

## INFECCIONES AGUDAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN NIÑOS DE CALI, COLOMBIA<sup>1</sup>

Jorge A. Escobar, M. D., M. P. H. y T. M.,<sup>2</sup> Mark A. Belsey, M. D. M. P. H. y T. M.,<sup>3</sup> Alvaro Dueñas, M. D., M. P. H. y T. M.,<sup>4</sup> y Pablo Medina, M. D., M. P. H.<sup>4</sup>

### EXTRACTO

Este estudio se diseñó para mostrar la etiología, las características clínicas, el tratamiento y la evolución de las infecciones agudas del sistema nervioso central (SNC) en los niños de un país en desarrollo. De los 586 niños colombianos estudiados, en 215 se encontró meningitis bacteriana aguda (MBA), en 99 meningitis tuberculosa (MTB), y en 272 meningoencefalitis de etiologías no bacteriana y no tuberculosa (no-MBA no-MTB). Llamó la atención la demora en la consulta, especialmente en los pacientes con MTB, y la alta tasa de mortalidad (32 %) en estos niños que vienen de clases económicas bajas de la zona urbana.

### INTRODUCCION

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) se presentan tanto en países desarrollados como en desarrollo, pero la mortalidad y los agentes etiológicos difieren considerablemente según la zona en estudio. La demora en la consulta, el mal estado nutricional y la falta de acceso a los centros de salud, son factores comunes de los países en desarrollo que aumentan notoriamente la severidad de estas infecciones.<sup>1</sup> Debido a estas diferencias, es importante estudiar las infecciones como se presentan en los países en desarrollo, con el objeto de llegar a un diagnóstico adecuado que permita un tratamiento correcto.

A fin de suministrar algunos de los muchos datos necesarios para América Latina, se llevó a cabo el siguiente estudio en Cali, Colombia, de 1967 a 1970. Sus objetivos fueron: (1) determinar los agentes etiológicos responsables de los síndromes infecciosos agudos del SNC en esta área, y (2) demostrar los factores clínicos y epidemiológicos asociados con la evolución de las meningitis bacterianas agudas (MBA), tuberculosa (MTB), no bacterianas y no tuberculosas (no-MBA no-MTB). El término meningitis se refiere a infecciones agudas del SNC. Sin tener en cuenta el diagnóstico presuntivo de admisión al hospital, en todos los 586 pacientes se efectuaron de rutina exámenes de laboratorio, en un es-

fuerzo para descubrir todas las etiologías posibles. Los datos obtenidos en este estudio muestran algunas características de las meningitis (MBA, no-MBA y no-MTB), con respecto a etiología, signos clínicos, tratamiento, evolución y otros factores que facilitarían un diagnóstico seguro y un tratamiento apropiado.

### MATERIALES Y METODOS

#### Localización

La mayoría de los niños seleccionados para el estudio habitaban áreas urbanas del Valle del Cauca, zona situada a 1.000 metros sobre el nivel del mar, con un clima tropical, 23° C de temperatura promedio durante el año, con pocas variaciones.<sup>2</sup>

Se sometió a evaluación clínica y de laboratorio a todos los niños de 1 mes a 14 años de edad que presentaban síntomas y signos compatibles con el diagnóstico de infección aguda del SNC al ingreso en el Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia, entre Junio de 1967 y Octubre de 1970.

A la admisión uno de los investigadores (JAE, MAB) examinó los pacientes. Con base en los hallazgos clínicos y de laboratorio, la infección del SNC se identificó como MBA, MTB, no-MBA o no-MTB, según el caso, y se inició el tratamiento apropiado inmediatamente. Un número de pacientes en quienes al principio se sospechó meningoencefalitis, después se excluyeron del estudio cuando el cuadro clínico o los resultados de laboratorio ya no llenaban los criterios de diagnóstico. No se excluyeron los pacientes en base a la terapia antibiótica previa.

#### Diagnóstico Clínico a la Admisión

El diagnóstico clínico fue hecho por los investigadores (JAE, MBA) considerando 3 aspectos: síntomas clínicos, historia epidemiológica y examen físico y neurológico completos. Los hallazgos de la historia y del examen físico fueron recogidos en unas formas estandarizadas.

#### Procedimientos de Laboratorio

Este estudio se diseñó para descubrir todas las posibles etiologías infecciosas: bacterias, microbacterias, virus y hongos. Con este fin, antes de iniciar la terapia, se sometió a todos los pacientes a una batería completa de exámenes de laboratorio, sin importar el cuadro clínico en la admisión. El registro de los resultados se hizo en formas estandarizadas. Una lista completa de estos procedimientos se aprecia en el Cuadro 1.

La autopsia se practicó en todos los casos en los cuales se

1. Trabajo auspiciado por el Centro Internacional para Investigación Médica (ICMR), Universidad de Tulane-Universidad del Valle, Donación AI-10050 del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, Maryland, por la Universidad del Valle y por el Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.
2. Departamento de Pediatría, División de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Departamento de Pediatría, Universidad de Tulane, New Orleans, EE. UU.
4. Departamento de Microbiología, División de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

**Cuadro 1. Procedimientos Rutinarios de Laboratorio al Ingreso.**

Muestra	Procedimiento
L.C.R.*	Cultivo y examen directo para bacterias, micobacterias y hongos. Cultivo para virus: inoculación en ratones lactantes (R.L.) y en cultivos de células de riñón embrionario humano (R.E.H.) Recuento celular y diferencial Titulación de glucosa y proteínas. Manometría. Enzimas (isomerasa fosfohexosa y transaminasa oxaloacética glutámica).
Sangre	Hemoglobina, hematocrito, recuento de glóbulos blancos, diferencial. Electroforesis de la hemoglobina. Cultivos para bacterias y virus (R.L. y R.E.H.). Anticuerpos para virus en sueros por pruebas de fijación de complemento o por pruebas de neutralización en las muestras agudas (en el momento de la admisión) y convalescente (3 semanas).
Heces	Cultivo para bacterias Cultivo para virus (R.L., R.E.H.) Examen de parásitos, directo y por concentración.
Exudado faríngeo	Cultivo para virus (R.L., R.E.H.).
Otros	Radiografías del tórax. Prueba de proteína pura derivada (PPD). Lavado gástrico.
L.C.R.	Líquido cefalorraquídeo.

\* Los cultivos se tomaron directamente de la punción lumbar (en caldo de soya o tripticasa, caldo de tioglicolato o agar sangre de conejo).

pudo obtener el permiso de los padres.

### Tratamiento

Todos los pacientes cuyo diagnóstico de ingreso era MBA, recibieron penicilina G cristalina (500.000 unidades cada 3 horas por infusión I.V. rápida, para niños menores de 1 año de edad; 1 millón de unidades cada 3 horas, para niños de 1 año o más); cloranfenicol (hasta 2 meses de edad, 25 mg/kg/día; más de 2 meses de edad, hasta 150 mg/kg/día) y sulfadiazina (50 mg/kg inicialmente, luego 100 mg/kg/día) durante la hospitalización. En aquellos pacientes con presión intracraneana elevada también se aplicó manitol endovenoso en solución al 5%. Los pacientes con MTB recibieron desde la admisión: estreptomycin (50 mg/kg/día), isoniazida (20 mg/kg/día) y ácido para-aminosalicílico (200 mg/kg/día).

Además de las drogas mencionadas se administraron dextran y esteroides a los niños con MBA, mientras que en los casos de MTB también se usaron esteroides. El ensayo de estos medicamentos se hizo con base en el análisis expuesto por Armitage.<sup>3</sup>

En los enfermos con MBA o con MTB cuyo diagnóstico de admisión no fue claro, se empleó una doble terapia (antimicrobiana y antituberculosa) suministrando así tratamiento contra la causa que se demostró más adelante.

## RESULTADOS

En total 586 pacientes (356 niños, 230 niñas) llenaron los criterios para el estudio: evidencia clínica y confirmación por laboratorio de infecciones agudas del SNC. Casi todos eran mestizos (hubo pocos blancos o negros puros) de clase socio-económica baja.

De los 586 casos se diagnosticaron 215 como MBA, 99 como MTB y 272 como no-MBA y no-MTB. Estas cifras incluyen 8 casos de infección bacteriana mixta simultánea según la lista que aparece en el Cuadro 2. (Además, 15 pacientes con infección viral y bacteriana simultánea y otros 24 con MBA que mostraron elevación significativa del título de anticuerpos para paperas y/o herpes serán motivo de una publicación futura). Durante los 3 años del estudio no se hizo diagnóstico de meningoencefalitis de etiología micótica.

**Cuadro 2. Infecciones Bacterianas Mixtas**

I. Más de un microorganismo aislado en L.C.R.:	
A. Dos bacterias (4 pacientes)	
Klebsiella aerobacter y	Streptococcus faecalis
	Proteus
	Escherichia coli
Hemophilus influenzae y	Alcaligenes faecalis.
B. Bacterias y Micobacterias (2 pacientes).	
	Staphylococcus aureus.
Mycobacteria hominis y	Staphylococcus aureus
	y Klebsiella sp.
II. Microorganismos diferentes aislados de sangre y L.C.R.:	
(2 pacientes)	
Salmonella (sangre) y	Hemophilus influenzae (LCR)
	Pneumococcus (LCR).

Las historias de los pacientes al ingreso, revelaron que 6% de los niños tenían algún dato de traumatismo cefálico reciente. Tuvieron algún tipo de contacto previo con tuberculosis, 12% del total de enfermos en estudio y 31% de los casos con confirmación posterior de MTB pero sólo 9% del total y 6% de las MTB habían recibido previamente BCG. De todos los pacientes, casi el 5% estaba vacunado contra polio, incluyendo 3 de 73 niños con poliomiélitis.

### A. Hallazgos Etiológicos

En este estudio fue posible determinar causas específicas en 71% de MBA, en 72% de MTB y etiología viral en 62% de los casos no-MBA no-MTB. Además se logró demostrar asociación de varios virus en 32% de los otros niños no-MBA no-MTB.

El Cuadro 3 muestra los agentes específicos en 215 enfermos con MBA y las tasas de mortalidad correspondientes. De particular interés son los escasos aislamientos de meningococo (5 en 215) y el número relativamente importante de aislamientos de salmonella (11 en 215), si se comparan con estadísticas de países más desarrollados.<sup>4,5</sup> En términos de distribución por edades, la MBA se encontró con más frecuencia en los lactantes (menos de 1 año de edad) que entre los pre-escolares (1-5 años) o entre los escolares (6 a 14 años, para cada agente específico con excepción del pneumo-

Cuadro 3. Meningitis Bacteriana Aguda (MBA): Etiologías Específicas y Mortalidad Correspondiente

Microorganismo (aislado del L. C. R. ).	No. de casos	% de todos MBA	No. de muertes	Tasa de mortalidad ++ para cada agente.
Hemophilus influenzae	74	34.4	21	28%
Diplococcus pneumoniae	24	11.2	9	38%
Staphylococcus aureus	16	7.4	4	25%
Salmonella	11	5.1	9+	82%
Streptococcus	8	3.7	5	
Neisseria meningitidis	5	2.3	2	
Bacilos gram negativos (Enterobacteriaceae)	10*	4.7	8	80%
Neisseria flava	2	0.9	1	
Listeria monocytogenes	1	0.5	1	
Mima polymorpha	1	0.5	0	
Desconocido	63	29.3	12	19%
<b>Total</b>	<b>215</b>	<b>100.0</b>	<b>72</b>	<b>33%</b>

\* 6 Klebsiella aerobacter (enterobacter), 3 E. coli, 1 Pseudomonas aeruginosa.

+ Los dos pacientes que fueron dados de alta en el hospital murieron en la casa.

++ No se calcularon los porcentajes donde hubo menos de 10 casos.

coco (que fue mas prevalente entre los pre-escolares).

En el caso de MTB, todas las micobacterias aisladas fueron *Mycobacterium hominis* y ninguna era atípica. La MTB se presentó con más frecuencia entre los pre-escolares.

Se hicieron exámenes para virus en 101 de los 131 casos de encefalitis, meningoencefalitis y meningitis aséptica en este estudio. Estos síndromes se encontraron asociados más frecuentemente con infecciones por paperas (en 22 casos), herpes (12), sarampión (10) y encefalitis equina venezolana (EEV, 9). En los 21 casos de poliomielititis confirmados por pruebas de laboratorio, el virus de polio tipo 1 se encontró en 13 ocasiones y el virus de polio tipo 2 en 8 casos. El virus de la rabia se confirmó en todos los 36 pacientes en quienes se hicieron las pruebas de laboratorio correspondientes; además, se aisló fuera del SNC en 15 de 17 casos.<sup>6</sup>

#### B. Hallazgos Clínicos

En el Cuadro 4 aparecen los síndromes específicos no-MBA y no-MTB, diagnosticados con base en los signos y síntomas y confirmados por exámenes de laboratorio. La incidencia de cada síndrome específico fue mayor entre los pre-escolares o escolares que entre los lactantes, lo cual representa un contraste franco con MBA.

La frecuencia de los diversos hallazgos clínicos asociados a cada grupo etiológico, es de importancia para el médico que debe hacer un diagnóstico provisional con base en el aspecto clínico. En el Cuadro 5 se informan los datos comparativos de cierto número de signos y síntomas clínicos encontrados en los síndromes infecciosos agudos del SNC. Aunque mucha información de este cuadro se explica por sí misma, los siguientes puntos merecen algún comentario o necesitan alguna aclaración:

**Signos meníngeos.** En vista del amplio uso de este parámetro para diagnosticar meningitis, se debe hacer notar que los signos meníngeos no se presentaron en 54 % del grupo total. La incidencia de los signos meníngeos fue más baja entre los enfermos no-MBA y no-MTB que en los otros 2 grupos; esto puede explicarse en parte por el hecho de que la mayoría de esos pacientes tuvieron encefalitis por polio, por rabia, o el síndrome de Guillain-Barré, casos en los cuales los signos meníngeos generalmente no se presentan. Tanto en la MBA como en la MTB donde la incidencia es más alta, los signos fueron más notorios en los lactantes que en los niños mayores de 1 año de edad.

**Fiebre.** La fiebre generalmente prevaleció en todos los grupos; sin embargo, hubo excepciones notorias que incluyeron el 61 % de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré y

Cuadro 4. Síndromes no-MBA no-MTB y Mortalidad Correspondiente

Síndromes	No. de casos	% de todas No-MBA No-MTB	No. de muertes	Tasa de mortalidad para cada agente
Encefalitis	91	33	11	12%
Poliomielititis	73	27	8	11%
Rabia	37	13	37	100%
Meningo-encefalitis	33	12	7	21%
Síndrome de Guillain-Barré	29	11	6	21%
Meningitis aséptica	7	3	0	0%
Otros	2	1	1	50%
<b>Total</b>	<b>272</b>	<b>100</b>	<b>70</b>	<b>26%</b>

Cuadro 5. Hallazgos Clínicos por Grupos Etiológicos\*

		MBA (N:215)	MTB (N:99)	no-MBA no-MTB (N:272)
<b>Signos Meníngeos</b>		64%	67%	26%
Estado de conciencia	Lúcido:	10%	2%	34%
	Irritable:	81%	73%	62%
	Coma:	9%	25%	4%
Convulsiones antes de la admisión		61%	50%	29%
Cambios de comportamiento antes de la admisión		36%	64%	40%
Fiebre		89%	73%	71%
Vómito antes de la admisión		68%	82%	51%
Parálisis de las extremidades		6%	18%	45%
Estrabismo		6%	16%	4%
Ptosis		2%	9%	2%
Enfermedad concomitante	Neumonía:	35%	22%	22%
	Diarrea:	18%	10%	8%
Efusión subdural durante la hospitalización		15%	1%	0%
Demora en la consulta + (promedio de número de días)				
Fiebre		8.0	18.5	5.5
Vómito		6.4	13.7	3.7
Convulsiones		1.9	4.3	3.9
Cambio de comportamiento		4.2	9.7	3.9

\* En el momento de la admisión a menos que se indique otra cosa.

+ Duración de cada síntoma antes de la hospitalización.

el 34% de los enfermos de polio.

**Enfermedad concomitante.** Las 2 enfermedades concomitantes halladas con más frecuencia en la admisión fueron neumonía (en 27% de todos los casos) y diarrea (12% de los casos). La neumonía concomitante en la MBA se encontró casi exclusivamente entre los lactantes; en la MTB también fue más frecuente entre los lactantes (50%). Por el contrario, la neumonía concomitante en los pacientes de no-MBA y no-MTB apareció más a menudo en los pre-escolares (más común en los casos de síndrome de Guillain-Barré y de polio).

**Efusión subdural.** Todos los 33 pacientes con MBA que tuvieron efusión subdural eran lactantes. En estos casos los agentes etiológicos fueron *Hemophilus influenzae* (14), salmonella (4), estreptococo (3), estafilococo (2) y desconocido (10). Las efusiones subdurales se manifestaron en 8 de los 33 niños en el momento de la admisión. De estos 33 pacientes, 9 murieron durante la hospitalización.

Aunque la efusión subdural comúnmente está asociada con la MBA, también se demostró bilateralmente en un caso de MTB en el cual las micobacterias se aislaron en el líquido cefalorraquídeo por punción lumbar. Esta efusión se mantuvo durante toda la hospitalización hasta cuando el paciente murió.

**Demora en la consulta.** Este término se refiere a duración

Cuadro 6. Comparación de Hallazgos de Laboratorio\*

Parámetros	MBA	MTB	No-MBA No-MTB
<b>I. L. C. R.</b>			
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	3,756	292	147
Presión (cm H <sub>2</sub> O)	26	23	22
Porcentaje de neutrófilos (mm <sup>3</sup> )	77	51	48
Porcentaje de linfocitos (mm <sup>3</sup> )	23	49	52
Glucosa (mg %)	41	34	71
Proteínas (mg %)	186	196	61
<b>II. Sangre</b>			
Recuento de glóbulos blancos (mm <sup>3</sup> )	17,700	15,500	15,000
Hemoglobina (gr %)	9.8	10.6	11.5
Hematocrito (%)	30.7	34.4	36.5
<b>III. PPD (% de los hallazgos por encima de 10 mm)</b>			
	3%	12%	4%

\* Excepto para PPD las cifras en este cuadro representan el valor promedio de cada parámetro.

de la fiebre, vómito, convulsiones, o cambios en el comportamiento antes del momento de ingreso. Como es evidente en todos los 4 parámetros, los pacientes con MTB se demoraron mucho más en consultar al hospital que los pacientes con MBA o con no-MBA y no-MTB.

### C. Hallazgos de laboratorio en MBA, MTB, no-MBA y no-MTB.

Los valores promedio de 10 exámenes de laboratorio aparecen en el Cuadro 6 según el grupo etiológico. Los niveles bajos de hemoglobina en todos los grupos y los porcentajes relativamente pequeños de reacciones a la tuberculina entre los pacientes con MTB, reflejan la condición física debilitada de la población en estudio.

Se investigaron varios parámetros de laboratorio que se han informado como de significación en el diagnóstico o en el curso clínico de la meningitis, pero en este estudio no se demostraron esas asociaciones. En primer lugar, las titulaciones de enzimas como la isomerasa fosfohexosa y la transaminasa oxaloacética glutámica en el líquido cefalorraquídeo no revelaron ninguna relación con el pronóstico, ni facilitaron el diagnóstico clínico. En segundo lugar, la electroforesis de la hemoglobina se hizo en todos los casos para descubrir alguna anomalía en la hemoglobina; el único hallazgo positivo fue anemia de células falciformes en 3 de los 586 pacientes en estudio. En ninguno de estos casos se encontró salmonella como agente patógeno etiológico.

La sensibilidad a los antibióticos se investigó mediante antibiogramas para todos los aislamientos bacterianos positivos. Los resultados de los antibiogramas indican que la penicilina fue efectiva contra el neumococo pero no lo fue contra *Hemophilus influenzae*, estafilococo y salmonella. El cloranfenicol y la canamicina mostraron efectividad contra las 5 bacterias más comúnmente aisladas. La sulfadiazina tuvo efectos satisfactorios en el caso de neumococo y de *H. influenzae*, pero fue de poco valor contra estafilococo, salmonella o estreptococo. En las MTB, todas las micobacterias aisladas fueron sensibles a la estroptomina, isoniazida y ácido para-aminosalicílico.

#### D. Evolución y Factores Relacionados con la Mortalidad en MBA, MTB, no-MBA y no-MTB.

En este estudio durante la hospitalización murieron 187 pacientes (32 %). La mortalidad fue más alta en la MTB (45 %) que en la MBA (33 %) o en las otras formas de meningitis no-MBA no-MTB (26 %). Se practicaron autopsias en 57 % del total de las muertes. Casi todas las muertes en la MBA y la mayoría en la MTB, ocurrieron después de 2 ó más días de hospitalización, en contraste con las muertes en los casos de no-MBA y no-MTB que fueron más frecuentes en los primeros 2 días (51 %). La mortalidad ocurrida después de que los pacientes dejaron el hospital, no se pudo establecer con certeza debido a la gran proporción de casos que se perdieron en los 2 años de seguimiento.

Las tasas de mortalidad por causas específicas aparecen en los Cuadros 3 y 4. En la MBA la mortalidad por salmonella fue notoriamente alta: 9 de los 11 pacientes murieron durante la hospitalización y los otros 2 después de dejar el hospital. En los síndromes no-MBA y no-MTB, la rabia fue la causa mayor de muerte.

**Factores asociados con la mortalidad.** De los 55 pacientes que se recibieron en coma o semi-coma, sólo el 25 % sobrevivió: 5/19 de MBA, 2/25 de MTB y 7/11 de no-MBA no-MTB. De los pacientes que llegaron al hospital con convulsiones (56/153), una tercera parte murió durante la hospitalización: 27/84 de MBA, 19/26 de MTB y 10/43 de no-MBA no-MTB.

En los casos de MTB la mortalidad fue significativamente más alta ( $p < .05$ ) en aquellos pacientes que sólo recibieron terapia antituberculosa durante la hospitalización, que en quienes recibieron terapia doble (antituberculosa y antibacteriana) desde el momento del ingreso. Esta relación fue independiente del uso de esteroides, pero puede relacionarse con la infección bacteriana sub-clínica concomitante.

**Nutrición y Mortalidad.** Los datos sobre el estado nutricional de los 586 pacientes son representativos de la población local como un todo, siendo la nutrición adecuada muy común y la malnutrición extrema menos prevalente o común. Dentro de los grupos etiológicos se encontró la proporción más alta de malnutrición severa en los pacientes con MTB. La malnutrición no afectó en forma significativa la mortali-

dad en los pacientes con MBA y en los síndromes no-MBA no-MTB (Cuadro 7). Sin embargo, en el caso de la MTB la significancia de la asociación entre el estado nutricional y la mortalidad estuvo en el límite ( $X^2$ , 3.8;  $p$  fue apenas ligeramente mayor que .05).

**Edad y Mortalidad.** Como se ve en el Cuadro 8, la muerte en los casos de MBA y MTB ocurrió más frecuentemente entre los lactantes. Por el contrario, la mortalidad para los casos no-MBA y no-MTB fue más alta entre los escolares debido principalmente a la incidencia de rabia entre los niños de mayor edad.

En términos de etiología para la MBA, la edad no afectó la mortalidad. Por el contrario, la MTB apareció más frecuentemente entre los pre-escolares pero tuvo una mortalidad más alta entre los lactantes. De manera similar en varios de los síndromes no-MBA y no-MTB, la incidencia y la mortalidad no siguieron la misma distribución por edad. En la encefalitis más de la mitad de los pacientes eran pre-escolares pero la mayor cantidad de muertes ocurrió entre los lactantes. Y en polio, donde los niños escolares fueron los más frecuentemente afectados, la mayor proporción de muertes se observó entre los pre-escolares.

**Sobrevivientes y secuelas potenciales.** "Secuelas potenciales" se refiere a los síntomas que persisten hasta el momento de abandonar el hospital y que pueden quedar como permanentes. Los porcentajes para cada grupo no se pueden comparar válidamente debido a la longitud diferencial de hospitalización (los pacientes con MTB generalmente permanecieron más del mes habitual de promedio, mientras que a los casos de no-MBA y no-MTB se les dio de alta más pronto). Más o menos la mitad de los enfermos con MBA (78/143) y con MTB (25/54) que sobrevivieron, dejaron el hospital con secuelas potenciales, mientras que menos de 1/4 de los niños no-MBA y no-MTB (45/207) mostraron estos síntomas al dejar el hospital.

Debido a la proporción considerable de pacientes perdidos durante el seguimiento de 2 años, no fue posible analizar la frecuencia de secuelas verdaderas en cada grupo etiológico.

#### E. Terapia Antibiótica Previa

Como en Colombia los antibióticos se pueden comprar sin

Cuadro 7. Mortalidad según el Estado Nutricional para los Tres Grupos Etiológicos

	Nutrido adecuadamente y Grado I*		Grados II y III	
	Total	Muertos	Total	Muertos
MBA	169	52	43	20
MTB	59	23	40	22
No-MBA No-MTB	220	53	36	12

\* Según el sistema de Gómez et al.<sup>7</sup>

Cuadro 8. Mortalidad en Cada Grupo Etiológico por Edad

	< 1 año	1-5 años	6-14 años	Total
MBA	49/130=38%	17/66=26%	6/19=32%	72/215=33%
MTB	10/17=59%	26/53=49%	9/29=31%	45/99=45%
No-MBA No-MTB	6/25=24%	29/154=19%	35/93=38%	70/272=26%
Total	65/172=38%	72/273=26%	50/141=36%	187/586=32%



fórmula médica, con frecuencia los padres procuran tratar las enfermedades de sus hijos en el hogar. En este estudio, antes del ingreso al hospital (por un promedio de 6 días), 53 % de los enfermos con MBA habían recibido antibióticos, 69 % de los pacientes con MTB y 28 % de los niños no-MBA no-MTB. El antibiótico más frecuentemente usado fue la penicilina, sola o combinada con eritromicina, tetraciclina o cloranfenicol. Sólo un 12 % de los casos de MTB (69 %) recibió drogas que podrían haber modificado la evolución clínica (isoniazida, estreptomycin, o canamicina).

En este estudio se observó que la terapia antibiótica previa tuvo tendencia a dificultar un diagnóstico correcto pues se alteraron el cuadro clínico y el análisis citoquímico del líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, estadísticamente, no fue posible demostrar que el empleo de antibióticos antes de la hospitalización, afectara la confirmación microbiológica de la etiología específica en la MBA. Por otra parte, según esta investigación, la terapia previa no tuvo un efecto significativo sobre la mortalidad.

Se demostró que el uso previo de antibióticos afectaba la frecuencia de la efusión subdural en el momento del ingreso ( $p < .05$ ). En efecto, de los 33 pacientes con MBA y con efusión subdural, 23 (o sea 70 %) habían recibido antibióticos antes del ingreso al hospital. Aunque la terapia previa no pareció aumentar la mortalidad entre los pacientes con efusión subdural, todos los 24 enfermos que sobrevivieron tenían secuelas potenciales al dejar el hospital.

#### F. Resultados de Estudios Terapéuticos

El tratamiento de los casos de MBA mediante esteroides únicamente o sólo con dextran, o una combinación de estas drogas (como adyuvantes de la terapia antimicrobiana específica), no tuvo éxito en la reducción de la mortalidad en este grupo. Por el contrario, el uso de esteroides (además de drogas antituberculosas) demostró ser más efectivo, al reducir la mortalidad asociada a la MTB, que la terapia sin esteroides.

#### DISCUSION

Según un estudio previo efectuado en este mismo hospital sobre infecciones agudas del SNC, se conoce la confirmación positiva de agentes etiológicos más o menos en un 32 % de los casos de MBA y en un 10 % de MTB.<sup>8</sup> Los porcentajes correspondientes de 71 % y 72 % en el presente estudio, representan una notoria mejoría en el proceso diagnóstico y se pueden atribuir principalmente a 2 factores: (1) el método de sembrar líquido cefalorraquídeo, obtenido por punción lumbar, directamente en el medio de cultivo, al pie mismo de la cama del enfermo, aumentó la confirmación etiológica en los casos de MBA; (2) la siembra del líquido cefalorraquídeo en 6 tubos con medio de cultivo de Lowenstein-Jensen en lugar de los 2 habituales, es responsable principalmente del aumento de confirmaciones en los casos de MTB. Además, el procedimiento general de buscar agentes bacterianos, micobacterianos, virales y micóticos, sin tener en cuenta el diagnóstico clínico de admisión, descubrió una buena cantidad de infecciones mixtas (bacte-

rianas, micobacterianas y bacterianas-virales).

Aunque durante los 3 años del estudio no se aislaron hongos, se han encontrado 4 casos de meningitis producida por *Cryptococcus neoformans* tanto antes como después de esta investigación. Además, en los últimos 8 años se han descrito 12 casos de candidiasis sistemática con compromiso meníngeo.

La incidencia de MBA, MTB, no-MBA y no-MTB que se discute en este trabajo no es necesariamente representativa de la población general de Cali pues los resultados se basan en una muestra de niños hospitalizados. Además, la incidencia de 2 de los síndromes virales ha sido afectada por algunos factores externos y ya no corresponde a la situación presente. Por ejemplo, la rabia que tuvo una incidencia extremadamente alta en este estudio (37 casos), se ha erradicado casi por completo como resultado de la campaña de vacunación canina que se inició en Cali en 1970. En efecto, no se han vuelto a encontrar casos de rabia en seres humanos desde cuando terminó este estudio. En el caso de la EEV, los 9 pacientes que se discuten aquí no eran de Cali. En realidad, corresponden al brote de EEV ocurrido en 1967 en una población a 20 km. de Cali y que produjo una cierta afluencia de pacientes enviados a esta ciudad para su tratamiento.

Al tratar los hallazgos etiológicos y clínicos se mencionó la alta frecuencia de MBA observada en infantes, en contraste con la frecuencia baja de infecciones no-MBA no-MTB o virales. Una posible explicación es que las bacterias que comúnmente originan infecciones respiratorias y gastrointestinales en los lactantes, pueden afectar el SNC y provocar una enfermedad grave. Por otra parte, las infecciones por virus rara vez conducen a la hospitalización de lactantes. La poliomielitis, infección común del tracto intestinal en los niños, muy rara vez se disemina al SNC en los lactantes. Las infecciones del tracto intestinal por los virus echo y Coxsackie también son comunes y pueden causar meningitis aséptica. Sin embargo, esta es una enfermedad relativamente benigna y como consecuencia muchos padres en Cali no traen sus niños al hospital para el tratamiento.

Se puede notar, en la sección de terapia para MBA que en este estudio no se utilizó ampicilina. Esta droga no se conseguía localmente cuando comenzó la investigación. En literatura reciente se ha informado que la ampicilina es el tratamiento preferido para MBA en varias partes del mundo,<sup>9</sup> aunque otros artículos asimilan su efecto a la terapia empleada en este estudio.<sup>10</sup> Los hallazgos de los antibiogramas efectuados después de terminar esta investigación demostraron que la ampicilina es efectiva contra los agentes bacterianos identificados en el estudio, especialmente contra *H. influenzae*.

Como resultado de esta investigación, al relacionar los signos clínicos y los hallazgos de laboratorio con los agentes etiológicos, se deben mejorar los diagnósticos de MBA, MTB, no-MBA y no-MTB en esta área geográfica.

Sin embargo, es claro que los elevados niveles de mortalidad encontrados en cada grupo etiológico se deben a factores

que escapan al control del médico. La demora en la consulta es un problema crítico; aún el diagnóstico rápido y un tratamiento apropiado no pueden alterar la evolución de los casos bien avanzados, como lo demostró la tasa de mortalidad del 75 % en los niños admitidos en estado de coma (especialmente en MTB). La malnutrición, presente en casi el 63 % de la población local<sup>11</sup> también se relaciona con una evolución clínica mala y con una mortalidad alta que reflejan el estado socio-económico, generalmente pobre, de los pacientes.

Una mejoría en el estandar de vida de esta población podría tener un efecto significativo en la reducción de las tasas de mortalidad a los niveles más cercanos a los que se observan en los países desarrollados. En tanto, los autores en la actualidad planean estudios epidemiológicos de las condiciones de vida locales, en un esfuerzo para identificar los factores que pueden predisponer a los pacientes a síndromes infecciosos agudos del SNC. Los hallazgos de tales estudios suministrarán armas futuras para prevenir y descubrir tempranamente estos síndromes.

#### SUMMARY

This study was designed to demonstrate etiology, clinical characteristics, treatment, and outcome of acute infections of the CNS in a developing country. Of the 586 Colombian children studied, 215 proved to have acute bacterial meningitis (ABM), 99 tuberculous meningitis (TBM), and 272 non-bacterial non-tuberculous meningitis (non-ABM non-TBM). Particularly striking was the delay in consultation, especially among TBM patients, and the high mortality rate (32 %) among these children from low-income urban areas. Results of therapeutic trials appear in a subsequent article in this issue.

#### RECONOCIMIENTOS

Deseamos agradecer a los residentes de los Departamentos de Pediatría y Patología de la Universidad del Valle su ayuda para efectuar este estudio; al Dr. Marshall Schreeder y al Dr. William Bertrand su asistencia estadística.

#### REFERENCIAS

1. Puffer, R. R. y Serrano, C. V. **Características de la mortalidad en la niñez.** Organización Panamericana de la Salud, Washington, D. C. Publicación Científica No. 262, 1973.
2. **Diccionario Geográfico de Colombia.** Tomo I. Instituto Geográfico Agustín Codazzi y Banco de la República. Bogotá, 1971.
3. Armitage, P. **Sequential Analysis.** In Armitage, P. (ed). **Statistical Methods in Medical Research,** pp. 415-425 Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1971.
4. Altman, G. y Gerichter, C. B. **Salmonellosis in a general hospital Israel J Med Sci 21: 243-251, 1962.**
5. Carpenter, R. R. y Petersdorf, R. G. **The clinical spectrum of bacterial meningitis. Amer J Med, 33: 262-265, 1962.**
6. Dueñas, A., Belsey, M. A., Escobar, J. A., Medina, P. y Sanmartín, C. **Isolation of rabies virus outside the human central nervous system. J Infect Dis, 127: 702-704, 1973.**
7. Gómez, F., Ramos-Galván, R., Frank, S., Cravioto, J. y Chávez, R. **Mortality in second and third degree of malnutrition. J Trop. Pediat, 2: 77, 1956.**
8. Escobar, J. A.: **Revisión de 494 niños con infecciones agudas del SNC, 1957-1962.** Cali (Datos sin publicar).
9. Mathies, A. W. y Wehrle, P. F. **Management of bacterial meningitis in children. Pediat Clin N Amer, 15: 185-195, 1968.**
10. Barret, F. F., Taber, L. H., Morris, C. R., Stephenson, W. B., Clark, O., y Yow, M. D. **A twelve-year review of antibiotic management of Hemophilus influenzae meningitis. J Pediat, 81: 370-377, 1972.**
11. Agualimpia, C. **Estudio de recursos humanos para la salud y la educación médica en Colombia.** ASCOFAMÉ, Ministerio de Salud, 1969.

#### ESTUDIOS DE VIRUS EN SÍNDROMES INFECCIOSOS AGUDOS DEL SISTEMA NERVIOSO<sup>1</sup>

Alvaro Dueñas, M. D., M. P. H. y T. M.<sup>2</sup>, Jorge Escobar, M. D., M. P. H. y T. M.,<sup>3</sup> Pablo Medina, M. D., M. P. H.<sup>2</sup> y Mark A. Belsey, M. D., M. P. H. y T. M.<sup>4</sup>

#### EXTRACTO

En 470 de 586 niños de Cali, Colombia, con síndromes infecciosos agudos del sistema nervioso central (SNC), inclusive en quienes se había diagnosticado una enfermedad bacteriana, se hicieron rutinariamente estudios para descubrir infecciones por virus. Los métodos para estos estudios comprendieron intentos de aislamiento, prueba de fijación de complemento y prueba de neutralización. En 272 casos de infección

no bacteriana, 65% estaban asociados con una infección por virus. La mayoría de los casos fueron encefalitis, poliomielitis y rabia, lo cual sugiere que los padres sólo llevan los niños al hospital cuando hay un cuadro clínico severo. En 14 de 137 (10%) de casos de meningitis bacteriana aguda se encontró evidencia de infecciones mixtas por bacterias y por virus. En dos casos de encefalitis se encontró asociación con virus ECHO tipo 6', una observación que no se había informado antes.

1. Trabajo auspiciado por el Centro Internacional para Investigación Médica (ICMR), Universidad de Tulane-Universidad del Valle, Donación AI-10050 del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas, Institutos Nacionales de Salud, Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, Bethesda, Maryland, por la Universidad del Valle y por el Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

2. Departamento de Microbiología, División de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.  
3. Departamento de Pediatría, División de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.  
4. Departamento de Pediatría, Universidad de Tulane, Nueva Orleans, La EE. UU.