

Gratu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

**REVISIÓN SOBRE LA MENINGITIS LINFOCITARIA
EN LA EDAD PEDIÁTRICA EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DONOSTIA**

Egilea /Autor:

Elide Gutiérrez San José

Zuzendaria / Director/a:

Maria Inmaculada Ruiz Montesinos

Jose Julian Landa Maya

© 2018, ELIDE GUTIÉRREZ SAN JOSÉ

ABREVIATURAS

- **LCR:** Líquido cefalorraquídeo
- **NPHEV:** Enterovirus humano no polio (*Non-polio human enteroviruses*)
- **CDC:** Centros para el control y Prevención de enfermedades
- **VHS:** Virus del herpes simple
- **LCMV:** Virus de la coriomeningitis linfocítica (*Lymphocytic choriomeningitis virus*)
- **CMV:** Citomegalovirus
- **VZV:** Virus Varicela Zoster (*Varicella-Zoster Virus*)
- **EBV:** Virus Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*)
- **AINE:** Anti-inflamatorios no esteroideos
- **IVIG:** Inmunoglobulina intravenosa
- **EV:** Enterovirus
- **HFMD:** Enfermedad mano-pie-boca (*Hand, foot, and mouth disease*)
- **VHH:** Virus Herpes Humano
- **SNC:** Sistema nervioso central
- **VWN:** Virus Occidente del Nilo (*West Nile virus*)
- **RCP:** Reacción en cadena de la polimerasa
- **BHE:** Barrera hematoencefálica
- **PCT:** Procalcitonina sérica
- **PCR:** Proteína-C-Reactiva
- **VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana
- **PMN:** Polimorfonucleares
- **AUC:** Área bajo la curva (*Area under the curve*)
- **BMS:** *Bacterial Meningitis Score*
- **MSE:** Meningitis Score para Emergencias
- **HUD:** Hospital Universitario Donostia
- **ML:** Meningitis linfocitaria
- **RIC:** Rango intercuartílico
- **INE:** Instituto Nacional de Estadística
- **ED:** Departamento de emergencias

INDICE

1. INTRODUCCION	1
1.1. EPIDEMIOLOGÍA	2
1.2. ETIOLOGIA	2
1.2.1. Enterovirus	3
1.2.2. Herpesvirus	5
1.2.3. Arbovirus	5
1.2.4. Coronavirus	6
1.3. FISIOPATOLOGIA	7
1.4. CLINICA.....	8
1.5. DIAGNOSTICO.....	9
1.5.1. Historia clínica	9
1.5.2. Exploración física	10
1.5.5. Análisis transcriptómico en sangre	11
1.5.6. Reglas de predicción clínica	12
1.6. TRATAMIENTO	15
1.7. COMPLICACIONES	17
2. OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	18
3. PACIENTES Y METODOS	18
4. RESULTADOS	23
5. DISCUSION.....	34
6. CONCLUSIONES	41
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	43
8. ANEXOS.....	1

1. INTRODUCCION

La meningitis engloba a toda inflamación de las meninges y del líquido cefalorraquídeo (LCR) que rodea al cerebro y la medula espinal (**Figura 1**).¹

El término de Meningitis Linfocitaria es un término utilizado en medicina, también aplicado a las Meningitis Asépticas, cuyo LCR muestra pleocitosis con predominio de linfocitos.² La Meningitis Aséptica, por su parte, hace referencia a un síndrome clínico de inflamación, en la que los agentes bacterianos comunes no pueden ser identificados en el examen microscópico del LCR, abarcando así un amplio diagnóstico diferencial.²

Aunque los agentes virales constituyen la principal etiología, existen numerosas causas -infecciosas y no infecciosas- que pueden ser responsables de la meningitis aséptica.³ Los Enterovirus humanos no polio (NPHEV) son la principal causa reconocible de meningitis aséptica entre el 80% y el 92% de todos los casos en los que se consigue identificar el patógeno.²

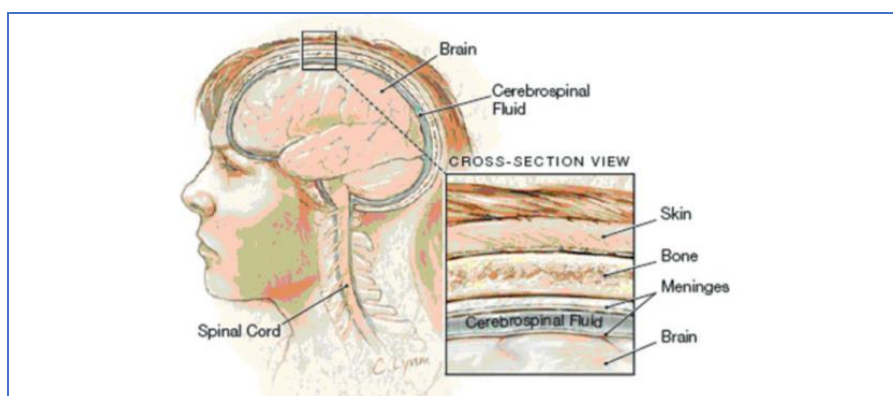


Figura 1. Anatomía transversal de las meninges. La meningitis está causada por la inflamación del líquido cefalorraquídeo (LCR) y las meninges que rodean al cerebro y la médula espinal ¹

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

Desde la introducción generalizada de las vacunas conjugadas, la mayoría de los casos de meningitis pediátrica son asépticas, y los virus siguen siendo la causa más común.⁴ La incidencia de meningitis viral va desde 10 a los 20 casos al año por cada 100.000 habitantes.⁵ En Estados Unidos, la meningitis viral supone de 26.000 a 42.000 hospitalizaciones anuales según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).⁵ En Reino Unido, entre 2005-2006, ingresaron un total de 2.898 pacientes con diagnóstico de meningitis viral.⁶

Los casos de meningitis aséptica o viral se producen a cualquier edad, siendo más comunes en bebés y niños pequeños, con un pico de incidencia en niños menores de 1 año y un segundo pico en niños mayores de 5 años.^{2,5} Según un estudio finlandés, la incidencia anual en niños <1 año es de 219 por cada 100.000 habitantes frente a 28 por 100.000 habitantes en niños de 1-14 años.⁶

Las causas de la meningitis viral varían según la edad, el estado inmune, la estación del año y la geografía.⁷ Así, hay una mayor incidencia en verano y principios de otoño debido a la alta prevalencia de enterovirus y virus transmitidos por artrópodos (arbovirus).⁷

1.2. ETIOLOGIA

Los agentes etiológicos más comunes incluyen los enterovirus, el virus del herpes simple (VHS), los arbovirus, el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), el citomegalovirus (CMV), el virus de la varicela zoster (VZV) y el virus Epstein-Barr (EBV).^{7,8}

A pesar de que los agentes etiológicos más frecuentes son los infecciosos, se han descrito enfermedades autoinmunes (como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad de Kawasaki) así como medicamentos (antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la inmunoglobulina intravenosa (IVIG) o la vacuna vOKA de Varicela Zooster⁹) como agentes causales de la meningitis aséptica (**Tabla 1**).^{3,8}

La meningitis aséptica inducida por medicamentos debe seguir siendo un diagnóstico de exclusión después de que otras causas infecciosas más comunes hayan sido excluidas.¹

Tabla 1. Principales agentes infecciosos y no infecciosos causantes de la meningitis aséptica ^{3,8}

<u>Causas infecciosas (virales)</u>	<u>Causas no infecciosas</u>
Principales causas de meningitis viral	Drogas
Enterovirus (Coxsackie y echovirus)	Amoxicilina
Parechovirus	AINEs
Arbovirus	Trimetropim-sulfamethoxazole
Herpes virus simple tipo 2	
Virus de la inmunodeficiencia humana	
Causas menos comunes de meningitis viral	Neoplasias
Virus Herpes simple 1	
Virus de las paperas	Neurosarcoidosis
Virus de la coriomeningitis linfocitaria (LMCV)	
Parvovirus B19	Artritis reumatoide
Causas raras de meningitis linfocítica	
Virus Varicela Zooster	Lupus sistémico eritematoso
Virus Influenza A y B	
Virus Parainfluenza	Vasculitis
Rotavirus	Enfermedad de Kawasaki
JC virus	
Virus del sarampión	
Coronavirus- COVID 19 ^{10,11}	
Adenovirus	

1.2.1. Enterovirus

Los enterovirus (EV) son unos virus pertenecientes a la familia Picornaviridae.¹² Son importantes patógenos para el ser humano, causando una amplia variedad de patologías en la edad infantil.¹³

Se estima que los enterovirus son los causantes de aproximadamente el 85% de casos de meningitis viral, que cursan generalmente de forma benigna.^{3,5} Entre otros cuadros, los enterovirus pueden provocar encefalitis o meningoencefalitis, habitualmente de buen pronóstico, cuadros respiratorios, exantemas, enfermedad mano-boca-pie (HFMD) y la conjuntivitis hemorrágica aguda.¹⁶

Existen más de 110 Enterovirus genéticamente diferentes, clasificados taxonómicamente en 4 especies (**Tabla 2**).³ Tienen una distribución mundial, siendo el ser humano el único reservorio natural.³

La mayoría de los casos de meningitis por Enterovirus son debidos a la especie B, particularmente Echovirus 6 y 30. Otros virus menos frecuentes incluyen: Echovirus 9, 13, 14 y 16 (especie B), Echovirus 71 (especie A) y Coxsackievirus A9 y B5 (especie B).³ No hay una asociación clara entre genotipos y clínica, y el mismo genotipo, con frecuencia, puede causar diferentes manifestaciones.¹³

Tabla 2. Taxonomía actual del enterovirus humano ³.

Especies de Enterovirus	Subtipos virales
A	Coxsackievirus 1-8, 10, 12, 14, 16 Enterovirus A71, A76, A89, A90, A114, A119, A120, A121
B	Coxsackie B 1-6, 9, 11-20, 24-27, 29-33 Echovirus 1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33 Enterovirus B69, 73-75, 77-88, 93, 97-98, 100, 101, 106-107
C	Coxsackievirus A1, 11, 13, 17, 19, 20, 21, 22, 24 Enterovirus C 95-96, 99, 102, 14-105, 109, 113, 116-118 Polivirus 1-3
D	EVD68, D70, D94, D111

La gran diversidad genética de la familia de los Enterovirus, se debe tanto a la recombinación intra- o inter-especie, como a los errores de la replicación viral, que

favorecen la aparición de subgenotipos, en ocasiones con diferente virulencia.¹³ Ello, sumado a la facilidad en la transmisibilidad del virus, ha condicionado la aparición de importantes brotes epidémicos en diferentes regiones, destacando especialmente los producidos por EV-D68 en norte-américa y el EV-A71 en el sudeste asiático y en nuestra área geográfica.¹³

En España la circulación del EV-A71 aparece entre 2010 y 2015.¹³ El EV-A71 se asocia a manifestaciones cutáneas (como la HFMD), aunque diversos subgenotipos pueden ocasionar, con mayor frecuencia, brotes con afectación neurológica que se asocian a secuelas graves y una alta mortalidad.¹³ En España, el primer brote de encefalitis de tronco y encefalomiелitis se registró a lo largo de la primavera del año 2016 en Cataluña, afectando a más de 100 niños.¹³

1.2.2. Herpesvirus

Los herpesvíridos siguen una distribución mundial, sin prevalencia estacional, siendo los humanos el único reservorio.⁵ Todos los miembros de la familia Herpesviridae pueden causar meningitis viral; sin embargo, los **virus del herpes simple (VHS)** son los que se asocian clásicamente a infección neurológica.⁷ El síndrome de meningitis aséptica por Herpesvirus, es generalmente causado por la infección primaria del VHS-2.³ En la mayoría de los pacientes, las lesiones mucosas preceden a los signos y síntomas de la inflamación meningeal con un intervalo medio de una semana.³

El **citomegalovirus (CMV)**, el **virus de la varicela-zoster (VZV)**, el **herpesvirus humano (VHH)-6** y el **VHH-7**, y las infecciones por el **virus de Epstein-Barr (EBV)** se asocian con poca frecuencia con la meningitis.¹

1.2.3. Arbovirus

Los arbovirus son un grupo heterogéneo de virus de ARN transmitidos por artrópodos.⁵ Son responsables de importantes epidemias de infecciones del sistema nervioso central (SNC) en todo el mundo que han ido aumentando en frecuencia en los últimos años.⁵ La meningitis aséptica es una manifestación clínica importante dentro de su espectro de enfermedades.⁵

De entre los arbovirus, merecen especial mención algunas causas emergentes e importantes de meningitis viral transmitidas por artrópodos.

- Virus Occidente del Nilo (VWN): Se transmite habitualmente por la picadura del mosquito Culex, previamente infectado.³ El VWN, está aumentando su circulación en el suroeste de España especialmente, relacionado fundamentalmente con el cambio climático y el aumento de la temperatura, que favorece su expansión en animales. Según la ECDC en Europa se han notificado 306 casos de infección en humanos por WNV y 34 muertes. Por otro lado, en España, solo a lo largo del año 2020 se ha producido el brote más importante con 76 casos declarados hasta finales del 2020.
- El Virus Dengue, Chikunguya y el Virus Zika, transmitidos por la picadura del mosquito Aedes, aunque infrecuentemente, pueden asociarse a meningitis linfocitaria.³

1.2.4. Coronavirus

En febrero del 2021, se notificó un caso de meningitis viral asociada a SARS-COV2 en una niña turca-iraní de 9 años tratada en el Hospital Imam Hassan de Bojnurd.¹⁰

La paciente acudió a urgencias del hospital con fiebre elevada, cefalea y cervicalgia. A la exploración física, presentaba signos meníngeos positivos, fotofobia y diplopía. En el contexto de la pandemia actual, la paciente se sometió a una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) de LCR para SARS-COV2 y enterovirus, que resultó positiva para SARS-COV2 y negativa para enterovirus. La RCP faríngea resultó negativa, sin signos clínicos ni radiológicos de afectación pulmonar, así como el cultivo y la tinción de gram del LCR. El tratamiento recibido se basó en sulfato de hidroxiclороquina oral y acetaminofeno. No presentó ninguna complicación asociada importante.

En la misma línea, se ha reportado un caso en Japón y en EEUU de encefalitis con positividad para el LCR de SARS-COV2 y exclusión del resto de agentes virales y bacterianos.¹¹

Ante la aparición de este nuevo patógeno, en los pacientes con cefalea y alteración de conciencia en ausencia o presencia de otras infecciones virales, debe considerarse de ahora en adelante el diagnóstico de SARS-COV2 como posible agente viral.^{10,11}

1.3. FISIOPATOLOGIA

La infección viral del SNC produce inflamación en distintas regiones anatómicas como las meninges, el parénquima cerebral, los nervios craneales, así como, en múltiples regiones al mismo tiempo.³ Mientras que la inflamación aislada de las meninges produce meningitis, la afectación del parénquima cerebral produce encefalitis.³ Cuando hay continuidad patológica entre ambas regiones se denomina meningoencefalitis.³

Aunque el SNC está protegido por un complejo sistema de barreras, los patógenos virales son capaces de infectar las células endoteliales vasculares cerebrales, permitiendo el paso directo a través de la barrera hematoencefálica (BHE) a la glía, así como a las neuronas adyacentes.³

Existen varios mecanismos que influyen en la infección directa del epitelio del plexo coroideo (como ocurre en el virus de las paperas), a través de células hematopoyéticas transportadas al SNC por flujo sanguíneo directo, o tejido linfoide, así como por la descomposición inducida por la inflamación de la BHE.³ Otros mecanismos proponen que los patógenos virales pueden infectar y migrar al SNC a través de neuronas sensoriales periféricas, motoras u olfatorias cuyas dendritas están directamente expuestas a las vías respiratorias.³

En general, los virus que atacan las células de las meninges o el revestimiento ventricular, el plexo coroideo y el ependimal inducen meningitis, mientras que los que infectan el parénquima del SNC meningoencefalitis, encefalitis o mielitis.³

En la afectación cerebral por SARS-CoV-2 se ha propuesto como mecanismo de acción la infiltración viral trans-sináptica a través del nervio olfatorio posterior a una invasión periférica inicial.¹¹ Una vez en el SNC, la infección se caracteriza por la liberación de quimioatrayentes en las meninges seguida de la infiltración innata de células inmunitarias (neutrófilos, monocitos y linfocitos CD8).³ La infección de las

células leptomenígeas provoca meningitis viral con síntomas como fiebre, cefalea y rigidez de nuca.³

1.4. CLINICA

La meningitis viral puede ser difícil de distinguir de una meningitis bacteriana, ya que las manifestaciones generales son habitualmente similares a las de una meningitis bacteriana pero menos severas.¹⁴

Los síntomas clínicos más frecuentes abarcan fiebre, cefalea, rigidez de nuca y dolor.⁸ La cefalea puede tener una localización frontal o retro-orbital, asociado o no a fotofobia.⁸ Entre los síntomas constitucionales destacan letargo, mialgias, náuseas y vómitos. En ocasiones, existen antecedentes de enfermedades respiratorias, gastrointestinales virales concomitantes en el momento de la presentación.⁸ En la exploración física, los signos de Kernig y Brudzinski no siempre están presentes.¹⁴ Por otro lado, el examen físico puede revelar evidencia de enfermedad sistémica, incluyendo erupción cutánea, linfadenopatías, dolor neuropático, artralgias, faringitis o esplenomegalia, dependiendo del agente infeccioso.^{8,14}

En lactantes, la aparición abrupta de fiebre acompañada de síntomas inespecíficos (por ejemplo, irritabilidad, mala alimentación, vómitos, diarrea, erupción cutánea o síntomas respiratorios) debe hacer sospechar de meningitis viral.¹⁴ Los hallazgos físicos pueden incluir fontanela abultada y rigidez de nuca.¹⁴ Las convulsiones en ausencia de fiebre y/o pleocitosis del LCR son manifestaciones comunes de infecciones por *Parechovirus* humano en lactantes.¹⁴

La meningitis viral también puede manifestarse con signos de encefalitis. La encefalitis o meningoencefalitis ha de considerarse si alguno de los siguientes síntomas está presente: estado mental alterado, convulsiones, déficits neurológicos focales (incluyendo afasia, anosmia, ataxia, déficits de nervios craneales, debilidad motora o movimientos involuntarios) así como cambios de comportamiento.⁸

Las características clínicas de la meningitis viral en niños varían según la edad, el estado inmunitario y el agente etiológico.¹⁴ Las manifestaciones más frecuentes observadas en los pacientes con meningitis causada por enterovirus son: el dolor de

cabeza (96-100%), fotofobia (50-76%) y la rigidez de nuca (55-69%).³ Los síntomas gastrointestinales como diarrea y dolor abdominal generalizado se presentan en el 5-17% de los casos.³ Algunos enterovirus como el *Coxsackievirus* y *Echovirus*, pueden asociarse con la aparición de un rash maculopapular, no pruriginoso habitualmente en tronco y cara.³ En la mayoría de los pacientes la fiebre remite en 7-18 días.³ Otros enterovirus pueden presentarse con vesículas dolorosas en la orofaringe posterior (*Coxsackievirus* A), pericarditis o pleuritis (*Coxsackievirus* B).³

La meningitis por SARS-COV2 describe una amplia variedad de manifestaciones neurológicas, incluyendo los síntomas clásicos de la meningitis, así como de meningoencefalitis.^{10,11,14}

1.5. DIAGNOSTICO

El manejo inicial de la meningitis pediátrica en Urgencias incluye una rápida evaluación y estabilización del estado cardiorrespiratorio y hemodinámico, la realización de test de laboratorio y la valoración de la administración de antibióticos empíricos.¹⁵

A pesar de que en los últimos años los principales agentes etiológicos de las meningitis en los países desarrollados sean los virus, cabe destacar la dificultad en el diagnóstico diferencial frente a las bacterianas.¹⁵ Así, la meningitis viral debe sospecharse en base a los datos epidemiológicos, la presentación clínica y el estudio inicial del LCR.¹⁵

1.5.1. Historia clínica

La historia clínica permite estudiar las posibles causas de la meningitis. Entre los datos más importantes a recoger cuando se sospeche de una meningitis viral encontramos la presencia de síntomas clásicos (fiebre, rigidez de nuca, cefalea, fotofobia), síntomas de encefalitis (alteración del estado mental, comportamiento o personalidad, así como déficits sensoriales o motores), síntomas asociados con virus específicos (rash, dolor de garganta, vómito, diarrea o síntomas genitourinarios), historia de enfermedad en las semanas anteriores, es decir, exposición en las últimas dos o tres semanas a garrapatas, mosquitos, roedores, agua potencialmente

contaminada, comida poco cocinada o baños en aguas estacadas (asociado con meningoencefalitis amebiana), historia de vacunación o toma de medicamentos recientes, así como la aparición en la comunidad de brotes tanto en humanos como en animales.¹⁵

1.5.2. Exploración física

La exploración física se centra principalmente en la evaluación de la inflamación meníngea, la función cerebral y pistas sobre la etiología viral específica.¹⁴

- Signos de inflamación meníngea (rigidez de nuca, signo de Kernig y Brudzinkski y valoración de la fontanela en lactantes).¹⁵
- Evaluación del estado mental (Escala de Glasgow) y la presencia de focalidad neurológica (sugestivo de encefalitis o infección por EV71).¹⁵

1.5.3. Análisis de laboratorio

La evaluación inicial del niño en el que se sospeche de meningitis incluye una **analítica sanguínea completa** (hemograma, marcadores inflamatorios (Procalcitonina sérica (PCT), Proteína C Reactiva (PCR)), estudios de coagulación (en presencia de petequias o lesiones purpúricas), electrolitos, urea en sangre, creatinina y glucosa), **hemocultivos** y una **punción lumbar** (cultivo bacteriano y tinción de gram, contaje celular, determinación de glucosa, proteínas y RCP (reacción en cadena de la polimerasa) viral).¹⁵

Pueden estar indicados estudios adicionales si hay pistas sugestivas de una infección en particular, como pruebas de RCP múltiple, así como la determinación de alanina aminotransferasa (ALT) en niños menores de 6 semanas con sospecha de infección diseminada de VHS, serología para el virus de la rabia, virus de las paperas, arbovirus, varicela, VEB, LMC, HIV, sífilis y enfermedad de Lyme (que puede presentarse como meningitis linfocitaria).¹⁵

Los estudios iniciales del LCR pueden ayudar a distinguir entre la meningitis viral y bacteriana. Sin embargo, no siempre es predictivo de infección viral o bacteriana, ya que existe una considerable superposición.¹⁵ Por otro lado, los hallazgos del LCR pueden variar ampliamente dependiendo de la etiología viral específica.¹⁵ El

diagnóstico de meningitis viral se confirma mediante cultivos bacterianos negativos y la detección de un patógeno viral en el LCR.¹⁵ La detección de virus en otras muestras (por ejemplo, sangre, orina, hisopo de garganta o heces o hisopo rectal) también apoya el diagnóstico.¹⁵

En la **Tabla 3**, se presentan las diferencias en el LCR en función del agente etiológico que ayudan a orientar el diagnóstico.

Tabla 3. Características del LCR en función del agente etiológico. Modificado de UptoDate ©.7.¹⁵

	BACTERIANA	VIRAL	TUBERCULOSA	FÚNGICA
PROTEÍNAS (MG/DL)	100-500	< 100	> 100	> 100
GLUCOSA (MG/DL)	< 40 (<60% valor Sérico)	> 40 (>40% del nivel sérico)	< 40	Normal o < 40
LEUCOCITOS /UL	50-30.000 (PMN)	>500 (Linfocitos)	25-100 (Linfocitos)	50-500 (Linfocitos)

1.5.4. Neuroimagen

La neuroimagen no es una prueba de rutina en los casos en los que se sospeche de meningitis viral.¹⁵ Únicamente se reserva para niños con focalidad neurológica u otros signos de hipertensión intracraneal, previamente a la punción lumbar.¹⁴ Sin embargo, estos hallazgos son excepcionales en los casos en los que se sospecha de meningitis viral, y cuando se presentan son sugestivos de otras etiologías como la meningitis bacteriana aguda.¹⁵

1.5.5. Análisis transcriptómico en sangre

La presentación clínica generalmente no es suficiente para diferenciar entre la meningitis viral y bacteriana, lo que requiere de un análisis del LCR por RCP y/o cultivos bacterianos, lo cual consume mucho tiempo. Además, la recolección de LCR en niños es un procedimiento invasivo que no siempre es factible.¹⁶

En un estudio publicado en el año 2021, se ha propuesto como una posible alternativa para diagnosticar la meningitis enteroviral la secuenciación de perfiles transcriptómicos a partir de un análisis de sangre.¹⁶ En el estudio, realizado en 12 hospitales belgas, encontraron un perfil de genes expresados de forma diferencial, con capacidad para diferenciar la meningitis enteroviral de la meningitis bacteriana con un área bajo la curva (AUC) de 0,982. Este hallazgo es gracias a que la meningitis enteroviral tiene una firma de inmunidad innata con interferones de tipo 1 como actores clave.¹⁶

1.5.6. Reglas de predicción clínica

Ninguna variable por sí sola distingue la meningitis bacteriana de la meningitis aséptica, y las superposiciones que se encuentran en los valores de variables entre ambas limitan su capacidad discriminatoria.⁴

La meningitis bacteriana es la mayor preocupación al evaluar y tratar a los niños con pleocitosis de LCR, sin embargo, la mayoría de estos tienen meningitis aséptica. Dado que el diagnóstico de meningitis bacteriana requiere cultivos positivos de LCR (y sangre) después de 2 a 3 días de incubación, clásicamente, los pacientes con pleocitosis de LCR eran admitidos en el hospital para recibir tratamiento antibiótico de amplio espectro mientras esperan los resultados de las pruebas.⁴

Con la introducción generalizada de vacunas conjugadas bacterianas altamente eficaces contra *Haemophilus influenzae* tipo B y *Streptococcus pneumoniae*, ha habido una disminución significativa en la incidencia de meningitis bacteriana en niños.¹⁷ Esto ha reducido aún más la probabilidad de que un niño con pleocitosis de LCR tenga meningitis bacteriana,¹⁷ siendo en muchas ocasiones el tratamiento empírico hasta la espera de los cultivos un gasto sociosanitario y económico innecesario.

Es por esto, que en los últimos años se han desarrollado reglas de predicción clínica para evaluar la probabilidad de meningitis viral frente a la meningitis bacteriana.

En el año 1980, Boyer et al publicaron una regla de puntuación numérica que permitía una orientación etiológica temprana en la meningitis conocida como Score de Boyer (**Tabla 4**).¹⁸ Esta escala se basa en variables clínicas tales como la

temperatura, petequias o purpura y focalidad neurológica, así como las variables de laboratorio de proteinorraquia, glucorraquia, porcentaje de leucocitos en LCR, leucocitosis y, la posteriormente incluida, PCR, asignándoles a cada valor una puntuación de 0, 1 o 2. De este modo, se determina la necesidad de antibioticoterapia y el riesgo de meningitis viral frente a bacteriana, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 98%.¹⁸ Para una puntuación de entre 0-2 puntos, se clasifica como probable meningitis viral, y se recomienda la observación sin antibiótico. Para una puntuación de entre 3-4 puntos, se etiqueta como dudoso origen viral, y se recomienda valorar antibiótico en función de la gravedad de la clínica, mientras que para puntuaciones mayores de 5 puntos se recomienda la administración de antibioticoterapia empírica precoz.¹⁸

Posteriormente, en el año 2017 Nigrovics et al. proponen otra regla de predicción clínica, el *Bacterial Meningitis Score* (BMS), con una sensibilidad del 99,3% y especificidad del 62,1% de distinguir la meningitis bacteriana de la meningitis viral.¹⁷ Las variables a medir fueron la presencia de bacterias en la tinción de gram del LCR, la presencia de neutrófilos en LCR, proteinorraquia, neutrofilia y la presencia de convulsiones. Puntuaciones entre 0-1, aconsejan no tratar, mientras que puntuaciones mayores o iguales a 2 sugieren el tratamiento antibiótico empírico por alto riesgo de meningitis bacteriana.¹⁷

Recientemente, en agosto del año 2020 se publicó una nueva regla de predicción clínica, basada en una cohorte retrospectiva en la que se incluye la procalcitonina sérica (PCT) generando una puntuación de la Meningitis para Emergencias (MSE) (**Tabla 6**).⁴ Según sus autores, la MSE distingue con precisión la meningitis bacteriana de la aséptica en niños con pleocitosis de LCR, gracias a la inclusión de PCT y PCR, mejorando el rendimiento del BMS y pudiendo utilizarse como guía para la toma de decisiones clínicas iniciales en niños con pleocitosis de LCR sin clasificar erróneamente a los niños con meningitis bacteriana.⁴ Para puntuaciones de entre 0 y 1, se clasifica la meningitis como de bajo riesgo, no siendo subsidiario de tratamiento antibiótico empírico. Puntuaciones de 1-2, recomiendan el tratamiento empírico antibiótico en función de la evolución, mientras que puntuaciones mayores

de 2 aconsejan el tratamiento antibiótico por un alto riesgo de meningitis bacteriana, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 77,4%.⁴

Sin embargo, las reglas de predicción clínica propuestas, presentan ciertas limitaciones: no pueden ser aplicadas en niños menores de 29 días, niños críticamente enfermos, con purpura, o aquellos que han sido tratados con antibióticos durante las previas 72 horas antes de la punción lumbar.^{4,17,18}

En general, estas reglas de predicción clínica junto con la rapidez del diagnóstico de la RCP del LCR para virus (24-48 horas), respecto al cultivo bacteriano (2-3 días) permite evitar el tratamiento empírico y los ingresos innecesarios en las meningitis virales.

ESCALA DE BOYER MODIFICADA

Tabla 4. Escala de predicción clínica de Boyer¹⁸

	0	1	2
Temperatura	<39.5°	>39.5°	-
Petequias/Purpura	No	-	Si
Proteinorraquia (mg/dl)	<90	90-140	>140
Glucorraquia (mg/dl)	>35	20-35	<20
Leucocitos en LCR (/μL)	<1.000	1.000-4.000	>4.000
% PMN en LCR >2 años	<90	90-140	>140
% PMN en LCR <2 años	<60%		>60%
Leucocitos en sangre (x10³/ (μL)	<15.000	>15.000	-
PCR (mg/dl)	4	4-9	>9
Focalidad neurológica	No	Si	-

BACTERIAL MENINGITIS SCORE (BME)

Tabla 5. Escala de predicción clínica de Nigrovic, BME.¹⁷

	Presente	Ausente
Tinción de Gram + en LCR	3	0
Neutrófilos en LCR ≥ 1000 (/ μ L)	2	0
Proteínas en LCR ≥ 80 mg/dl	1	0
Neutrófilos en sangre ≥ 10000 ($\times 10^3$ / μ L)	1	0
Convulsiones	1	0

SCORE MSE

Tabla 6. Regla de predicción clínica de meningitis para emergencias (MSE).⁴

	Presente	Ausente
Procalcitonina sérica > 1.20 ng/mL	3	0
PCR en sangre > 40 mg/L	1	0
Neutrófilos en LCR > 1000 /ul	1	0
Proteinorraquia > 80 mg/dL	2	0

1.6. TRATAMIENTO

La meningitis aguda en niños es predominantemente viral y no requiere tratamiento específico. Sin embargo, la meningitis tiene un origen bacteriano en aproximadamente el 5% de los pacientes de 1-3 años y conlleva un riesgo de desenlace fatal o secuelas neurológicas graves, especialmente cuando el diagnóstico y la administración de antibióticos se retrasan.¹⁹

El manejo habitual incluye: cuidados de apoyo, hospitalización y tratamiento ambulatorio. La meningitis viral por lo general, se trata únicamente con medidas de apoyo.¹ Todos los niños con sospecha de meningitis tienen que recibir tratamiento sintomático, descanso en una habitación tranquila y con poca luz, analgesia vía oral (Paracetamol y/o Ibuprofeno) para el dolor de cabeza, dolor y fiebre, evitándose en la medida de lo posible la aspirina por su asociación con el síndrome de Reye.¹⁵ Se recomienda la terapia con líquidos intravenosos si la ingesta oral es deficiente y/o la emesis prolongada han dado lugar a hipovolemia.¹⁵

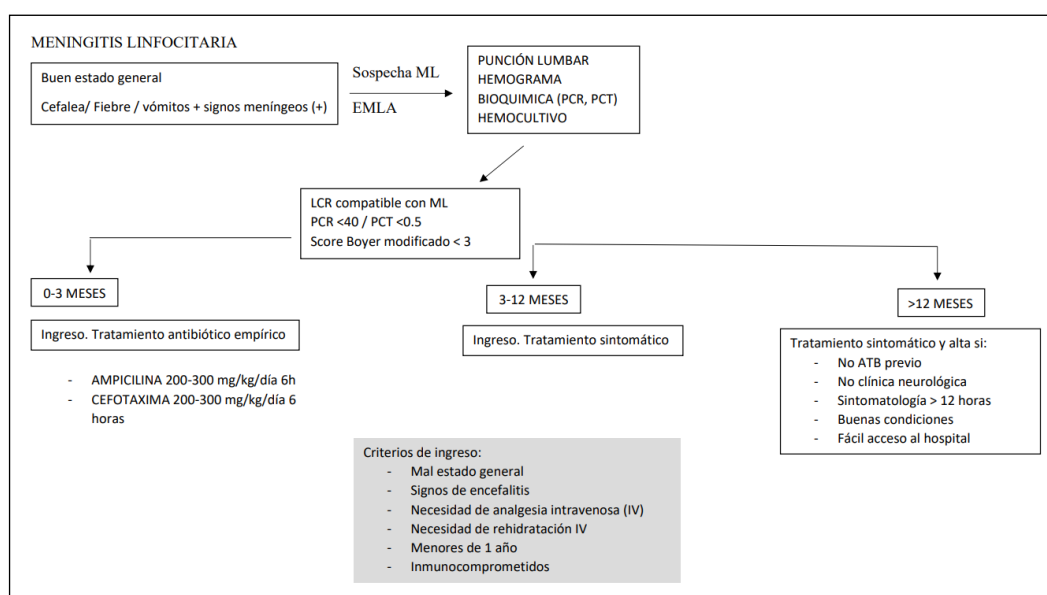
Las indicaciones para la hospitalización incluyen ¹⁵:

- Un mal aspecto o signos de encefalitis (como estado mental alterado o deprimido, anomalías neurológicas focales, convulsiones)
- Necesidad de terapia antimicrobiana empírica
- Necesidad de hidratación intravenosa o control agresivo del dolor
- Inmunocomprometido
- Edad inferior a un año

Respecto al tratamiento empírico, los antibióticos deben iniciarse a tiempo para todos los pacientes con riesgo de sufrir meningitis bacteriana (mal estado general o indicación en las reglas de predicción clínica).¹ Para estos pacientes, se deben seleccionar antibióticos que tengan un amplio espectro antimicrobiano que cubra los probables patógenos bacterianos y patrones de resistencia conocidos, incluyendo Vancomicina más Ceftriaxona o Cefotaxime.¹ La administración de corticoesteroides adyuvantes para el tratamiento de la meningitis viral no se recomienda actualmente.³

Por otro lado, en el Hospital Universitario Donostia (HUD) el protocolo de actuación (**Tabla 7**) recomienda el tratamiento antibiótico empírico a todos aquellos lactantes de entre 0-3 meses con sospecha de meningitis linfocitaria.

Tabla 7. Protocolo de actuación en casos de sospecha de meningitis linfocitaria en el HUD. Obtenido del Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Donostia (HUD). José Ángel Muñoz Bernal, junio 2013



Respecto al tratamiento de causas virales específicas, la mayoría de los casos confirmados se tratan sintomáticamente y el papel de la terapia antiviral específica es limitado.¹⁵ Se aconseja el tratamiento empírico con antivirales únicamente en algunas circunstancias: aciclovir en niños con signos de encefalitis aguda o en pacientes inmunocomprometidos con sospecha de infección por VHS o VVZ.¹⁵ En infecciones por Citomegalovirus en niños inmunocomprometidos puede usarse ganciclovir,¹⁵ En infecciones por SARS-COV2 se ha propuesto el uso de Remdesivir en niños.¹⁵

En la actualidad se comercializa un inhibidor de moléculas pequeñas de enterovirus y rinovirus (Pleconaril) oralmente biodisponible, y de acción sistémica que inhibe replicación viral, sin aplicación real en España en la actualidad.³

1.7. COMPLICACIONES

En ocasiones, la meningitis viral puede asociarse con ciertas complicaciones (Síndrome de secreción inadecuada de ADH, meningoencefalitis, etc.), que requieren un manejo hospitalario.¹⁴

Otra de las complicaciones asociadas es la Meningitis de Mollaret, una forma de meningitis aséptica recurrente benigna que en la mayoría de las ocasiones cursa de forma leve y autolimitada sin secuelas neurológicas. La Meningitis de Mollaret se ha asociado frecuentemente a la infección por el Virus Herpes simple, sin embargo, en 2016 se reportó un caso por enterovirus.¹⁵

2. OBJETIVOS DEL TRABAJO

OBJETIVOS

- Objetivo primario
 - Estudio retrospectivo de los casos diagnosticados de meningitis linfocitaria en la unidad de urgencias de Pediatría del Hospital Universitario Donostia comprendido entre el periodo del 2013-2019.
- Objetivos secundarios
 - Estudio de las características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad.
 - Análisis de los métodos diagnósticos utilizados y uso de reglas de predicción clínica.
 - Revisión y análisis de los tratamientos realizados. Estudiar la evolución clínica de los pacientes tratados de forma ambulatoria sin antimicrobiano.
 - Revisión bibliográfica de la meningitis linfocitaria

3. PACIENTES Y METODOS

Revisión bibliográfica

Para realizar la revisión bibliográfica de la enfermedad, se obtuvo información de distintas bases de datos (Up To Date, Pubmed, American Academy of Pediatrics, MEDLINE, Elsevier) utilizándose los siguientes términos para la búsqueda: “CSF pleocitosis”, “viral meningitis”, “aseptic meningitis”, “lymfocitic meningitis”. Se filtraron por idiomas, en inglés, francés y español. En total se obtuvieron 39 artículos, 37 en inglés y 2 en castellano, de los que se seleccionaron finalmente 28. Por otra parte, se revisaron libros de texto de pediatría y protocolos del Servicio de Urgencias de Pediatría del HUD.

Obtención de datos y análisis

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de una serie de casos diagnosticados de meningitis linfocitaria en el servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital Universitario Donostia (HUD). La búsqueda de los pacientes se realizó mediante la base de datos OBI® (Oracle Business Intelligence).

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico al alta de Meningitis viral, definida como “Meningitis viral”, “Meningitis por enterovirus”, “Meningitis Linfocitaria” o “Meningitis aséptica”, que corresponden a la clasificación CIE 9 (3229, 3209, 0490, 0479, 0389) y CIE 10 (G03.0, A87.3, A87.2, A87.9).
- Pacientes de edades comprendidas entre 1 mes de vida y 14 años.
- Periodo de estudio del 1 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2019 (ambos inclusive) en el HUD.

Los criterios de exclusión fueron:

- Cultivo positivo para bacterias
- Toma de antibiótico las últimas 72 horas
- Intervenciones previas relacionadas con derivaciones intracraneales u otra patología neurológica
- Ausencia de informes completos

En total se encontraron 160 pacientes, de los que se descartaron 7. Dos por haber recibido tratamiento antibiótico en las últimas 72 horas por otras causas (otitis y amigdalitis), uno por presencia de válvula ventrículo-peritoneal, otro por presencia final de cultivo positivo. Los otros 3 fueron descartados por historias incompletas.

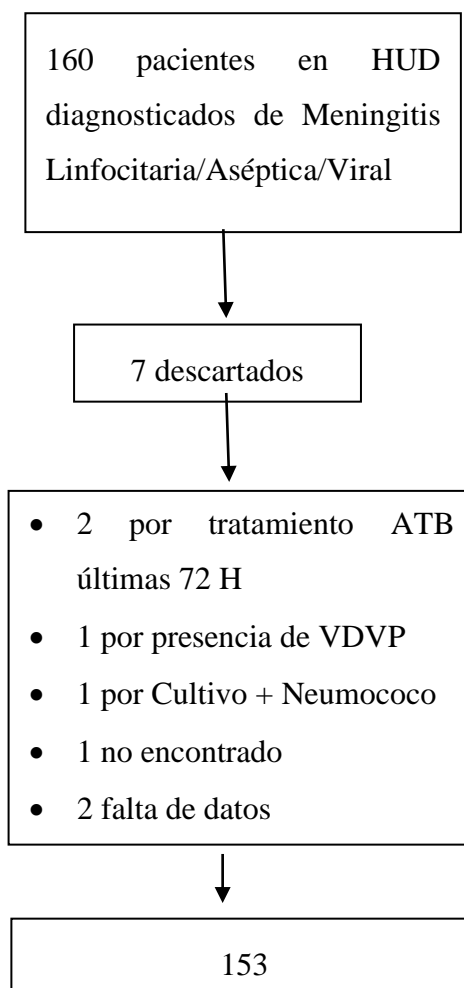


Figura 2. Resultados de búsqueda y exclusión de pacientes

Para llevar a cabo este estudio, en primer lugar, se creó una base de datos en el programa informático Microsoft Office Excel. En segundo lugar, se establecieron una serie de variables (demográficas, clínicas, diagnósticas, terapéuticas y evolutivas), que recogían los aspectos más relevantes a estudiar en las meningitis virales, establecidas en base a la revisión bibliográfica, teniendo en cuenta las guías de diagnóstico y revisiones clínicas más actualizadas.

Las variables demográficas recogían datos fundamentales como el sexo, la edad y la estacionalidad. Respecto a las variables clínicas, se estudiaron los síntomas más característicos de inicio de la enfermedad: cefalea, vómitos, irritabilidad, signos catarrales, convulsiones, somnolencia, artralgias o mialgias, fotofobia y dolor

abdominal. También se recogieron la presencia o no de los signos clínicos más relevantes, así como aquellos que pueden orientar al agente causal: signos meníngeos, fiebre, hepatoesplenomegalia, exantema, cianosis, purpura o petequias, afectación de orofaringe u oído.

Para valorar el diagnóstico de la enfermedad, por un lado, se analizaron las pruebas realizadas (analítica sanguínea, hemocultivo y punción lumbar), así como los parámetros analíticos más relevantes a tener en cuenta. Por un lado, en la analítica sanguínea se registraron los niveles de glucosa, leucocitosis, hematíes, neutrófilos, PCT y PCR. Por otra parte, en el líquido cefalorraquídeo se anotaron los parámetros de glucosa, proteínas y leucocitos, así como el porcentaje de los polimorfonucleares, linfocitos y monocitos. Así como el resultado del cultivo del LCR y la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para detección de virus.

Se calcularon las reglas de predicción clínicas actualmente disponibles para la orientación diagnóstica de la meningitis viral y exclusión de la indicación de tratamiento antibiótico empírico (Nigrovic, Boyer, Mintegi).

Respecto al tratamiento, se registró la actuación en Urgencias de Pediatría (alta, observación, ingreso en planta o en UCI), así como los tratamientos administrados en cada caso.

Respecto a la evolución clínica, se valoró la ausencia de regreso al servicio de urgencias en las 48-72 horas posteriores al alta.

La información necesaria para completar la base de datos se obtuvo de las historias clínicas de los pacientes seleccionados mediante su búsqueda en los programas informáticos Osabide Global ®. Para acceder a dicha información se obtuvo el aprobado del Comité de Ética (CEIC) del Área sanitaria de Guipúzcoa, respetando la ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre, que protege los datos personales y garantiza los derechos digitales de los pacientes. Todos los datos se utilizaron de forma anónima.

Análisis estadístico

Para representar las variables continuas se evaluó la normalidad de la distribución con el test Shapiro-Wilk y en base a eso los resultados se muestran como mediana y rango intercuartil para las distribuciones no paramétricas o media y desviación estándar para las distribuciones paramétricas. En el caso de las variables nominales el test estadístico Chi cuadrado fue el de elección para comparar las distribuciones. Los análisis estadísticos se realizaron con GraphPad Prism versión 6.0 para Windows, (GraphPad Software, La Jolla California, EE. UU.). Todos los valores de p se obtuvieron en pruebas de dos colas y $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

4. RESULTADOS

Frecuencia de Meningitis Linfocitaria en el Hospital Universitario Donostia

Se obtuvieron un total de 153 pacientes que cumplieran los criterios de inclusión inicialmente establecidos, mientras que se descartaron 7 pacientes en base a los criterios de exclusión.

La prevalencia de la meningitis linfocitaria (ML) varía de año en año en función de los brotes epidémicos que pueda haber, manteniéndose con una frecuencia en torno a 10-20 casos al año (**Figura 3**). Cabe resaltar que en el año 2015 se observaron 53 casos de ML en HUD, siendo el número de casos más alto en los últimos 7 años. Por su parte, el número de hospitalizaciones por año no superan los 10 casos.

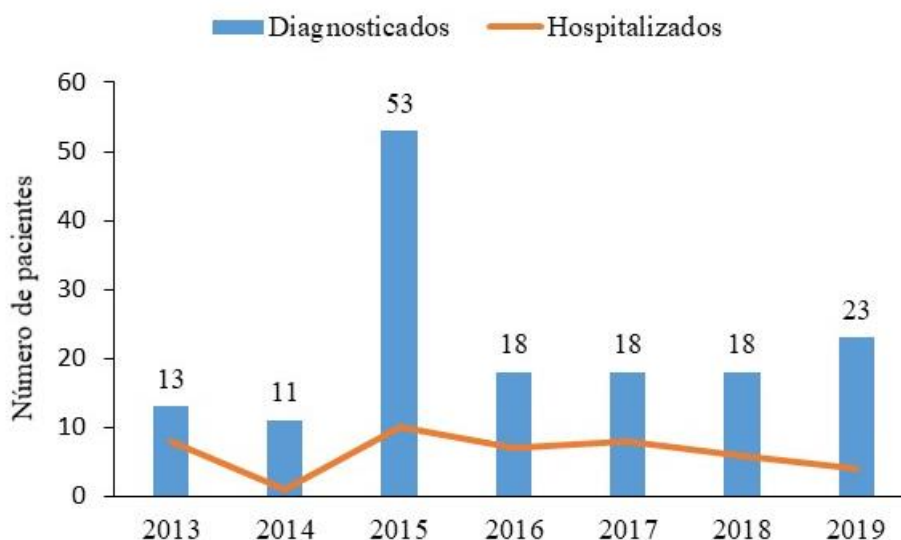
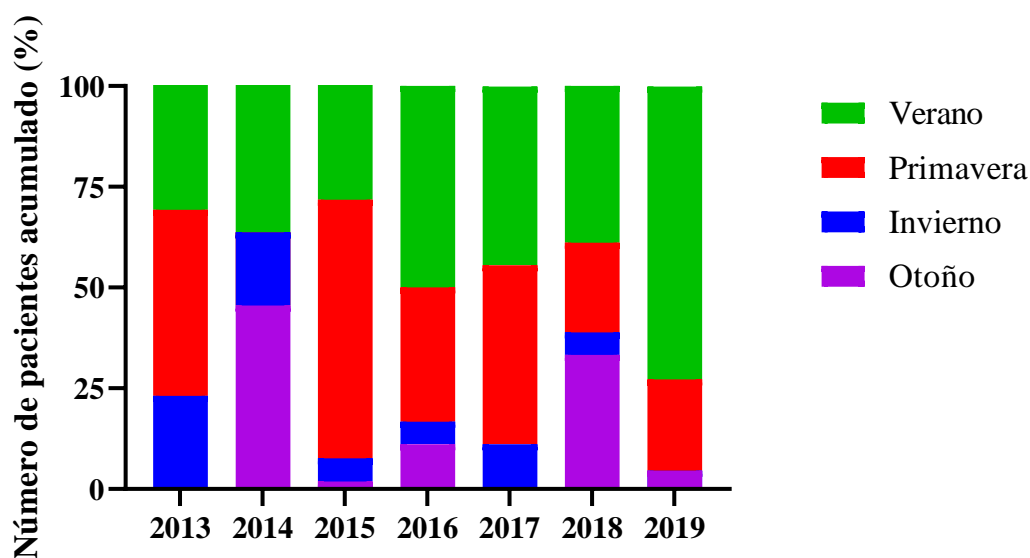


Figura 3. Casos diagnosticados de meningitis linfocitaria desde el 2013-2019 en HUD

Respecto a la estacionalidad (**Figura 4**) se evaluó si los casos por época de año seguían una misma distribución. El test estadístico Chi-cuadrado mostró una distribución de la estacionalidad significativamente diferente entre los años ($p > 0,0001$), sin embargo, la gran mayoría de ellos mostraron un predominio de diagnósticos en las estaciones cálidas (primavera-verano) frente a las estaciones frías (otoño-invierno).



Nº de casos		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Verano	4	4	15	9	8	7	16	
Primavera	6	0	34	6	8	4	5	
Invierno	3	2	3	1	2	1	0	
Otoño	0	5	1	2	0	6	1	

Figura 4. Distribución de los casos diagnosticados de meningitis linfocitaria en el HUD, por estacionalidad por año, entre los años 2013-2019.

Características demográficas y epidemiológicas

Respecto a la distribución por sexo, de todos los casos diagnosticados, el 65,3% eran hombres mientras que un 34,6% fueron mujeres (**Figura 5**). Esto es, por cada dos niños varones diagnosticados de ML se diagnostica 1 niña.

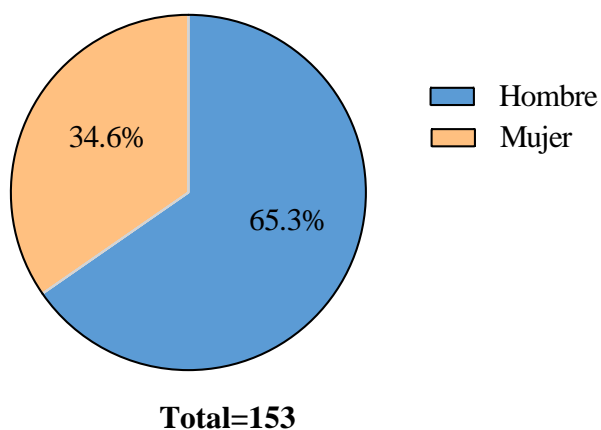


Figura 5. Distribución por sexo de los casos de meningitis linfocitaria.

Respecto a las características epidemiológicas (**Tabla 8**), la edad media de los niños diagnosticados de ML fue de 54 meses, con un rango que variaba entre 36 y 77 meses de edad, siendo el mínimo 1 mes y el máximo 166 meses (14 años).

Respecto a la sintomatología más frecuente por la que acudían a Urgencias (**Tabla 8**), se encuentra en primer lugar la cefalea en un 77,7% de los casos, seguido de los vómitos en un 75,2% de los pacientes. Otra de las sintomatologías recogidas, aunque en menor número fueron: irritabilidad (20,3%), sintomatología catarral (18,3%), somnolencia (17,6%), dolor abdominal (9,8%) y diarrea (8,5%). Menos frecuentemente se recogieron datos relacionados con mialgias o artralgias (7,2%), fotofobia (5,2%) y convulsiones (2%).

En relación a los signos más prevalentes (**Tabla 8**), un 67,9% presentaron claros signos meníngeos recogidos en la historia clínica (ya sea rigidez de nuca, signo de Brudzinski o signo de Kernig), mientras que en un 7,8% la exploración resultó dudosa. Un 24,3% de los niños no presentaron o no fue posible descubrir signos meníngeos.

Respecto a la temperatura corporal (**Tabla 8**), la mitad de los pacientes (56,2%) presentaron temperaturas iguales o inferiores a 37,5°C. Un 43,1% temperaturas por encima de 37,5°C, mientras que ningún niño presentó una temperatura registrada mayor de 39,5°C. El rango de temperaturas registradas fue de 36,0°C a 39,5°C.

Dentro de otros de los datos (**Tabla 8**) que se recogieron, un niño de los 153 presentó hepatoesplenomegalia. Respecto a las alteraciones de la piel encontradas, un 9,1%

presentaron exantema, un 3,2% lesiones petequiales mientras que en ningún caso se registró cianosis.

15 niños presentaron alteraciones orofaríngeas (amígdalas hiperémicas o garganta hiperémica) y 4 niños alteraciones en el oído (hiperemia timpánica).

Tabla 8. Datos demográficos de pacientes con meningitis linfocitaria en el Hospital Universitario Donostia (HUD). Abreviaturas: máx., máximo; min., mínimo; n, número; RIC, rango intercuartílico.

<u>EDAD, MESES</u>	
Mediana (RIC)	54 (36-77)
Min-máx.	1 - 166
<u>SINTOMATOLOGÍA</u>	
Cefalea, n (%)	119 (77,7)
Vómitos, n (%)	115 (75,2)
Irritabilidad, n (%)	31 (20,3)
Signos catarrales, n (%)	28 (18,3)
Somnolencia, n (%)	27 (17,6)
Dolor abdominal, n (%)	15 (9,8)
Diarrea, n (%)	13 (8,5)
Mialgias/artralgias, n (%)	11 (7,2)
Fotofobia, n (%)	8 (5,2)
Convulsiones, n (%)	3 (2,0)
<u>SIGNOS</u>	
Signos meníngeos positivos, n (%)	104 (67,9)
Signos meníngeos dudosos, n (%)	12 (7,8)
Temperatura corporal, °C	
Min-máx	36 – 39,5
≤37,5 °C, n (%)	86 (56,2)
>37,5°C, n (%)	66 (43,1)
>39,5°C, n (%)	0 (0)
Afectación orofaríngea, n (%)	15 (9,8)
Exantema, n (%)	14 (9,1)
Púrpura/petequias, n (%)	5 (3,2)
Afectación oído, n (%)	4 (2,6)
Hepato/esplenomegalia, n (%)	1 (0,7)
Cianosis, n (%)	0 (0,0)

Respecto a los parámetros analíticos estudiados, a todos los pacientes del estudio se les realizó una analítica sanguínea y una punción lumbar. A ninguno se le realizó una prueba de neuroimagen previa a la punción lumbar.

A continuación, se recogieron los valores analíticos sanguíneos que se valoran en las reglas de predicción clínica descritas en el apartado 4 (leucocitosis, neutrófilos, PCR y PCT). Todos los parámetros tuvieron su mediana y el rango intercuartílico (RIC) por debajo de los valores fijados por los Scores, a excepción de los leucocitos cuyo rango intercuartílico Q3 (percentil 75) abarca un poco por encima de 15000 leucocitos por sangre/microlitro. Como puede observarse, casi todos se agrupan entorno a los mismos valores, a excepción de algunas dispersiones que se consideran variantes de la normalidad.

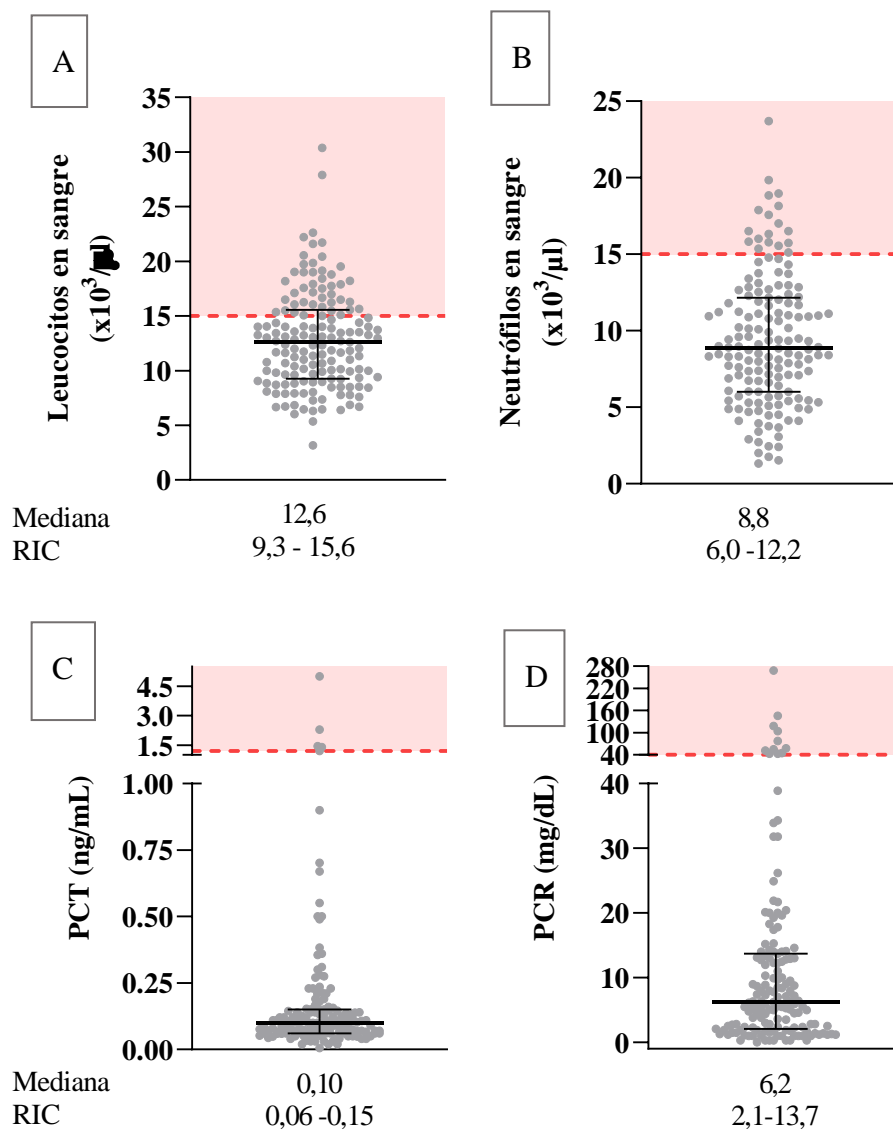


Figura 6. Valores analíticos sanguíneos, representados con el rango intercuartílico y mediana. A) Leucocitos en sangre $\times 10^3$ por microlitro. **B)** Neutrófilos en sangre $\times 10^3$ por microlitro. **C)** Procalcitonina sérica (ng/mL). **D)** Proteína C reactiva (mg/Dl). En rojo los valores a partir de los cuales se puntúa en las escalas de predicción para ser subsidiario de tratamiento antibiótico. Abreviaturas: PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina sérica; RIC, rango intercuartílico.

A continuación, se recogieron los valores analíticos del LCR que se valoran en las reglas de predicción clínica descritos en el apartado 4 (número de leucocitos, proteinorraquia y porcentaje de polimorfonucleares, linfocitos y monocitos).

Todos los parámetros tuvieron su mediana y RIC por debajo de los valores fijados por los Scores. Como se muestra en la **Figura 7**, la mayoría de los valores se agrupan entorno a los mismos niveles, a excepción de algunas dispersiones que se consideran variantes de la normalidad.

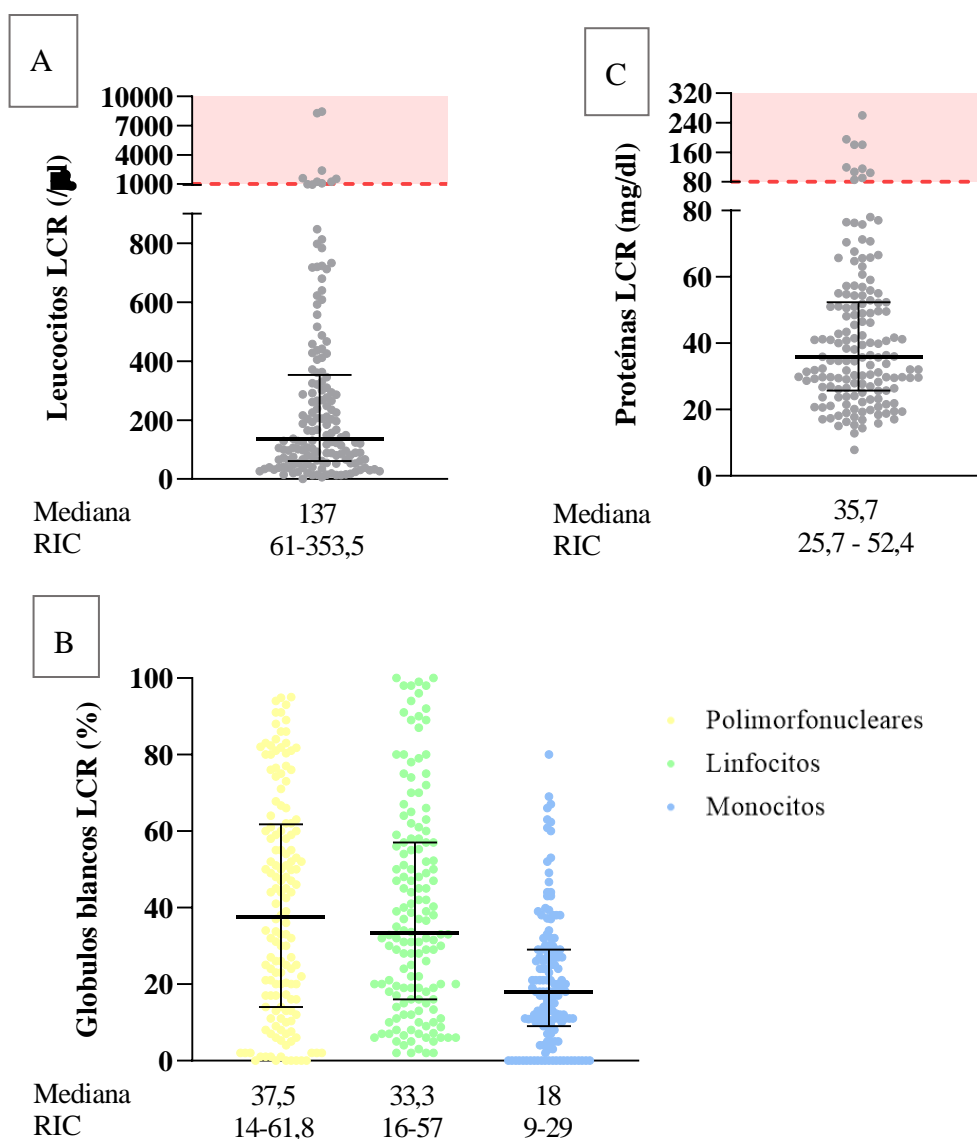


Figura 7. Valores analíticos del LCR, representados con el rango intercuartílico y mediana. A) Leucocitosis en el LCR (/ul) Porcentaje de polimorfonucleares, linfocitos y monocitos encontrados en el LCR (%). C) Proteinorraquia (mg/dl). En rojo los valores a partir de los cuales se puntúa en las escalas de predicción para ser subsidiario de tratamiento antibiótico. Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; RIC, rango intercuartílico.

La glucorraquia se mantuvo en 152 casos por encima de 40 mg/dL o >40% de la concentración sérica de glucosa (**Tabla 3**). En un caso, la glucorraquia fue menor de lo esperado, pero >35 mg/dL (**Tabla 4**).

Respecto a la etiología de la enfermedad (**Figura 8**) el 79,0% de los casos fueron debidos a Enterovirus, un 1,3% causados por el Virus Varicela Zoster, mientras que en un 19,6% de los casos quedó sin determinar el agente causal (PCR de líquido cefalorraquídeo (para Enterovirus, Herpes-Virus (VHS, VVZ) Paramyxoviridae (Virus de la parotiditis), Arbovirus (Phlebovirus, Flavivirus), Robovirus (Arenavirus y cultivos negativos).

Entre el 19.6% (30) de los casos en los que la PCR fue negativa, un 43,3% (13) fueron dados de alta mientras que un 56,7% (17) se ingresaron.

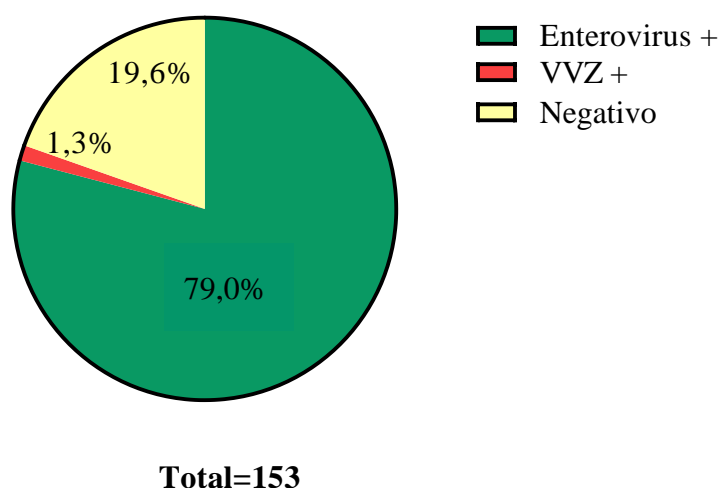


Figura 8. Etiología de la meningitis linfocitaria.

Respecto a las complicaciones (**Tabla 9**) generadas tras el alta, el 81% de los pacientes dados de alta no volvieron tras el alta y no sufrieron complicaciones en el tratamiento ambulatorio de su enfermedad. Un 17% de los casos regresan en menos de 48 horas, de los que el 50% acuden por cefalea post-punción. Un 46% por persistencia de fiebre y únicamente un paciente tuvo que ser ingresado tras el alta

hospitalaria. Un 2% de los pacientes acudieron de nuevo a urgencias tras el alta pasadas las 48 horas.

Tabla 9. Complicaciones del tratamiento ambulatorio de los casos diagnosticados de meningitis linfocitaria dados de alta.

COMPLICACIONES	n, (%)
No volvieron tras el alta, n	124 (81,0)
Regresan < 48h,	26 (17,0)
- Cefalea post-punción	13 (50)
- Persistencia fiebre	12 (46,2)
- Ingreso en planta	1 (3,8)
Regresan >48h	3 (2,0)

Manejo clínico y evolución de la Meningitis Linfocitaria en el HUD

En nuestro estudio, (**Figura 9**), 44 niños (28,8%) requirieron ingreso hospitalario. De estos, 6 (13,69%) recibieron tratamiento de sueroterapia por deshidratación asociada a vómitos, 4 (9,09%) analgesia intravenosa (iv) y 34 (77,27%) recibieron tratamiento antimicrobiano empírico.

A posteriori ningún cultivo dio positivo a crecimiento bacteriano, y hubo dos casos diagnosticados de Virus de la Varicela, que recibieron tratamiento con aciclovir.

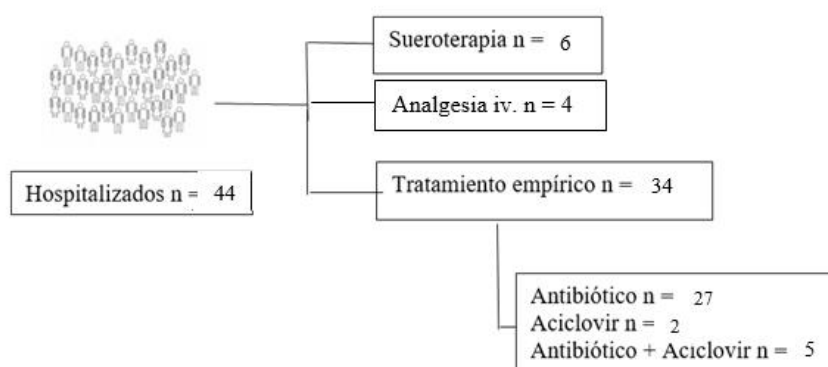


Figura 9. Tratamientos recibidos en el número de hospitalizados en el HUD con diagnóstico de meningitis linfocitaria.

De los que ingresaron, 42 (95%) no presentaron complicaciones. En contra se detectaron dos complicaciones (5%), en un caso un niño con diagnóstico de meningitis viral sufrió una enfermedad de Kawasaki durante el ingreso, mientras que otro evolucionó hacia una meningoencefalitis e hipertensión intracraneal.

Respecto al uso de las escalas de predicción clínica en urgencias del HUD (**Tabla 10**), del total de 153 pacientes únicamente en 62 casos calcularon alguna de las escalas de predicción clínica sobre el riesgo de meningitis bacteriana, según queda reflejado en la historia. 6 calcularon Nigrovic y Boyer, mientras que 56 calcularon únicamente Boyer.

Con todos los datos recogidos, se calcularon manualmente las puntuaciones que se hubieran obtenido en el total de tratados con antibiótico de haber calculado los Scores. Con el cálculo de las escalas de predicción se obtuvo que: No estaba indicado el tratamiento en 20 de los 34 pacientes (57%), resultaba dudoso en 9 casos (26%) mientras que el tratamiento antibiótico únicamente hubiera estado indicado en 2 casos (10%). Así mismo, en otros 2 casos hubo discrepancias entre escalas (tratamiento indicado vs no indicado) y en 1 caso no fue posible por la falta de un dato.

Se consideraron casos dudosos, aquellos en los que una de las 3 escalas definía la posibilidad de valorar tratamiento antibiótico en función de evolución, mientras que el en el resto no había puntuación de indicación, encontrándose en ocasiones discrepancias. En dos casos, hubo discrepancias en la indicación de tratar.

De los 34 pacientes que recibieron tratamiento antibiótico (**Tabla 10**), únicamente en 12 de ellos queda reflejado en la historia clínica el cálculo de algún Score del riesgo de meningitis bacteriana, en concreto del Score Boyer. De ellos únicamente 2 cumplían criterios de riesgo alto de meningitis bacteriana (5-6 puntos) mientras que en 3 de los casos era dudoso (3-4 puntos). En 7 de los casos tratados con antibiótico, no estaba justificado su uso por bajo riesgo de meningitis bacteriana según la escala de Boyer (0-2 puntos).

Tabla 10. Cálculo de escalas de predicción clínica en Urgencias del HUD y resultados predictivos de las escalas en los pacientes tratados con antibiótico de cara al manejo.

CALCULO DE ESCALAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA EN HUD		n, (%)
<u>Cálculo de Escalas de Predicción clínica</u>		62 (40,5)
-	Boyer	56 (90,0)
-	Nigrovics y Boyer	6 (9,7)
<u>Tratamiento antibiótico</u>		34 (22,2)
-	Cálculo de alguna escala de predicción	12 (35,2)
○	Riesgo alto	2 (16,6)
○	Dudoso riesgo	3 (25)
○	Sin riesgo	7 (58,3)

En el Servicio de Urgencias del HUD, se atendieron entre los años 2013 y 2019 228.170 pacientes pediátricos. De éstos, 153 por meningitis linfocitaria, lo que supone un 6,7% de casos. Entre ellos, 7 (4,57 %) fueron dados de alta, 44 (28,75 %) se ingresaron en la planta de hospitalización y 102 (66,66 %) permanecieron en observación. De entre los ingresados, la media de estancia fue de 147,60 horas (RIC=72-144). El tiempo de menor ingreso fueron 4 horas y el máximo 480 horas. De entre los niños que quedaron en observación la estancia media fue de 9,46 horas, con un mínimo de 5 horas y un máximo de 28 horas (RIC=8-16).

5. DISCUSION

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), en Gipuzkoa la población pediátrica entre 0-14 años es de 103.910 (2019) sin diferencias significativas respecto al sexo (50.424 mujeres, 53.426 hombres) manteniéndose estable o con pequeñas diferencias no significativas a lo largo del periodo 2013-2019.

Nuestro estudio muestra que la incidencia de la meningitis viral en Gipuzkoa, se mantiene estable en nuestro medio, con 22 casos al año por 100.000 habitantes, similar a la incidencia descrita por otras series.⁵ Sin embargo, llama la atención la elevada incidencia de meningitis aséptica registrada en el año 2015 en el HUD, con 53 casos y 11 hospitalizaciones. Esto es debido, a que la meningitis por Enterovirus, se suele presentar como casos esporádicos o epidemias recurrentes. A lo largo del año 2016 en Cataluña, según recoge Calvo et al. se detectó un importante brote epidémico por enterovirus con importante clínica neurológica.¹²

La distribución por sexo obtenida en nuestro estudio, siguió el patrón descrito en la literatura que recoge que por cada 1.8 niños, se diagnostica una niña.² En nuestro estudio, alcanzamos una ratio cercana al 2:1 con un 65,3% de hombres y un 34,6% de mujeres. No se han encontrado explicaciones en la literatura, ni puede explicarse por razones demográficas al tratarse de poblaciones similares.

En línea con revisiones consultadas, los síntomas clínicos dominantes a la llegada a urgencias fueron cefalea, vómitos y fiebre.^{3,6,14} En contra, según algunos estudios, hasta un 98% de los niños con diagnóstico de meningitis aséptica registran fiebre (>37,5°C), mientras que en nuestro estudio únicamente la mitad registraron fiebre en urgencias.³ Posiblemente debido a la toma de anti-inflamatorios o analgésicos.

Síntomas que pueden asociarse a ciertas infecciones virales como los signos catarrales, el dolor abdominal o la diarrea, son poco frecuentes tal y como describen otros investigadores.^{2,14} Entre los signos que indican gravedad y mayor probabilidad de meningitis bacteriana como convulsiones y fotofobia o signos como petequias/purpura fueron muy poco frecuentes. Dado que son indicadores de gravedad, todos los casos con sospecha de convulsiones fueron ingresados. Sin

embargo, las convulsiones fueron presenciadas por los padres y recogidas en la anamnesis, y no se pudo confirmar que fueran actividades propiamente comiciales.

Respecto a otros signos, tal y como muestran otros estudios, es poco frecuente encontrar otros hallazgos físicos como hepato/esplenomegalia, exantema, cianosis, o purpura/petequias.²

Respecto a la exploración física, en un 67,9% se registraron signos meníngeos positivos, mientras que en un 7,8% fueron recogidos como signos meníngeos dudosos. El diagnóstico correcto de meningitis basado en exámenes físicos es uno de los temas más difíciles e importantes en el campo de la neurología según la literatura consultada.^{1,21} Según el estudio de Tetsuya Akaishi MD et al. la sensibilidad de los signos meníngeos es del 40-60%. En dicho meta-análisis recientemente publicado en 2019, concluyen que es posible que la mitad de los pacientes con meningitis no presenten signos meníngeos positivos tras el examen físico, por lo que combinar varios exámenes (cuidadosa historia clínica y síntomas) para la detección de signos meníngeos puede disminuir el riesgo de diagnóstico erróneo.²¹ En la última revisión sobre la meningitis aséptica publicada en 2019 por Wright W.F et al. sin embargo, diferencian la probabilidad de rigidez de nuca en función de la etiología, así, entre un 55-69% de los casos de meningitis viral por EV presentaron rigidez de nuca, en contra entre un 22-71% de los casos diagnosticados de meningitis por VHS podían presentar rigidez de nuca, según varios estudios consultados.³

Si nos centramos en los cambios analíticos considerados típicos en la meningitis viral, nos encontramos con resultados dentro del rango de valores propuestos por Boyer, Nigrovic y Mintegi et al, además de entrar dentro del rango descrito en la literatura, a excepción de las variantes de la normalidad descritas. Nigrovic et al. ya sugería que la procalcitonina (en uso clínico en Europa, pero no en EEUU) podría tener un papel en la discriminación entre meningitis aséptica y bacteriana, confirmándose definitivamente con la nueva escala de predicción publicada este 2020 por Mintegi et al.

Como ya se ha comentado, la meningitis linfocitaria es una enfermedad mucho más prevalente que la meningitis bacteriana, gracias a su reducción con la introducción de las vacunas conjugadas, siendo los virus la causa principal actualmente ⁴, en concreto los Enterovirus¹. Tal y como se ha podido comprobar en nuestro estudio, un 79,0% de los casos la meningitis aséptica fue causada por Enterovirus, mientras que tan sólo un 1,3% fue causada por otros virus, en concreto por el virus Varicella-Zooster. Por otra parte, un 19,6% de los casos quedaron finalmente sin conocerse el agente causal. Otros estudios, muestran una mayor prevalencia del VHS (16.2%) y VVZ (1.9%) ²² en contraposición, nuestro estudio no mostró ningún caso de meningitis debidas al VHS. Por otro lado, la proporción de meningitis por VVZ de nuestro estudio (1,3%) coincidió con el registrado en el estudio de cohortes observacional y retrospectivo de Shukla et al. Sin embargo, la continua evolución de los microorganismos (en este caso los virus) pueden provocar brotes con menor o mayor virulencia por lo que se requiere una vigilancia epidemiológica continua.

El número de casos en los que no pudo identificarse el agente causal (19.6%), puede haberse debido a agentes farmacológicos, autoinmunes u a otros patógenos virales que no se conocen. A pesar de que la meningitis inducida por fármacos o drogas es muy poco frecuente, numerosas drogas pueden provocar inflamación meníngea. ²³ En un estudio retrospectivo de más de 30 años, publicado en el año 2019 a partir de una base de datos de farmacovigilancia con 329 casos, demostraron que la meningitis aséptica se ha asociado a la toma de inmunoglobulinas, antiinflamatorios no esteroideos (principalmente el ibuprofeno y la sulfasalacina), antimicrobianos (amoxicilina, sulfametoxazol o trimetropim), anticuerpos monoclonales varios, vacunas, drogas neurológicas o psicotrópicas, antimetabolitos como el metotrexate, anestésicos como el paracetamol o el sufentanil y corticoides entre otros.²³ Probablemente la razón de que los principales agentes causales de meningitis aséptica por detrás de las inmunoglobulinas, sean la amoxicilina y el ibuprofeno se deba a que son los fármacos mayormente consumidos y no a su peligrosidad. La meningitis aséptica por tanto debe añadirse en las secciones de reacciones adversas, advertencias y precauciones de los medicamentos (amoxicilina, adalimumab). ²³

Respecto a la distribución a lo largo del año, a pesar de mantenerse de forma constante durante todo el año, nuestro estudio muestra una mayor prevalencia en las estaciones cálidas (primavera/verano), respecto de las estaciones frías (otoño/invierno). Esto coincide con numerosos estudios de cohortes, así como revisiones sistemáticas que muestran que los casos de meningitis viral presentan una estacionalidad mayor entre mayo, junio y julio, así como un pico a finales de otoño ².

La literatura recoge que la gran mayoría de niños con diagnóstico de meningitis viral, se recuperan de forma completa únicamente con tratamiento de soporte ¹⁵, tal y como confirma nuestro estudio. Entre aquellos pacientes de nuestra serie tratados de forma ambulatoria, el 81% no regresaron tras el alta, ni presentaron complicaciones, mientras que el 17% regresaron en las primeras 48 horas principalmente por cefalea post-punción (50%). El restante por persistencia de fiebre (46,2%) mientras que un 3,8% fueron ingresados en planta.

La cefalea post-punción es por tanto la principal complicación de las meningitis virales, provocada por la punción lumbar que actualmente se realiza a la práctica totalidad de niños con sospecha de meningitis. Esto puede ser debido bien a la escasa información a los padres sobre el tratamiento analgésico a realizar, como por la realización de una técnica incorrecta. En una revisión publicada en 2012 en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Niño Jesús en Madrid, determinaron que la mayoría de los pediatras orientan mal la aguja mientras que los residentes de pediatría y los pediatras con menor experiencia siguen las recomendaciones con mayor frecuencia. ²⁴ Para disminuir la cefalea post-punción, se aconseja introducir el bisel de la aguja, paralelo a las fibras longitudinales de la duramadre para evitar la salida de LCR posterior, que disminuye el riesgo y gravedad de la cefalea post-punción.

Por otra parte, la aparición de nuevas formas de diagnóstico como el análisis transcriptómico de sangre ¹⁶, puede desbancar de cara al futuro a la punción lumbar, pudiendo reducir la severidad de las cefaleas post-punción, así como el regreso y la estancia innecesaria en Urgencias.

A pesar de no haberse registrado numerosos cuadros graves por meningitis linfocitaria en nuestro estudio, constan, la aparición de una enfermedad de Kawazaki

por un lado, y una meningoencefalitis e hipertensión intracraneal por otro. En ambos casos, con cultivos negativos y PCR negativo para virus (VHS, EV, VVZ) tanto en LCR, en hemocultivos como en aspirado nasofaríngeo. Como se recoge en la **Tabla 1**, la enfermedad de Kawazaki podría haber sido la causa del cuadro de meningitis aséptica o linfocitaria.

En esta línea, la literatura recoge que, a lo largo del año 2016, se registraron cuadros clínicos complicados de rombencefalitis en la población pediátrica por enterovirus (EV-A71) en Cataluña.¹² Lo más habitual eran temblores, mioclonias y ataxia, a menudo en el contexto de una aparente meningitis aséptica.¹² El común denominador del brote del 2016 en Cataluña fue la ausencia de identificación del EV en el LCR con las técnicas habituales de amplificación (RT-RCP para la detección de EV comerciales) pero sí en muestras respiratorias (naso u orofaríngeas) y fecales, además de la existencia de rombencefalitis.¹² En nuestro estudio, que abarca este periodo de tiempo, no se encontraron casos de enterovirus 71, a excepción de un caso de parálisis flácida en el año 2019 que inicialmente se manifestó como una meningitis aséptica. No se incluyó en el estudio por no cumplir los criterios de inclusión y la sustitución del diagnóstico final de meningitis aséptica por rombencefalitis.

La tendencia en los últimos 50 años ha ido encaminada hacia una reducción de los ingresos por meningitis viral.²⁵ Según un estudio observacional realizado en Inglaterra, las tasas de ingreso hospitalario por meningitis viral se han reducido sustancialmente desde el año 1968 al 2011 en niños con edades comprendidas entre 1-14 años.²⁵ Por el contrario, encontraron un aumento en los ingresos de los lactantes con diagnóstico de meningitis viral. En esa línea, nuestro estudio mostró que el 71% de los pacientes no fueron ingresados, frente a un 29% que sí. De éstos, el 77,27% (34 de los 44 ingresados) fueron lactantes (1 mes-24 meses).

En contra, en un estudio multicéntrico transversal de niños que se presentaron al departamento de urgencias (ED) en 41 hospitales pediátricos de atención terciaria en EEUU entre el 2005-2011, se encontró que, a pesar de la naturaleza benigna de la afección, casi todos los niños tratados en los hospitales infantiles de los Estados Unidos para la meningitis viral fueron hospitalizados y recibieron tratamiento

antibiótico.²⁶ Recientemente, Shukla B et al. en un estudio retrospectivo publicado en 2017 en Texas, muestra que se ingresó al 100% de los casos de meningitis viral y se les administró terapia antibiótica empírica al 92,3% y Aciclovir al 6,6%.²² A un 74,3% se les realizó una PCR para Enterovirus, de los que 51,3% obtuvieron un resultado positivo en las primeras 24-48 horas. A un 16,2% se les realizó una PCR para el virus Occidente del Nilo, 1,9% para el VVZ, un 16,2% para Herpes simple y 1,9% para otros virus. Todos resultaron negativos. Un 61,9% quedaron sin diagnóstico etiológico.

Algunos estudios americanos han estudiado el riesgo de que un niño con una PCR positiva para enterovirus en LCR, pueda tener una meningitis bacteriana, ya sea por un falso positivo o por una co-infección. Dado que el riesgo de co-infección podría afectar a la toma de decisiones, realizaron varios estudios con grandes cohortes de niños con meningitis.^{27,28} En uno de los estudios, la ratio de meningitis bacteriana entre los niños con PCR + para EV fue de 0 entre 735 concluyendo un bajo riesgo de meningitis bacteriana ante una PCR positiva para virus en LCR.²⁷

Sin embargo, en otro estudio de la Universidad de Louisville (Kentucky) en la que estudiaron una cohorte de 4788 niños, los autores concluyeron que a pesar de que aquellos niños con test positivo para infección viral tengan menores tasas de enfermedad bacteriana, existe un apreciable riesgo de infección bacteriana, incluyendo bacteriemia y meningitis bacteriana²⁸. Esto es, que los niños con infección viral siguen siendo susceptibles de un riesgo de infección bacteriana grave.

A pesar de que en los últimos años se han creado diferentes scores para la predicción clínica de la meningitis viral de cara al manejo extrahospitalario, nuestro estudio muestra que únicamente un en un 40.5% de los casos se calcularon alguna de las escalas en Urgencias del HUD, según queda reflejado en las historias clínicas. Y de aquellos que recibieron tratamiento antibiótico, solo el 16.6% hubieran presentado un riesgo alto según los scores de predicción clínica siendo subsidiarios de tratamiento antibiótico, mientras que el 58.3% de los tratados no presentaban riesgo alguno.

En resumen, el presente estudio muestra que, en el HUD, un 73% de los pacientes ingresados con diagnóstico de meningitis linfocitaria fueron tratados con tratamiento empírico de forma errónea. A pesar de la inversión de tiempo que implica el cálculo

de las 3 escalas de predicción clínica, especialmente en un servicio de Urgencias, el cálculo de al menos una de ellas ayudaría a un correcto diagnóstico y manejo de los pacientes pediátricos, teniendo importantes consecuencias. Evitar los ingresos innecesarios y saber distinguir cuales realmente lo son, disminuiría los costes que supone el ingreso en planta, así como el sobretratamiento de las posibles complicaciones (como resistencias, infecciones nosocomiales o diarreas post-antimicrobiano) que puedan surgir.

Así, sugerimos que en el futuro podrían implementarse programas informáticos que a partir de los datos almacenados en el sistema de resultados de analíticas pudieran calcular el Score correspondiente directamente, así como el riesgo obtenido. La última regla de predicción clínica propuesta por Mintegi et al, es de fácil aplicación, siendo una herramienta muy útil en el manejo con muy pocas variables.

6. CONCLUSIONES

- La meningitis linfocitaria es una enfermedad provocada principalmente por Enterovirus, cuya incidencia se mantiene estable en nuestro medio. Sin embargo, pueden observarse brotes epidémicos, como el sufrido por el HUD en el año 2015.
- En nuestro estudio hubo una preponderancia de hombres afectados frente a mujeres, por razones que se desconocen. La edad media de aparición de la enfermedad son 50 meses. La meningitis linfocitaria está presente a lo largo de todo el año, con un pico en los meses cálidos de primavera-verano.
- Los principales síntomas fueron cefalea, vómitos y fiebre. Otros síntomas presentes en menor medida fueron, irritabilidad, signos catarrales, somnolencia, mialgias y artralgias, dolor abdominal y fotofobia. El signo más frecuente de nuestro estudio, fue la presencia de signos meníngeos positivos.
- En el diagnóstico se siguieron los últimos protocolos establecidos. La analítica sanguínea y el análisis del LCR, asociados a la clínica fueron las que proporcionaron el diagnóstico principalmente, que posteriormente se confirmó con ausencia de crecimiento en el cultivo. No fue necesario en ningún caso realizar una prueba de imagen.
- El tratamiento de la mayor parte de los pacientes con meningitis linfocitaria fue sintomático.
- El pronóstico de los pacientes con meningitis linfocitaria es bueno, sin hallarse complicaciones graves en la gran mayoría de los casos con el tratamiento ambulatorio sintomático.
- Tras este estudio se detecta la ausencia de herramientas que permitan un cálculo fácil de las reglas de predicción clínica. Se propone la implementación de cara al futuro de algún sistema informático que permita automatizar los resultados del laboratorio y optimizar la predicción de cara al tratamiento evitando así el coste del ingreso y de los tratamientos administrados erróneamente.

- A pesar del descenso en el número de hospitalizaciones y el uso de las terapias antimicrobianas, la causa de que la mayor proporción de ingresos en el HUD sea de los lactantes, justifica más investigación que incluya estudios prospectivos de cohortes, para estrategias directas para mejorar la salud de los lactantes.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lise E. Nigrovic. Chapter 119. Aseptic meningitis. En : Dulac, M. Lassonde, and H.B. Sarnat, Editors. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 112 (3rd series) Pediatric Neurology Part II. Department of Medicine, Children's Hospital Boston and Harvard Medical School, Boston, MA, USA: Elsevier; 2013.
2. Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, Daikos GL, Lagona E, Douridas P, et al. Aseptic Meningitis in Children: Analysis of 506 Cases. PLoS ONE. 2007; 2(8): e674. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0000674>
3. Wright WF, Pinto CN, Palisoc K, Baghli S. Viral (aseptic) meningitis: A review. J Neurol Sci. 2019 Mar 15; 398:176-183. Disponible en: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(19\)30060-7/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(19)30060-7/fulltext)
4. Mintegi S, García S, Martín MJ, Durán I, Arana-Arri E, Fernandez CL, et al. Regla de predicción clínica para distinguir la meningitis bacteriana de la aséptica. Pediatrías. 2020 Sep; 146(3):11-26. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/146/3/e20201126>
5. Viral meningitis : Epidemiology, pathogenesis, and etiology in children. Cecilia Di pentima, MD. Sheldon L Kaplan, MD mary M torchia, MD Douglas R nordli, JR, MD uptodate.
6. Rice P. Viral meningitis and encephalitis. Nervous system infections. Medicine. 2017 ; Volume 45 (11): Pages 664-669. Disponible en : [https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039\(17\)30224-4/fulltext](https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039(17)30224-4/fulltext)
7. Thomson J, et al. Viral meningitis. Epidemiology. En: (Key Student). Conn's Current Therapy 2020: Neurologic system: Section 9-175 (757)

8. M.R. Wilson. Meningitis, Viral. En: Aminoff MJ, Daroff RB, editors. Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition). USA: Academic Press; 2014: Pages 1077-1081.
9. Harrington WE, Mató S, Burroughs L, Carpenter PA, Gershon A, et al. Vaccine Oka Varicella Meningitis in Two Adolescents. England Pediatrics December 2019, 144 (6) 15-22. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/144/6/e20191522>
10. Yousefi K, Poorbarat S, Abasi Z, Rahimi S, Khakshour A. Viral Meningitis Associated With COVID-19 in a 9-year-old Child: A Case Report. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Feb 1; 40(2):e87-e98.
11. Conto-Palomino NM, Cabrera-Bueno ML, Vargas-Ponce KG, Rondón-Abuhadba EA, Atamari-Anahui N. Encephalitis associated with COVID-19 in a 13-year-old girl: A case report. *Medwave.* 2020 Aug 3; 20(7):e7984. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32804920/>
12. Calvo C, Rodrigo C, Cabrerizo M, Casas I. Infecciones por enterovirus. Revisión de la situación en España [Internet]. *Aeped.* Disponible en: <https://www.aeped.es/documentos/infecciones-por-enterovirus-revision-situacion-en-espana>
13. Launes C, Muñoz-Almagro, C. (2017). Viejas y nuevas enfermedades virales en la UCI pediátrica: Enterovirus. *Revista española de pediatría.* 2017; 73-88. Disponible en: <https://secip.com/wp-content/uploads/2018/04/9-viejas-y-nuevas-enfermedades-virales-en-la-ucip.pdf>

14. Viral meningitis: clinical features and diagnosis in children. Cecilia Di pentima, MD. Sheldon L Kaplan, MD mary M torchia, MD Douglas R nordli, JR, MD uptodate
15. Viral meningitis: management, prognosis and prevention in children. Cecilia Di pentima, MD. Sheldon L Kaplan, MD mary M torchia, MD Douglas R nordli, JR, MD uptodate.
16. Bartholomeus E, De Neuter N, Lemay A, Pattyn L, Tuerlinckx D, Weynants D, et al. Diagnosing enterovirus meningitis via blood transcriptomics: an alternative for lumbar puncture. *J Transl Med.* 2019 Aug 23 ;17(1) :282. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31443725/>
17. Nigrovic LE; Kuppermann. N; Macias CG; et al. Clinical Prediction Rule for Identifying Children with Cerebrospinal Fluid Pleocytosis at Very Low Risk of Bacterial Meningitis. *JAMA.* 2007; 297: 52-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17200475/>
18. Thome J; Bovier-Lapierre M; Vercherat M; Boyer P. Bacterial or viral meningitis? Study of a numerical score permitting and early etiologic orientation in meningitis difficult to diagnose. *Pediatric* 1980; 35: 225-236.
19. Rubio G, Mintegui S, Gaztelurrutia L, Sánchez J. Meningitis por enterovirus en pediatría. Características clínicas y diagnóstico virológico. *Enferm Infecte Microbiol Clin.* 1998 Enero; 16(1):14-8. Español. PMID: 9542303.
20. Praveen K, Raveen S et al. Mollaret's meningitis and enterovirus infection. *Current Medicine Research and Practice.* Volume 6, Issue 2, 2016, Pages 92-94. Disponible en :
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352081716300241>

21. Akaishi T, Kobayashi J, Abe M, Ishizawa K, Nakashima I, Aoki M, Ishii T. Sensitivity and specificity of meningeal signs in patients with meningitis. *J Gen Fam Med.* 2019 Jul 15; 20(5):193-198. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31516806/>
22. Shukla B, Aguilera EA, Salazar L, Wootton SH, Kaewpoowat Q, Hasbun R. Aseptic meningitis in adults and children: Diagnostic and management challenges. *J Clin Virol.* 2017 Sep; 94:110-114. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28806629/>
23. Bihan K, Weiss N, Théophile H, Funck-Brentano C, Lebrun-Vignes B. Drug-induced aseptic meningitis: 329 cases from the French pharmacovigilance database analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2019 ; 85 :2540–2546. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bcp.14073>
24. Storch De Gracia Calvo P, De La Torre Espí M, Martín Díaz MJ, García Ruiz S, Domínguez Ortega G, Novoa Carballal R. ¿Se realiza correctamente la punción lumbar en pediatría? Revisión de las recomendaciones actuales y análisis de la realidad. *An Pediatr (Barc).* 2012 Aug; 77(2):115-23. Spanish. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22406159/>
25. Martin NG, Iro MA, Sadarangani M, et al. Hospital admissions for viral meningitis in children in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:1279.
26. Nigrovic, L. E., Fine, A. M., Monuteaux, M. C., Shah, S. S., & Neuman, M. I. (2013). Trends in the Management of Viral Meningitis at United States Children's Hospitals. *PEDIATRICS*, 131(4), 670–676. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23530164/>
27. Nigrovic LE, Malley R, Agrawal D, Kuppermann N. Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics, Low Risk of

Bacterial Meningitis in Children with a Positive Enteroviral Polymerase Chain Reaction Test Result, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 51, Issue 10, 15 November 2010, Pages 1221–1222. Disponibile en: <https://doi.org/10.1086/656919>

28. Mahajan P, Browne LR, et al. Febrile Infant Working Group of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Risk of Bacterial Coinfections in Febrile Infants 60 Days Old and Younger with Documented Viral Infections. *J Pediatr*. 2018 Dec;203: 86-91. e2.