

ARTÍCULO ORIGINAL

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR MENINGITIS BACTERIANA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO - BREÑA, PERÚ, 2010 – 2020

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HOSPITALIZED PATIENTS WITH BACTERIAL MENINGITIS IN THE INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO - BREÑA, PERU 2010 - 2020

María Esther Castillo Díaz^{(1), (4)} , Juan Carlos Gómez de la Torre Pretell^{(2), (5)} , Carolina Castilla Montes⁽³⁾ , Cesar Walter Romero Ramos⁽¹⁾ , Rodolfo Javier Villena Martínez⁽⁶⁾ 

DOI: <https://doi.org/10.61651/rped.2025v77n1p10-19>

¹ Oficina de Epidemiología, INSN-Breña.

² Dirección Médica, Laboratorio ROE. Lima, Perú.

³ Dirección de Investigación, TSI-Lean Salud. Lima, Perú.

⁴ Universidad Peruana Cayetano Heredia.

⁵ Universidad de Piura.

⁶ Universidad de Chile.

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico de meningitis bacteriana (MB) en pacientes pediátricos sigue siendo un reto, lo que subraya la necesidad de reevaluar los criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio, para formular nuevas estrategias. **Objetivos:** Describir las características clínico-epidemiológicas de pacientes hospitalizados como casos confirmados, probables y sospechosos de MB en un Instituto del 2010-2020. **Métodos:** El estudio fue retrospectivo, descriptivo en pacientes pediátricos hospitalizados. La población fue 363, la muestra 277 cuyo diagnóstico de ingreso incluía meningitis, se revisaron 269. **Resultados:** De 269, 188 fueron MB: 13% confirmados, 15% probables y 72% sospechosos. La mediana de edad fue 2 años, 62.7% fueron de sexo masculino y 5% de letalidad. El 47.8% registró un esquema completo de inmunización contra Hib y 48.9% contra Neumococo. Las características clínicas frecuentes fueron: fiebre 88.8%, vómitos 49.5%, somnolencia 34.6% y convulsiones 36.2%. 79.3% recibieron tratamiento antibiótico previo a su ingreso al Instituto y 75.5% usó antibiótico previo a la punción lumbar (PL). Neumococo fue aislado en 67%, en 54% de los cultivos se obtuvo el antibiograma, todos sensibles a ceftriaxona y 15% resistente a vancomicina. **Conclusiones:** El uso de antibiótico empírico previo a la PL fue significativo para el bajo aislamiento de gérmenes en LCR en los casos sospechosos.

Palabras clave: Meningitis, Meningitis Bacteriana, Meningitis Meningocócica, Infecciones, Líquido Ceforraquídeo.

SUMMARY

Introduction: The diagnosis of bacterial meningitis (BM) in pediatric patients remains a challenge, which underlines the need to reevaluate clinical epidemiological and laboratory criteria, to formulate new strategies. **Objectives:** To describe the clinical-epidemiological characteristics of hospitalized patients as confirmed, probable, and suspected cases of BM in an Institute from 2010-2020. **Methods:** The study was retrospective, descriptive in hospitalized pediatric patients. The population was 363, the sample 277 whose admission diagnosis included meningitis. 269 were reviewed. **Results:** Of 269, 188 were BM: 13% confirmed, 15% probable and 72% suspicious. The median age was 2 years, 62.7% were male, 5% fatality. 47.8% registered a complete immunization schedule against Hib and 48.9% against pneumococcus. The frequent clinical characteristics were fever 88.8%, vomiting 49.5%, drowsiness 34.6% and seizures 36.2%. 79.3% received antibiotic treatment prior to admission to the Institute and 75.5% used antibiotics prior to lumbar puncture. Pneumococcus was isolated in 67% and the antibiogram was obtained in 54% of the cultures, all of which were sensitive to ceftriaxone and 15% resistant to vancomycin. **Conclusions:** The use of empirical antibiotic prior to lumbar puncture was significant for low isolation of germs in CSF.

Keywords: Meningitis, bacterial meningitis, Meningococcal meningitis, Infections, Cerebrospinal fluid.

INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana (MB) es una infección aguda y severa que afecta al sistema nervioso central y es ocasionada por diversos agentes etiológicos, siendo los más frecuentes: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y

Streptococcus agalactiae. La gravedad de la meningitis bacteriana radica en su alta letalidad y secuelas que deja en los sobrevivientes, alcanzando complicaciones graves en 1 de cada 5 y el fallecimiento en 1 de cada 10 infectados¹. A nivel mundial la MB sigue siendo una enfermedad que requiere manejo urgente por los servicios de salud. Los pacientes pediátricos (principalmente los menores de 2

Mensajes principales

- *Este estudio disminuirá las brechas en el conocimiento sobre meningitis bacteriana (MB). Se dará a conocer las características clínico epidemiológicas de esta enfermedad en el Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña (Lima). Permitirá mejorar el diagnóstico de laboratorio, el reporte, la notificación y valorar la carga de enfermedad.*
- *De 279 casos, el 70% fueron clasificados como MB, la mayoría varones y menores de 2 años. El 13% de casos fueron confirmados, siendo neumococo el más frecuente. La mayoría había recibido antibióticos antes de la hospitalización y la punción lumbar.*
- *Mejorar los criterios de sospecha clínica de MB en los médicos; mediante el conocimiento de los indicadores de la enfermedad. Uso de métodos diagnósticos más sensibles y rápidos previos a la terapia empírica, así como el uso racional de antibióticos.*

años) son los más afectados, debido a su condición de vulnerabilidad por su relativa inmadurez inmunológica y a los años dejados de vivir con calidad sobre todo cuando presentan complicaciones graves ^{2,3}.

En vista de la problemática, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la hoja de ruta mundial plantea tres objetivos dirigidos a «derrotar la meningitis para el 2030», como parte del proyecto para encaminarse «Hacia un mundo sin meningitis», estos objetivos son: i) eliminar las epidemias de meningitis bacteriana; ii) reducir el número de casos de meningitis bacteriana prevenible mediante vacunación en un 50% y las defunciones en un 70%; y iii) reducir la discapacidad y mejorar la calidad de vida después de la meningitis ⁴.

Siendo Latinoamérica, uno de los continentes con mayor carga de enfermedad, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), cuenta con un sistema de vigilancia y monitoreo de enfermedades inmunoprevenibles de reporte obligatorio denominado: Sistema Regional de Vacunas (SIREVA II). En el periodo 2010 al 2020, Perú reportó 9 casos evidenciando un subregistro con respecto a los demás países⁵, situación que se mantiene, pues en el reporte 2021-2022, la plataforma informática de Vigilancia de Nuevas Vacunas (VINUVA) para menores 5 años, reporta 6 casos de MB⁶, datos que demuestran la dificultad que presentamos para diagnosticar MB. La recomendación de la OPS es el estudio directo y cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR), cuya punción lumbar (PL) debe ser programada antes de la terapia antibiótica empírica y el tratamiento deberá ser acorde a la sensibilidad y resistencia⁷. La evidencia demuestra que el patógeno más frecuente sigue siendo *S. pneumoniae* y las tasas de resistencia antibiótica en pacientes pediátricos es motivo de grave preocupación. La OMS ha alertado del uso excesivo de antibióticos y su impacto en la salud, estudios como el de Dalton y Allison demostraron que el uso de antibiótico reduce en 30% la positividad de las muestras de LCR en MB⁸.

El objetivo de este estudio es describir las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de los casos sospechosos, probables y confirmados de MB, acorde a las definiciones del Ministerio de Salud (MINSA) y de la OMS, en menores de 18 años, en el periodo 2010-2020 en Lima, Perú.

MÉTODOS

Descripción del estudio

• Diseño del estudio

Estudio descriptivo. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de pacientes pediátricos menores de 18 años, cuyo diagnóstico de ingreso/egreso incluyó la sospecha diagnóstica de meningitis, entre los años 2010 al 2020, atendidos en un instituto de atención pediátrica de Lima, perteneciente al Ministerio de Salud del Perú. Se aplicó la fórmula de población finita para garantizar una muestra mínima, pues el periodo de estudio involucró historias con una antigüedad mayor a 5 años que se encuentran ubicadas en un archivo pasivo, lo que podía dificultar su acceso. La muestra fue no probabilística y por conveniencia los casos fueron seleccionados en forma aleatoria. Mediante una ficha ad hoc se recopilaban datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio. Los casos de meningitis de etiología bacteriana fueron clasificados como: sospechosos, probables y confirmados, utilizando los criterios operacionales clínicos-epidemiológicos del MINSA para tipificarlos como sospechosos, probables y confirmado de meningitis bacteriana y los criterios de OMS/OPS para caso probable y confirmado de meningitis meningocócica^{5,6}.

Datos estadísticos

• Definición de casos

Para fines del estudio, para tipificar los casos de meningitis bacteriana se emplearon las definiciones del Ministerio de Salud del Perú:

- A. Caso sospechoso de meningitis:** Todo niño menor de 5 años hospitalizado con diagnóstico clínico de meningitis: paciente con fiebre y cefalea y al menos uno de los siguientes síntomas: vómitos, signos de irritación meníngea, depresión de conciencia, convulsiones o pétéquias. En niños menores de un año los síntomas y signos clásicos de fiebre, cefalea y rigidez de nuca, pueden estar ausentes o ser difíciles de detectar. Los lactantes pueden presentar elementos de depresión neuro-psíquica, irritabilidad, rechazo del alimento, vómitos y abombamiento de fontanela.
- B. Caso probable de meningitis bacteriana:** Todo

caso sospechoso de meningitis cuyo examen citoquímico de líquido cefalorraquídeo es compatible con meningitis bacteriana: turbidez, leucocitos aumentados ($>10/\text{mm}^3$), elevación de proteínas ($>40 \text{ mg/dl}$), disminución de la glucosa ($< 40 \text{ mg/dl}$ o relación menor a 0.5 entre glucorraquia y glicemia), en el que no fue posible la detección del agente.

C. Caso confirmado de meningitis bacteriana: Todo caso probable de meningitis bacteriana en que se aisló o identificó *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* u otros patógenos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o sangre, o por nexo epidemiológico con un caso confirmado por algún agente.⁽⁵⁾ Para meningitis por meningococo, se emplearon los criterios OMS/OPS:

- a. Caso confirmado:** cuando se identifica *N. meningitidis* por cultivo o por reacción de cadena de polimerasa (PCR) en una lesión cutánea purpúrica o de cualquier sitio normalmente estéril (sangre, LCR u otros fluidos como el líquido sinovial);
- b. Caso probable:** cuando existe el diagnóstico clínico de meningitis o septicemia y al menos uno de los siguientes criterios:
 - b.1.** Erupción purpúrica donde la enfermedad meningocócica invasiva es considerada como la causa más probable (vinculada a casos confirmados con otras causas de erupción hemorrágica excluidas o consideradas menos probables).
 - b.2.** Identificación de diplococos gramnegativos en cualquier sitio normalmente estéril (sangre, LCR) o en una lesión cutánea purpúrica.
 - b.3.** Detección del antígeno de *N. meningitidis* (por ejemplo, mediante prueba de aglutinación en látex), a partir de cualquier sitio normalmente estéril o de una lesión cutánea purpúrica. Puesto que, la vigilancia de la enfermedad meningocócica invasiva se basa en los hallazgos de laboratorio o de una erupción hemorrágica característica, no existe una definición de caso sospechoso.⁽⁶⁾

La condición de egreso del Instituto registra cuatro opciones las cuales han sido definidas operativamente como:

- ◊ **Recuperado:** Hace referencia a recuperación total de su salud
- ◊ **Mejorado:** Hace referencia a una mejoría del periodo agudo de la enfermedad
- ◊ **Secuelado:** Hace referencia a la mejoría del periodo agudo, pero con la presencia de secuelas por complicaciones de la enfermedad
- ◊ **Fallecido:** Cuando el paciente fallece por la enfermedad o por complicaciones de esta.

RESULTADOS

En el periodo 2010 al 2020, se registraron 363 historias clínicas con diagnósticos asociados a meningitis de diversas etiologías. Se aplicó la fórmula de población finita para determinar la muestra que fue de 277, de ellas 9 fueron excluidas por no cumplir con los criterios de inclusión; quedando 269 historias clínicas que fueron evaluadas en el presente estudio. De estas últimas, se identificaron 70% (188/269) casos de meningitis bacteriana y 30% (81/269) de meningitis de etiología viral y/o autoinmune. De los casos de meningitis bacteriana, 72% (135/188) fueron clasificados como casos sospechosos, 15% (29/188) como probables y 13% (24/188) como confirmados, ya que tuvieron un resultado positivo por cultivo de LCR.

De los 188 casos hospitalizados por MB predominó como lugar de procedencia el distrito de Lima Metropolitana con 91.9%, el sexo masculino con 62.76%; la mediana de edad fue de 2 años y el tiempo de enfermedad previo al ingreso de 5 días. Se observó que 55% de los pacientes acudieron al Instituto en busca de atención médica por cuenta propia y sin referencia. Fallecieron 5% (9) pacientes, de los cuales 7 fueron casos probables de MB y 2 casos confirmados. (Tabla 1).

En relación a las características clínica, las más frecuentes fueron síntomas y signos inespecíficos, el 36% presentó convulsiones, en el 26% hubo compromiso del sensorio y signos meníngeos en 10%. (Tabla 2).

En relación a los datos de laboratorio, se confirmaron 24 casos (13%) de MB con cultivos positivo de LCR. Se identificó al *S. pneumoniae* como el patógeno más frecuente, 67% de los casos confirmados, seguido de *H. influenzae* tipo b con 17%, *N. meningitidis* y *E. coli* con 8%. En 79% de los casos sospechosos, no se encontró registro de resultados de coloración Gram y en el 58% el LCR fue transparente e incoloro; la bioquímica mostró alteración celular, disminución de la glucosa y un incremento en las proteínas en más del 50% de los casos probables y confirmados. (Tabla 3). En el 54% de los cultivos positivos se obtuvo el antibiograma, siendo todos sensibles a Ceftriaxona y el 15% resistentes a Vancomicina.

Respecto al esquema de vacunación contra neumococo y Hib, incluidas en el Calendario Nacional de Vacunación del Ministerio de Salud de Perú, el 48% de los casos tenían esquema completo contra Hib y 49% contra neumococo. (Tabla 4).

De la comparación de los casos sospechosos con los casos confirmados, se observó que el 77% de los casos sospechosos recibió tratamiento antibiótico empírico previo a la punción lumbar en comparación con el 46% de los casos confirmados, con un valor $p=0.000$. (Tabla 5).

En relación a *N. meningitidis*, 5% de los casos de meningitis bacteriana, fueron clasificados como MB por meningococo: 2 confirmado por cultivo y 7 como casos probables por sus características clínicas y de laboratorio. (Tabla 6).

Tabla 1. Características epidemiológicas de pacientes pediátricos hospitalizados con Meningitis Bacteriana (n=188).

	Sospechosos	Probables	Confirmados	Total
	n=135	n=29	n=24	n=188
Características epidemiológicas				
Sexo				
Masculino	81(60.0)	21(72.4)	16(66.7)	118(62.8)
Femenino	54(40.0)	8(27.6)	8(33.3)	70(37.2)
Edad(años): mediana (RIQ)*	2(1-7)	1(1-2)	1(0-4)	1(0-4)
Tiempo de enfermedad: mediana (RIQ)*	5(3-8)	4.5(1-9)	5(1-7)	5(1-7)
Lugar de Procedencia				
Lima Metropolitana y Callao	106(78.5)	24(82.8)	19(79.2)	149(79.3)
Lima Provincia	4(2.9)	2(6.9)	1(4.2)	7(3.7)
Provincia	25(18.5)	3(10.3)	4(25.00)	32(17.0)
Establecimiento de Salud de Referencia				
Ninguno	76(56.3)	15(51.7)	13(54.2)	104(55.3)
I Nivel	15(11.1)	3(10.3)	3(12.5)	21(11.2)
II Nivel	35(25.9)	8(27.6)	6(25.0)	49(26.1)
III Nivel	9(6.7)	3(10.3)	2(8.3)	14(7.5)
Condición de egreso				
Recuperado	0(0.0)	6(3.4)	4(16.7)	10(5.3)
Mejorado	134(99.3)	15(51.7)	17(70.9)	166(88.3)
Secuelado	1(0.7)	1(6.9)	1(4.2)	3(1.6)
Fallecido	0(0.0)	7(6.9)	2(8.3)	9(4.8)

Frecuencias absolutas y relativas entre ().

*Medida de dispersión usada: Mediana

*RIQ: Rango intercuartílico.

Tabla 2. Características clínicas de pacientes pediátricos hospitalizados con Meningitis Bacteriana (n=188).

	Sospechosos	Probables	Confirmados	Total
	n=135	n=29	n=24	n=188
Características				
Fiebre >38	114(84.4)	29(100.0)	24(100.0)	167(88.8)
Cefalea	45(33.3)	9(31.0)	5(20.8)	59(31.4)
Rigidez de nuca	7(5.2)	4(13.8)	2(8.3)	13(6.9)
Vómitos	67(49.6)	14(48.3)	12(50.0)	93(49.5)
Somnolencia	40(29.6)	14(48.3)	11(45.8)	65(34.6)
Convulsiones	49(36.3)	10(34.5)	9(37.5)	68(36.2)
Petequias o lesiones purpúricas	2(1.5)	5(17.2)	2(8.3)	9(4.8)
Irritabilidad	41(30.4)	7(24.2)	6(25.0)	54(28.7)
Hiporexia o rechazo al alimento	39(28.9)	13(44.9)	9(37.5)	61(32.5)
Fontanela abombada (n=34)	0(0.0)	4(21.1)	2(13.3)	6(3.2)
Signos meníngeos				
Presente	6(4.4)	11(37.9)	2(8.3)	19(10.1)
Compromiso del sensorio				
Presente	35(25.9)	7(24.1)	6(25.0)	48(25.5)

Frecuencias absolutas y relativas entre ().

Tabla 3. Características de laboratorio de pacientes pediátricos hospitalizados con Meningitis Bacteriana (n=188).

	Sospechosos	Probables	Confirmados	Total
	n=135	n=29	n=24	n=188
Coloración Gram				
Gram Positivo	15(11.1)	7(24.1)	9(37.5)	31(16.5)
Gram Negativo	0(0.0)	2(6.9)	6(25.0)	8(4.3)
No registraron o encontraron resultados*	120(88.9)	20(68.9)	9(37.5)	149(79.3)
Color y características del LCR				
Transparente incoloro	92(68.1)	7(24.1)	10(41.7)	109(57.9)
Ligeramente turbio	22(16.3)	13(44.8)	5(20.8)	40(21.3)
Turbio	1(0.7)	4(13.8)	4(16.7)	9(4.8)
Hemático	2(1.5)	1(3.4)	2(8.3)	5(2.7)
Amarillo	1(0.7)	1(3.4)	2(8.3)	4(2.1)
Con halo o botón blanquecino	2(1.5)	1(3.4)	1(4.2)	4(2.1)
No registraron o encontraron resultados*	15(11.1)	2(6.9)	0(0.0)	17(9.0)
Celularidad del LCR				
> igual 100 Leucocitos/mm3	64(47.4)	29(100.0)	22(91.7)	115(61.2)
Conteo en LCR: Mediana (RIC)	556.5(109-969)	509(164-960)	440.5(114-996)	
Glucosa en LCR				
< 40 mg/dl	47(34.8)	29(100.0)	17(70.8)	93(49.5)
Proteínas en LCR				
> igual a 40 mg/dl	48(35.6)	29(100.0)	21(87.5)	98(52.1)
Cultivo del LCR				
Cultivo Positivo	0(0.0)	0(0.0)	24(100.0)	24(12.7)
Cultivo Negativo	117(86.7)	27(93.1)	0(0.0)	144(76.6)
Cultivos Positivos (Contaminación S. epidermidis**)	5(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	5(2.7)
No se realizaron, no se encontraron registros	13(6.9)	2(6.9)	0(0.0)	15(7.9)
Bacterias aisladas				
S. pneumoniae	0(0.0)	0(0.0)	16(66.7)	16(85.1)
H. influenzae	0(0.0)	0(0.0)	4(16.7)	4(2.1)
N. meningitidis	0(0.0)	0(0.0)	2(8.3)	2(1.1)
E. coli	0(0.0)	0(0.0)	2(8.3)	2(1.1)
S. epidermidis**	5(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	5(2.7)
No se aisló	117(86.7)	27(93.1)	0(0.0)	144(76.6)
No se realizaron, no se encontraron registros	13(9.6)	2(6.9)	0(0.0)	15(7.9)
Sensibilidad y resistencia antimicrobiana en cultivos positivos				
Se identificó	0(0.0)	0(0.0)	13(54.2)	13(6.9)
No hay registro o no se recogió el resultado	0(0.0)	0(0.0)	11(45.8)	11(5.9)

Frecuencias absolutas y relativas entre ().

LCR: Líquido cefalorraquídeo

* No se ubicaron los resultados en la historia clínica.

**S. epidermidis es un contaminante

*** 15 estudios de LCR no contaban con resultados físicos, porque son externos al laboratorio del INSN y los datos sólo fueron registrados en la historia clínica, porque corresponde a pacientes referidos.

Tabla 4. Inmunizaciones recibidas por los pacientes hospitalizados con diagnóstico de Meningitis Bacteriana (n=188).

	Sospechosos	Probables	Confirmados	Total
	n=135	n=29	n=24	n=188
Inmunizaciones contra <i>H. influenzae</i> tipo b				
Esquema completo	70(51.9)	8(27.6)	12(50.0)	90(47.9)
Esquema incompleto	35(25.9)	8(27.6)	9(37.5)	52(27.7)
No hay registro o no fue inmunizado	30(22.2)	13(44.8)	3(25.0)	46(24.5)
Inmunizaciones contra <i>S. pneumoniae</i>				
Esquema completo	81(60.0)	8(27.6)	3(12.5)	92(48.9)
Esquema incompleto	35(25.9)	7(24.1)	10(41.7)	52(27.7)
No hay registro o no fue inmunizado	19(14.1)	14(48.3)	11(45.8)	44(23.4)
Casos confirmados <i>H. influenzae</i> tipo b con inmunizaciones contra <i>H. Influenzae</i> tipo b*			n=4	
Esquema completo			2(50.0)	2/90(2.2)
Esquema incompleto			0(0.0)	0(0.0)
No hay registro o no fue inmunizado			2(50.0)	2/46(4.3)
Casos confirmados <i>S. pneumoniae</i> con inmunizaciones contra <i>S. pneumoniae</i>*			n=16	
Esquema completo			2(12.5)	2/92(2.2)
Esquema incompleto			8(50.0)	8/52(15.4)
No hay registro o no fue inmunizado			6(37.5)	6/44(13.6)

Frecuencias absolutas y relativas entre (), calculadas del total de esquema completo, incompleto contra *H. influenzae* y *S. pneumoniae* y no inmunizado o sin registro.

Tabla 5. Uso de antibióticos en pacientes hospitalizados por diagnóstico de Meningitis Bacteriana (n=188).

	Sospechosos	Probables	Confirmados	Total
	n=135	n=29	n=24	n=188
Tratamiento antibiótico				
Recibió tratamiento antibiótico previo a su ingreso al Instituto.	106(78.5)	24(82.8)	19(79.2)	149(79.3)
Uso de antibiótico antes de la Punción lumbar en el Instituto.	104(77.0)	27(93.1)	11(45.8)	142(75.5)

Frecuencias absolutas y relativas entre ().

Tabla 6. Clasificación de casos con diagnóstico asociado a Meningitis Bacteriana por Meningococo en Confirmado y Probable (n=9).

Características	n=9	n=188
Casos confirmados con agente etiológico aislado	2(22.2)	2(1.1)
Casos probables con criterios clínico (erupción purpúrica o LCR con DGN o Ag. N. meningitis).	7(77.8)	7(3.7)

Frecuencias absolutas y relativas calculadas de acuerdo con los criterios diagnósticos OMS para MB por Meningococo.
DPG: Diplococos gram negativos.
Ag.: Antígeno

DISCUSIÓN

La meningitis bacteriana es una enfermedad infecciosa aguda grave que afecta al sistema nervioso central, tiene un alto potencial de letalidad y secuelas por el daño neurológico permanente que pueden ocasionar, siendo el grupo etario más afectado los niños menores de 5 años. Existen reportes que los menores de un año son los más vulnerables por un sistema inmunológico inmaduro, además los síntomas neurológicos son poco específicos y los signos meníngeos no siempre están presentes, lo cual puede condicionar un retraso en la sospecha clínica y el diagnóstico oportuno.

En el presente estudio se encontró que los varones fueron los más afectados y la mediana de edad fue de 2 años, similar a lo encontrado en otros estudios^{9,10}. En relación con los aspectos clínicos de MB, estos siguen siendo inespecíficos inicialmente y no resultan útiles al momento de orientar nuestras sospechas hacia un diagnóstico de meningitis versus otras patologías infecciosas agudas propias de la infancia. Nosotros encontramos que las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: fiebre, vómitos, somnolencia y convulsiones. Hiporexia y rechazo a los alimentos se encontró en el menor de un año. Los signos meníngeos estuvieron presentes solo en un 10% de los casos. Estos hallazgos fueron similares a los encontrados en otros estudios, donde igualmente se describieron manifestaciones clínicas inespecíficas como: fiebre, irritabilidad, vómitos, hiperestesia, y con menor frecuencia alteraciones de la conciencia y convulsiones^{10, 11, 12}.

La bibliografía señala que los agentes bacterianos causantes de MB más frecuentes y prevenibles por vacunación son *H. influenzae tipo b (Hib)*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, sin embargo, en el calendario nacional de vacunación del MINSA, solo están incluidos actualmente las vacunas contra neumococo y Hib. En el presente estudio se encontró que menos del 50 % de los casos de MB tenían esquema completo de vacunación contra neumococo y Hib, y de los casos de MB por neumococo solo 13% tenían esquema completo contra este germen. Estos hallazgos pueden estar subestimados dado el diseño retrospectivo del estudio. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las coberturas de vacunación contra neumococo y Hib con tercera dosis a nivel nacional en los últimos años se ha visto afectado por efectos de la pandemia COVID-19; siendo así que, según REUNIS/MINSA para el año 2020 la cobertura de la tercera dosis contra Hib (contenida en la vacuna pentavalente) fue de 72% y para la tercera dosis de neumococo fue de 73.6%, valores considerados de baja cobertura y de riesgo por acúmulos de susceptibles de hacer enfermedad por estos agentes. Las coberturas a nivel nacional mejoraron en los años 2022 y 2023. Las coberturas en el año 2023, fueron de 84.3% para la tercera dosis de vacuna pentavalente y de 79.9% para la tercera dosis de neumococo, sin llegar a la cobertura óptima de protección adecuada de más de 95%¹³.

El estudio de LCR es un procedimiento importante para el diagnóstico de meningitis bacteriana. Se evalúa el aspecto, el estudio cito químico, gram, cultivo entre otros, parámetros que cuentan con variabilidad y subjetividad (aspecto, por ejemplo), en algunos casos. En nuestro estudio se observó, con respecto al color, que en más del 50% de los casos sospechosos el LCR fue transparente; estos hallazgos no coinciden con los de otros estudios donde el LCR fue turbio en la mayoría de los casos seguido del color amarillo¹⁴.

Respecto de la tinción Gram, es un método útil, rápido y económico que permite la identificación de patógenos en el LCR. En nuestro estudio, en el 79% de los casos no se ubicaron los resultados en las historias clínicas, pero en el 62% de los confirmados, los patógenos fueron Gram positivos, resultado similar a otras publicaciones que reportan una reducción en el 50% de la "positividad" en la tinción en pacientes que recibieron terapia antibiótica previa a la PL versus pacientes que no recibieron antibiótico^{15, 16}.

Es importante señalar que empleamos los criterios diagnósticos del MINSA/OMS¹⁷: celularidad >10-100 leucocitos/mm³, glucosa <40mg/dl y proteínas >40 mg/dl en el LCR. Nuestros resultados mostraron que en el grupo de los probables se cumplieron los 3 parámetros al 100% por ser criterios excluyentes; en el grupo de los confirmados, se encontró: celularidad ≥100 en el 92%, glucosa <40mg/dl en el 71% y proteínas >40mg/dl en el 88%, resultados similares a lo reportado por otros estudios^{8, 14, 18}. Estos resultados respaldan el uso de criterios típicos para la evaluación en el análisis citoquímico del LCR tales como: recuentos elevados de glóbulos blancos, niveles bajos de glucosa y niveles altos de proteínas como sugestivos de etiología bacteriana. Sin embargo, es importante mencionar que otros autores manifiestan que la ausencia de pleocitosis y la predominancia linfomononuclear no deben excluir el diagnóstico de meningitis bacteriana, pues en casi el 28% de casos de MB los valores de LCR pueden mostrarse normales entre las 24-36 horas de enfermedad¹¹. En nuestro estudio, los pacientes acudieron con una mediana de tiempo de enfermedad de 5 días, por ello la posibilidad de encontrar en un 92% de casos celularidad >100 leucocitos/mm³ en el LCR.

En nuestro estudio se definió como caso confirmado aquel con resultado positivo en cultivo de LCR, lo que constituyó el 13% de la muestra. El porcentaje de confirmación es variable, en un estudio la tasa de positividad en LCR fue de 32%¹⁸ y en otro 24%¹⁴. Finalmente, en otros estudios se reportaron 2 y 14% a través de la prueba de aglutinación en látex. Un aspecto interesante fue el reportado por Ling-Yun Guo⁽⁸⁾, que obtuvo 31% de cultivos positivos en LCR, pero encontró que el 12.4% de los cultivos negativos en LCR dieron positivo en frascos para hemocultivos, realizándose así el diagnóstico de MB. Es importante tener en cuenta que un resultado negativo en LCR, no descarta presencia de infección y es probable que se deba realizar nuevamente la PL para un nuevo cultivo o la aplicación de otras técnicas como la biología molecular, aglutinación en látex entre otros.

La baja frecuencia de cultivos positivos y la reducción de la positividad con la tinción de Gram se podría explicar por la alta frecuencia de uso de antibióticos en la población estudiada, 79% usó antibiótico previo a su ingreso al Instituto y en 75% estando ya hospitalizados usaron antibiótico previo a la PL, lo que sugiere que los casos confirmados de meningitis bacteriana hallados en esta investigación pueden estar subestimados. En este contexto, donde la mayoría de los pacientes han sido tratados con antibióticos, es importante utilizar los métodos de diagnóstico altamente sensibles para detectar patógenos. Así mismo se debe considerar que algunos laboratorios no utilizan los medios de cultivo adecuados que exigen las bacterias causantes de MB. En el presente estudio se confirmó que los cultivos se realizaron en Agar con sangre de oveja/cordero que es el recomendado.

En relación a los cultivos positivos de LCR, el patógeno más frecuentemente aislado fue *S. pneumoniae* (67%) y el menos frecuente *N. meningitidis* 8%, resultado similar a los reportados por otros estudios^{8, 14, 16, 19}. Se debe tener en consideración, que los patógenos suelen diferir según las edades y contextos de coberturas vacunales^{15,18}.

En nuestro estudio, el 79% recibió tratamiento antibiótico previo a su ingreso al Instituto. Cuando se compararon los casos confirmados, probables y sospechosos, no se encontró diferencia significativa entre los grupos. En cambio, en aquellos pacientes ya hospitalizados que recibieron la indicación de tratamiento empírico, se observó que el 75% recibió el antibiótico previo a la punción lumbar, encontrándose diferencias significativas entre los grupos de casos de sospechosos (77%) versus confirmados (46%) con una $p < 0.05$. Estos resultados muestran similitudes a otros reportes donde se alerta de una modificación de los resultados de laboratorio por tratamiento antibiótico parcial para MB, ellos consideraron como sujetos de estudio aquellos pacientes que recibieron antibióticos previos a la PL, ya sea antes o durante la hospitalización; además reportaron para la época, que el 50% de los pacientes acudían al hospital con tratamiento antibiótico y evidenciaron que el consumo de antibióticos previo a la PL redujo en 30% la positividad de los cultivos de LCR²⁰.

Por otro lado, observamos que en las historias clínicas del Instituto se registró como indicación médica estándar, que el tratamiento antibiótico se debía administrar posterior a la PL; lo cual no siempre se cumplió por diferentes razones (demora en la realización de la PL, o bien PL frustra, no autorización por los padres o responsables) y se pudo corroborar al revisar las horas de la primera infusión antibiótica en los kárdexs de enfermería con el día y hora de la PL. Otros estudios respaldan que el uso de antibiótico previo a la PL reduce la positividad en los cultivos en 9%, en comparación al 43% de positividad obtenido en aquellos que no recibieron terapia antibiótica previa, por lo que el uso de pruebas moleculares para mejorar la eficacia en el diagnóstico podría optimizar estos resultados^{15,18}.

Si bien es cierto el estudio presenta limitaciones propias del diseño descriptivo, la baja casuística de casos de MB confirmados puede inducirnos a pensar que la enfermedad está controlada o no existe en nuestro medio, pero sabemos que no es así, ya que las coberturas de vacunación de los principales agentes causantes de MB (neumococo y Hib) no son óptimas, lo cual hace que exista una población susceptible a enfermar. Sabemos que la intervención más costo efectiva para disminuir la carga de enfermedad por estos agentes bacterianos es a través del cumplimiento del esquema nacional de vacunación y de mejorar las coberturas a niveles óptimos ($\geq 95\%$) en los menores de 5 años. Así mismo se debe considerar el ingreso de la vacuna contra el meningococo en el Calendario Nacional de Vacunación considerando grupos de riesgo según reportes de vigilancia epidemiológica.

Por otro lado, observamos con preocupación, que el uso de antibióticos empíricos previo a la hospitalización y a la PL es una constante en la atención de casos de MB, situación que podría influir en la alteración del cuadro clínico y en la baja frecuencia de aislamiento del agente etiológico por los métodos convencionales. Estos hallazgos podrían ser materia de un estudio posterior para identificar las causas de la baja frecuencia de aislamientos microbiológicos.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio muestra que los menores de 2 años fueron los más afectados por MB, siendo el *S. pneumoniae* el patógeno más frecuentemente aislado con una letalidad del 5%. Conocer las alteraciones citoquímicas en el LCR sugestivos de meningitis bacteriana puede facilitar la decisión de iniciar tratamiento antimicrobiano empírico previo a la punción lumbar.

Se sugiere fortalecer los criterios de sospecha clínica de MB en los profesionales de la salud (principalmente del primer y segundo nivel de atención) tomando en cuenta las definiciones de la OMS/OPS y MINSA para un adecuado enfoque diagnóstico e inicio de la terapia antibiótica empírica racional. Finalmente consideramos se debe gestionar la incorporación de métodos moleculares más sensibles y rápidos para el diagnóstico de MB en los laboratorios de las instituciones prestadoras de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra:OMS; c2023. Meningitis; 17 abril 2023[citado el 29 de mayo del 2023]; [1 pantalla]. Disponible de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>
2. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra:OMS; c2021. OMS y sus asociados piden una acción urgente contra la meningitis; 28 septiembre 2021 [Citado 29 de octubre de 2022]; [1 pantalla]. Disponible de: <https://www.who.int/es/news/item/28-09-2021-who-and-partners-call-for-urgent-action-on-meningitis>

3. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:550-60.
4. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Ginebra:OMS; Derrotar la Meningitis Bacteriana para el 2030: Una hoja de ruta mundial. 24 June 2021 [Citado 08 de julio de 2024]; [1 pantalla]. Disponible de: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240026407>
5. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Vigilancia de Enfermedad Meningocócica en las Américas 2010 - 2020 - SIREVA II. PAHO. 2021 [Citado el 22 de octubre 2022]. Disponible de: https://ais.paho.org/phis/viz/ed_meningo_esp.asp
6. Ministerio de Salud del Perú. Directiva Sanitaria para la Vigilancia Epidemiológica de Neumonías y Meningitis Bacterianas en Niños y Niñas menores de 5 años en Hospitales Centinela (Directiva Sanitaria No. 074-MINSA/CDC V.01 aprobada con Resolución Ministerial No. 696-2016/MINSA) [Internet]. Lima: MINSA; 2016 [citado 02 de noviembre de 2022]. Informe Técnico. Disponible de: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/normas/2016/RM5696-2016-MINSA.pdf>
7. World Health Organization [Internet]. Ginebra:OMS; c2018.Vaccine Preventable Diseases -Surveillance Standards-Meningococcus; 5 setiembre 2018 [citado el 5 de noviembre del 2022]; [15 pantallas]. Disponible de: https://www.who.int/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/who-surveillancevaccinepreventable-00-frontmatter-r2.pdf?sfvrsn=f02ba76b_8
8. Ling-yun Guo, Zhi-xiao Zhang, Xi Wang, Ping-ping Zhang, Wei Shi, Kai-hu Yao et al. Clinical and pathogenic analysis of 507 children with bacterial meningitis in Beijing, 2010-2014. Intern. Journ. of Infect. Diseas. 2016. 50, (38-43). Disponible de: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.07.010>
9. Pérez MG, Escarrá F, Blanco A, Reijtman V, Mastroianni A, Ceinos MC, et al. Epidemiología de las meningitis bacterianas en niños en un hospital pediátrico: 2011-2016. Med Infant. 2017;24(4):320-4. Disponible de: https://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/2017/xxiv_4_320.pdf LILACS | ID: biblio-878278.
10. Pypa LV, Lysytsia JuN, Polishchuk DS, Svistilnik RV, Romanchuk KYu. Clinical- epidemiological characteristics of acute bacterial meningitis in children of Khmelnytskyi region (Podilsky region, Ukraine): fifteen-year-long. Modern Pediatrics. 2022;5(125):35-42. doi:10.15574/SP.2022.125.35
11. Davalos Long, Terrazas Yessica, Quintana Ana, Egoavil Martha, Sedano Katherine, Castillo María E et al . Características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas de meningitis neumocócica en pacientes pediátricos de Lima, Perú. Rev. Perú. med. exp. salud publica [Internet]. 2016 Jul [citado 2024 Ene09];33(3):425-431. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2016.333.2349>
12. Uribe-Ocampo A, Correa-Pérez S, Rodríguez-Padilla LM, Barrientos- Gómez JG, Orozco-Forero JP. Características clínicas, epidemiológicas y manejo terapéutico de la meningitis pediátrica en dos instituciones de Medellín, Colombia. Univ. Salud. 2018;20(2):121-30. doi: <http://dx.doi.org/10.22267/rus.182002.116>
13. REUNIS : Repositorio Único Nacional de Información en Salud [Internet]. Lima: Ministerio de Salud (PE). 2024 [citado 2024 Julio 16]. Disponible en : <https://www.minsa.gob.pe/reunis/>
14. Chau Duc Nguyen-Huu, Son Bui-Binh-Bao, Kiem Hao Tran, Van Tuan Mai, Diem Chi Nguyen-Thi, Hanh Chan Tran-Thi, Anh Nguyen-Duy- Nam, Phuc To & Van Anh Ton-Nu (2022) Main Clinical and Laboratory Features of Children with Bacterial Meningitis: Experience from a Tertiary Paediatric Centre in Central Vietnam, Pediatric Health, Medicine and Therapeutics, 13:, 289-295. doi: 10.2147/PHMT.S371914
15. S.P. Fitzwater, P. Ramachandran, K. Nedunchelian, G. Kahn, M. Santosham, A. Chandran. Bacterial Meningitis in Children <2 Years of Age in a Tertiary Care Hospital in South India: An Assessment of Clinical and Laboratory Features. The JourN. of Pediat. Vol.163, Issue 1, Supplement.2013, pages S32-S37. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.03.028>.
16. Li C, Feng WY, Lin AW, Zheng G, Wang YC, Han YJ, Zhong JM, Bi J, Luo Q, Zhao FC, Jin P, Guo LY, Li N, Yu J, Yang XT, Liang J, Deng JK, Li YJ, Wang YJ, Yu XY, Wang DM, Ru L, Chen J, Yang YH, Yang QZ, Liu G. Clinical characteristics and etiology of bacterial meningitis in Chinese children >28 days of age, January 2014-December 2016: A multicenter retrospective study. Int J Infect Dis. 2018 Sep;74:47-53. doi: 10.1016/j.ijid.2018.06.023.
17. Diagnóstico citológico/serológico inicial y cultivo de LCR en el laboratorio clínico. Informes Preliminares. Módulo 2: Actualización sobre las meningitis bacterianas: diagnóstico, vigilancia, y tratamiento. Organización Panamericana de la Salud (PAHO). Fecha de actualización 12 de agosto del 2021. [citado 2022 Julio 4]. Disponible en: https://www.paho.org/sites/default/files/2021-cde-curso-meningitis-modulo-2-grisel-rovan-lcr-lab_0.pdf
18. Wang C, Xu H, Liu G, Liu J, Yu H, Chen B, Zheng G, Shu M, Du L, Xu Z, Huang L, Li H, Shu S, Chen Y. A Multicenter Epidemiological and Pathogenic Characteristics Study of Community-Acquired Bacterial Meningitis Children in China: Results from the Chinese Pediatric Bacterial Meningitis Surveillance (CPBMS) 2019-2020. Infect Drug Resist. 2023;16:6587-6601. Doi: 10.2147/IDR.S413147
19. Abdinia B, Ahangarzadeh Rezaee M, Abdoli Oskouie S. Etiology and antimicrobial resistance patterns of acute bacterial meningitis in children: a 10- year referral hospital-based study in northwest iran. Iran Red Crescent Med J. 2014 Jul;16(7):e17616. doi: 10.5812/ircmj.17616.

20. Harry P. Dalton, Marvin J. Allison, Modification of Laboratory Results by Partial Treatment of Bacterial Meningitis, American Journal of Clinical Pathology, Volume 49, Issue 3, 1 March 1968, Pages 410–413, <https://doi.org/10.1093/ajcp/49.3.410>
21. Gudina EK, Tesfaye M, Wieser A, Pfister H-W, Klein M (2018) Outcome of patients with acute bacterial meningitis in a teaching hospital in Ethiopia: A prospective study. PLoS ONE 13(7): e0200067. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200067>
22. Manzo LM, Ousmane S, Ibrahim DD, Zaneidou M, Testa J, Maïnassara HB. Bacterial meningitis in Niger: an analysis of national surveillance data, 2003- 2015. Pan Afr Med J. 2018; 30:235. Disponible de: doi: 10.11604/pamj.2018.30.235.15937
23. Ali M, Chang BA, Johnson KW, Morris SK. Incidence and etiology of bacterial meningitis among children aged 1-59 months in South Asia: systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2018;36(39):5846-57. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.037
24. Djibo I, Yanogo PK, Kaboré J, Sawadogo B, Alkassoum I, Antara S, et al. Meningitis trends in Niger 2008-2015: a secondary data analysis. Med Sante Trop. 2019;29(4):435-9. doi: 10.1684/mst.2019.0954
25. Guillén-Pinto D, Málaga-Espinoza B, Ye-Tay J, Rospigliosi-López ML, Montenegro-Rivera A, Rivas M, et al. Meningitis neonatal: estudio multicéntrico en Lima, Perú. Rev Perú Med Exp Salud Public. 2020;37(2):210-9. Disponible de: doi: <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2020.372.4772>
26. Kwambana-Adams BA, Liu J, Okoi C, Mwenda JM, Mohammed NI, Tsolenyanu E, et al. Etiology of Pediatric Meningitis in West Africa Using Molecular Methods in the Era of Conjugate Vaccines against Pneumococcus, Meningococcus, and Haemophilus influenzae Type b. Am J Trop Med Hyg. 2020;103(2):696-703. doi: 10.4269/ajtmh.19-0566
27. Camacho-Moreno G, Duarte C, García D, Calderón V, Maldonado LY, Castellar L, et al. Sentinel surveillance for bacterial pneumonia and meningitis in children under the age of 5 in a tertiary pediatric hospital in Colombia-2016. Biomédica. 2021;41(Supl.2):62-75. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.5658>
28. Nguyen-Huu CD, Bui-Binh-Bao S, Tran KH, Mai VT, Nguyen-Thi DC, Tran-Thi HC, et al. Main Clinical and Laboratory Features of Children with Bacterial Meningitis: Experience from a Tertiary Paediatric Centre in Central Vietnam. Pediatric Health Med Ther. 2022; 13:289-95. doi: 10.2147/PHMT.S371914
29. Rivas-Kiese ME, Duarte-Zoílán D, Mereles-Aranda EF, Oliveira-da Silva E, Tullo- Gómez JE, Ramos P. Características epidemiológicas de la mortalidad por meningitis bacteriana en Paraguay (2015-2019). Rev Cient Cienc Salud.2022;4(2):1-8. doi: 10.53732/rccsalud/04.02.2022.01
30. Organización Panamericana de la Salud. Washington DC: OPS. Meningococo [citado 20 de octubre de 2021]; [1 pantalla]. Disponible de: <https://www.paho.org/es/temas/meningococo>
31. Vespa J, Abalos M, Sini R, Cane A. Epidemiological burden of Meningococcal disease in Latin America: A systematic literatura review. Int J Infect Dis. 2019;85:37-48. doi: 10.1016/j.ijid.2019.05.006
32. Ministerio de Salud del Perú. Directiva Sanitaria No. 046-MINSA/DGE-V.01. Resolución Ministerial No. 506–2012/MINSA). [Internet]. Lima: MINSA; 2012. [Citado el 28 de octubre de 2022]. Disponible en <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/241921-506-2012->
33. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. CDC – Perú[Internet]. Lima: CDC; c2021. Sala virtual de situación de salud, CDC Perú: Reporte de Tabla de casos notificados por causas. 2010–2020; 2021 [Citado el 18 de octubre de 2022];[1 pantalla]. Disponible de: https://www.dge.gob.pe/salasituacional/sala/index/1_TablaCasosSE/82
34. Ministerio de Salud del Perú. Compendio de Definiciones de Casos de Enfermedades y Daños Sujetos a Vigilancia Epidemiológica [Internet]. Lima: MINSA; 2011[citado 17 de octubre de 2022]. Informe Técnico. Disponible de: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3255.pdf>
35. World Health Organization [Internet]. Ginebra:OMS; c1999. WHO recommended surveillance standards, 2nd ed; 2 febrero 1999 [Citado el 26 de octubre de 2022]; [116 pantallas]. Disponible de: <https://extranet.who.int/iris/restricted/handle/10665/65517>
36. World Health Organization[Internet]. Ginebra:OMS; c2019 Defeating Meningitis by 2030: baseline situation analysis; 20 febrero 2019 [citado 10 noviembre de 2022] [67 pantallas]. Disponible de: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/health-topics/meningitis/bsa_20feb2019473fd679-4af3-4406-9eb9-6f95540a1c14.pdf?sfvrsn=4812bd88_1&download=true

Contribuciones:

- María Esther Castillo Díaz (Concepción, Diseño del Trabajo, Análisis y discusión de datos, Preparación del manuscrito, Revisión final del manuscrito)
- Juan Carlos Gómez de la Torre Pretell (Concepción, Diseño del Trabajo, Análisis y discusión de datos, Preparación del manuscrito, Revisión final del manuscrito)
- Carolina Castilla Montes (Concepción, Diseño del Trabajo, Recolección de datos, Análisis y discusión de datos, Revisión bibliográfica, Preparación del manuscrito)
- Cesar Walter Romero Ramos (Análisis y discusión de datos)
- Rodolfo Javier Villena Martínez (Revisión bibliográfica, Revisión de la versión final).

Financiamiento: Financiamiento a través de Global Medical Grants Pfizer, subsidio aprobado con el ID#77138705.

Conflictos de interés: Los autores declaran no mantener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos: Nuestro agradecimiento al Dr. Luis Huicho Oriundo, quien aportó su experiencia y conocimiento como revisor externo del manuscrito inicial.

Autor corresponsal: Dra. María Esther Castillo Díaz.

Email: castilloequal@gmail.com