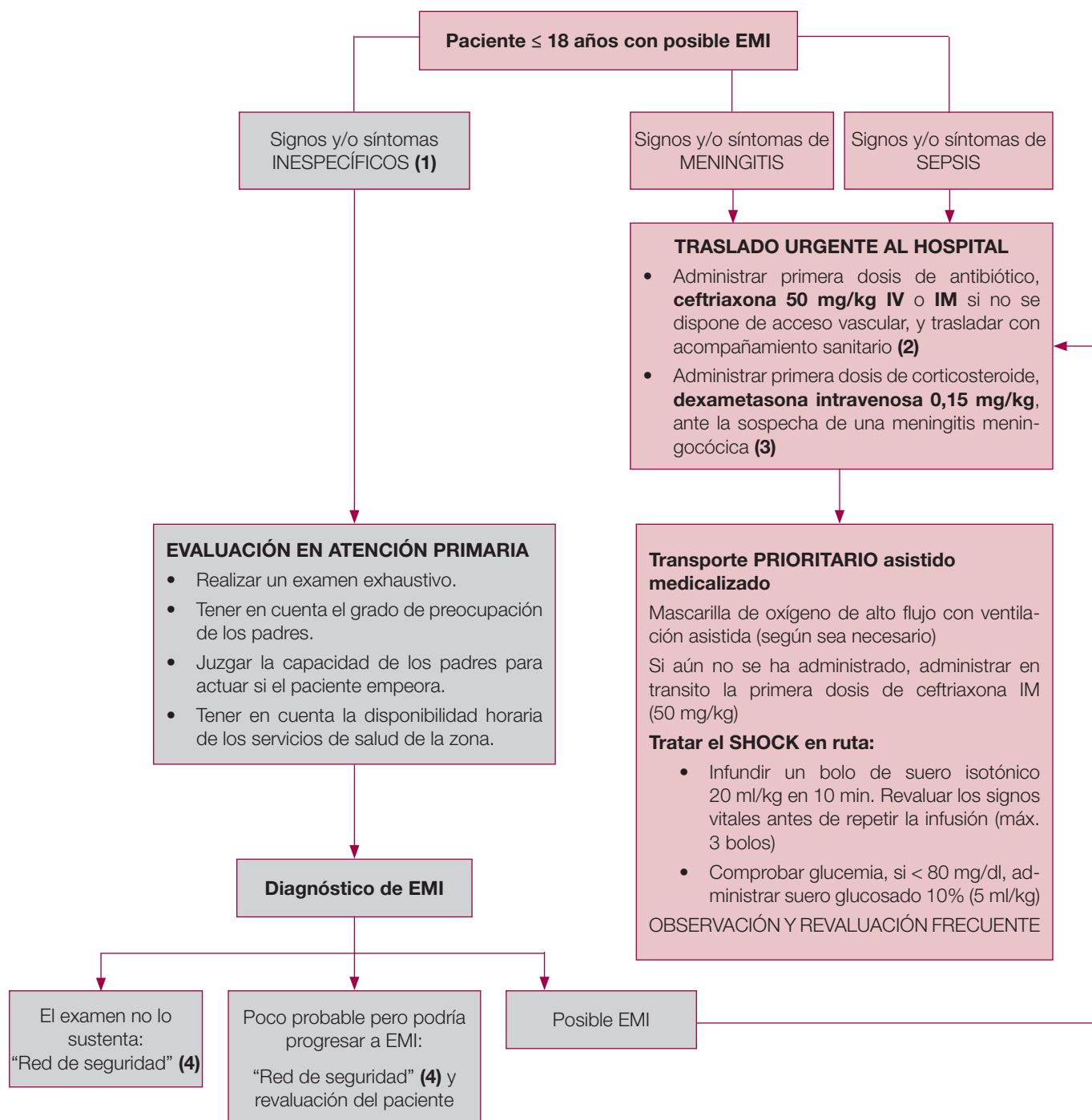
LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS < 2 AÑOS PUEDEN MOSTRAR ADEMÁS LOS SIGUIENTES SÍNTOMAS: irritabilidad con llanto agudo o gemido, rechazo del alimento, postura inusual o tono inusual, letargo, abombamiento de la fontanela, cianosis.

EXANTEMA característico de la EMI: Petequias > 2 mm por debajo del territorio de la vena cava superior que no desaparecen por presión.

La presencia de un exantema petequeial generalizado o purpúrico, con relleno capilar > 2 segundos, en un paciente en edad pediátrica con afectación del estado general, debe sugerir EMI y la necesidad de tratamiento urgente.

En una fase inicial previa el exantema puede ser atípico (maculopapuloso) en algunos pacientes.

Algoritmo 2: Manejo prehospitalario de la EMI



Adaptado de SIGN (2008)⁶ y Meningococcal Disease. Meningitis Research Foundation (2009)¹²⁴.

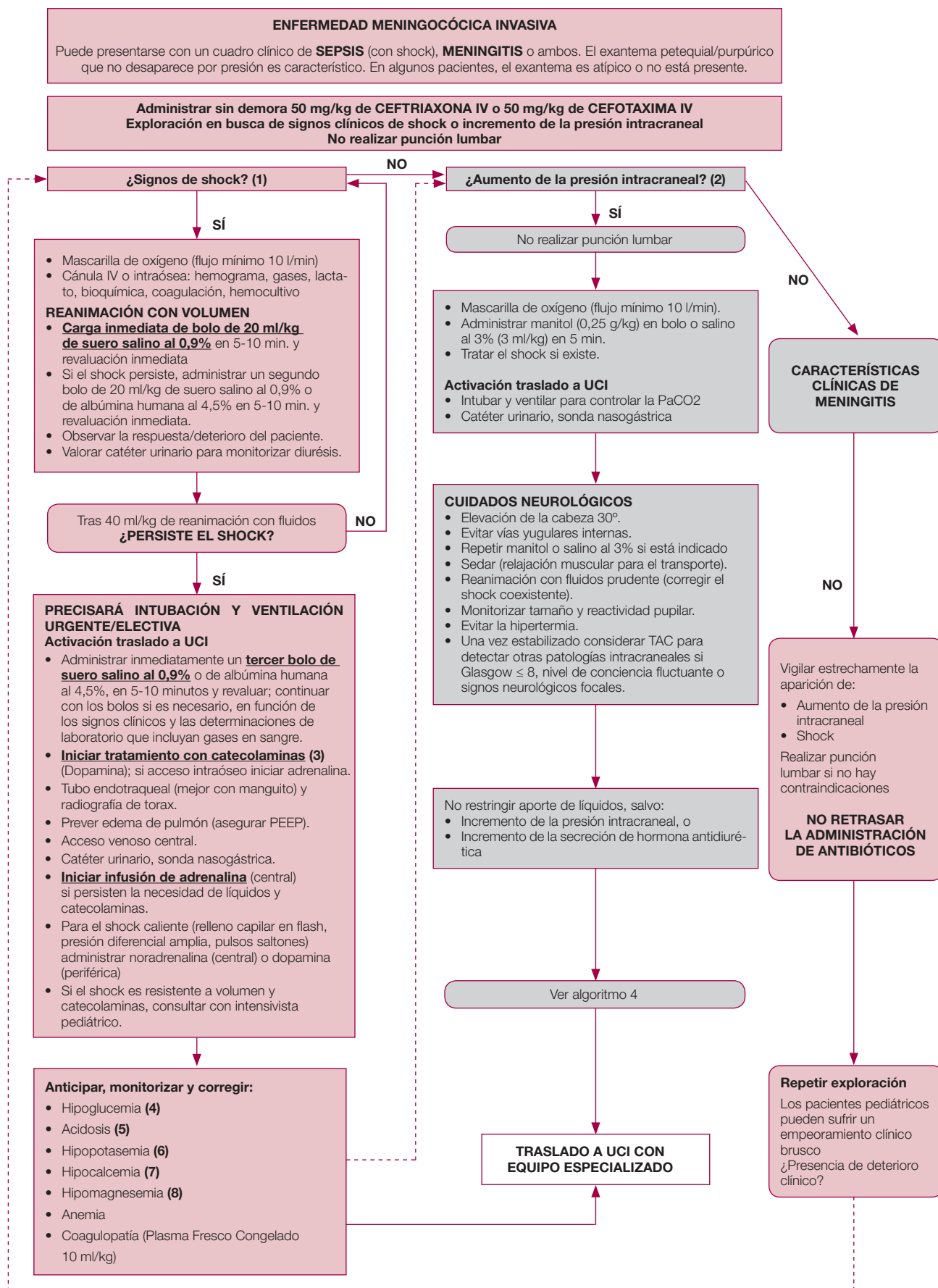
(1) En las primeras 4 a 6 horas de comienzo del cuadro clínico la EMI se puede presentar con síntomas inespecíficos como fiebre, letargo, rechazo del alimento, náuseas, vómitos, irritabilidad, signos y/o síntomas de infección del tracto respiratorio superior (coriza, dolor de garganta, etc.), diarrea, dolor abdominal.

(2) Ante la sospecha de EMI, administrar antibióticos vía parenteral en la primera oportunidad, tanto en atención primaria como en un nivel superior, pero no retrasar el traslado urgente al hospital.

(3) Debe contemplarse la administración adyuvante de un corticosteroide ante la sospecha de una meningitis meningocócica o una vez confirmada, tan pronto como sea posible y siempre que no interfiera con la administración del antibiótico y el traslado a un centro especializado.

(4) El profesional sanitario informará a los cuidadores sobre la necesidad de solicitar asistencia sanitaria si la situación clínica del paciente se deteriora, por ejemplo, si las características del exantema cambian.

Algoritmo 3: Manejo hospitalario de la EMI



(1) Signos de shock:

- Taquicardia y/o hipotensión
- Tiempo de relleno capilar > 2 segundos
- Color inusual de la piel
- Dificultad respiratoria
- Dolor de piernas
- Manos y/o pies fríos
- Confusión mental
- Disminución del nivel de conciencia

(2) Signos de aumento de la presión intracraneal:

- Nivel de conciencia reducido (Glasgow $\leq$ 8) o fluctuante
- Hipertensión arterial y bradicardia relativa
- Signos neurológicos focales
- Posturas anormales
- Convulsiones
- Pupilas asimétricas, dilatadas o con mala respuesta
- Edema de papila
- Maniobra de los “ojos de muñeca” anormal

(3) Dopamina a 10-20 mg/kg/min. Preparar 3 x peso (kg) mg en 50 ml 5% dextrosa y velocidad de infusión a 10 ml/hr = 10 mg /kg/min. (estas diluciones pueden ser utilizadas en vía periférica).

Iniciar adrenalina vía central o intraósea a 0,1 mg/kg/min. Titular hasta lograr el efecto deseado.

Iniciar noradrenalina vía central o intraósea a 0,1 mg /kg/min. en “shock caliente”. Titular hasta lograr el efecto deseado.

Adrenalina y noradrenalina: preparar 300 mg/kg en 50 ml de salino normal a 1 ml/hr = 0,1 mg/kg/min. Aumentar hasta 0,3 mg/kg/min.

(4) Hipoglucemia (glucosa < 3 mmol/l) 5ml/kg 10% Dextrosa bolo IV.

(5) Corrección de la acidosis metabólica pH < 7,2. Inyectar la mitad de la cantidad calculada de NaHCO₃ IV

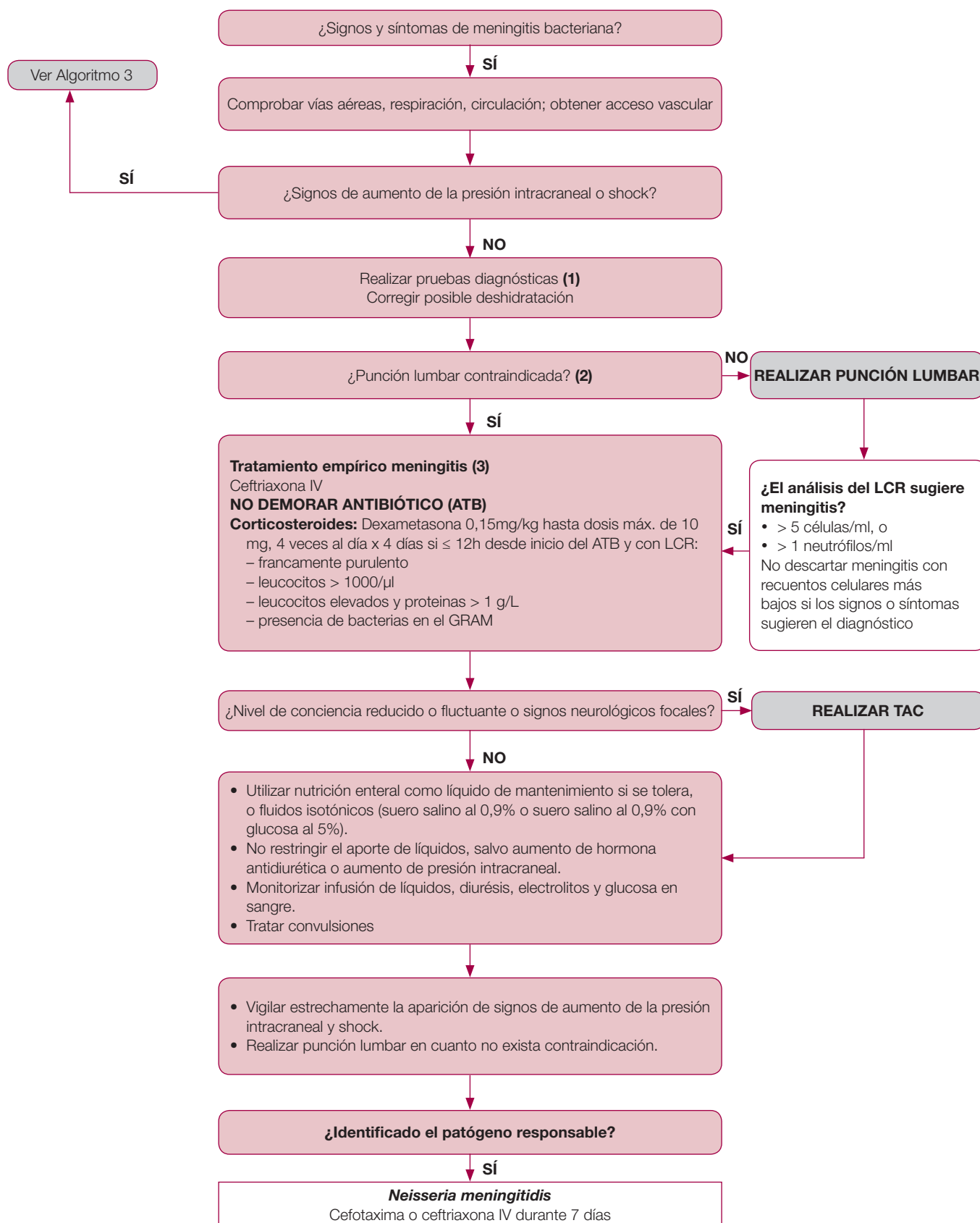
Volumen (ml) a administrar = (0,3 x peso en kg x déficit de bases ÷ 2) de 8,4% NaHCO₃ en 20 min.

(6) Si K⁺ < 3,5 mmol/l. Administrar 0,25 mmol/kg en 30 min. IV con monitorización ECG. Preferible vía central. Precaución en caso de anuria.

(7) Si Calcio total < 2 mmol/l o iónico Ca⁺⁺ < 1,0. Administrar 0,1 ml/kg 10% CaCl₂ (0,7 mmol/ml) en 30 min IV (máx. 10 ml) o 0,3 ml/kg 10% Ca gluconato (0,22 mmol/ml) en 30 min (máx. 20 ml). Preferible vía central.

(8) Si Mg⁺⁺ < 0,75 mmol/l. Administrar 0,2 ml/kg de 50% MgSO₄ en 30 min. IV. (máx 10 ml).

Algoritmo 4: Manejo hospitalario de la meningitis meningocócica



Algoritmo 4, adaptado de Management of bacterial meningitis in children and young people. Meningitis Research Foundation (2009)¹²⁶

(1) Pruebas diagnósticas y otras pruebas de laboratorio:

- recuento de células en sangre
- proteína C reactiva
- panel de coagulación
- hemocultivo
- glucosa en sangre
- gases en sangre
- punción lumbar si no está contraindicada
- sangre completa (con EDTA) para PCR, si la prueba se encuentra disponible en el medio

(2) Contraindicaciones de la punción lumbar:

- signos clínicos o radiológicos de aumento de la presión intracraneal
- shock
- tras convulsiones, hasta estabilización del paciente
- alteraciones de la coagulación:
 - pruebas de coagulación (si se realizaron) fuera del rango normal
 - recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$
 - recibir tratamiento anticoagulante
- infección local en el sitio de la punción
- insuficiencia respiratoria aguda grave

(3) Consultar la GPC del NICE en relación al tratamiento empírico de la meningitis en neonatos y otras situaciones especiales que quedan fuera del alcance y objetivos de esta guía.

14. Difusión e implementación

Las GPC son una herramienta de ayuda para profesionales y usuarios en la toma de decisiones sobre la asistencia sanitaria más apropiada. Por tanto es necesaria la introducción e implementación de las recomendaciones de esta guía en aquellos sectores del entorno sanitario en los que sea pertinente su aplicación. Para ello se recomiendan las siguientes estrategias:

- Presentación de la GPC por parte de las autoridades sanitarias a los medios de comunicación.
- Presentación de la GPC a las distintas asociaciones y sociedades nacionales de pediatría, medicina familiar y comunitaria, medicina de urgencias y emergencias, medicina interna, medicina preventiva, microbiología y cuidados intensivos pediátricos.
- Presentación de la GPC a las asociaciones pertinentes de ámbito regional.
- Distribución de la versión resumida a diversas instituciones y organizaciones del entorno sanitario.
- Colaboración con las sociedades científicas que han participado en la revisión de la GPC, para fomentar la difusión de la misma.
- Envío y distribución de la GPC a diferentes bases de datos recopiladoras de GPC, para su valoración e inclusión en las mismas.
- Acceso libre a las diferentes versiones de la GPC en la web de GuíaSalud, <<http://www.guiasalud.es>>
- Difusión e información sobre la GPC en actividades científicas relacionadas con pediatría, medicina familiar y comunitaria, medicina de urgencias y emergencias, medicina interna, medicina preventiva, microbiología y cuidados intensivos pediátricos.
- Traducción de la versión completa al inglés.

15. Líneas de investigación futura

5.5. Pruebas de confirmación microbiológica

Se recomienda diseñar y optimizar técnicas menos costosas y más sencillas, que permitan generalizar el diagnóstico molecular de la EMI a la mayoría de los laboratorios de microbiología.

6.1. Administración prehospitalaria de antibióticos

Se recomienda la realización de estudios para determinar la efectividad y seguridad de la administración de ceftriaxona intramuscular en situación de mala perfusión tisular.

7.5. Estabilización y transporte a una unidad de cuidados intensivos pediátricos

El estrés físico sobre personas en estado crítico durante el transporte es un hecho que abre puertas a la investigación sobre cómo mejorar el traslado de los pacientes críticos con EMI.

Anexos

Anexo 1. Información para pacientes. Enfermedad Meningocócica Invasiva

Información para pacientes, familiares, cuidadores y otros profesionales

1. Definición de Enfermedad Meningocócica Invasiva

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es una infección grave causada por la bacteria *Neisseria meningitidis* también conocida como meningococo. La EMI puede presentarse de las siguientes formas:

1. *Meningitis meningocócica*: es una infección de las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal. La persona afectada puede mostrar síntomas como fiebre, dolor de cabeza, rigidez de cuello (imposibilidad para doblar completamente el cuello hacia adelante), y sensibilidad de los ojos a la luz (fotofobia). Los niños muy pequeños pueden tener la fontanela abombada por el aumento de la presión dentro del cráneo.
2. *Sepsis meningocócica*: es una enfermedad grave causada por la invasión y proliferación del meningococo dentro del torrente sanguíneo y en diversos órganos. Es una forma de EMI que evoluciona rápidamente, con manchas rojas en la piel, conocidas como petequias, que no desaparecen al comprimirlas con un vaso de cristal. La persona afectada puede presentar escalofríos, fiebre alta, malestar general, respiración acelerada, frecuencia cardíaca rápida, somnolencia exagerada y confusión mental, y puede afectar y alterar varios órganos a la vez. Su pronóstico es peor que el de la meningitis meningocócica.
3. Combinación de ambos, meningitis y sepsis.

En la tabla 11 se presentan otros signos y síntomas de la enfermedad. Habitualmente, una misma persona no presenta todos los signos y síntomas descritos.

La sepsis meningocócica se presenta en aproximadamente el 20% de los casos.

2. Evolución de la EMI

Cuando el meningococo coloniza nuestro cuerpo, lo hace asentándose en la nariz y la faringe. Las personas que desarrollarán la enfermedad serán pocas, solo aquellas en las





que el meningococo consigue superar el sistema inmune de la persona previamente colonizada. El meningococo accede al torrente sanguíneo y, a través de la sangre, alcanza las meninges. En el 50% de estos pacientes se va a desarrollar la enfermedad con afectación del sistema circulatorio (sepsis) y las meninges (meningitis), mientras que en el 20% de los casos, el meningococo desarrolla gran actividad en la sangre y produce una sepsis incluso antes de alcanzar las meninges.

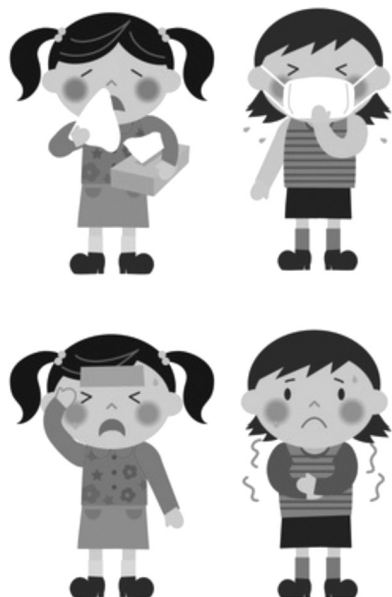
El 10% de las personas que padecen EMI fallecen por la enfermedad.

Este porcentaje asciende al 20% en los casos de sepsis, y alcanza el 50% en aquellas personas que entran en situación de shock antes de recibir tratamiento médico. Por otra parte, de aquellas personas que sobreviven a la enfermedad, entre un 11% y un 19% padecerán algún tipo de secuela, principalmente de tipo neurológico o por complicaciones debidas a la sepsis¹²⁷.



3. Reconocimiento de signos y síntomas precoces

La presentación de la EMI es variada. La enfermedad puede manifestarse de manera fácilmente reconocible (por ejemplo, dolor de cabeza intenso con rigidez de cuello y manchas rojas o petequias en la piel) o en situaciones que permiten una rápida asociación, como tras la exposición reciente a un paciente con EMI. Sin embargo, las manifestaciones de la enfermedad también pueden ser tan inespecíficas, que hacen difícil un diagnóstico precoz. Los síntomas inespecíficos (síntomas muy comunes y que son anteriores a los síntomas característicos de la EMI) pueden aparecer en cualquier orden. Los iniciales son fiebre, vómitos, dolor de cabeza y malestar general, los mismos que se corresponden con muchas enfermedades leves, por tanto, resulta muy difícil, en los primeros momentos, hacer un diagnóstico correcto. Por este motivo, hay que llamar la atención de padres, madres y cuidadores ante situaciones que entrañan un riesgo elevado para



el paciente porque pueden confundirse con afecciones benignas. La tabla 12 muestra la cronología de los síntomas, los característicos de sepsis y de meningitis, y los que indican mayor gravedad¹²⁸. Lo habitual es que además el niño dé la impresión de estar realmente enfermo: no juega, no sonríe, le cuesta hablar, etc. En los bebés las manifestaciones de la enfermedad son menos evidentes y debe sospecharse si hay rechazo de la alimentación con mal aspecto, respiración quejumbrosa y decaimiento o bien irritabilidad exagerada.

Habitualmente, el diagnóstico de la meningitis se realiza mediante una punción lumbar, que permite obtener una muestra del LCR para analizarlo y efectuar un cultivo. En

caso de que el meningococo acceda a la sangre, se podrá identificar a través de un hemocultivo. Generalmente, el laboratorio necesita unas 48 horas para obtener los resultados del cultivo y determinar qué tipo de microorganismo es el causante de la enfermedad¹²⁹.

4. Dimensión de la EMI

N. meningitidis solo infecta al ser humano. La bacteria puede aislarse a partir de muestras tomadas de la nariz y faringe de personas sanas sin síntomas de EMI (portadores). Los portadores suelen serlo durante un periodo de tiempo muy variable, habitualmente varias semanas. El porcentaje de portadores de meningococo en un entorno determinado puede variar entre el 5% y el 25%. Esta variación depende de factores como la edad (más frecuente en niños pequeños), el hacinamiento, el tabaquismo, o de otras situaciones como la existencia de un brote de EMI.

La bacteria se transmite de persona a persona a través de gotas de tamaño grande de las secreciones respiratorias o de la garganta. Los mecanismos por los cuales solo en algunos casos *N. meningitidis* supera las defensas del organismo y causa enfermedad son complejos y no se conocen con precisión. Un factor importante es la presencia de una cápsula que rodea a la bacteria y que se observa en los meningococos aislados de pacientes con EMI. En las personas portadoras de meningococo y sanas, la bacteria aparece sin cápsula.

La EMI es una enfermedad de declaración obligatoria lo que significa que los médicos están obligados a informar de cada caso al organismo de salud pública correspondiente por ser una enfermedad transmisible que representa un riesgo para la población. Los profesionales de salud pública son los encargados de identificar a las personas que han estado en contacto muy cercano con la persona enferma para evitar la aparición de más casos de EMI. A su vez, los profesionales del sistema sanitario buscarán los mejores cuidados para aquellas personas diagnosticadas de EMI y para su pronta recuperación.



La mayoría de los casos de EMI se presentan en la edad pediátrica. Hay diferentes bacterias que producen meningitis. El meningococo es la causa de meningitis bacteriana más común en este grupo de edad y la segunda causa más frecuente en adultos.

La infección suele presentarse más en invierno y primavera y puede ocasionar epidemias locales en internados, residencias universitarias, bases militares y, en general, lugares más o menos cerrados donde conviven personas.

Se han identificado distintos meningococos según las características de la cápsula que rodea al microorganismo; en España los más frecuentes son los conocidos como B y C. Por el momento, sólo hay vacuna eficaz frente al meningococo C. Este hecho ha contribuido a que los casos de EMI por meningococo C hayan descendido y que el B sea el meningococo predominante en nuestro país.

Las personas con mayor riesgo de padecer EMI son aquellas:

- A las que se les ha extirpado el bazo
- Que tienen alteraciones específicas del sistema inmune que favorecen la infección por meningococo
- Personal de laboratorio de microbiología
- Viajeros que visitan regiones donde la enfermedad es muy frecuente, como Oriente Medio (Arabia Saudí) o países del África subsahariana¹²⁷

5. Tratamientos para las personas afectadas y medidas preventivas para los contactos

El tratamiento antibiótico debe iniciarse lo antes posible. La ceftriaxona es uno de los antibióticos comúnmente utilizados para la EMI. La cefotaxima es otro antibiótico de uso frecuente para la EMI. En ocasiones, se pueden administrar corticosteroides, especialmente en la edad pediátrica.

Las personas que están en contacto muy cercano o han estado en contacto muy próximo con una persona que padece meningitis meningocócica son personas que tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Por este motivo es necesario que sean tratadas con antibióticos para prevenir la infección. Estas personas con mayor riesgo pueden ser:

- ✓ Miembros de una misma familia
- ✓ Compañeros de dormitorio
- ✓ Personas en contacto cercano y prolongado (visitar MedlinePlus®)¹³⁰

6. Secuelas

La sepsis (multiplicación del microorganismo en la sangre) por meningococo da lugar a la formación de trombos o coágulos en la sangre que pueden producir una reducción de la circulación sanguínea sobre uno o varios órganos o extremidades (con frecuencia las inferiores), provocando su gangrena. Esto aumenta el riesgo de infecciones y, por tanto, pone en mayor peligro la vida de la persona afectada. Paradójicamente, la sepsis y el incremento de la coagulación en la sangre pueden desembocar en hemorragias de difícil control que empeoran el riesgo en extremidades y órganos vitales.

Uno de cada cuatro pacientes que desarrolla sepsis meningocócica va a requerir la amputación de una extremidad. A su vez, las lesiones en la piel pueden dar lugar a cicatrices que provocan deformidades y que requieren liberación quirúrgica y



aplicación de injertos de piel. Este tipo de lesiones tienen un proceso de curación muy lento y, para poder acomodar las prótesis que deben utilizar, suele ser necesario realizar intervenciones quirúrgicas añadidas. Así, tanto la enfermedad como posteriores necesidades de tratamiento pueden tener consecuencias muy importantes para la apariencia posterior de la persona.

Durante las fases de pubertad y adolescencia, las personas desarrollan y asientan una imagen estable de sí mismos, lo que aumenta su autonomía e independencia respecto de la familia. Se producen cambios donde la apariencia y el atractivo juegan un papel destacado en el desarrollo de la personalidad. La EMI, que pone en grave riesgo la vida de estas personas, puede ser la responsable de una serie de cambios de apariencia no recuperables o de lenta recuperación, en un momento del desarrollo de las personas en el que el mayor referente para una autoestima adecuada es la apariencia. El apoyo familiar y social en esta etapa de la vida es fundamental para que la persona pueda adaptarse de manera satisfactoria a la nueva situación.

A pesar de que la cicatrización rápida de una herida pueda considerarse un éxito del tratamiento desde una perspectiva médica es necesario tener en cuenta que, para la persona afectada, la misma lesión puede tener un simbolismo negativo que afecta tanto a su esfera personal como a la social¹³¹.

La pérdida de audición es la secuela más frecuente de la meningitis, por lo que es importante realizar su diagnóstico lo antes posible. El diagnóstico puede realizarse a través de diversas pruebas adaptadas a la edad del paciente y las características de la pérdida de audición. Establecida la pérdida de audición, y en función del grado de afectación del sistema auditivo, se propondrán distintos dispositivos de ayuda¹³².

7. Hábitos y conductas preventivas

El meningococo coloniza la nasofaringe en humanos y se transmite por contacto directo con las gotas de tamaño grande que se expulsan en las secreciones respiratorias. La colonización por meningococo en humanos puede tener un carácter transitorio, intermitente o de larga duración. Las personas con infecciones del tracto respiratorio superior suelen ver incrementadas las posibilidades de ser colonizadas, al igual que las que viven en condiciones de hacinamiento o las personas fumadoras, activas y pasivas. Hay autores que afirman que incluso el contacto con fumadores puede resultar un factor de riesgo crucial, debido al alto número de portadores y a la tos que caracteriza a los fumadores. Sería de utilidad que los mensajes de las autoridades sanitarias no se ciñeran exclusivamente a la necesidad de limitar los espacios para fumar fuera del hogar, sino que insistieran en la necesidad de abandonar el hábito tabáquico¹³³.



La colonización por meningococo induce una respuesta inmunológica, de tal forma que la mayoría de las personas adultas jóvenes tienen anticuerpos contra el meningococo. Con mayor frecuencia, la EMI ocurre en aquellas personas que no han estado en contacto

previo con el meningococo y que modifican sus condiciones de vida (como comenzar a alojarse en residencias de estudiantes o instituciones militares)¹²⁷.

8. Superar el duelo

La muerte de una persona cercana por EMI es algo traumático, generador de angustia y doloroso. Lo repentino del fallecimiento puede llevar a confusión, sentimiento de aislamiento e incredulidad. Pueden surgir muchas preguntas sobre la muerte, la enfermedad y sobre lo que se puede esperar en las próximas semanas y meses.

Se entiende por **duelo** el rango de emociones, cambios, experiencias y trastornos que tienen lugar tras una muerte.

La **aflicción** representa las reacciones que una persona puede tener cuando se encuentra en situación de duelo.

No hay una forma correcta o incorrecta de sentirse tras la muerte de una persona cercana. Se trata de una experiencia individual. Se puede experimentar aflicción a través de síntomas físicos, como dolor de cabeza, sensación de vacío en el estómago, falta de aire, boca seca y dolor físico. También es natural sentir culpa, enojo, confusión, resentimiento, desesperación, incredulidad, conmoción, tristeza, soledad y aislamiento. Es importante reconocer que estos sentimientos son parte del proceso de duelo.

La aflicción también puede influir de tal manera en el comportamiento que cause trastornos del sueño, llanto, cambios en el apetito y el aislamiento de la sociedad. El llanto es una forma natural y beneficiosa de la liberación de la emoción. Algunas personas se dan cuenta de que modifican las relaciones con otras personas después del duelo.

Es muy importante recordar que, a pesar de lo que otros puedan decir, no hay límite de tiempo establecido para la aflicción. Hay que hacer las cosas cuando la persona esté preparada para hacerlas y se sienta bien.

La aflicción también se presenta en edades tempranas tras la pérdida de un ser querido. Los menores precisan, al igual que los adultos, sinceridad, información y participación. La exclusión en el momento de la muerte puede interpretarse como una forma de protección, pero puede llevar a los niños y niñas a confusión y ansiedad que afecten y alteren su aflicción. Hablarles con palabras que puedan comprender e invitarles a que compartan sus pensamientos y sentimientos es importante. Los menores necesitan sentir que pueden hablar abiertamente acerca de la persona que ha muerto. En ocasiones, pueden necesitar ayuda profesional.

Es importante reconocer que la aflicción es una respuesta natural a la muerte de alguien cercano. No se deben ocultar o negar los sentimientos y emociones, y ser consciente de ello y de la forma de responder, ayuda en el proceso de duelo.



Contar con el apoyo de amigos y familiares, y hablar acerca de la muerte puede ser beneficioso. Puede ser difícil y a veces doloroso, pero es importante hablar de la persona que ha muerto y compartir recuerdos de ella con personas cercanas¹³⁴.



9. Recursos útiles. Organismos y entidades de ayuda a afectados

- Biblioteca Nacional de Medicina de EEUU. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus®, Información de salud para usted. X-Plain patient education. Tutorial interactivo del Instituto de Educación al Paciente. Disponible en septiembre de 2012 en el siguiente enlace:

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/tutorials/meningitisspanish/html/no_50_no_0.htm>

- Fundación Irene Megías contra la Meningitis

La Fundación Irene Megías contra la Meningitis fue creada en 2006 por Jorge Megías y su esposa, Purificación Roca, como consecuencia del fallecimiento de su hija, Irene Megías Roca, en agosto de 2005 a la edad de 17 años, por una sepsis meningocócica. Disponible en septiembre de 2012 en el siguiente enlace: <<http://www.contralamenigitis.org/>>

- Meningitis Research Foundation

Fundación dedicada a la investigación para prevenir la meningitis y la septicemia, y mejorar las tasas de supervivencia y los resultados. Promueven la educación y el conocimiento para reducir la mortalidad, las secuelas y ofrecer apoyo a las personas afectadas. Disponible en septiembre de 2012 en el siguiente enlace: <<http://www.meningitis.org/>>

- Centers for Disease Control and Prevention

Tienen como misión la colaboración para formar a expertos, generar información y herramientas que las personas y la sociedad necesitan para proteger su salud, mediante la promoción de la misma, la prevención de la enfermedad, lesiones y secuelas, y la preparación para nuevas amenazas para la salud. Disponible en septiembre 2012 en el siguiente enlace: <<http://www.cdc.gov/>>

Tabla 11. Manifestaciones de la meningitis aguda

Fiebre y escalofríos
Cambios en el estado mental (confusión)
Náuseas y vómitos
Áreas de color púrpura, similares a hematomas (púrpura)
Erupción, pequeñas manchas rojas en la piel (petequias)
Sensibilidad a la luz (fotofobia)
Dolor de cabeza intenso
Rigidez de cuello (meningismo)
<i>Otras manifestaciones que pueden aparecer con esta enfermedad</i>
Agitación
Fontanela abombada
Rechazo del alimento o irritabilidad en los menores de 2 años
Llanto agudo
Respiración rápida
Postura inusual. Cabeza y cuello arqueados hacia atrás (opistótonos)

Tabla 12. Síntomas de la meningitis y la septicemia

	Septicemia	Meningitis
Fiebre y/o vómito		
Dolor de cabeza intenso		
Dolor en las extremidades o articulaciones o músculos*		
Manos y pies fríos, escalofríos		
Piel pálida o con manchas		
Respiración rápida o entrecortada		
Erupción (cualquier parte del cuerpo)		
Cuello rígido (menos común en menores de 2 años)		
Intolerancia a la luz brillante (menos común en menores de 2 años)		
Somnoliento, ausente, dificultad para mantenerse despierto		
Confuso o delirante		
Convulsiones		
*: A veces dolor de estómago o diarrea ‡: No se da en todos los casos.		

Por favor, recuerde:

Los síntomas con cruz roja () suelen aparecer antes que los síntomas de meningitis (tales como rigidez, intolerancia a la luz) y antes que los síntomas más graves: punto rojo ()

Otros síntomas que pueden estar presentes en la sepsis y/o meningitis ()

La septicemia puede darse con o sin meningitis

Extraído y modificado de: Meningitis Research Foundation 2007. Versión traducida al castellano.

Copyright de los dibujos e imágenes

A continuación se especifica el copyright de los dibujos seleccionados para ilustrar la Información para Pacientes de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Enfermedad Meningocócica Invasiva: ©NLshop-Fotolia.com

Anexo 2. Glosario

Caso co-primario: dos o más casos que tienen lugar en un grupo de contactos próximos con inicio de síntomas de enfermedad en menos de 24 horas.

Caso confirmado: aquel en el que se aísla *N. meningitidis* a partir de un sitio normalmente estéril (LCR, sangre, etc.) en un paciente con clínica compatible de EMI.

Caso primario: aquel caso que tiene lugar en ausencia de contacto próximo previo conocido con otros pacientes.

Caso probable: aquel en el que se detecta el antígeno polisacárido en el LCR (por ejemplo, mediante aglutinación en latex, reacción en cadena de la polimerasa o inmunohistoquímica) o la presencia de clínica de púrpura fulminante en ausencia de un diagnóstico por cultivo, en un paciente con clínica compatible de EMI.

Caso secundario: aquel que tiene lugar en un contacto próximo a un caso primario tras 24 horas o más del inicio de síntomas en el caso primario.

Células en banda: las “células en banda” o cayados son neutrófilos ligeramente inmaduros caracterizados por presentar un núcleo no segmentado que forma una banda continua. Normalmente menos del 5% de los neutrófilos de la sangre periférica son “células en banda”.

Cociente de probabilidad o razón de verosimilitud: cociente entre la probabilidad de obtener un determinado resultado en un individuo enfermo y la probabilidad de ese mismo resultado en un individuo no enfermo.

Cociente de probabilidad positivo: proporción de enfermos que tienen un resultado de la prueba positivo (sensibilidad) frente a la proporción de no enfermos que también tienen un resultado positivo (1- especificidad).

Cociente de probabilidad negativo: proporción de enfermos que tienen un resultado negativo (1-sensibilidad) frente a la proporción de no enfermos que también tienen un resultado negativo (especificidad).

Contacto estrecho (*Close contact*): término que no ha sido definido con una precisión absoluta, pero que se pretende que incluya a todas aquellas personas que hayan tenido contacto prolongado (8 horas o más) y además próximo (90 centímetros es el límite general establecido para la diseminación de gotitas de gran tamaño) con un caso de EMI, o que hayan estado directamente expuestos a las secreciones orales del paciente, durante la semana previa al inicio de los síntomas del paciente y hasta 24 horas después del comienzo del tratamiento antibiótico.

Los contactos estrechos de un paciente con EMI son los siguientes: miembros del hogar, contactos de guarderías y personas directamente expuestas a las secreciones orales del paciente (por ejemplo, al besar, maniobras de reanimación boca a boca, intubación endotraqueal o manejo del mismo).

Según la GPC del SIGN⁶, contacto estrecho y prolongado se define como aquel derivado de vivir o dormir en el mismo hogar, alumnos del mismo dormitorio, novios/as o estudiantes universitarios que comparten la cocina en una residencia universitaria.

Detección por hibridación colorimétrica: Hibridación del material amplificado con sondas específicas marcadas y lectura objetiva de los resultados utilizando un espectrofotómetro.

Enfermedad meningocócica invasiva (EMI): se trata de una infección bacteriana cuyo agente etiológico es *Neisseria meningitidis*. La EMI puede presentarse con un espectro clínico que va desde la meningitis aguda a un cuadro de septicemia meningocócica rápidamente progresiva, o una combinación de ambos. Habitualmente se presenta de tres formas:

- Septicemia meningocócica, caracterizada por fiebre, petequias, púrpura y afectación importante del estado general. Esta presentación se asocia con resultados significativamente peores.
- Meningitis clínica, con fiebre, letargo, vómitos, dolor de cabeza, fotofobia, rigidez de cuello y signos positivos de Kerning y Brudzinski. Estas son las características clásicas de la meningitis bacteriana establecida por cualquier causa. También pueden asociarse petequias y púrpura. Algunos pacientes de corta edad pueden tener características menos específicas, como falta de apetito, irritabilidad, llanto agudo y una fontanela abombada.
- Combinación de ambos, meningitis y septicemia.

Ensayo clínico abierto (*Open clinical trial*): al menos hay dos acepciones para este término:

- Ensayo clínico en el que el investigador y participante conocen la intervención que se está aplicando en los participantes (no ciego). La aleatorización puede o no utilizarse en estos ensayos. En ocasiones se denominan también como diseños *open label*.
- Ensayo clínico que utiliza un diseño secuencial abierto (*open sequential design*) consistente en que la decisión de detener el estudio depende de la magnitud del efecto, y no hay un número máximo finito de participantes en el estudio.

Especificidad: proporción de personas realmente sanas que tienen un resultado del test negativo. Mide la capacidad de la prueba diagnóstica de detectar a los individuos sanos.

Herramienta de puntuación del grado de gravedad (*Severity scoring systems*): sistemas utilizados para la identificación de variaciones de las condiciones clínicas; utilizados de manera generalizada pueden mejorar los resultados.

LAMP (*loop-mediated isothermal amplification*): es una variante de la técnica de PCR desarrollada recientemente. Esta metodología utiliza múltiples iniciadores (*primers*) y condiciones isotérmicas (60°C a 65°C) para la amplificación de la secuencia diana en un tiempo relativamente corto (30-60 min.), utilizando la *Bst*-ADN polimerasa (*Bst*-ADNpol). LAMP no requiere termociclador para garantizar los ciclos de denaturalización-reasociación para la hibridación de los *primers* y la actividad de la polimerasa, como ocurre en la PCR convencional.

Microarray de baja densidad: un array es un conjunto de sondas moleculares (ADN o ARN) fijadas de manera ordenada sobre un soporte sólido. El término baja densidad hace referencia al número de sondas fijadas.

Odds ratio: es el cociente entre la probabilidad de que ocurra un evento y la probabilidad de que no ocurra. Este cociente, que en inglés se denomina odds y para el que no hay una traducción española comúnmente aceptada, indica cuanto más probable es la ocurrencia del evento que su no ocurrencia.

Precauciones de transmisión: todas aquellas medidas encaminadas a separar a los enfermos infectados de los sanos, con el objetivo de evitar la transmisión.

- **Precauciones de transmisión estándar:** incluye lavado de manos, guantes, gafas y mascarilla, bata y prevención de accidentes biológicos.
- **Precauciones de transmisión aérea:** incluye habitación individual con sistema de presión negativa, filtros HEPA y suficientes recambios de aire diarios. Protección respiratoria mediante mascarilla para entrar en la habitación y limitación del transporte del paciente por el hospital. Si es imprescindible, debe realizarse con mascarilla quirúrgica.
- **Precauciones de transmisión por contacto:** habitación individual o con otro paciente con la misma infección. Lavado de manos y empleo de guantes al entrar en la habitación. Al salir, se desechan los guantes y se vuelven a lavar las manos. Empleo de bata y limitación en lo posible el transporte del paciente por el hospital.
- **Precauciones de transmisión por gotas:** las medidas a adoptar en el caso del paciente con enfermedad meningocócica consistirán en lo siguiente:
 - Se evitará que el paciente comparta la habitación.
 - Las personas que tengan un contacto cercano con el paciente usarán mascarillas desechables.
 - No está indicado el uso de guantes ni de batas desechables.

Prevención primaria: conjunto de intervenciones que intentan evitar el inicio o incidencia de la enfermedad; las intervenciones se dirigen a personas susceptibles, que pueden presentar o no factores de riesgo, para evitar que padezcan la enfermedad. También se incluyen las acciones de detección, evaluación y reducción o control de los factores de riesgo en la población.

Prevención secundaria: conjunto de intervenciones que intentan evitar la progresión de la lesión biológica o enfermedad en pacientes que se hallan asintomáticos o manifiestan una morbilidad reducida. No puede reducir la incidencia de la enfermedad, puesto que ya se ha iniciado; pero puede disminuir su prevalencia poblacional.

Prevención terciaria: conjunto de intervenciones que intentan prevenir la discapacidad en los pacientes que presentan una enfermedad en fase sintomática. Incluye medidas para posponer o retrasar la progresión de la enfermedad y evitar las complicaciones, y para la rehabilitación de los pacientes.

Prueba del vaso: prueba para llevar a cabo en casa para detectar una característica propia de la sepsis: la aparición de petequias o manchas en la piel en cualquier parte del cuerpo. Se realiza presionando un vaso de cristal firmemente contra la mancha o erupción, si las manchas no desaparecen y se ven a través del vaso, puede tratarse de sepsis.

Púrpura fulminante: equimosis extensa o rápidamente progresiva asociada con CID y shock.

Reanimación de la sepsis: medidas que se realizan en la primera y siguientes cinco horas de tratamiento tras la hora 0, dirigidas a restablecer la estabilidad cardiovascular (normalizar estado mental, relleno capilar $< 2''$, pulsos periféricos palpables con frecuencia cardíaca y presión arterial normal para la edad), normalizar oxigenación y ventilación y corrección de disturbios metabólicos críticos. Incluye la extracción de hemocultivo, inicio de antibioterapia y control del foco infeccioso, así como determinación de niveles de lactato sanguíneo.

Riesgo relativo: mide la fuerza de la asociación entre la exposición y la enfermedad. Indica la probabilidad de que se desarrolle la enfermedad en los expuestos a un factor de riesgo en relación al grupo de los no expuestos. Su cálculo se estima dividiendo la incidencia de la enfermedad en los expuestos entre la incidencia de la enfermedad en los no expuestos.

Salud Pública: es la ciencia y el arte de prevenir las enfermedades, prolongar la vida, fomentar la salud y la eficacia física y mental, mediante el esfuerzo organizado de la comunidad para: a) el saneamiento del medio, b) el control de las enfermedades transmisibles; c) la educación sanitaria; d) la organización de los servicios médicos y de enfermería, y e) el desarrollo de los mecanismos sociales que aseguren al individuo y a la comunidad un nivel de vida adecuado para la conservación de la salud.

Sensibilidad: proporción de pacientes realmente enfermos que tienen un resultado del test positivo. Mide la capacidad de la prueba diagnóstica de detectar a los individuos enfermos.

Sepsis, sepsis grave y shock séptico: la sepsis se caracteriza por la presencia de dos o más de las siguientes respuestas inflamatorias sistémicas a una infección documentada:

1. Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$.
2. Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min.
3. Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min o presión arterial de $\text{CO}_2 < 32$ mmHg.
4. Recuento de células blancas en sangre $> 12,000/\text{mm}^3$, $< 4000/\text{mm}^3$, o $> 10\%$ formas inmaduras.

Sepsis grave: sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. Las alteraciones debidas a la hipoperfusión pueden incluir acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estatus mental.

Shock séptico: subgrupo de sepsis grave que se define como la persistencia de hipotensión inducida por la sepsis a pesar de la adecuada reanimación con fluidos.

Tasa de letalidad: proporción de muertes entre los enfermos. Incidencia acumulada de muerte en un grupo de enfermos.

Tasa de ataque: proporción de casos que se producen en una población cerrada y en un tiempo muy determinado. Es una incidencia acumulada. Normalmente se utiliza esta terminología en el estudio de brotes epidémicos. La tasa de ataque secundaria representa

la probabilidad de enfermar en un sujeto expuesto a un caso primario, el número de enfermos entre los contactos de un caso.

Tratamiento adyuvante: medicación administrada en adición a un tratamiento primario (en nuestro caso, el tratamiento primario es antibiótico).

Valor predictivo positivo: proporción de personas con un resultado de test positivo y que realmente tienen la enfermedad. Varía con la prevalencia de la enfermedad en la población.

Valor predictivo negativo: proporción de personas con un resultado de test negativo y que realmente no tiene la enfermedad. Varía con la prevalencia de la enfermedad en la población.

Anexo 3. Abreviaturas

AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico
CMI	Concentración mínima inhibitoria
CPN	Cociente de probabilidad negativo
CPP	Cociente de probabilidad positivo
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EDTA	Ácido etilendiaminotetracético
EMI	Enfermedad meningocócica invasiva
GEG	Grupo elaborador de la guía
GPC	Guía de práctica clínica
IC	Intervalo de confianza
LCR	Líquido cefalorraquídeo
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OR	Odds ratio
PCA	Proteína C activada
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (reacción en cadena de la polimerasa)
PIC	Presión intracraneal
PL	Punción lumbar
RR	Riesgo relativo
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SSM	Shock séptico meningocócico
TAC	Tomografía craneal computarizada
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo

Anexo 4. Declaración de intereses

Los siguientes miembros del grupo elaborador han declarado ausencia de intereses: José Cristóbal Buñuel Álvarez, Alejandro Eguilleor Villena, Patricia Gavín Benavent, Juan Manuel García-Lechuz Moya, Juan Antonio Guerra de Hoyos, Pedro Martín Muñoz, Juan Ignacio Martín Sánchez, Jorge Miguel Megías Carrión, Purificación Robles Raya, Juan Ruiz-Canela Cáceres, Azucena Santillán García.

Javier González de Dios ha recibido honorarios de Mead Johnson, Hero y Pfizer en concepto de ponencias.

Xosé Manuel Meijome Sánchez ha recibido financiación de B. Braun Surgical para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; y honorarios de Investén-isciii en concepto de ponencias.

Los siguientes revisores externos han declarado ausencia de intereses: Rosa Cano Portero, María Dolores Delgado Muñoz, Pedro Fernández Viladrich, María Jesús Rodríguez Martínez, José Manuel Sánchez Granados.

María José Aldea Aldanondo ha recibido financiación de Novartis para la asistencia a un congreso.

Juan Casado Flores ha recibido honorarios de Pfizer en concepto de ponencias, financiación de Sanofi para realizar un curso y financiación de Pfizer por participación en una investigación

Cesar Joaquín García Vera ha recibido honorarios de Aragofar-Pfizer en concepto de ponencias.

Jesús Ruiz Contreras ha recibido financiación de Pfizer para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; honorarios de Pfizer, Sanofi y GSK en concepto de ponencias; financiación de Pfizer y GSK por participación en investigación; y ha recibido ayuda económica de Pfizer para financiación de investigación.

Julio Vázquez Moreno ha recibido financiación de Novartis para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; y ha recibido ayuda económica de Pfizer, Novartis, Baxter y Sanofi-Pasteur para financiación de investigación

Los siguientes colaboradores expertos han declarado ausencia de intereses: María Teresa Alonso Salas, Rafael Camino León, Ignacio Málaga Diéguez, Isabel Pachón del Amo.

Xurxo Hervada Vidal ha recibido financiación de Pfizer para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; y ha recibido financiación de Pfizer, Sanofi Pasteur y Novartis para la realización de programas educativos o cursos para la unidad.

Federico Martín-Torres ha recibido honorarios de SPMSD, Pfizer, Merck, Astra, GSK, Medimmune, Novartis, Wyeth y Roche por ponencias, cursos, investigaciones y consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías, y financiación para proyectos de investigación y desarrollo de cursos desde la unidad de investigación que coordina.

Bibliografía

- 1 Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud - I+CS; 2007.
- 2 Vázquez JA. Situación actual de la epidemiología de la enfermedad meningocócica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24(Supl 1):14-8.
- 3 Comentario epidemiológico de las enfermedades de declaración obligatoria y sistema de información microbiológica. España. Año 2010. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2011;19(8):100-16.
- 4 European Centre for Disease Prevention and Control. Public health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their contacts. Stockholm: ECDC; 2010.
- 5 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010.
- 6 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of invasive meningococcal disease in children and young people: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2008.
- 7 Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, Andrew SR, Portegies P, Bojar M, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol*. 2008;15(7):649-59.
- 8 Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1267-84.
- 9 Etxeberria A, Rotaecche R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M, et al. Descripción la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco; 2005.
- 10 Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007;369(9580):2196-210.
- 11 Zhu H, Wang Q, Wen L, Xu J, Shao Z, Chen M, et al. Development of a multiplex PCR assay for detection and genogrouping of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol*. 2012;50(1):46-51.
- 12 Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009;27(Suppl 2):B51-B63.
- 13 Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 2:B26-B36.
- 14 Choudhuri D, Huda T, Theodoratou E, Nair H, Zgaga L, Falconer R, et al. An evaluation of emerging vaccines for childhood meningococcal disease. *BMC Public Health*. 2011;11(Suppl 3):S29-S42.
- 15 Ibarz-Pavon AB, Lemos AP, Gorla MC, Regueira M, Gabastou JM. Laboratory-based surveillance of *Neisseria meningitidis* isolates from disease cases in Latin American and Caribbean countries, SIREVA II 2006-2010. *PLoS One*. 2012;7(8):e44102.
- 16 European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009. Stockholm: ECDC ed. 2011.
- 17 Mateo S, Cano R, Garcia C. Changing epidemiology of meningococcal disease in Spain, 1989-1997. *Euro Surveill*. 1997;2(10):71-4.
- 18 Cano R, Garrido M. Enfermedad meningocócica en España. Análisis de la temporada 2006-2007. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2008;16(7):73-84.
- 19 Centro Nacional de Epidemiología. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2011. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2012;20(14):124-39.

- 20 Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1378-88.
- 21 de Souza AL, Seguro AC. Two centuries of meningococcal infection: from Vieusseux to the cellular and molecular basis of disease. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt 11):1313-21.
- 22 Haj-Hassan TA, Thompson MJ, Mayon-White RT, Ninis N, Harnden A, Smith LF, et al. Which early 'red flag' symptoms identify children with meningococcal disease in primary care? *Br J Gen Pract*. 2011;61(584):e97-104.
- 23 Karanika M, Vasilopoulou VA, Katsioulis AT, Papastergiou P, Theodoridou MN, Hadjichristodoulou CS. Diagnostic clinical and laboratory findings in response to predetermining bacterial pathogen: data from the Meningitis Registry. *PLoS One*. 2009;4(7):e6426.
- 24 Barroso DE, Carvalho DM, Casagrande ST, Rebelo MC, Soares V, Zahner V, et al. Microbiological epidemiological history of meningococcal disease in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2010;14(3):242-51.
- 25 Health Protection Agency Meningococcus Forum. Guidance for public health management of meningococcal disease in the UK. London ed. 2006.
- 26 Thompson M, Van den BA, Verbakel J, Lakhanpaul M, Haj-Hassan T, Stevens R, et al. Systematic review and validation of prediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. *Health Technol Assess*. 2012;16(15):1-100.
- 27 Perez-Ruiz M, Vicente D, Navarro-Mari JM. Infecciones agudas del sistema nervioso central (meningitis y encefalitis) virales y bacterianas de origen autóctono. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(Suppl 9):8-14.
- 28 Esparcia O, Montemayor M, Ginovart G, Pomar V, Soriano G, Pericas R, et al. Diagnostic accuracy of a 16S ribosomal DNA gene-based molecular technique (RT-PCR, microarray, and sequencing) for bacterial meningitis, early-onset neonatal sepsis, and spontaneous bacterial peritonitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;69(2):153-60.
- 29 McKenna JP, Fairley DJ, Shields MD, Cosby SL, Wyatt DE, McCaughey C, et al. Development and clinical validation of a loop-mediated isothermal amplification method for the rapid detection of *Neisseria meningitidis*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;69(2):137-44.
- 30 Muñoz-Almagro C, Palomeque A, Roca J, Gené A, Palacín E, Latorre C. Aumento de la rentabilidad diagnóstica en la enfermedad meningocócica mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa. *Med Clin (Barc)*. 2003;120(19):721-4.
- 31 Nagamine K, Hase T, Notomi T. Accelerated reaction by loop-mediated isothermal amplification using loop primers. *Mol Cell Probes*. 2002;16(3):223-9.
- 32 Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(12):E63.
- 33 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 2008;34(1):17-60.
- 34 Daza Pérez RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 1998;22(3):57-67.
- 35 Saez Nieto JA, Vazquez JA. Moderate resistance to penicillin in *Neisseria meningitidis*. *Microbiologia*. 1997;13(3):337-42.
- 36 Sudarsanam T, Rupali P, Tharyan P, Abraham OC, Thomas K. Pre-admission antibiotics for suspected cases of meningococcal disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD005437.
- 37 Gunnell DJ, Pearson N, Ley B, Hill A. Epidemiology of meningococcal disease and a community outbreak in Somerset. *Commun Dis Rep CDR Rev*. 1994;4(9):R101-R104.
- 38 Hahne SJ, Charlett A, Purcell B, Samuelsson S, Camaroni I, Ehrhard I, et al. Effectiveness of antibiotics given before admission in reducing mortality from meningococcal disease: systematic review. *BMJ*. 2006;332(7553):1299-303.
- 39 Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Última actualización: 2010. Fecha de consulta: 2012 Sep 10. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/home.htm>

- 40 de la Torre MV (coordinadora), et al. Sepsis grave. Proceso asistencial integrado. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud; 2010.
- 41 Val Pérez JV, Díaz López Y. Proyecto PIMIS: Unidad Funcional multidisciplinar de Sepsis de la Fundación Hospital Son Llàtzer. *Gest y Eval Cost Sanit.* 2011;12(4):75-86.
- 42 Menendez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martín-Villasclaras JJ, Borderias L, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(6):757-62.
- 43 Guimont C, Hurluck C, Durrheim D, Ryan N, Ferguson J, Massey P. Invasive meningococcal disease--improving management through structured review of cases in the Hunter New England area, Australia. *J Public Health (Oxf).* 2010;32(1):38-43.
- 44 Martín-Aspas A, Suárez-Lozano I, Fajardo Pico JM, Ramírez E, Menchero A, de la Iglesia A. Evaluación de la práctica clínica en los pacientes diagnosticados de meningitis infecciosa. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(4):242-6.
- 45 Callegaro S, Titomanlio L, Donega S, Tagliaferro T, Andreola B, Gibertini GG, et al. Implementation of a febrile seizure guideline in two pediatric emergency departments. *Pediatr Neurol.* 2009;40(2):78-83.
- 46 Molyneux E, Nizami SQ, Saha S, Huu KT, Azam M, Bhutta ZA, et al. 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study. *Lancet.* 2011;377(9780):1837-45.
- 47 Pelkonen T, Roine I, Cruzeiro ML, Pitkaranta A, Kataja M, Peltola H. Slow initial beta-lactam infusion and oral paracetamol to treat childhood bacterial meningitis: a randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(8):613-21.
- 48 De Gaudio M, Chiappini E, Galli L, De MM. Therapeutic management of bacterial meningitis in children: a systematic review and comparison of published guidelines from a European perspective. *J Chemother.* 2010;22(4):226-37.
- 49 Jarvis CW, Saxena KM. Does prior antibiotic treatment hamper the diagnosis of acute bacterial meningitis? An analysis of a series of 135 childhood cases. *Clin Pediatr (Phila).* 1972;11(4):201-4.
- 50 Laman M, Manning L, Hwaiwhange I, Vince J, Aipit S, Mare T, et al. Lumbar puncture in children from an area of malaria endemicity who present with a febrile seizure. *Clin Infect Dis.* 2010;51(5):534-40.
- 51 Mintegi S, Benito J, Astobiza E, Capape S, Gomez B, Eguireun A. Well appearing young infants with fever without known source in the emergency department: are lumbar punctures always necessary? *Eur J Emerg Med.* 2010;17(3):167-9.
- 52 Tinsa F, El GA, Ncibi N, Bouguerra C, Ben AW, Zouari B, et al. L'utilité de la ponction lombaire en cas de convulsion fébrile chez le nourrisson âgé de moins d'un an. *Tunis Med.* 2010;88(3):178-83.
- 53 Joshi BR, Rayamajhi A, Mahaseth C. Children with first episode of fever with seizure: is lumbar puncture necessary? *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2008;47(171):109-12.
- 54 Galiza EP, Heath PT. Improving the outcome of neonatal meningitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22(3):229-34.
- 55 Donoso FA, Fuentes FC, Arriagada SD. Enfermedad meningocócica neonatal. *An Pediatr (Barc).* 2011;75(3):213-5.
- 56 Shacham S, Kozer E, Bahat H, Mordish Y, Goldman M. Bulging fontanelle in febrile infants: is lumbar puncture mandatory? *Arch Dis Child.* 2009;94(9):690-2.
- 57 Alonso Salas M, de Carlos Vicente J, Gil Antón J, Pinto Fuentes I, Quintilla Martínez J, Sánchez Díaz J. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Documento de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y Shock séptico en pediatría. Última actualización: 2008 January 1. Fecha de consulta: 2012 Sep 3.
- 58 García GE, Milano MG, López Siguero JP, Valls ME, Calvo MC. Función suprarrenal en niños con sepsis y shock séptico. *An Esp Pediatr.* 2001;54(5):439-43.
- 59 Brouwer MC, McIntyre P, de GJ, Prasad K, van de BD. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD004405.

- 60 Tolaj I, Dreshaj S, Qehaja E, Tolaj J, Doda-Ejupi T, Mehmeti M. Dexamethasone as adjuvant therapy in the treatment of invasive meningococcal diseases. *Med Arh.* 2010;64(4):228-30.
- 61 Maconochie I, Baumer H, Stewart ME. Fluid therapy for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD004786.
- 62 Lopez-Herce CJ, Carrillo AA, Calvo MC. Estabilización posresucitación y transporte. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65(6):578-85.
- 63 Bouchut J-C, Van LE, Chritin V, Gueugniaud P-Y. Physical stressors during neonatal transport: Helicopter compared with ground ambulance. *Air Medical Journal.* 2011;30(3):134-9.
- 64 Castellanos OA, Gandarillas Gonzalez MA, Teja Barbero JL, Ortiz MF, Obeso GT, Prieto VF, et al. Definiciones de sepsis en la infección meningocócica infantil grave: una revisión de 80 casos. *An Esp Pediatr.* 1996;44(3):219-24.
- 65 Rodriguez-Nunez A, Lopez-Herce J, Gil-Anton J, Hernandez A, Rey C. Rescue treatment with terlipressin in children with refractory septic shock: a clinical study. *Crit Care.* 2006;10(1):R20.
- 66 Khalil T, Leteurtre S, Fonteyne C, Sadik A, Biarent D, Leclerc F. Safety and usefulness of invasive arterial blood pressure monitoring in purpura fulminans resuscitation. *Med Sci Monit.* 2007;13(4):CR182-CR186.
- 67 Odetola FO, Tilford JM, Davis MM. Variation in the use of intracranial-pressure monitoring and mortality in critically ill children with meningitis in the United States. *Pediatrics.* 2006;117(6):1893-900.
- 68 Best C, Walsh J, Sinclair J, Beattie J. Early haemo-diafiltration in meningococcal septicaemia. *Lancet.* 1996;347(8995):202.
- 69 Camporota L, Wyncoll D. Practical aspects of treatment with drotrecogin alfa (activated). *Crit Care.* 2007;11 Suppl 5:S7.
- 70 Veldman A, Fischer D, Wong FY, Kreuz W, Sasse M, Eberspacher B, et al. Human protein C concentrate in the treatment of purpura fulminans: a retrospective analysis of safety and outcome in 94 pediatric patients. *Crit Care.* 2010;14(4):R156.
- 71 Alejandria MM, Lansang-Mary AD, Dans LF, Mantaring-III JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2002;(1):CD001090.
- 72 European Medicines Agency HMDaE. Xigris (drotrecogin alfa (activated)): Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. Londres: EMA; 2012. Report No.: EMA/128419/2012.
- 73 Kuppermann N, Inkelis SH, Saladino R. The role of heparin in the prevention of extremity and digit necrosis in meningococcal purpura fulminans. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13(10):867-73.
- 74 Corrigan JJ, Jr., Jordan CM. Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1970;283(15):778-82.
- 75 Manios SG, Kanakoudi F, Maniati E. Fulminant meningococemia. Heparin therapy and survival rate. *Scand J Infect Dis.* 1971;3(2):127-33.
- 76 Haneberg B, Gutteberg TJ, Moe PJ, Osterud B, Bjorvatn B, Lehmann EH. Heparin for infants and children with meningococcal septicemia. Results of a randomized therapeutic trial. *NIPH Ann.* 1983;6(1):43-7.
- 77 Numanoglu A, Bickler SW, Rode H, Bosenberg AT. Meningococcal septicaemia complications involving skin and underlying deeper tissues--management considerations and outcome. *S Afr J Surg.* 2007;45(4):142-6.
- 78 Bache CE, Torode IP. Orthopaedic sequelae of meningococcal septicemia. *J Pediatr Orthop.* 2006;26(1):135-9.
- 79 Andres AM, Lopez Gutierrez JC, Rivas S, De I, V, Ros Z, Diaz M, et al. Tratamiento quirúrgico de las complicaciones cutáneas y musculoesqueléticas de los pacientes con sepsis. *Cir Pediatr.* 2006;19(2):66-71.
- 80 Boeckx WD, Nanhekhani L, Vos GD, Leroy P, Van den KE. Minimizing limb amputations in meningococcal sepsis by early microsurgical arteriolysis. *J Pediatr Surg.* 2009;44(8):1625-30.

- 81 Casado-Flores J, Blanco-Quiros A, Nieto M, Asensio J, Fernandez C. Prognostic utility of the semi-quantitative procalcitonin test, neutrophil count and C-reactive protein in meningococcal infection in children. *Eur J Pediatr*. 2006;165(1):26-9.
- 82 da Silva PSL, Iglesias SBO, Nakakura CH, de A, V, de Carvalho WB. The product of platelet and neutrophil counts (PN product) at presentation as a predictor of outcome in children with meningococcal disease. *Annals of Tropical Paediatrics*. 2007;27(1):25-30.
- 83 Aguilar-Garcia J, Olalla-Sierra J, Perea-Milla E, Rivas-Ruiz F, Martos F, Sanchez-Cantalejo E, et al. Análisis de las características epidemiológicas y de los factores pronósticos en la enfermedad meningocócica invasiva probable o confirmada en una cohorte de adolescentes y adultos durante un brote epidémico. *Rev Clin Esp*. 2009;209(5):221-6.
- 84 de Jonge RC, van Furth AM, Wassenaar M, Gemke RJ, Terwee CB. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. *BMC Infect Dis*. 2010;10:232.
- 85 Antoniuk SA, Hamdar F, Ducci RD, Kira AT, Cat MN, da Cruz CR. Childhood acute bacterial meningitis: risk factors for acute neurological complications and neurological sequelae. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(6):535-40.
- 86 Venegas S. C, Retamales M, Hettich V, Retamales M, Bustos L, Boehme C. Relación entre parámetros de laboratorio y pronóstico en meningitis bacteriana aguda en el Hospital Hernán Henríquez de Temuco. *Rev Chil Cienc Méd Biol*. 2003;13(2):35-9.
- 87 Donoso F, León B, Rojas A, Ramírez A, Oberpaur W. Valor de la leucopenia durante la primera hora como marcador pronóstico en la enfermedad meningococcica. *Rev chil pediatr*. 2004;75(5):441-7.
- 88 Blanco Quirós A, Casado Flores J, Nieto Moro M, Garrote Agradados JA, Arranz Sanz E, Asensio Antón J. Sepsis meningocócica en pediatría. Parámetros asociados a mala evolución. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61:305-13.
- 89 Castellanos-Ortega A, gado-Rodriguez M, Llorca J, Sanchez BP, Mencia BS, Soult RA, et al. A new prognostic scoring system for meningococcal septic shock in children. Comparison with three other scoring systems. *Intensive Care Med*. 2002;28(3):341-51.
- 90 Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Proulx F, Cotting J, Gottesman R, et al. Daily estimation of the severity of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children. *CMAJ*. 2010;182(11):1181-7.
- 91 Celaj E, Sallabanda S, Kola E, Lluka R, Zavalani F, Klironomi I, et al. Importance of scoring systems in prognostic meningococcemia. *Intensive Care Medicine*. 2009;35 Suppl. 1:S233.
- 92 Reilly PL, Simpson DA, Sprod R, Thomas L. Assessing the conscious level in infants and young children: a paediatric version of the Glasgow Coma Scale. *Childs Nerv Syst*. 1988;4(1):30-3.
- 93 Simpson D, Reilly P. Pediatric coma scale. *Lancet*. 1982;2(8295):450.
- 94 Hastings L, Stuart J, Andrews N, Begg N. A retrospective survey of clusters of meningococcal disease in England and Wales, 1993 to 1995: estimated risks of further cases in household and educational settings. *Commun Dis Rep CDR Rev*. 1997;7(13):R195-R200.
- 95 Hoek MR, Christensen H, Hellenbrand W, Stefanoff P, Howitz M, Stuart JM. Effectiveness of vaccinating household contacts in addition to chemoprophylaxis after a case of meningococcal disease: A systematic review. *Epidemiology and Infection*. 2008;136(11):1441-7.
- 96 Hellenbrand W, Hanquet G, Heuberger S, Nielsen S, Stefanoff P, Stuart JM. What is the evidence for giving chemoprophylaxis to children or students attending the same preschool, school or college as a case of meningococcal disease? *Epidemiol Infect*. 2011;1-11.
- 97 Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía (SVEA). Protocolo de Vigilancia y Alerta de enfermedad Meningocócica. Sevilla: SVEA. Última actualización: 2011 October 1. Fecha de consulta: 2012 Dec 14. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csahud/galerias/documentos/p_4_p_1_vigilancia_de_la_salud/p_MENINGOCOCICA_2011.pdf
- 98 Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD004785.

- 99 Zalmanovici Trestioreanu A, Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD004785.
- 100 Schwartz B, Al-Tobaiqi A, Al-Ruwais A, Fontaine RE, A'ashi J, Hightower AW, et al. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampicin in eradicating pharyngeal carriage of group A *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 1988;1(8597):1239-42.
- 101 Simmons G, Jones N, Calder L. Equivalence of ceftriaxone and rifampicin in eliminating nasopharyngeal carriage of serogroup B *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45(6):909-11.
- 102 Cuevas LE, Kazembe P, Mughogho GK, Tillotson GS, Hart CA. Eradication of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in children and adults in rural Africa: a comparison of ciprofloxacin and rifampicin. *J Infect Dis*. 1995;171(3):728-31.
- 103 Bilukha OO, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-7):1-21.
- 104 Health Protection Agency Meningococcus and Haemophilus Forum. Guidance for public health management of meningococcal disease in the UK. London ed. 2011.
- 105 Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007;35(10 Suppl 2):S65-164.
- 106 Buyse CM, Raat H, Hazelzet JA, Hulst JM, Cransberg K, Hop WC, et al. Long-term health status in childhood survivors of meningococcal septic shock. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(11):1036-41.
- 107 Borg J, Christie D, Coen PG, Booy R, Viner RM. Outcomes of meningococcal disease in adolescence: prospective, matched-cohort study. *Pediatrics*. 2009;123(3):e502-e509.
- 108 Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(5):317-28.
- 109 Gottfredsson M, Reynisson IK, Ingvarsson RF, Kristjansdottir H, Nardini MV, Sigurdsson JF, et al. Comparative Long-term Adverse Effects Elicited by Invasive Group B and C Meningococcal Infections. *Clin Infect Dis*. 2011;53(9):e117-e124.
- 110 Buyse CM, Oranje AP, Zuidema E, Hazelzet JA, Hop WC, Diepstraten AF, et al. Long-term skin scarring and orthopaedic sequelae in survivors of meningococcal septic shock. *Arch Dis Child*. 2009;94(5):381-6.
- 111 Buyse CM, Vermunt LC, Raat H, Hazelzet JA, Hop WC, Utens EM, et al. Surviving meningococcal septic shock in childhood: long-term overall outcome and the effect on health-related quality of life. *Crit Care*. 2010;14(3):R124.
- 112 Vermunt LC, Buyse CM, Aarsen FK, Catsman-Berrepoets CE, Duivenvoorden HJ, Joosten KF, et al. Long-term cognitive functioning in children and adolescents who survived septic shock caused by *Neisseria meningitidis*. *Br J Clin Psychol*. 2009;48(Pt 2):195-208.
- 113 Vermunt LC, Buyse CM, Joosten KF, Hazelzet JA, Verhulst FC, Utens EM. Behavioural, emotional, and post-traumatic stress problems in children and adolescents, long term after septic shock caused by *Neisseria meningitidis*. *Br J Clin Psychol*. 2008;47(Pt 3):251-63.
- 114 Garralda ME, Gledhill J, Nadel S, Neasham D, O'Connor M, Shears D. Longer-term psychiatric adjustment of children and parents after meningococcal disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(6):675-80.
- 115 Kai J. What worries parents when their preschool children are acutely ill, and why: a qualitative study. *BMJ*. 1996;313(7063):983-6.
- 116 Ramritu PL, Croft G. Needs of parents of the child hospitalised with acquired brain damage. *Int J Nurs Stud*. 1999;36(3):209-16.
- 117 Doxa, Fundación Irene Megías contra la Meningitis. Investigación sociológica: conciencia, conocimientos y actitudes respecto a la meningitis en España [Informe en Internet]. [Madrid]: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007 [consultado 19 de diciembre de 2011]. 91 p. Disponible en: <http://www.contralamenigitis.org/images/stories/documentos/Informe%20Estudio%20sociologico%20sobre%20Meningitis.pdf>.

- 118 Clark L, Glennie L, Hickman M, Audrey S, Trotter C. Meeting the health, social, and educational needs of children who have survived meningitis and septicaemia: the parents perspective [en línea]. Póster presentado en: Conference Meningitis and septicaemia in children and adults; 2011, [Consultado 22 de diciembre de 2011] Londres. Disponible en: <http://www.meningitis.org/assets/x/53931>.
- 119 Buysse CM, Raat H, Hazelzet JA, Hop WC, Maliepaard M, Joosten KF. Surviving meningococcal septic shock: health consequences and quality of life in children and their parents up to 2 years after pediatric intensive care unit discharge. *Crit Care Med*. 2008;36(2):596-602.
- 120 Vermunt LC, Buysse CM, Joosten KF, Hazelzet JA, Verhulst FC, Utens EM. Recovery in parents of children and adolescents who survived septic shock caused by *Neisseria meningitidis*: a cross-sectional study. *Intensive Crit Care Nurs*. 2010;26(3):128-37.
- 121 Buysse CM, Raat H, Hazelzet JA, Vermunt LC, Utens EM, Hop WC, et al. Long-term health-related quality of life in survivors of meningococcal septic shock in childhood and their parents. *Qual Life Res*. 2007;16(10):1567-76.
- 122 Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
- 123 Aurel M, Dubos F, Motte B, Pruvost I, Leclerc F, Martinot A. Recognising haemorrhagic rash in children with fever: a survey of parents' knowledge. *Arch Dis Child*. 2011;96(7):697-8.
- 124 Meningococcal disease. Meningitis Research Foundation. Última actualización: 2009. Disponible en: www.meningitis.org/assets/x/50114
- 125 Management of meningococcal disease in children and young people. Meningitis Research Foundation. Última actualización: 2009. Disponible en: www.meningitis.org/assets/x/50150
- 126 Management of bacterial meningitis in children and young people. Meningitis Research Foundation. Última actualización: 2009. Disponible en: www.meningitis.org/assets/x/53067
- 127 Gardner P. Clinical practice. Prevention of meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1466-73.
- 128 Meningitis y septicemia. Meningitis Research Foundation. Última actualización: 2007. Fecha de consulta: 2012 Sep 11. Disponible en: <http://www.meningitis.org/assets/x/50250>
- 129 La meningitis. Children's Hospitals and Clinics of Minnesota Patient/family education. Última actualización: 2006 December. Fecha de consulta: 2012 Sep 4. Disponible en: <http://www.childrensmn.org/patientfamily/family-services-a-resources/education-materials-a-z>
- 130 Meningitis. MedlinePlus Información de salud para usted. Última actualización: 2011 June. Fecha de consulta: 2012 Sep 11. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/meningitis.html>
- 131 Wallace M, Harcourt D, Rumsey N. Adjustment to appearance changes resulting from meningococcal septicaemia during adolescence: a qualitative study. *Dev Neurorehabil*. 2007;10(2):125-32.
- 132 Meningitis and childhood deafness. Information for families. National Deaf Children's Society and Meningitis Trust. Última actualización: 2012 January. Fecha de consulta: 2012 Nov 12. Disponible en: <http://www.meningitis-trust.org/meningitis-info/after-meningitis/hearing-and-sight-loss/>
- 133 Booy R, Iskander M, Viner R. Prevention of meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2007;356(5):524-5.
- 134 Bereavement following meningitis. How we can support you. Meningitis Trust. Última actualización: 2012 February. Fecha de consulta: 2012 Sep 4. Disponible en: <http://www.meningitis-trust.org/meningitis-info/after-meningitis/bereavement/>



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD