

Trabajo Final de la Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica.  
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.  
Año 2017.

**MENINGITIS BACTERIANA EN PACIENTES**  
**INMUNOCOMPETENTES EN UN HOSPITAL DE TERCER**  
**NIVEL.**

**Autor: Trabachino, Juan Pablo.**

**Tutor: Carlson, Damián.**

Especialista en Clínica Médica. Instructor del Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe. Argentina.

**Colaboradora: Estadística Aita, Sabrina.**

## **INTRODUCCIÓN.**

La meningitis bacteriana (MB) se define como la inflamación de las leptomeninges y del líquido cefalorraquídeo (LCR) causada por bacterias <sup>1</sup>. Este proceso inflamatorio afecta también el epitelio endotelial y el LCR ventricular. Las meningitis bacterianas más frecuentes son las debidas a microorganismos piógenos, que ocasionan un cuadro agudo e inducen una respuesta neutrofílica en el LCR. La MB es una emergencia médica que compromete la vida por lo que el pronto diagnóstico y tratamiento constituyen un verdadero desafío para el médico. A pesar de la eficacia de los antimicrobianos desarrollados en los últimos años para el tratamiento de las infecciones del sistema nervioso central, la mortalidad de la meningitis bacteriana ha experimentado pocas modificaciones, encontrándose entre el 5 y el 40%, según las series <sup>1-5</sup>. A ello se debe agregar que la incidencia de secuelas neurológicas se aproxima al 25% en la meningitis neumocócica y al 15% en la meningocócica, aunque suelen ser de gravedad leve a moderada.

A inicios del siglo XX se reportaban tasas de muerte de hasta el 100%; en las primeras 2 decenas de ese siglo y previo a la utilización de los antibióticos, se describió el uso de anticuerpos equinos contra meningococo vía intratecal <sup>6</sup>. Sin embargo, y recién a mediados de los años '30, se mejoró la tasa de supervivencia de los pacientes en relación al empleo de antibacterianos.

Los reportes epidemiológicos han demostrado que hasta el 80% de las meningitis bacterianas son causadas por *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, asociado a que la incidencia de infección por *Haemophilus influenzae* se ha reducido. Entre los gérmenes más frecuentes se hallan *Streptococcus pneumoniae* (30-60%), *Neisseria meningitidis* (10-35%), *Listeria monocytogenes* (5-10%), *Haemophilus influenzae* (<5% -zonas de vacunación-), Bacilos Gram negativos (1-10%), y *Staphylococcus spp.* (5%) <sup>1-5,7-8</sup>.

La epidemiología ha cambiado en las últimas décadas debido al desarrollo de vacunas contra el neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae* tipo B <sup>2,6</sup> así como a su incorporación en los esquemas de inmunizaciones nacionales de distintos países logrando disminuir las tasas de infección meníngea por dichos microorganismos y permitiendo el efecto rebaño producido en la población no inmunizada. El neumococo es el germen más frecuentemente involucrado en la patogenia de la infección meníngea, y su resistencia a distintos antimicrobianos ha aumentado en las últimas cuatro décadas <sup>1-2,9-10</sup>. Actualmente, entre 15 y 30 % de los neumococos de todo el mundo son multirresistentes, presentando resistencia a varias clases de antibióticos. El desarrollo progresivo de esta tolerancia a distintos antimicrobianos por el neumococo, sobre todo la relacionada a betalactámicos, ha llevado a que la indicación del esquema empírico tradicional sea cuestionada.

Distintos trabajos de investigación publicados evaluaron si el uso de glucocorticoides en la meningitis era beneficioso o no <sup>2-3,5,11-13</sup>. En algunos de estos estudios y un metaanálisis de Cochrane <sup>5,12</sup>, se pudo objetivar que el uso de dexametasona disminuye las secuelas neurológicas. Al inicio se hablaba de evidencia exclusiva con meningitis por neumococo, pero también se ha visto que con otros agentes etiológicos hay beneficios en la evolución.

En Argentina la información epidemiológica está documentada y actualizada parcialmente. Nuestro hospital es un efector de referencia en el sistema de salud por lo que es posible realizar el

trabajo de investigación que aquí se presenta. Por esta razón, consideramos de interés dar a conocer las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de los casos de pacientes internados por meningitis bacteriana en nuestra institución en el período comprendido entre el año 2010 y el año 2016.

### **OBJETIVOS.**

- Describir las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas, y la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes internados por meningitis bacteriana en pacientes inmunocompetentes.
- Analizar factores asociados a mala evolución clínica.

### **MATERIAL Y MÉTODO.**

Es un estudio retrospectivo y descriptivo, realizado en el Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe, Argentina. Los datos se recabaron de las historias clínicas (HC) de pacientes mayores de 16 años ingresados al hospital con diagnóstico de MB entre el año 2010 y 2016. Se solicitaron las listas de LCR de pacientes internados en el Hospital Centenario que fueron ingresados en el Servicio de Microbiología para su análisis (examen directo con tinción de Gram y para cultivo) y que resultaron positivas para desarrollo bacteriano.

Para buscar los registros clínicos, se solicitó al Departamento de Estadística del Hospital un listado con los números de historias clínicas de los pacientes internados a quienes correspondieron las muestras encontradas, para separar aquellas que pertenecieran a pacientes mayores a 16 años, inmunocompetentes, y que la meningitis bacteriana fuera la causa de ingreso al hospital y no una causa secundaria. Se utilizó una ficha estandarizada, donde se recogieron los siguientes datos: características demográficas de los pacientes, antecedentes personales infecciosos y no infecciosos, motivo de consulta, síntomas y signos, tiempo transcurrido al momento del diagnóstico, datos de laboratorio y características del líquido cefalorraquídeo al momento de admisión, aislamientos microbiológicos, CIM, utilización de corticosteroides, hallazgos descriptos en informe de tomografía de cráneo (TAC) o resonancia magnética (RMI), tratamiento, complicaciones, estadía total hospitalaria, y mortalidad durante la internación.

Se aseguró el enmascaramiento de la identificación de los pacientes, dejando constancia que se declara conocer y respetar la ley de Protección de Datos Personales (República Argentina N°25326/2000).

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Los datos fueron ordenados y analizados con el programa IBM SPSS Statistics 22, realizando el análisis descriptivo de las variables estudiadas a través de frecuencias y porcentajes.

Para probar la relación existente entre ciertas variables de interés se han aplicado, de acuerdo a su tipo y bajo un nivel de significación del 5% ( $\alpha=0,05$ ), el Test Exacto de Fisher y U de Mann Whitney.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

La población estudiada corresponde a pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años de edad, inmunocompetentes, que ingresaron al Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, en el período comprendido entre 2010 y 2016 presentando aislamiento microbiológico bacteriano positivo en LCR.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Pacientes con compromiso de la inmunidad congénita o adquirida documentada (cirrosis, pacientes transplantados bajo tratamiento inmunosupresor, pacientes con enfermedades reumatológicas sistémicas bajo tratamiento).
- Utilización de drogas inmunosupresoras o inmunomoduladoras, independientemente de la dosis prescrita.
- Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
- Antecedentes de intervención neuroquirúrgica.

### **VARIABLES A ANALIZAR.**

1. Edad.
2. Sexo.
3. Estancia hospitalaria.
  - a. Tiempo total de internación.
  - b. Necesidad de internación en UTI. Si internación en UTI:
    - I. Necesidad de ARM. Causa de ingreso y tiempo de vinculación.
    - II. Necesidad de inotrópicos. Causa de inicio y tiempo de administración.
    - III. Tiempo de internación en UTI.
4. Complicaciones durante la internación.
5. Condición al alta: buena, muerte y otra.
6. Antecedentes personales según registro en la historia clínica.
7. Motivo de consulta, atendiendo a: cefalea, fiebre, vómitos, rigidez de nuca, mareos, síndrome confusional, depresión del sensorio, excitación psicomotriz.
8. Primer síntoma.
9. Tiempo de comienzo de los síntomas hasta el ingreso al hospital.
10. Parámetros analíticos al ingreso.
11. Parámetros cito-físico-químicos de la punción lumbar al ingreso.
12. Repunción lumbar.

- a. Parámetros cito-físico-químicos.
  - b. Tiempo luego de la punción lumbar de ingreso y causa.
  - c. Implicancia terapéutica de la misma.
13. Realización de neuroimágenes. Hallazgos.
14. Cultivos microbiológicos.
- a. Cultivo de LCR. Resultado y aislamiento. Sensibilidad antibiótica. CIM para penicilina y ceftriaxona.
  - b. Hemocultivos. Resultado y aislamiento.
15. Tratamiento antimicrobiano utilizado.
- a. Tratamiento antibiótico empírico iniciado.
  - b. Tiempo de tratamiento antimicrobiano total.
  - c. Cambio de tratamiento antibiótico y causa del mismo.
16. Utilización de corticosteroides. Tiempo de administración.

## RESULTADOS.

### GENERALIDADES.

La serie se compone de 30 pacientes con MB, distribuidos en 73,3% masculinos (22 casos) y 26,7% (8 casos), femeninos. La media de edad fue de  $45,8 \pm 17,1$  años, (con edad mínima de 16 años y máxima de 69 años), con la siguiente distribución etaria: entre 16 y 19 años: 4 casos (13,3%), entre 20 y 29 años: 2 casos (6,7%), entre 30 y 39 años: 4 casos (13,3%), entre 40 y 49 años: 5 casos (16,7%), entre 50 y 59 años: 7 casos (23,3%) y más de 60 años: 8 casos (26,7%). Esta separación muestra que la mitad de los pacientes tuvieron más de 50 años.

El 80% de los casos ( $n=24$ ) cursó estancia en Unidad de Cuidados Críticos (UCI) desde el ingreso al hospital. El 60% de los casos ( $n=18$ ) requirieron vinculación a asistencia mecánica respiratoria (ARM), y el 36,7% ( $n=11$ ), vasoactivos (Gráfico 1).

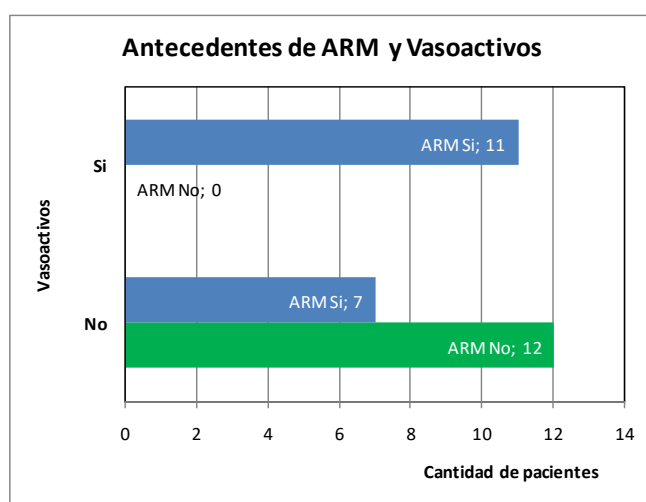


Gráfico 1. Utilización de ARM y drogas vasoactivas.

La mortalidad general fue del 30% de los casos ( $n=9$ ), todos hombres (Gráfico 2), encontrándose asociación estadísticamente significativa entre esta cualidad y el pronóstico ( $p=0,035$ ). La mortalidad para los pacientes con estancia en UCI fue del 37,5%. Del total de pacientes, el 16,7% falleció con uso de ARM y vasoactivos. No hay relación estadísticamente significativa entre este tipo de egreso y el uso de ARM y vasoactivos ( $p=0,161$ ).

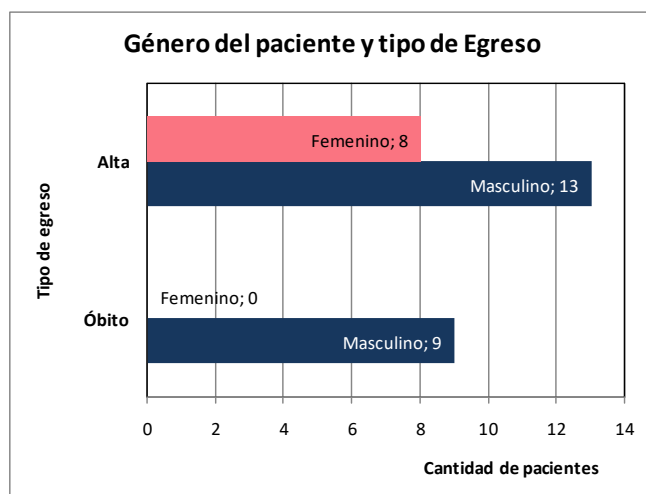


Gráfico 2. Género y tipo de egreso.

La utilización de ARM mostró relación con el tipo de egreso (Gráfico 3) debido a que todos los pacientes que fallecieron tuvieron requerimiento de ARM mientras que necesitaron este soporte sólo el 42,9% de los pacientes que se fueron de alta ( $p=0,003$ ).

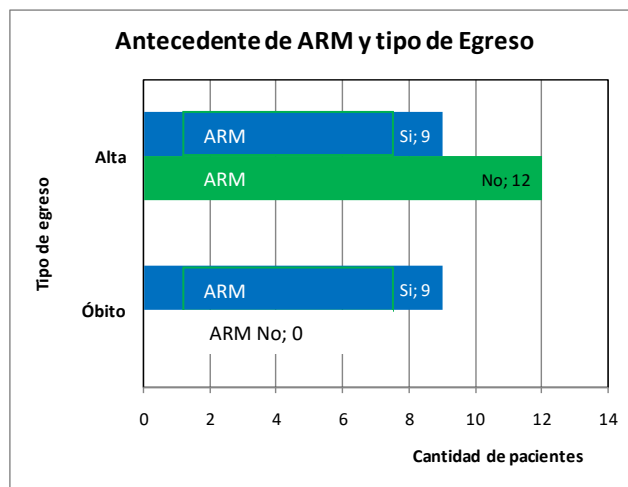


Gráfico 3. Utilización de ARM y tipo de egreso.

Se halló diferencia estadísticamente significativa a la relación existente entre la edad del paciente y la evolución (Gráfico 4), al observar que los pacientes fallecidos superaron el valor medio de 61 años comparado con los que se fueron de alta (40 años,  $p=0,021$ ).

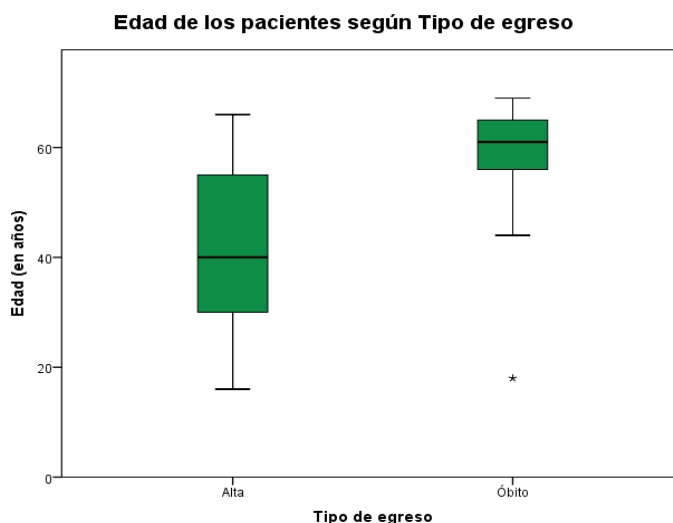


Gráfico 4. Box plot. Edad y tipo de egreso.

### DÍAS DE INTERNACIÓN.

La media de internación total fue de  $19 \pm 23,5$  días, con mínimo de 1 y máximo de 129 días. El 43,33% de los casos ( $n=13$ ), cursó entre 1 y 14 días de internación. El 80% de los casos ( $n=24$ ) cursó estancia en Unidad de Cuidados Críticos (UCI) desde el ingreso al hospital y con media de  $12,8 \pm 25,8$  días. La media de internación total en estos pacientes fue de 19,67 días versus una media de 16,5 días de internación total para el subgrupo de pacientes que no requirieron ingreso a UCI.

La Tabla 1 resume las características generales hasta aquí desarrolladas, con las probabilidades asociadas obtenidas según el tipo de egreso de los pacientes.

Tabla 1. Generalidades.

Variables	Tipo de Egreso		p-asociado
	Alta (n=21)	Óbito (n=9)	
SEXO (Masculino)	13 (61,9)	9 (100)	<b>0,035</b>
Edad (años)			<b>0,021</b>
Media:	41,5	55,7	
UCI	15 (71,4)	9 (100)	0,091
Días en UTI (n <sub>ALTA</sub> =15;n <sub>OBITO</sub> =9)			0,321
Media:	8,6	19,8	
ARM	9 (42,9)	9 (100,0)	<b>0,003</b>
Días de ARM			0,498
Media:	5,7	12	
Vasoactivos	6 (28,6)	5 (55,6)	0,161
Días de Vasoactivos			0,108
Media:	2,7	5	
Días de CTC			<b>0,017</b>
Media:	3,8	2,9	

#### CAUSA DE INTERNACIÓN EN UCI. COMPORTAMIENTO Y EVOLUCIÓN.

De la totalidad de los pacientes (n=24) que cursaron estancia en UCI, el 95,8% ingresó por alteración de estado mental distribuidos en: depresión del sensorio, 79,2%; excitación psicomotriz, 12,5%; y síndrome confusional, el 4,2%. El shock séptico fue la causa de ingreso a UCI en el 4,2% de los casos; sin embargo, la inestabilidad hemodinámica se presentó en cerca de la mitad de los pacientes. El 83,34% fueron hombres. La mortalidad fue del 37,5%.

El 75% (18 casos) de los pacientes en UCI requirieron vinculación a ARM (Gráfico 5), mientras que el 45,84% requirió vasoactivos (Gráfico 6). De los 24 pacientes en UCI, el 45,8% requirió asistencia mecánica respiratoria y vasoactivos simultáneamente. El 61% de los pacientes que necesitaron ARM necesitaron también infusión de drogas vasoactivas.



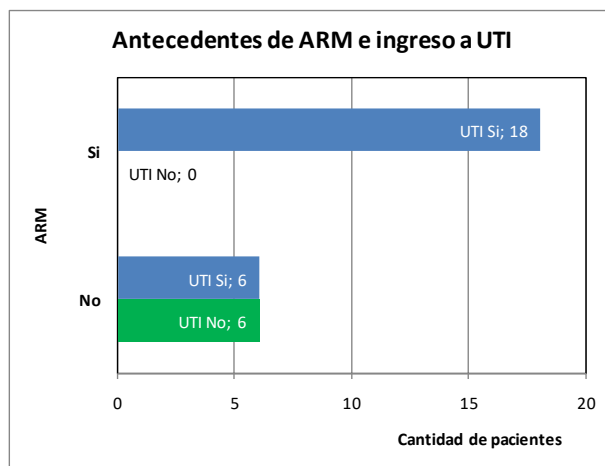


Gráfico 5. Pacientes en UCI y utilización de ARM .

La media de internación total en estos pacientes fue de de 12,8±25,8 días. El 62,5% (15 casos) cursaron estancia menor o igual a 7 días, y un 20,83% (5 casos) mayor o igual a 14 días. Los pacientes con requerimiento de ARM tuvieron media de esa asistencia en 8,9 días; el 38,89% de los casos (n=7) la necesitó por un lapso menor o igual a 72 horas.

Los pacientes con requerimiento de drogas vasoactivas, presentaron media de 3,72 días de infusión de drogas. El 63,64% los necesitó por un lapso menor o igual a 72 horas.

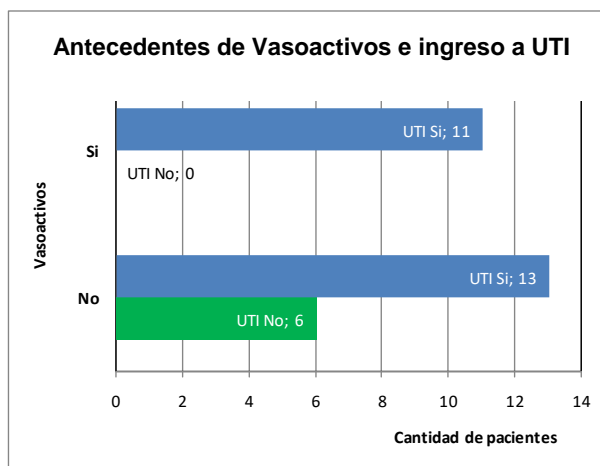


Gráfico 6 . Pacientes en UCI y utilización de drogas vasoactivas.

CLÍNICA DE PRESENTACIÓN.

Con respecto a la presentación clínica, en la serie podemos mencionar que la fiebre estuvo presente en el 96,7% (n=29), cefalea en el 86,7% (n=26), rigidez de nuca en 50% (n=15). La alteración del estado mental estuvo representada por: depresión del sensorio, síndrome confusional y excitación psicomotriz (40%, 30% y 20% respectivamente). Asimismo, Kerning y Brudzinski se manifestaron en un 20 % y 16,7%, respectivamente como signo aislado, y en el 10%

de los pacientes se presentaron simultáneamente. El 93,3% (n=28) de todos los casos presentaron 2 o más de los siguientes: fiebre, cefalea, rigidez de nuca y alteración del estado mental. Mientras que el 36,67% de los pacientes (n=11) presentaron la “tríada clásica”, es decir, en simultáneo fiebre, rigidez de nuca y alteración del estado mental. Analizando al primer síntoma/signo que presentaron los pacientes encontramos a la fiebre en 60% de los episodios, seguida por cefalea en 26,7% de los casos. La presencia de convulsiones (Gráfico 7) se observó en el 66,7% de los pacientes que fallecieron mientras que los pacientes que sobrevivieron, sufrieron convulsiones en el 19% de los mismos, hallándose que la presencia de convulsiones mostró asociación estadística con mortalidad ( $p=0,018$ ).

El tiempo de comienzo de los síntomas fue menor a 24 hs en 33,3% de los pacientes (n=10), mientras que la mayoría de los mismos se presentaron entre las 24 y 72 hs (56,7%, n=17).

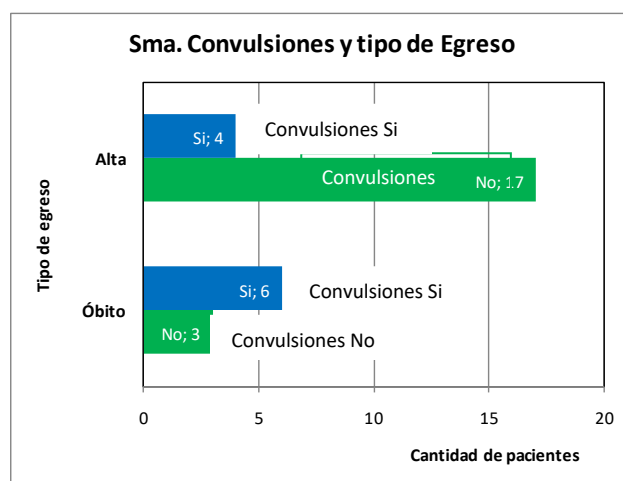


Gráfico 7. Presencia de convulsiones y tipo de egreso.

En la Tabla 2 se sintetizan las características principales de la presentación clínica en nuestra serie.

PRESENTACIÓN CLÍNICA		
Tiempo comienzo de los síntomas	Frecuencia	% (n=30)
Menor de 24 hs	10	33,3
Entre 24 y 72 hs	17	56,7
Mayor a 72 hs	3	10
Primer síntoma/signo	Frecuencia	% (n=30)
Fiebre	18	60
Cefalea	8	26,7
Vómitos	2	6,7
Excitación	1	3,3

Tabla 2 (continuación).

Características clínicas	Frecuencia	% (n=30)
Fiebre	29	96,7
Cefalea	26	86,7
Vómitos	16	53,3
Rigidez de nuca	15	50
Depresión del sensorio	12	40
Convulsiones	10	33,3
Síndrome confusional	9	30
Déficit neurológico	7	23,3
Excitación psicomotriz	6	20
Kerning	6	20
Brudzinski	5	16,7
Petequias	1	3,3
Astenia	1	3,3
Fotofobia	1	3,3

La Tabla 3 muestra las probabilidades asociadas obtenidas para las distintas manifestaciones clínicas evaluadas según el tipo de egreso de los pacientes.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas.

	Tipo de Egreso		p-asociado
	Alta (n=21)	Óbito (n=9)	
<b>SINTOMAS</b>			
Tiempo de comienzo de los síntomas (en hs)			0,52
Media:	45,2	48,2	
Tríada: Rigidez de nuca – Fiebre – Alteración estado mental	7	4	0,429
Cefalea	19	7	0,345
Vómitos	11	5	0,596
Rigidez de nuca	11	4	0,5
Fiebre	21	8	0,3
Excitación psicomotriz	5	1	0,4
Convulsiones	4	6	<b>0,018</b>
Síndrome confusional	7	2	0,441
Déficit neurológico	3	4	0,096
Depresión del sensorio	7	5	0,231
Kerning	5	1	0,4
Brudzinski	3	2	0,479
Petequias	1	0	0,7

## ANTECEDENTES.

Entre los antecedentes personales se hallaron tabaquismo 50%, etilismo 43,3%, hipertensión arterial, 33,3%, adicciones 6,7%, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 3,3% de los casos. Entre los antecedentes infecciosos recabados, se encontraron presentes en el 33,3% de los casos obedeciendo en un 90% a infecciones del tracto respiratorio. No se hallaron diferencias con significancia estadística cuando se analizaron los antecedentes personales con el tipo de egreso de los pacientes (Tabla 4).

Tabla 4. Antecedentes personales.

	Tipo de Egreso		p-asociado
	Alta (n=21)	Óbito (n=9)	
<b>ANTECEDENTES</b>			
Hipertensión arterial	7	3	0,656
Tabaquismo	11	4	0,5
Etilismo	8	5	0,314
Insuficiencia Cardíaca	0	1	0,3
EPOC	0	1	0,3
Infecciosos	7	3	0,521
Adicciones	2	0	0,483

## NEUROIMÁGENES.

Con respecto a la realización de las neuroimágenes, estas se efectuaron en el 86,7% de los casos (n=26). El 61,6% (n=16) de los estudios fueron positivos encontrándose en aproximadamente la mitad de ellos (46,2%, n=12) sinusopatía/pansinusopatía. Refuerzo meníngeo fue el hallazgo en el 15,4% de las tomografías (n=4). El resto de los estudios (n=10) no presentaron hallazgos de jerarquía (Gráfico 8).

A los pacientes que fallecieron, se les efectuó TAC en el 89% de los casos (n=8). El 50% de estos pacientes presentaron hallazgos positivos, los que correspondieron a sinusopatía/pansinusopatía, versus el 45% de tomografías con este mismo resultado entre los pacientes que egresaron con alta del hospital. Si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la relación entre hallazgos tomográficos y mortalidad ( $p=0,65$ ), se destaca por la vinculación existente entre patología del sistema respiratorio y MB.

Tabla 5. Neuroimágenes.

	Tipo de Egreso		p-asociado
	Alta (n=21)	Óbito (n=9)	
TAC	18	8	0,655

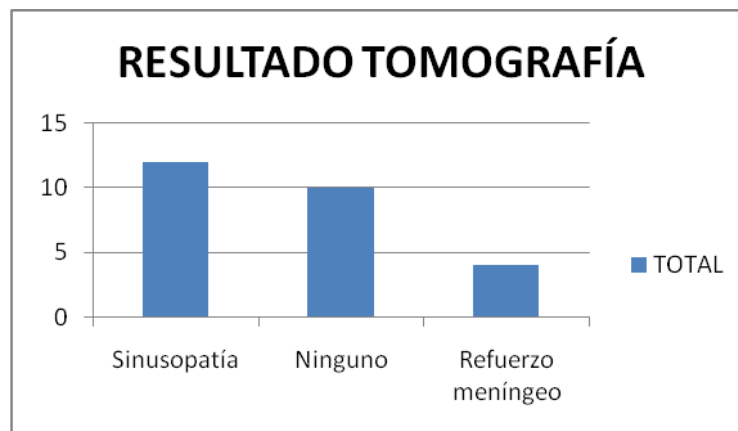


Gráfico 8. Resultados de TAC.

### LABORATORIO.

Las características basales del laboratorio mostraron la presencia de anemia en el 23,33% de los pacientes (n=7), leucocitosis en el 83,33% de los episodios (n=25) notándose que en la mayoría de los casos (53,33%, n=16) los valores de leucocitos fueron superiores o iguales a 15.000 cél/mm<sup>3</sup>. Un solo caso presentó leucopenia al ingreso al hospital. Presentaron trombocitopenia el 40% de los episodios (n=12), siendo leve en el 30% y moderada en el 10% de los episodios. Hiperglucemia presentaron el 83,33% de los episodios (n=25). La hiponatremia se expresó en casi la mitad de los pacientes (43,33%, n=13). La insuficiencia renal estuvo presente en más de la tercera parte de los casos (36,67%, n=11). Hiperbilirrubinemia a predominio directa se observó en 10 pacientes (35,7%). Las transaminasas se mostraron elevadas en el 45% de los casos cuando se midió TGO/ASAT, y en el 31% para el caso de TGP/ALAT. Con respecto a los reactantes de fase aguda se presentaron la totalidad de las determinaciones de PCR cuantitativa elevadas, con media de 166,3 mg/l (rango 19,8-315,8). La velocidad de eritrosedimentación estuvo elevada en el 81% de los casos (n=17), con media de 46,9 mm/hora; en el 43% de los casos su valor fue superior a 50 mm/hora (n=9). Se encontró hipoalbuminemia en el 73,33% de los casos evaluados (n=11). El dosaje de ácido láctico sérico se obtuvo en 8 casos, con media de 15 mg/dl  $\pm$  18,7.

Del análisis del líquido cefalorraquídeo se observó que el 50% se presentó turbio y el resto, opalescente. La presión de apertura media fue de 34,41 cmH<sub>2</sub>O, y se pudo establecer en 24 casos (80%). La distribución mostró que el 62,5% de los episodios (n=15) cursaron con presiones de apertura mayores a 30 cmH<sub>2</sub>O y que 5 casos presentaron valores iguales o superiores a 40 cmH<sub>2</sub>O (20,83%). La glucorraquia presentó media de 0,1 g/l  $\pm$  0,2, con índice glucorraquia/glucemia con media de 0,1. Para este índice, la totalidad de los valores fueron menores a 0,4. Las proteínas presentes en el LCR mostraron media de 5,6 g/l  $\pm$  5,1, con mínimo de 1,5 y máximo de 25. La mayoría de las muestras (n=17, 56,67%) superaron 4 g/l. Los elementos presentaron media de 1.217 cél/mm<sup>3</sup>  $\pm$  1.373,9. El 16,67% de los casos (n=5) presentó valores <100 cél/mm<sup>3</sup>; 40% de los casos (n=12) mostró recuento entre 100 y 999 cél/mm<sup>3</sup>; y 13 casos (43,33%) presentó valores > a 1.000 cél/mm<sup>3</sup>. El 90% de las muestras presentó predominio polimorfonuclear, siendo la media de

72,3%±19%. En 63,33% de las muestras (n=19), el predominio PMN fue ≥70%. El lactato en LCR fue informado en sólo dos muestras, en ambas el valor fue superior a 100 mg/dl.

Las características basales de las determinaciones de la analítica en general así como del LCR se resumen en la Tabla 6 y se expresan como frecuencia, media y DS.

Tabla 6. Determinaciones analíticas.

VARIABLE (n/n evaluado)	MEDIA	±DS	RANGO	
			MÍNIMO	MÁXIMO
Hematocrito-% (30/30)	37,7	4,1	29	45
Glóbulos blancos- cél/mm <sup>3</sup> (30/30)	16.203	7.255	4.500	34.500
Plaquetas- cél/mm <sup>3</sup> (30/30)	182.400	91.849	63.000	459.000
Glucemia-mg/dl (30/30)	168	88	77	547
Uremia-mg/dl (30/30)	47,8	25	16	107
Creatininemia-mg/dl (30/30)	1	0,4	0,5	2
Natremia-mEq/l (30/30)	134,7	3,7	125	143
Kalemia-mEq/l (30/30)	3,6	0,4	2,6	4,5
Bilirrubinemia-mg/dl (27/30)	1,5	1,3	0,1	5,8
TGO-UI/L (29/30)	56	51	10	267
TGP-UI/L (29/30)	45	53,3	7	293
FAL-UI/L (24/30)	192,2	190	40	852
GGT-UI/L (24/30)	107,2	216,1	9	1.070
Albuminemia-g/dl (15/30)	3,3	0,8	1,9	4,5
TP-seg (19/30)	18,1	6,4	10,5	33
KPTT-seg (19/30)	34,1	5,2	25	40
LDH-UI/L (17/30)	453,5	175	251	861
PCR-mg/L (6/30)	166,3	109,9	19,8	315,8
VES-mm/hora (21/30)	46,9	30,7	3	108
Ácido láctico-mg/dl (8/30)	15	18,7	1,6	52
<b>Líquido cefalorraquídeo. (LCR)</b>				
Presión de apertura- cmH <sub>2</sub> O (24/30)	34,4	13,6	20	80
Glucorraquia-g/l (30/30)	0,1	0,2	0	0,6
Índice glucorraquia/glucemia (30/30)	0,1	0,1	0	0,4
Proteínas-g/l (30/30)	5,6	5,1	1,5	25
Pandy- + (30/30)	3,2	0,9	1	4
Elementos cél/mm <sup>3</sup> (30/30)	1.217	1.373,9	4	5.300
< 100/mm <sup>3</sup> : n=5 (16,67)				
100-999/mm <sup>3</sup> : n=12 (40)				
>1.000/mm <sup>3</sup> : n=13 (43,33)				
PMN-% (30/30)	72,3	19	10	95

La tabla 7, resume las probabilidades asociadas conforme el análisis multivariado de las principales variables del laboratorio.

Tabla 7. Determinaciones analíticas comparadas.

	Tipo de Egreso		p-asociado		Tipo de Egreso		p-asociado		
	Alta (n=21)	Óbito (n=9)			Alta (n=21)	Óbito (n=9)			
<b>LABORATORIO</b>				<b>PUNCIÓN LUMBAR DE INGRESO</b>					
GLÓBULOS BLANCOS cél/ mm <sup>3</sup>				0,26	PRESIÓN DE APERTURA cm H <sub>2</sub> O				0,92
Media:	17.278,90	13.695,60		Media:	35,3	31,8			
Mín:	7100	4500		Mín:	20	25			
Máx:	34.500	26.400		Máx:	80	40			
PLAQUETAS cél/ mm <sup>3</sup>				0,67	GLUCORRAQUIA g/l				0,27
Media:	177.952,40	198.777,80		Media:	0,18	0,07			
Mín:	66.000	63.000		Mín:	77	71			
Máx:	307.000	459.000		Máx:	202	450			
UREMIA mg/dl				0,09	GLUCORRAQUIA/GLUCEMIA				0,30
Media:	41,8	61,7		Media:	0,13	0,05			
Mín:	16	27		Mín:	0	0			
Máx:	87	107		Máx:	0,61	0,23			
CREATININEMIA mg/dl				0,05	PROTEÍNAS g/l				0,11
Media:	0,95	1,26		Media:	4,7	7,9			
Mín:	0,46	0,67		Mín:	1,5	2,6			
Máx:	1,7	2,03		Máx:	19,9	25			
NATREMIA mEq/l				0,4	PANDY +				0,07
Media:	135,2	133,3		Media:	2,9	3,6			
Mín:	130	125		Mín:	1	3			
Máx:	143	139		Máx:	4	4			
PCR mg/l				0,06	ELEMENTOS/ mm <sup>3</sup>				0,52
Media:	223,9	50,9		Media:	960,3	1.817,1			
Mín:	148	19,8		Mín:	80	4			
Máx:	315,8	82		Máx:	4.000	5.300			
VES mm/hora				0,53	PMN %				0,05
Media:	47,8	43,2		Media:	68	82,4			
Mín:	3	7		Mín:	10	55			
Máx:	90	108		Máx:	95	95			
AC LÁCTICO mg/dl				0,65					
Media:	19,3	12,3							
Mín:	2,9	1,6							
Máx:	52	35							

El análisis directo con tinción de Gram permitió inferir el aislamiento microbiano en doce muestras, constituyendo el 40% del total.

Se realizó una segunda punción lumbar en el 30% de los casos (n=9). Entre las causas de repunción se ubican: mala evolución o deterioro del cuadro clínico, persistencia del cuadro febril, y

control clínico por hallazgos de la primera punción lumbar. Del análisis de esta situación se observa que:

- ✓ El 33,34% (n=3) de los casos fallecieron.
- ✓ El 66,7% de los LCR presentaron mejoría de todos los parámetros con respecto a la PL de ingreso.
- ✓ De los 3 casos que presentaron empeoramiento de las determinaciones (aumento de elementos), en 2 implicó cambio de esquema terapéutico y 2 pacientes fallecieron. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en estas variables.
- ✓ Ocho repunciones fueron en MB a neumococo y la restante, debida a estafilococo resistente a la oxacilina.
- ✓ Todos los pacientes cursaron estancia en UCI.
- ✓ Ninguna repunción fue necesaria en los casos de meningitis causadas por meningococo.
- ✓ En el 66,67% de los casos, la segunda punción se realizó entre las 48 y 96hs de la primera.

#### AISLAMIENTOS MICROBIANOS.

Como se mencionó, la totalidad de los líquidos cefalorraquídeos desarrollaron en medio de cultivo el agente etiológico, con la siguiente distribución: Streptococo pneumoniae en 80% de los casos (n=24), Neisseria meningitidis en el 6,7% (n=2), Stafilococo aureus en 6,7% (n=2), Streptococo suis en 3,3% de los casos (n=1) y Streptococo agalactiae en 3,3% (n=1). La mortalidad fue debida principalmente a MB a neumococo (8 de 9 casos), seguida de estafilococo aureus (Tabla 8).

Se tomaron muestras para hemocultivos en el 86,67% de todos los pacientes (n=26), aislándose gérmenes en el 42,3% (n=11) de las muestras, correspondiendo a neumococo en el 27% (n=7), Stafilococo aureus 7,7% (n=2), seguidos por Streptococo suis en 3,85% (n=1) y Streptococo agalactiae en 3,85% (n=1).

Con respecto a la sensibilidad a penicilina, todos los aislamientos de neumococo tuvieron CIM sensible. Los aislamientos de estafilococos fueron resistentes a la oxacilina.

Tabla 8. Aislamientos.

	Tipo de Egreso		p-asociado
	Alta (n=21)	Óbito (n=9)	
<b>AISLAMIENTOS</b>			
STREPTOCOCO PNEUMONIAE	16	8	0,4
NEISSERIA MENINGITIDIS	2	0	0,483
STAFILOCOCO AUREUS	1	1	0,517
STREPTOCOCO SUIS	1	0	0,7
STREPTOCOCO AGALACTIAE	1	0	0,7
HEMOCULTIVOS POSITIVOS	10	1	0,093



## COMPLICACIONES DURANTE LA INTERNACIÓN.

La tercera parte de los pacientes (n=10) presentaron complicaciones durante el transcurso de la internación.

- ✓ Neumopatía asociada al ventilador: 10% (n=3).
- ✓ Insuficiencia renal aguda: 26,7% (n=8).
- ✓ Neurológicas: 3,4% (n= 1, absceso cerebral).
- ✓ Cardiovasculares: 6,7%. (n=2, taquiarritmias/paro cardiorrespiratorio).

El 23,33% de los pacientes de la serie egresaron con secuelas (n=7):

- ✓ Neurológicas: 16,7% (n=5).
  - Hipoacusia/tinnitus: 2 casos (6,7%).
  - Déficit neurológico focal: 3 casos (10%).
  - Déficit en funciones superiores: 3 casos (10%).
- ✓ Insuficiencia renal: 4 casos (13,3%).
- ✓ Traqueostomía: 1 caso (3,4%).

Los pacientes fueron categorizados al egreso utilizando la escala de pronóstico Glasgow Outcome Scale, como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 9. Score de GOS.

Score en Glasgow Outcome Scale.	Todos los episodios de meningitis (n=30)
<i>número de episodios (%)</i>	
1 (muerte)	9 (30)
2 (estado vegetativo)	0 (0)
3 (discapacidad severa)	1 (3,4)
4 (discapacidad moderada)	4 (13,3)
5 (sin discapacidad, o discapacidad leve)	16 (53,3)

## UTILIZACIÓN DE CORTICOSTEROIDES. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO.

Todos los pacientes recibieron corticosteroides previo a la administración de antimicrobianos, siguiendo el esquema tradicional de indicación. El 73,3% de los casos (n=22) recibió tratamiento durante 4 días. Nuestro trabajo encontró mayor mortalidad en los pacientes que recibieron menos días de corticoides ( $p=0,017$ ).

La totalidad de los pacientes recibieron tratamiento inicial con ceftriaxona, con media de  $10,9 \pm 7,8$  días, el que se inició de forma empírica. Los aislamientos microbianos, como ya se mencionó, presentaron sensibilidad a esta cefalosporina. Sin embargo, en dos casos se agregó otro antimicrobiano por falta de mejoría en el LCR de la nueva PL, a pesar de corresponder a MB a

neumococo sensible. En 10 pacientes (33,33%) se interrumpió el tratamiento debido a: óbito (n=7 casos), aislamiento microbiano (n=2) y por efectos adversos, 1 caso (farmacodermia). Ampicilina se utilizó desde el comienzo en 46,67% de los casos (n=14), evidenciando la adición de este fármaco al tratamiento empírico inicial en sujetos adultos mayores de 50 años en los que se sospecha la presencia de *L. monocytogenes* como causa de MB. Sólo uno llegó a completar 14 días y estuvo en relación a mala evolución del paciente. En los demás casos, se suspendió al tener resultado de cultivos. Vancomicina fue utilizada en 26,67% de los pacientes (n=8). Del análisis surge que en 2 casos se debió al aislamiento microbiano (*S. aureus* resistente a la oxacilina), 1 caso debido a farmacodermia vinculada a ceftriaxona. De los 5 casos restantes, en 2 pacientes se agregó al tratamiento posterior a la repunción lumbar, y en tres casos se incorporó a la terapéutica vinculada a complicaciones relacionadas a la internación en UCI. No se agregó al plan terapéutico rifampicina para ninguno de los casos. Es de destacar que los pacientes recibieron tratamientos con otros antimicrobianos (meropenem, linezolid, piperacilina tazobactam) pero estuvieron en relación a complicaciones vinculadas a la internación prolongada, todos en unidad de Cuidados Críticos, y por procesos infecciosos correspondientes a la asistencia mecánica respiratoria (neumopatías asociadas al ventilador). Su detalle, escapa a los objetivos de este estudio.

Tabla 10. Antibioticoterapia y Corticoides utilizados. Asociaciones.

Variables	Tipo de Egreso		p-asociado
	Alta (n=21)	Óbito (n=9)	
<b>ANTIBIOTICOTERAPIA</b>			
CEFTRIAXONA			Test no válido
DIAS CEFTRIAXONA			Test no válido
Media:	13,8	4,6	
Mín:	2	1	
Máx:	36	14	
AMPICILINA			0,150
DIAS AMPICILINA			
Media	4,9	4,2	
Mín:	1	1	
Máx:	7	14	
VANCOMICINA			0,161
DIAS VANCOMICINA			
Media	14,2	3,5	
Mín:	7	2	
Máx:	21	5	
<b>CORTICOTERAPIA</b>			
Días de CTC			<b>0,017</b>
Media:	3,8	2,9	
Mín:	2	1	
Máx:	4	4	

En las siguientes tablas se expresan las principales variables analizadas en el trabajo, y las categorías estudiadas de la población que cursó estancia en UCI.

Tabla 11 . Características generales del estudio.

Característica	Episodios de Meningitis (N=30)
<b>Edad-años</b>	45,8 ± 17,1
<b>Sexo Masculino-n (%)</b>	22 (73,3)
<b>Mortalidad general- n (%)</b>	9 (30)
<b>Mortalidad por aislamiento microbiano</b>	
Streptococo pneumoniae- n/n evaluado (%)	8/30 (26,67)
Stafilococo aureus- n/n evaluado (%)	1/30 (3,33)
<b>Secuelas- n (%)</b>	7 (23,3)
<b>Estancia general-días</b>	19 ± 23,5
<b>Rango-días</b>	1-129
Duración < 14 días-n/n evaluado (%)	13/30 (43,3)
<b>Duración de los síntomas &lt;24hs- n/n evaluado (%)</b>	10/30 (33,3)
<b>Duración de los síntomas &gt;24hs y &lt;72hs- n/n evaluado (%)</b>	17/30 (56,7)
<b>Síntomas de presentación</b>	
Fiebre- n/n evaluado (%)	29/30 (96,7)
Cefalea- n/n evaluado (%)	26/30 (87,7)
Rigidez de nuca- n/n evaluado (%)	15/30 (50)
<b>Primer síntoma: fiebre-n (%)</b>	18 (60)
<b>Tríada de fiebre, rigidez de nuca, alteración de estado mental-n (%)</b>	11 (36,7)
<b>Dos de cuatro: fiebre, rigidez de nuca, alteración de estado mental y cefalea-n (%)</b>	28 (93,3)
<b>Antecedentes personales</b>	
Tabaquismo-n (%)	15 (50)
Etilismo-n (%)	13 (43,3)
Hipertensión arterial-n (%)	10 (33,3)
<i>Infección vías aéreas-n (%)</i>	10 (33,3)
Adicciones-n (%)	2 (6,7)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica-n (%)	1 (3,3)
<b>TAC- n (%)</b>	26 (86,7)
TAC positivas-n/n estudios (%)	16/26 (61,6)
Sinusopatía/mastoiditis- n/n estudios (%)	12/26 (46,2)
Refuerzo meníngeo- n/n estudios (%)	4/26 (15,4)

Continuación

<b>Aislamientos microbiológicos positivos en LCR- n (%)</b>	30 (100)
Streptococo pneumoniae- n/n evaluado (%)	24/30 (80)
Neisseria meningitidis- n/n evaluado (%)	2/30 (6,7)
Stafilococo aureus- n/n evaluado (%)	2/30 (6,7)
Streptococo agalactiae- n/n evaluado (%)	1/30 (3,3)
Streptococo suis- n/n evaluado (%)	1/30 (3,3)
<b>Hemocultivos-n (%)</b>	26 (86,7)
Cultivos positivos- n/n hemocultivos (%)	11/26 (42,3)
Streptococo pneumoniae- n/n evaluado (%)	7/26 (27)
Neisseria meningitidis- n/n evaluado (%)	0/26 (0)
Stafilococo aureus- n/n evaluado (%)	2/26 (27)
Streptococo agalactiae- n/n evaluado (%)	1/26 (3,85)
Streptococo suis- n/n evaluado (%)	1/26 (3,85)
<b>Tratamiento antimicrobiano utilizado</b>	
Ceftriaxona-n (%)	30 (100)
Vancomicina-n (%)	8 (26,67)
Ampicilina-n (%)	14 (46,67)
<b>Curso clínico</b>	
<b>Requerimiento de UCI -n/n evaluado (%)</b>	24/30 (80)
ARM-n/n evaluado (%)	18/30 (60)
Vasoactivos-n/n evaluado (%)	11/30 (36,7)
<b>Complicaciones</b>	
Neumopatía asociada al ventilador-n (%)	3 (10)
Insuficiencia renal aguda-n (%)	8 (26,7)
Neurológicas (absceso cerebral)-n (%)	1 (3,4)
Cardiovasculares (taquiarritmias/paro cardiorrespiratorio)-n (%)	2 (6,7)
<b>Secuelas</b>	
Neurológicas- n episodios (%)	5 (16,7)
Hipoacusia/tinnitus- n episodios (%)	2 (6,7)
Déficit neurológico focal- n episodios (%)	3 (10)
Déficit en funciones superiores- n episodios (%)	3 (10)
Insuficiencia renal- n episodios (%)	4 (13,3)
Traqueostomía- n episodios (%)	1 (3,4)

Tabla 12. Características generales de los episodios en UCI.

Característica	Episodios de Meningitis (N=24)
<b>Edad-años</b>	47,9
<b>Sexo Masculino-n (%)</b>	20 (83,3)
<b>Mortalidad general- n (%)</b>	9 (37,5)
<b>Estancia general-días</b>	12,83
Rango-días	1-129
Duración < 7 días-n/n evaluado (%)	15/24 (62,5)
Duración ≥ 7 días y < 14 días-n/n evaluado (%)	4/24 (16,67)
Duración ≥ 14 días-n/n evaluado (%)	5/24 (20,83)
<b>Duración de los síntomas &lt;24hs- n/n evaluado (%)</b>	6/24 (25)
<b>Duración de los síntomas &gt;24hs y &lt;72hs- n/n evaluado (%)</b>	14/24 (58,3)
<b>TAC- n (%)</b>	22 (91,67)
TAC positivas-n/n estudios (%)	15/22 (68,2)
Sinusopatía/mastoiditis- n/n estudios (%)	12/22 (54,5)
Refuerzo meníngeo- n/n estudios (%)	3/22 (13,64)
<b>Aislamientos microbiológicos positivos en LCR- n (%)</b>	24 (100)
Streptococo pneumoniae- n/n evaluado (%)	19/24 (79,2)
Neisseria meningitidis- n/n evaluado (%)	2/24 (8,34)
Stafilococo aureus- n/n evaluado (%)	1/24 (4,16)
Streptococo agalactiae- n/n evaluado (%)	1/24 (4,16)
Streptococo suis- n/n evaluado (%)	1/24 (4,16)
<b>Hemocultivos-n (%)</b>	20 (83,3)
Cultivos positivos- n/n hemocultivos (%)	7/20 (35 )
Streptococo pneumoniae- n/n evaluado (%)	4/20 (20)
Neisseria meningitidis- n/n evaluado (%)	0/20 (0)
Stafilococo aureus- n/n evaluado (%)	1/20 (5)
Streptococo agalactiae- n/n evaluado (%)	1/20 (5)
Streptococo suis- n/n evaluado (%)	1/20 (5)
<b>Tratamiento antimicrobiano utilizado</b>	
Ceftriaxona-n (%)	24 (100)
Vancomicina-n (%)	7 (29,2)
Ampicilina-n (%)	14 (58,33)
<b>Curso clínico</b>	
<b>Requerimiento de UCI -n/n evaluado (%)</b>	24/30 (80)
ARM-n/n evaluado (%)	18/24 (75)
Vasoactivos-n/n evaluado (%)	11/24 (45,83)
Vasoactivos más ARM-n/n evaluado (%)	11/24 (45,83)
<b>Complicaciones</b>	
Neumopatía asociada al ventilador-n (%)	3 (12,5)
Insuficiencia renal aguda-n (%)	6 (25)
Neurológicas (absceso cerebral)-n (%)	1 (4,16)
Cardiovasculares (taquiarritmias/paro cardiorrespiratorio)-n (%)	2 (8,33)

## **DISCUSIÓN.**

La meningitis bacteriana (MB) constituye una emergencia infectológica, como ha sido confirmado por numerosos trabajos al respecto <sup>1-,3,5,14</sup>. El estudio que aquí se presenta se llevó a cabo en el Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, efector de Tercer Nivel de atención y complejidad, compuesto por 213 camas totales, de las cuales aproximadamente 100 permiten la estancia de pacientes adultos (entre Sala General y Cuidados Críticos). Como cita la literatura <sup>1,2,5,6,8</sup>, la epidemiología sigue mostrando que la MB tiene una incidencia anual de 4 a 6 casos cada 100.000 adultos (definidos como mayores a 16 años de edad) siendo *Streptococo pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* responsables del 80% de todos los casos. En la década de 1990, el número de casos de MB adquirida en la comunidad descendió en aproximadamente el 55%, debido principalmente a la introducción de la inmunización rutinaria de los lactantes con las vacunas conjugadas polisacárido-proteínas de *Haemophilus influenzae* tipo b, práctica que implicó la reducción del 94% en el número de MB atribuidas a este germen<sup>1</sup>: como enfermedad meningocócica, *H. influenzae* tipo b prácticamente desapareció en áreas donde se implementó la inmunización masiva. Las frecuencias relativas con las que las diferentes especies bacterianas causan MB adquiridas en la comunidad dependen de la edad. En individuos mayores de 18 años, la causa más frecuente es debida a *Streptococo pneumoniae* (62%), *Listeria monocytogenes* se encuentra en el 8% de los casos (aunque tiene frecuencias máximas del 20% en neonatos y adultos de 60 años o mayores), *Streptococo* del grupo B está aumentando en frecuencia en adultos mayores de 50 años y con afecciones comórbidas. La meningitis meningocócica se produce en brotes, y su frecuencia relativa entre las meningitis depende de si los datos fueron recogidos en una región hiperendémica o durante períodos epidémicos o interepidémicos. En aproximadamente 10% de los pacientes con meningitis piógena no puede definirse la causa bacteriana. Durante las últimas décadas, la meningitis por bacilos gramnegativos ha duplicado su frecuencia en adultos, cambio que refleja procedimientos neuroquirúrgicos más frecuentes y extensos, así como otros factores nosocomiales. La meningitis causada por *Staphylococcus aureus* se ve con mayor frecuencia como complicación de procedimientos neuroquirúrgicos, secundario a traumatismo craneal penetrante o de forma ocasional secundaria a bacteriemia y endocarditis infecciosa. La meningitis asociada a *Streptococo* del grupo A es infrecuente, pero se produce en ocasiones luego de una otitis media aguda, aunque en niños más que en adultos.

El neumococo es la causa más común de MB en adultos en gran parte del mundo. Hay más de 90 serotipos antigénicamente diferentes de *Streptococo pneumoniae* <sup>2,15</sup> según lo determinado por el polisacárido capsular. Los factores predisponentes para la MB debida a neumococo incluyen la otitis media aguda, con o sin mastoiditis, presentes en casi el 20% de los casos. La neumonía se presenta en alrededor del 15% de los episodios. La sinusitis neumocócica aguda es en ocasiones el foco inicial desde el que la infección se extiende a las meninges. La incidencia anual de MB (principalmente neumocócica) en los pacientes infectados con VIH es 150 veces más elevada que en la población general <sup>1</sup>. Los datos oficiales brindados por la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación de nuestro país están clasificados uniformemente e informan una incidencia de meningitis por neumococo del 3,49/100.000 en niños menores de cinco años <sup>16</sup>. Con respecto a la mortalidad, tanto el estudio del Dr. Tregnaghi en Córdoba como el de la Dra. Bakir en

la Ciudad de Buenos Aires, reportan una tasa mortalidad por meningitis neumocócica de aproximadamente 14% <sup>16</sup>. En nuestro trabajo, 24 pacientes presentaron MB a neumococo, 2 casos fueron causados por meningococo, dos pacientes presentaron MB a *S. aureus* resistentes a la oxacilina, 1 caso correspondió a infección por *S. agalactiae* y en el evento restante, se aisló *S. suis*. En nuestra serie, la mortalidad general fue del 30%, causada en su mayoría por neumococo (ocho de nueve casos), seguido por *S. aureus* resistente a la oxacilina. La mortalidad entre los pacientes en UCI fue del 37,5%.

Los meningococos se clasifican en 13 serogrupos; cinco (A, B, C, W135 e Y) son responsables de la mayoría de los casos de enfermedad invasiva <sup>1,5,17</sup>. El serogrupo B es la cepa más común en toda Europa, incluidos Inglaterra y Gales, y es responsable de la mayoría de los casos. El serogrupo Y predomina en los Estados Unidos y es el segundo más común en partes de Europa. La prevalencia del serogrupo W135 está en aumento en el Reino Unido, y se ha vinculado con un clon sudamericano. La enfermedad causada por este clon se asocia con una mayor mortalidad porque forma parte del complejo clonal ST11 (o cc11), de los mayormente fatales. El serogrupo C fue anteriormente el responsable de la mayor parte de la enfermedad meningocócica en Europa occidental pero su incidencia ha disminuido sustancialmente desde la introducción de la vacuna conjugada contra el serotipo C. La enfermedad meningocócica, incluida la meningitis, puede producirse esporádicamente y en brotes cíclicos. En los países en desarrollo, los serogrupos A y en menor medida el C, son los dominantes. En África subsahariana se encuentra el denominado “cinturón de la meningitis”, el mismo se extiende desde Senegal hasta Etiopía. Esta región es considerada el lugar con mayor incidencia anual de enfermedad meningocócica en el mundo. El serogrupo A, ha sido tradicionalmente la causa más importante de la enfermedad, si bien han existido brotes por los serogrupos C y W, y más recientemente por el serogrupo X. Este último serogrupo causa un número considerable de casos de enfermedad meningocócica invasiva (EMI) en países africanos, pero es muy poco frecuente en otros continentes. En la región de las Américas, la incidencia de EMI se estima en 0,3-4 casos por cada 100.000 habitantes <sup>17</sup>. Sin embargo, los serogrupos predominantes dependen del país en cuestión. En Argentina se notifican 170-300 casos de EMI por año (tasa de incidencia de 0.44 a 0.75 casos/año) <sup>18</sup>, afectando principalmente a niños menores de 5 años. A diferencia de lo que ocurre en otros países, en Argentina no se observa un aumento de la incidencia en la población de adolescentes. Según datos de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud del Ministerio de Salud de la Nación (DEIS) se registra un total de 20-30 fallecidos anualmente por EMI (tasa de letalidad del 10%). El mayor impacto se observa en los menores de un año. Si bien existen diferentes serogrupos de *Neisseria meningitidis* circulantes a nivel mundial, los serogrupos B y W representan los predominantes en Argentina en los últimos años. El análisis del cuatrienio 2012-2015 evidencia que el 91% de los aislamientos de meningococo en Argentina correspondieron a los serogrupos B y W. Las mayores tasas de incidencia durante el último cuatrienio (2012-2015) analizado fueron en las jurisdicciones de Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) y en la provincia de Santa Fe, en primer y segundo lugar respectivamente. Cabe aclarar que, en los últimos años, ninguna jurisdicción presentó situación de brote <sup>17</sup>.

La situación epidemiológica de meningitis en base a los datos disponibles en el sistema municipal de Rosario durante 2016, de Fichas Epidemiológicas y Dirección de Bioquímica, con notificaciones de todos los efectores municipales y provinciales, como también de privados que

derivan muestras a la Dirección de Bioquímica <sup>19</sup>, se muestran en la Tabla 13. Esta información mostró que:

1. el 23,4% de todas las notificaciones se confirmaron como meningitis,
2. el 44.8% de las meningitis, fueron MB,
3. de las MB, el 20,6% correspondió a infecciones por neumococo.

Tabla 13. Situación epidemiológica Municipio de Rosario 2016.

	Frecuencia	%
Total de Notificaciones.	325	100
Total Meningitis bacterianas.	<b>34</b>	<b>44,8</b>
Total Meningitis virales.	40	52,6
Total Meningitis micóticas/parasitarias.	2	2,6
Total casos confirmados.	<b>76</b>	<b>23,4</b>
Streptococcus pneumoniae.	7	20,6
Neisseria meningitidis.	6	17,65
Haemophilus influenzae.	4	11,76
Otros Streptococcus.	2	5,8
Germen indeterminado.	15	44,12

El análisis de las notificaciones de Meningoencefalitis y Sepsis realizadas al Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Provincia de Santa Fe <sup>20</sup>, durante el año 2014 (último publicado hasta la fecha, Tabla 14) informó que la cantidad de registros analizados fue sensiblemente menor que en el año anterior (n=446; disminución del 56%), debido al ajuste en el criterio de ingreso de las notificaciones. Solamente se cargaron al registro epidemiológico los casos sospechosos que presentaron clínica compatible y alteración del líquido cefalorraquídeo en características macroscópicas, celularidad, aumento de proteínas o disminución de la glucorraquia.

Tabla 14. Meningoencefalitis y Sepsis según agente etiológico. Santa Fe 2014.

Serotipos		Nro de casos
<b>Bacterianas (n=57)</b>	Meningococo	18
	Neumococo	9
	Haemophilus	11
	Otros	5
	Sin especificar	14
<b>Virales (n=90)</b>	Enterovirus	38
	Herpes	5
	Otros	17
	Sin especificar	30
<b>Micóticas</b>	Cryptococo	3
<b>Parasitarias</b>	Toxoplasma	1

Las meningitis bacterianas en nuestra provincia, fueron producidas mayoritariamente por Neisseria meningitidis, seguidas de Haemophilus influenzae B y Streptococcus pneumoniae. En menor proporción, por otras bacterias. Se observó que en 1 de cada 4 casos no fue posible identificar el agente causal. Entre los casos detectados en nuestra provincia, el serogrupo



predominante fue el B; sin embargo, la mayoría de los pacientes fallecidos fueron por el serogrupo W. En Anexo I, se presenta la ficha de notificación epidemiológica obligatoria que se utiliza en nuestra provincia en casos sospechosos de Meningoencefalitis.

Como se ve, la incidencia de esta enfermedad es baja en nuestro medio, lo que explica la dificultad que tuvimos en alcanzar un n representativo que permitiera efectuar adecuado análisis. Las muestras desarrollaron crecimiento bacteriano en relación a la literatura, con predominancia de neumococo y meningococo, por sobre el resto de las bacterias. Observamos que de los 24 casos de MB a neumococo, fallecieron el 33,3%, siendo el germen más frecuentemente hallado entre las MB con mal pronóstico (8 de 9 decesos). MB a meningococo no fue causa de muerte en nuestra serie. La presencia de *S. aureus* se acompañó de bacteriemia: en ambos casos no se logró recabar información sobre otros sitios de infección reciente o al momento del ingreso. Para el caso de las MB atribuidas a *S. aureus*, la mortalidad fue del 50%, correspondiendo al caso que cursó internación en Unidad de Cuidados Críticos. Interesante fue el hallazgo de infección por *Streptococcus suis* que representa una causa rara de MB en general y en nuestro medio; sin embargo no se consignó en la historia clínica datos que pudiesen inferir la exposición. *S. suis* es una causa frecuente de meningitis en algunas regiones de Asia, especialmente Tailandia y Vietnam. Es un patógeno de los cerdos siendo el contacto cercano con esos animales factor de riesgo para la enfermedad. Aunque los casos fatales se ubican en torno al 4%, la pérdida de la audición de diversos grados se presenta en más del 50% de los sobrevivientes. La infección por este germen se ha reportado también en otras partes del mundo.

Cuando evaluamos los antecedentes personales de los casos de nuestra serie, encontramos que la tercera parte de los pacientes presentaron infecciones en vías aéreas recientemente o bien, en forma recurrente. Es de destacar que cerca de la mitad de todas las tomografías de cráneo que se realizaron mostraron hallazgos compatibles con sinusopatía/mastoiditis, hallazgo que alcanza el 54,5% cuando se analizan los resultados de las tomografías realizadas a los pacientes que requirieron Cuidados Críticos. Las infecciones en vías aéreas están entre los factores predisponentes a desarrollar MB –principalmente a neumococo-, como se menciona más arriba y también se observó en este trabajo. Ningún paciente presentó antecedente de traumatismo de cráneo con fractura que pudiese constituir puerta de entrada de los microorganismos, así como tampoco se presentaron antecedentes de procedimientos neuroquirúrgicos, pues estos casos fueron excluidos de la serie aquí presentada.

*Manifestaciones clínicas.* La fiebre de comienzo agudo, cefalea generalizada, vómitos y rigidez de nuca son comunes a muchos tipos de meningitis <sup>1,5</sup>. El cuadro clínico presenta signos de irritación meníngea (somnolencia, alteración del estado mental, rigidez de nuca, signos de Kernig y Brudzinski). Aunque la tríada clásica de fiebre, rigidez de nuca y cambio del estado mental presenta sensibilidad del 44% en el trabajo de van de Beek y col. publicado en 2.004 <sup>2</sup>, en el 95% de los pacientes se encuentra una combinación de dos de cuatro síntomas (cefalea, fiebre, rigidez de nuca y alteración del estado mental definido como Score menor a 14 en la escala de coma de Glasgow), 4% presenta uno de ellos, y sólo el 1%, ninguno <sup>2-3</sup>. Para la serie de van de Beek <sup>2</sup>, la tríada clásica tiene mayor probabilidad de presentarse en la meningitis a neumococo que a meningococo, y este hallazgo presentó significancia estadística para ese trabajo. La presencia de rash petequeial, purpúrico o equimótico en pacientes con signos meníngeos, principalmente

implica enfermedad meningocócica: ocasionalmente se producen extensas lesiones petequiales o purpúricas en meningitis a neumococo o H. influenzae. Los signos de Kernig y Brudzinski fueron largamente usados para el diagnóstico de certeza de la MB: si bien presentan alta especificidad, superior al 95%, su sensibilidad llega a ser menor al 5%<sup>1,5-6</sup>. Por esta razón no deben ser utilizados para excluir, establecer o diagnosticar MB<sup>1</sup>.

La tercera parte de los pacientes de nuestra serie presentó síntomas menos de 24 horas previas a la consulta, aunque el 56,7% lo hizo entre 1 y 3 días. Con todo, el 90% de los casos manifestaron algún síntoma en menos de 72 horas, confirmando el comportamiento agudo de la enfermedad estudiada. Cuando se analizó la relación entre el tiempo de comienzo de los síntomas y el pronóstico, se halló una tendencia no significativa a presentar una media ligeramente mayor para el grupo de pacientes con MB que fallecieron ( $p=0,52$ ). Fue la fiebre el primer dato clínico que presentó el 60% de los casos; sin embargo estuvo presente en el 97% de todos los episodios, seguida por cefalea y rigidez de nuca. Como se mencionó antes, también se evaluó la frecuencia de la "tríada clásica", la que se encontró en el 36,7% de los episodios. Al analizar el valor de la tríada clásica en ambos grupos poblacionales según la evolución, se encontró mayor frecuencia de presentación en el grupo de fallecimientos aunque sin significancia estadística ( $p=0,43$ ). Asimismo, dos de cuatro síntomas estuvieron presentes en más del 90% de los casos. Este comportamiento es coincidente con lo descrito en la literatura. Al documentar los signos de Kernig y Brudzinski, se objetivó que se hallaron en el 10% de los pacientes en forma simultánea.

Una de las características más significativas del síndrome meníngeo, lo representa la afectación del estado mental que en nuestra serie fue encontrado como depresión del sensorio, síndrome confusional o excitación psicomotriz, con la distribución que se muestra en la tabla 2. Evaluada la asociación entre estos hallazgos clínicos y mortalidad, no encontramos relaciones con significancia estadística ( $p=0,23$ ,  $p=0,44$  y  $p=0,4$  respectivamente). Sin embargo, tal relación se demostró para la presencia de convulsiones ( $p=0,018$ ), y tendencia no significativa del déficit neurológico focal ( $p=0,09$ ), características que se mostraron en el 33% y 23% de todos los casos de nuestra serie. Estas conclusiones están también en relación a la bibliografía, revelando que 20-30% de los pacientes afectados por meningitis presentan convulsiones, focales o generalizadas, debidas fundamentalmente a lesión cerebral focal relacionada con hipoperfusión o infarto, trombosis venosa cortical o edema cerebral focal y cerebritis. Se destaca, asimismo, que si bien las convulsiones presentes deben recibir tratamiento, no está justificada la terapia de profilaxis.

En los trabajos de van de Beek<sup>2-4</sup>, se describieron como asociaciones significativas para pronóstico desfavorable la presencia de edad avanzada, otitis o sinusitis, la ausencia de rash, frecuencia cardíaca mayor a 120 l/m, bajo score en la escala de coma de Glasgow, recuento de elementos menores a 1.000 cél/mm<sup>3</sup> en LCR, hemocultivos positivos, VES elevada y trombocitopenia. Asimismo, la presencia de síntomas dentro de las 24hs previas a la admisión, convulsiones, inmunocompromiso, neumonía, frecuencia cardíaca menor a 60 l/m e hipotensión arterial (definida como presión diastólica menor a 60 mmHg), mostraron asociaciones con tendencia estadísticamente significativa. Nuestro trabajo confirma estas afirmaciones al hallar diferencia estadísticamente significativa en la relación existente entre la edad del paciente y la evolución, al observar que los pacientes fallecidos superaron el valor medio de 61 años comparado con los que se fueron de alta (40 años,  $p=0,021$ ). Igualmente, el 33% de nuestros pacientes ( $n=10$ ) cursaron episodios de infecciones en vías aéreas superiores previo al cuadro meníngeo sin haber

podido recabar fehacientemente si recibieron algún tratamiento y, de haberlo recibido, qué terapéutica se les administró. Al analizar la relación entre infecciones previas y mortalidad, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,52$ ).

Laboratorio. Las determinaciones analíticas hasta el momento, no permiten inferir por sí mismas pronóstico, tipo de infección bacteriana o gravedad de la MB. Sin embargo, los distintos trabajos publicados <sup>1-6,8,21-22</sup> han encontrado algunas asociaciones de interés entre variables del laboratorio y, por ejemplo, pronóstico de la enfermedad. Así es que en el trabajo de van de Beek <sup>2</sup> parámetros como trombocitopenia, valores elevados de la velocidad de eritrosedimentación y recuento menor a 1.000 elementos/mm<sup>3</sup> en LCR se han mostrado con significancia estadística para pronóstico desfavorable. De igual modo, la presencia de hiponatremia aguda, moderada, se ha observado como complicación entre los pacientes estudiados pudiendo explicarse como resultado de síndrome perdedor de sal, secreción inadecuada de la hormona antidiurética o provocado por una reanimación agresiva con fluidos.

Nuestra serie encontró anemia en la cuarta parte de los pacientes, leucocitosis en más del 80% de los casos, con cifras superiores a 15.000 cél/mm<sup>3</sup> en el 53% de los mismos; leucopenia sólo se halló en un caso. La trombocitopenia se presentó en 12 pacientes (40%), mostrándose leve en el 30% de los mismos y en ningún caso, severa. La hiperglucemia estuvo presente en más del 80% de los episodios, y la insuficiencia renal en la tercera parte; esta variable mostró diferencia estadísticamente significativa en relación al tipo de egreso. Todas estas determinaciones guardan coherencia con los diferentes trabajos publicados. Con respecto al análisis de los reactantes de fase aguda se muestra elevación de la VES en cerca del 81% de los casos. Es de destacar que los reactantes de fase aguda en nuestra serie muestran la evolución del pedido y disponibilidad de los mismos en nuestro hospital. Por esta razón, en los episodios de MB más recientes aparecen valores de PCR y ácido láctico tanto sérico como en LCR. Ningún valor de procalcitonina (PCT) fue informado. Es posible que no se hayan encontrado mayores diferencias al analizar estas determinaciones en nuestro trabajo toda vez que, por ejemplo, PCR cuantitativa se solicitó en 6 casos, y el ácido láctico sérico en 8, siendo informado en sólo 2 muestras de LCR.

El interés por las determinaciones de laboratorio ha llevado a profundizar las investigaciones hasta el momento actual en el que se ha publicado recientemente <sup>21</sup> que el lactato, la proporción de polimorfonucleares y la glucorraquia en el LCR, así como las concentraciones séricas de PCT, son los factores independientes con mayor capacidad predictiva de etiología bacteriana versus meningitis viral (MV) frente a una meningitis aguda (MA), pudiendo usarse en los servicios de emergencias con objeto de no retrasar el inicio del tratamiento antibacteriano. El modelo que combina la PCT sérica con el lactato en LCR consigue el mayor poder predictivo de MB, con una sensibilidad y especificidad superiores al 99%. Se debe considerar una MB cuando el lactato en LCR sea > 33 mg/dl y/o la PCT sérica sea > 0,25 ng/ml.

Clásicamente se ha considerado el análisis del LCR como la prueba gold standard en el diagnóstico de las meningitis <sup>1,9-10</sup>. Injuriado el líquido cefalorraquídeo, la replicación bacteriana procede relativamente sin impedimentos debido a que las concentraciones de complemento en el LCR al comienzo de la inflamación meníngea dan lugar a una mínima o nula actividad opsonica o bactericida y porque la fagocitosis de superficie de los organismos no opsonizados es pobre en tal ambiente líquido. La bacteriemia secundaria puede seguir a la infección meníngea y puede

contribuir por sí misma a inoculación posterior continuada del LCR. Los parámetros de LCR son los que han variado en los múltiples trabajos en cuanto a los puntos de corte que se utilizan para diagnóstico de meningitis, por lo que –como ya se ha dicho- deben ser interpretados en su conjunto.

La presión de apertura oscila 20 a 50 cmH<sub>2</sub>O, valores que pueden ser menores en neonatos y niños, la apariencia del LCR puede ser turbia en presencia de concentraciones significativas de glóbulos blancos, microorganismos y/o proteínas. Para nuestra serie, la presión de apertura media fue de 34,41 cmH<sub>2</sub>O, y se pudo establecer en 24 casos (80%). La distribución mostró que el 62,5% de los episodios (n=15) cursaron con presiones de apertura mayores a 30 cmH<sub>2</sub>O y que 5 casos presentaron valores iguales o superiores a 40 cmH<sub>2</sub>O (20,83%). Para el trabajo de van de Beek <sup>2</sup> el 40% de los pacientes presentaron valores mayores a 40 cmH<sub>2</sub>O, lo que se asoció a bajo nivel de consciencia, pero no con mal pronóstico.

La concentración de glucosa es menor a 40 mg/dl en el 50-60% de los casos; un índice glucorraquia/glucemia menor o igual a 0,4 mostró 80% de sensibilidad y 98% de especificidad en el diagnóstico de MB en niños mayores a 2 meses de edad. La hipoglucorraquia parece ser el resultado de la interferencia con la difusión de la glucosa mediada por un portador normal y el aumento en la utilización de la glucosa por las células del huésped, así como también por el propio metabolismo bacteriano. En nuestra serie, glucorraquia presentó media de 0,1 g/l±0,2, con índice glucorraquia/glucemia con media de 0,1. Para este índice, la totalidad de los valores fueron menores a 0,4, lo que está en relación a las distintas publicaciones. Siguiendo a los textos, el valor de glucosa en LCR no es el parámetro más adecuado para diferenciar entre las MA, sino el cociente entre la glucorraquia y la glucemia, ya que la glucemia puede estar modificada según las enfermedades concomitantes, el momento del día y otros factores de consumo y estrés.

La concentración de proteínas es elevada en virtualmente todos los pacientes con MB. Las proteínas en individuos sanos no deben superar los 45-50 mg/dl. Los valores de proteinorraquia mayores a 100 mg/dl se observan con más frecuencia en la meningitis neumocócica; las elevaciones extremas, de 1.000 mg/dl o más, pueden indicar bloqueo subaracnoideo secundario a la meningitis. La proteinorraquia también se ha usado en el trabajo de Viallon <sup>36</sup> para distinguir MB de MV observándose que con cifras superiores a 188 mg/dl se alcanza sensibilidad del 87%, especificidad del 93% y un valor predictivo positivo del 67%. Las proteínas presentes en el LCR de nuestra serie mostraron media de 5,6 g/l ± 5,1, con mínimo de 1,5 y máximo de 25. La mayoría de las muestras (n=17, 56,67%) superaron 4 g/l.

En condiciones normales hay <5-10 leucocitos/mm<sup>3</sup> en el LCR, en su mayoría mononucleares, y en el caso de los neonatos puede haber hasta 30 leucocitos/mm<sup>3</sup>. La existencia de pleocitosis (100-10.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>) está presente en la mayoría de las MB con predominio de PMN, sobre todo a partir de las primeras 24 horas de la agresión bacteriana. El predominio de polimorfonucleares oscila entre el 80 % y 95%; aproximadamente el 10% de los líquidos cefalorraquídeos de meningitis bacterianas presentan predominio linfocitario. Pueden observarse recuentos celulares tan bajos como de 10 a 20/mm<sup>3</sup> al inicio de la MB, sobre todo en las causadas por N. meningitidis y H. influenzae. La presencia de elementos dentro de la normalidad o con leve aumento, se observa en un 5-10% de los casos, asociándose a mal pronóstico. Los elementos en nuestro trabajo presentaron media de 1.217 cél/mm<sup>3</sup> ± 1.373,9, con mínimo de 4 y máximo de 5.300 elementos. El 16,67% de los casos (n=5) presentó valores <100 cél/mm<sup>3</sup>; 40% de los casos

(n=12) mostró recuento entre 100 y 999 células/mm<sup>3</sup>; y 13 casos (43,33%) presentó valores > a 1.000 células/mm<sup>3</sup>. El 90% de las muestras presentó predominio polimorfonuclear, siendo la media de 72,3%±19%. En 63,33% de las muestras (n=19), el predominio PMN fue ≥70%. Para el trabajo mencionado antes, con intenciones de utilizar el recuento de elementos para diferenciar MB de MV, se han establecido distintos PC, a partir de 118 leucocitos/mm<sup>3</sup> con sensibilidad del 80% y especificidad del 85% para distinguir MB, aunque para la mayoría de autores es necesario aumentar este PC a un mínimo de 300 leucocitos/mm<sup>3</sup> para conseguir parámetros de sensibilidad y especificidad superiores al 80%. Los PMN también se han analizado con este fin: recientemente se ha publicado que cifras >60% alcanzarían valores de sensibilidad del 69% y de especificidad del 77%, con un valor predictivo positivo del 89%.

El lactato es uno de los productos del metabolismo anaerobio celular, y por tanto, en los procesos bacterianos es de esperar un aumento en LCR. Se considera normal una concentración de 0-35 mg/dl de lactato en el LCR, siendo independiente de la concentración del lactato sérico. Aunque el PC más comúnmente para utilizarlo como marcador que diferencie entre MB de MV elegido es 35 mg/dl, en algunos estudios de adultos también se ha obtenido como mejor PC 33 mg/dl, con un ABC-ROC de 0,942 (p <0,001), sensibilidad del 89,8% y especificidad del 86,9%. El lactato en LCR fue informado en sólo dos muestras y en ambas, el valor fue superior a 100 mg/dl.

Cuando se observaron los resultados del análisis multivariado en nuestra serie, se encontró que creatininemia y la población de PMN mostraron asociación estadísticamente significativa con mortalidad (p=0,05). Asimismo, la tabla 7 recoge las probabilidades asociadas de las variables más significativas de la analítica toda vez que nos planteamos observar cómo se comportaban en la muestra los siguientes parámetros, según correspondiera a la población distribuida según tipo de egreso: glóbulos blancos, plaquetas, glucemia, función renal, VES, PCR cuantitativa, lactato sérico, presión de apertura del LCR, glucorraquia e índice glucorraquia/glucemia, proteinorraquia, recuento de elementos en LCR, población de PMN en LCR.

Neuroimágenes. La indicación de neuroimágenes previo a la PL ha generado considerable debate entre aquellos que sugieren que debe realizarse tomografía axial computada de cráneo (TAC) previo a la PL en todos los pacientes <sup>1,23</sup>. Esta posición se ha asociado a demoras en el inicio del tratamiento antimicrobiano, disminución en la probabilidad de identificar el patógeno causal, e incremento en la mortalidad. El objetivo de realizar neuroimágenes radica en detectar síndromes de herniación cerebral, principalmente. En pacientes con lesiones ocupantes de espacio intracraneales existe un gradiente de presión relativa con desplazamiento hacia abajo del cerebro y del tronco encefálico que puede ser incrementado por la punción lumbar, precipitando así la hernia cerebral. En un estudio <sup>9,24</sup> que examinó el resultado de PL en 129 pacientes con presión intracraneal elevada, 1,2% de pacientes con papiledema y 12% de pacientes sin papiledema tuvieron resultado desfavorable dentro de las 48hs posteriores al procedimiento. Cuando estos datos se combinaron con una revisión de 418 pacientes con papiledema, los autores concluyeron que el riesgo de complicaciones graves de la PL en presencia de papiledema era mucho menor que el 1,2%. La TAC craneal inicial no está indicada en la mayoría de los pacientes con MB. En los pacientes sometidos a TAC antes de la PL, sólo el 5% aproximadamente tienen efecto de masa en la neuroimagen. En el estudio que incluyó 301 pacientes adultos con MB <sup>23</sup>, las características clínicas basales que se asociaron con hallazgos anormales en TAC de cráneo fueron: edad mayor a

60 años, historia de enfermedad del SNC (masa ocupante de espacio, infarto o infección), inmunocompromiso (infección por VIH o SIDA, terapia inmunosupresora o transplantados), historia de convulsiones una semana previa, y hallazgos neurológicos tales como: nivel de conciencia alterado, incapacidad para responder dos preguntas consecutivas o ejecutar dos comandos consecutivos, mirada fija, alteración en los campos visuales, parálisis facial, desviaciones de brazo y/o pierna, lenguaje anormal (afasia, disartria). En los pacientes sin ninguno de estos hallazgos clínicos, sólo alrededor del 1% tuvieron efecto de masa en la TAC que podría suscitar dudas en relación a la PL.

Las conclusiones de este trabajo permitieron elaborar recomendaciones tipo B-II para los pacientes que debieran realizarse TAC previo a PL:

1. Estado de inmunocompromiso.
2. Historia de enfermedad del SNC.
3. Convulsiones nuevas.
4. Papiledema.
5. Nivel de conciencia alterado.
6. Déficit neurológico focal.

En nuestra serie se solicitó TAC al 87% de los pacientes. No se pudo recabar con certeza cuántos estudios se realizaron previo a la PL, por no estar consignado este dato con exactitud. Lo que se observó fue que cerca de la mitad de todas las imágenes presentaron sinusopatía/pansinusopatía, seguido en frecuencia por ningún hallazgo y refuerzo meníngeo (n=12, 10 y 4, respectivamente). Excepto un caso, todas las MB restantes que presentaron sinusopatía en TAC fueron causadas por neumococo. Esta afirmación es coherente con la literatura al respecto, debido a que se le atribuye a las bacterias la posibilidad de alcanzar las meninges por distintas vías:

1. Bacteriemia sistémica.
2. Entrada directa desde el tracto respiratorio superior o la piel a través de un defecto anatómico.
3. Ingreso al cráneo a través de las vénulas de la nasofaringe.
4. Diseminación a partir de un foco de infección contiguo (infección de los senos paranasales, absceso cerebral).
5. Meningitis nosocomial después de procedimientos de drenaje de LCR o neuroquirúrgicos.

Para nuestra serie, a los pacientes con evolución desfavorable se les efectuó TAC en el 89% de los casos (n=8). El 50% de estos pacientes presentaron hallazgos positivos, los que correspondieron a sinusopatía/pansinusopatía, versus el 45% de tomografías con este mismo resultado entre los pacientes que egresaron con alta del hospital. Si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la relación entre hallazgos tomográficos y mortalidad ( $p=0,65$ ), se destaca por la vinculación existente entre patología del sistema respiratorio y MB. Es importante resaltar que ninguna de las tomografías evidenció signos de hipertensión endocraneana y esto está en relación con lo referido en los distintos trabajos, como se señaló más arriba. Sin embargo, debe recordarse que una proporción elevada de nuestros

pacientes ingresaron con alteración del estado mental, lo que permite interpretar la alta tasa de estudios tomográficos efectuados.

Diagnóstico microbiológico. La *tinción de Gram* y el *cultivo del LCR* permiten identificar tanto al patógeno causal como la sensibilidad antimicrobiana<sup>1-3,5,9-10</sup>. Si la PL se retrasa hasta que se hayan administrado los antibióticos, la probabilidad de identificar un organismo podría reducirse en hasta 44%. La tinción de Gram del LCR permite la identificación del agente causal en el 60%-90% de los casos de MB, con especificidad  $\geq 97\%$ ; la probabilidad de visualizar la bacteria con esta tinción se correlaciona con la concentración del microorganismo en el LCR. Como se menciona en la guía de recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés)<sup>9</sup>, la probabilidad de tener resultados positivos con esta tinción también depende de la bacteria responsable. Así, 90% de los casos causados por neumococo, 86% por H. influenzae, 75% de los casos atribuidos a meningococo, 50% de los casos causados por bacilos Gram negativos, y casi un tercio de las meningitis causadas por L. monocytogenes tienen resultados positivos por tinción de Gram. Sin embargo, el rédito por este método puede ser inferior al 20% en pacientes que han recibido antibioticoterapia previamente. En nuestro trabajo el análisis directo con tinción de Gram permitió inferir el aislamiento microbiano en doce muestras, constituyendo el 40% del total, lo que implica una diferencia notable con respecto a lo publicado.

La tecnología actual permite contar con métodos moleculares de importante utilidad para el diagnóstico<sup>1,5,9,25</sup>. El más común de estos es *la reacción en cadena de la polimerasa* (PCR, por sus siglas en inglés), que puede detectar organismos en sangre o LCR durante varios días después de que se hayan administrado antibióticos. Tiene alta sensibilidad (87%-100%) y especificidad (98%-100%). Las pruebas de PCR en seco para LCR, útiles en ausencia de un laboratorio, han demostrado sensibilidad del 90% en el diagnóstico de MB causada por S. pneumoniae, S. suis y N. meningitidis.

El gen *16S rRNA* está presente en casi todas las bacterias; un metaanálisis mostró que la 16S rRNA PCR es tanto sensible y específico para el diagnóstico de MB en comparación con el cultivo estándar (sensibilidad del 92% y especificidad del 94%).

La *espectrometría de masas MALDI-TOF*<sup>25</sup> es un método común en muchos laboratorios que utiliza la masa proteica del organismo para identificar las bacterias. Esto ha revolucionado la microbiología clínica reduciendo el tiempo para identificación de un organismo; normalmente requiere un organismo cultivado, pero hay informes de éxito en el examen directo del LCR.

La *secuenciación completa del genoma* se ha utilizado para investigar brotes, pero a medida que se vuelve más rápido y más barato, se puede incorporar a la rutina diagnóstica.

La *amplificación isotérmica mediada por Loop* es otro método de amplificación y detección de ADN. El método es rápido, con resultados en menos de 2 horas, y un resultado positivo se puede ver a simple vista. Esta técnica ha demostrado buena sensibilidad para la detección de N. meningitidis, S. pneumoniae, H. influenzae y Mycobacterium tuberculosis. También se ha evaluado como una prueba bedside en Reino Unido, para el cual tenía un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 97%. La velocidad y la facilidad de diagnóstico hacen que esta sea una herramienta diagnóstica muy atractiva, especialmente en entornos con pocos recursos.

La *aglutinación de látex* es un test simple de realizar, no requiere equipamiento especial y es rápido (los resultados pueden disponerse en menos de 15 minutos), pudiendo ser de utilidad en

pacientes que han recibido antibióticos previamente, con Gram y cultivos de LCR negativos (B-III). Dependiendo el patógeno causal, este método ha mostrado la siguiente sensibilidad en detección de antígenos: 78%-100% para H. influenzae tipo b, 67%-100% para S. pneumoniae, 69%-100% para S. agalactiae, y 50%-93% para N. meningitidis.

Repunción lumbar. En nuestra serie se repunzaron 30% de los episodios (n=9). Las causas que motivaron esta práctica fueron mala evolución del cuadro clínico, persistencia del cuadro febril y control clínico por hallazgos de la primera punción lumbar. La repunción lumbar no representa una medida de rutina o de protocolo en nuestro hospital, y sigue habitualmente el curso clínico de los pacientes. Esta conducta permitió modificar esquemas terapéuticos a la luz de los resultados de los nuevos líquidos antes de obtener informes definitivos de los cultivos microbiológicos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al analizar la relación entre repunción lumbar y mortalidad ( $p=0,56$ ). La literatura al respecto <sup>1,3</sup> destaca que la obtención de una nueva muestra de LCR para documentar su esterilización así como la mejoría de los parámetros citofísico-químicos, no está indicado de rutina. La PL debe repetirse sólo en pacientes cuya condición clínica no ha presentado mejoría luego de 48hs de iniciado el tratamiento antibiótico adecuado. La repunción lumbar es esencial en meningitis a neumococo resistente a cefalosporinas o penicilina, y en quienes reciben tratamiento con vancomicina y corticoides en simultáneo. La tinción de Gram y el cultivo del LCR de la repunción deben ser negativos luego de 24hs de tratamiento antimicrobiano apropiado.

Terapia con corticoides. El trabajo prospectivo y multicéntrico que llevara a cabo van de Beek y publicado en 2.002 <sup>11</sup>, basado en otros anteriores, y que enrolara a 301 pacientes randomizados en 157 que recibieron corticoides y 144 placebo, permitió concluir que el grupo dexametasona se asoció a disminución en el riesgo general de resultados desfavorables, reducción en la mortalidad general, y para el subgrupo de meningitis causada por neumococo, se observó que el 26% de los que recibieron corticosteroides tuvieron pronóstico desfavorable versus el 52% de los pacientes que no lo recibieron. De igual manera, se describieron hemorragias digestivas en sólo 2 pacientes del grupo dexametasona, contra 5 pacientes que presentaron esta complicación del grupo placebo.

Diez miligramos de dexametasona administrados 15 o 20 minutos antes, o junto a la primera dosis de antibiótico, seguida de la misma dosis cada 6hs y por cuatro días mostró:

- a. Reducción del riesgo de pronóstico desfavorable del 25% al 15% (número necesario a tratar: 10 pacientes);
- b. La mortalidad general se redujo del 15% al 7%;
- c. Reducción en el subgrupo meningitis a neumococo tanto del pronóstico desfavorable (del 52 % al 26%, número necesario a tratar: 4 pacientes), como de la mortalidad, la que se redujo del 34% al 14%.

El tratamiento adyuvante con corticoides, y en este esquema, si bien puede resultar en tratamiento innecesario para pacientes que no tengan meningitis bacteriana en virtud del cuadro clínico inicial, muestra beneficios que superan cualquier riesgo potencial de la terapia con



dexametasona. Asimismo, los corticoides deberían administrarse seguidos por esquema antibiótico en toda MB, independientemente del germen causal. Algunos expertos, según se cita en el trabajo, sugieren la suspensión de dexametasona en MB causadas por gérmenes diferentes al neumococo. En meningitis neumocócicas inducidas experimentalmente en animales, las concentraciones bacterianas en LCR al inicio de la terapia representan un factor más importante que influye en la respuesta inflamatoria inducida por antimicrobianos, que el tiempo de inicio de la terapia con dexametasona. Pareciera haber un momento límite después de la infusión de la primera dosis de un agente antimicrobiano más allá del cual la dexametasona pierde su eficacia, pero este límite no ha sido claramente definido <sup>5</sup>. Una revisión de Cochrane <sup>12</sup> recomienda la administración de dexametasona con o justo antes de la primera dosis de antibiótico. Los análisis de subgrupos en los metanálisis no mostraron diferencias estadísticas en términos de la mortalidad cuando se administraron corticosteroides antes o con antibióticos en comparación con la administración posterior a la dosis de antibiótico. Sin embargo, se encontraron diferencias estadísticas cuando el punto de interés fue la pérdida de la audición <sup>5,12</sup>.

En nuestro trabajo, la totalidad de los pacientes recibió tratamiento corticosteroideo previo al inicio de antibioticoterapia, y no se suspendió al obtener el aislamiento bacteriológico aún cuando fue distinto a neumococo. Esta práctica está en consonancia con las recomendaciones arriba comentadas. La media de días en toda la población estudiada fue de 3,5 días, distribuidas en 3,4 días para el grupo neumococo, 4 días para meningococo y 3,75 días para los otros rescates. El 73,3% de los casos (n=22) recibió tratamiento durante 4 días. Aunque el análisis multivariado en nuestro trabajo encontró mayor mortalidad en los pacientes que recibieron menos días de corticoides ( $p=0,017$ ), debe aclararse que la causa por la cual los pacientes no cumplieron el esquema de cuatro días fue el deceso de los mismos.

Pronóstico/complicaciones. La tasa de mortalidad de las MB en adultos varía con el agente etiológico y las circunstancias clínicas <sup>1-2,4</sup>. Con la terapia antimicrobiana actual, la tasa de mortalidad por H. influenzae es menor al 5%, por meningococo alrededor del 10% (3-13%), por neumococo aproximadamente del 20% (19-37%), y por L. monocytogenes de entre el 20 y el 30%. Asimismo, las MB causadas por bacilos gramnegativos, preferentemente de origen nosocomial, rondan el 20 a 30%. Más del 30% de los pacientes que sobreviven a la enfermedad presentan secuelas neurológicas a largo plazo, incluyendo pérdida de la audición y otros déficits focales <sup>1,4-5</sup>. La morbilidad es menor para la MB causada por meningococo, entre 3% y 7% <sup>1,2,5</sup>. En nuestra serie, la mortalidad general fue del 30%, causadas en su mayoría por neumococo (ocho de nueve casos), seguido por S. aureus resistente a la oxacilina. La mortalidad que encontramos entre los pacientes en UCI, fue del 37,5%. La tercera parte de los pacientes (n=10) presentaron complicaciones durante el transcurso de la internación: neumopatía asociada al ventilador: 10% (n=3), insuficiencia renal aguda: 26,7% (n=8), neurológicas: 3,4% (n= 1, absceso cerebral) y cardiovasculares: 6,7%. (n=2, taquiarritmias/paro cardiorrespiratorio).

En el 10 a 20% de las MB que se recuperan, presentan lesiones neurológicas residuales. En el 25% de los pacientes adultos considerados clínicamente recuperados de modo satisfactorio (en los que se espera que se desenvuelvan en forma independiente y recuperen las actividades de la vida diaria, incluido el trabajo) de meningitis a neumococo muestran alteraciones neuropsicológicas, principalmente la pérdida de la rapidez cognitiva cuando se evalúan a los 6 a 24

meses luego del alta hospitalaria. Se han descrito, asimismo, alteraciones del sueño <sup>1</sup>. El 23,33% de los pacientes de nuestro trabajo egresaron con secuelas: neurológicas (hipoacusia/tinnitus, déficit neurológico focal y déficit en funciones superiores), insuficiencia renal 4 casos y un paciente egresó con traqueostomía.

Los pares craneales más afectados según las series son tercero, sexto, séptimo y octavo, causados por el proceso inflamatorio o por el aumento de la presión del LCR. Las localizaciones de afectación más probables en la sordera neurosensitiva persistente parecen ser el oído interno y el nervio acústico <sup>1</sup>.

La Glasgow Outcome Scale <sup>26</sup> (Tabla 14) es una medida global del estado físico, situación económica y social, consta de cinco estadíos y se utilizó en nuestra serie para categorizar los pacientes al egreso, como se resume en la Tabla 9. Nueve pacientes correspondieron al Score 1, mientras que el 53% tuvo buena recuperación (score 5).

Tabla 14. Glasgow Outcome Scale.

<b>GLASGOW OUTCOME SCALE (GOS)</b> (Anderson, Housley, et al., 1993)	
<b>1.- Muerte.</b>	
<b>2.- Estado vegetativo persistente.</b>	Mínima respuesta; no hay interacción significativa con su entorno. Puede abrir lo ojos y tiene ciclos de sueño/vigilia. Ausencia de función de la corteza cerebral.
<b>3.- Severa discapacidad (consciente pero discapacitado).</b>	Dependiente para actividades de la vida diaria (AVD), debido al déficit físico y/o cognitivo. Déficit cognitivo severo se incluye en este grupo, aunque el déficit físico sea mínimo o inexistente.
<b>4.- Moderada discapacidad (discapacitado pero independiente).</b>	Independiente para la mayoría de las AVD, aunque discapacitado como consecuencia de déficits como afasia, hemiparesia o ataxia, así como déficits intelectuales, cognitivos y comportamentales.
<b>5.- Buena recuperación.</b>	

Problemática de la resistencia antibiótica. Dado que la MB representa una emergencia infectológica, el tratamiento antibiótico debe administrarse tan pronto como sea posible, idealmente posterior a la toma de cultivos de LCR y sangre. La elección del antibiótico debe contemplar el posible patógeno, patrones locales de resistencia antibiótica, y la penetración del fármaco en el LCR <sup>1,5,9</sup>. Como regla general, la penicilina y otras  $\beta$ -lactamas son eficaces contra los patógenos más comunes y la concentración en el LCR, incluso con meninges no inflamadas, tiende a estar cerca de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM: la menor concentración de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento de  $10^5$  bacterias en 1 ml de medio de cultivo, tras 18-24 horas de incubación) para bacterias moderadamente susceptibles. La problemática a nivel mundial que suscita la aparición de resistencia a los antimicrobianos, especialmente contra neumococo, afecta la elección del tratamiento empírico en muchos países <sup>5,9-10</sup>. Como consecuencia de lo anterior, se deben determinar las susceptibilidades a todos los antimicrobianos de los

neumococos aislados en las muestras obtenidas para cultivos motivo por el cual la CIM para penicilina y ceftriaxona, se utiliza para la elección del tratamiento en función de la resistencia a los antibióticos. Los trabajos, así como las recomendaciones de la IDSA <sup>9</sup> sugieren que vancomicina está indicada frente al neumococo resistente a penicilina; pero debido a que cruza pobremente la barrera hematoencefálica, debe agregarse al esquema de cefalosporinas. Algunos trabajos advierten que las fluoroquinolonas podrían ser buenas alternativas frente a neumococos resistentes: sin embargo, su uso como monodroga pudiese estar asociado a desarrollo de resistencia bacteriana. Varios reportes han mostrado la eficacia de linezolid, ceftarolina, daptomicina y doripenem en el tratamiento de la MB. Es destacable que, en ausencia de trials comparativos, todas estas drogas deben utilizarse con precaución y sólo cuando se haya demostrado resistencia a otras fármacos, intolerancia o alergia <sup>5,9-10</sup>.

Según se cita en el trabajo publicado por Lopardo en 2.016 <sup>27</sup>, en 1.965 se descubrieron los primeros neumococos con sensibilidad reducida a la penicilina aislados de pacientes en los EE.UU. Otros reportes esporádicos fueron publicados en Australia y Nueva Guinea, pero el primer brote de neumococos multirresistentes ocurrió en Sudáfrica al final de la década del '70, con aislamientos que mostraban CIM de penicilina mayores de 4 µg/mL. En 1.981, se aislaron los primeros neumococos con sensibilidad disminuida a la penicilina (PNSP) en la Argentina, hecho que ocurrió en el Hospital de niños Sor María Ludovica de La Plata. Su frecuencia creció desde 2,6- 5% entre 1.984 y 1.990 hasta 16% entre 1.993 y 1.998. En Buenos Aires, Mendoza y Rosario, los PNSP aparecieron en la década de 1.990 en neumococos aislados de pacientes con meningitis, rápidamente alcanzaron porcentajes entre el 10-20%. En Santa Fe representaron el 36,6% de los neumococos aislados de infecciones invasivas entre 2.000 y 2.009. Considerando sólo los aislamientos obtenidos de LCR, en un hospital pediátrico de Buenos Aires, la frecuencia de PNSP fue nula entre 1.989 y 1.994, mientras en otro similar de la misma ciudad se observaron valores diferentes, aunque ligeramente sesgados en el tiempo: 5,4% entre 1.992 y 1.995. En ese mismo hospital, Berberian y col. describieron un 25% de PNSP entre 1.999 y 2.002, un 14,3% entre 2.003 y 2.006 y un 5,6% en el período 2.007-2.010.

Las conclusiones del trabajo <sup>27</sup> fueron:

1. Como en otras regiones del mundo, los primeros PNSP se detectaron en un hospital pediátrico.
2. En Argentina, estos neumococos se siguieron aislando en un solo centro y no se diseminaron sino hasta casi 10 años después a otros hospitales, a pesar de tratarse de microorganismos típicamente comunitarios.
3. Luego, los PNSP aumentaron en su frecuencia desde 17% en 1.994 hasta 43,2% en 1.996, permaneciendo luego entre 30% y 40% hasta la actualidad.
4. Se observaron cambios notables en los porcentajes de PRSP (CIM $\geq$ 2 µg/mL), con picos registrados a fines de la década del '90 y casi su ausencia en los últimos años.
5. Como en la Argentina hasta 2.011 (momento en el que se introdujo la vacuna antineumocócica al Calendario Nacional de Inmunizaciones) no hubo ninguna intervención que pudiera justificar la disminución de la resistencia a penicilina y cefalosporinas en neumococos, se puede suponer que podría deberse a cambios naturales en la prevalencia de determinados clones que pudieran tener ventajas biológicas por no

presentar modificaciones importantes en su pared celular y más específicamente en sus proteínas ligadoras de penicilina (PBP, del inglés: penicillin-binding proteins).

Se puede decir que según datos del programa WHONET Argentina, (Programa para la Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos desarrollado por la Organización Mundial de la Salud-OMS-, puesto en marcha a partir de 1.994) <sup>27-29</sup>:

1. Durante los años 2.004-2.005, no se registraron cepas resistentes a cefalosporinas, y en el período 2.006-2.007, la incidencia de resistencia a penicilina y cefalosporina fue de 20,2% y 5,6% respectivamente
2. Durante los años 2.012–2.013, la resistencia a penicilina era de 24,3% (meningitis) y la sensibilidad intermedia (CIM = 4 µg/mL) era de 0,2% (tratamiento parenteral en sitios no meníngeos).
3. La información publicada correspondiente a 2.015 advierte que para menores de 6 años, la resistencia a penicilina era de 29%, y de 25% para mayores de 6 años de edad.
4. Los datos de la vigilancia del SIREVA II, OPS 2016 en nuestro país mostraron resistencia a penicilina para meningitis del 40% para el grupo etario comprendido entre 0 y 59 meses de edad, del 22,2% entre 5 y 49 años de edad, y del 33,3% para el grupo de mayores de 50 años de edad.

La sensibilidad a las cefalosporinas de tercera generación se comportó en forma paralela a la de penicilina en términos de CIM. Sin embargo, si se tiene en cuenta la diferencia relativa entre sus puntos de corte, puede verse que el porcentaje de neumococos no sensibles a cefalosporinas (CNS) actualmente es despreciable en la mayoría de las provincias argentinas <sup>27-28</sup>. Los datos locales sugieren una baja incidencia de resistencia a cefalosporinas en neumococos, por lo que en nuestro medio no es necesario modificar el esquema antimicrobiano habitual.

Tabla 15. CIM penicilina y ceftriaxona.

CIM DE PENICILINA PARA NEUMOCOCO EN SITIOS ESTÉRILES	SENSIBLE	< 0.06 ug/ml
	INTERMEDIO	0,1-1 ug/ml
	RESISTENTE	> 2 ug/ml
CIM DE CEFTRIAXONA PARA NEUMOCOCO EN SITIOS ESTÉRILES	SENSIBLE	< 0.5 ug/ml
	INTERMEDIO	1 ug/ml
	RESISTENTE	> 2 ug/ml

El tratamiento antimicrobiano en nuestra serie, evidencia la elección terapéutica inicial conforme las guías internacionales y la epidemiología en nuestro medio por lo que a las cefalosporinas se les asocia ampicilina a partir de los 50-60 años de edad. La utilización de vancomicina no aparece en el esquema empírico y sólo se adicionó cuando se obtuvo aislamiento sensible a este fármaco, o cuando la evolución clínica de los pacientes implicó repunciones lumbares con resultados desfavorables; esto fue lo que ocurrió en el 6,7% de todos los casos. La

combinación de rifampicina al tratamiento con vancomicina debido a la poca penetrancia de vancomicina a través de la barrera hematoencefálica en meninges bajo terapia con corticosteroideos, es una recomendación de las guías de tratamiento para favorecer el éxito terapéutico. Sin embargo, el agregado de rifampicina no constituye una práctica habitual en nuestra serie y no fue utilizada en ninguno de los pacientes. Todos los neumococos mostraron CIM sensible a penicilina; también se observó que es reciente la notificación de CIM a ceftriaxona en forma rutinaria en los informes bacteriológicos de LCR en nuestro Servicio de Microbiología. Las terapéuticas antimicrobianas utilizadas se ajustaron por sensibilidad antibiótica al obtener los cultivos, y esta fue la razón de las suspensiones de tratamientos en la mayor parte de los casos analizados. No se encontraron asociaciones con significancia estadística cuando se compararon los distintos esquemas terapéuticos utilizados con el tipo de egreso de los pacientes (ver Tabla 10).

La toma de hemocultivos está indicada en la MB <sup>1,3,5</sup>. La bacteriemia es demostrable en aproximadamente el 80% de los casos de H. influenzae, en el 50% de los episodios de meningitis neumocócica, y en alrededor del 30%-40% de MB a meningococo <sup>1</sup>. La serie de van de Beek <sup>2</sup> mostró 66% de hemocultivos positivos que acompañaron a la MB. En nuestro trabajo, se tomaron muestras para hemocultivos en el 86,7% de los casos, siendo positivos en 42% de todos los episodios de meningitis estudiados, y en el 55% de los pacientes que cursaron internación en Cuidados Críticos. Fue más frecuente la presencia de hemocultivos positivos entre los pacientes que evolucionaron con alta hospitalaria, mostrando asociación con tendencia no significativa entre hemocultivos positivos y menor mortalidad ( $p=0.09$ ). Relacionando aislamientos en LCR y en hemocultivos, se encontró que el 29% de las MB a neumococo se acompañaron de hemocultivos positivos a ese germen, todos los casos de MB a S. aureus, S. suis y S. agalactiae cursaron con bacteriemia y que las MB por meningococo no tuvieron meningococcemia. La diseminación bacteriémica a las meninges es probablemente la vía de infección más frecuente; no obstante no todos los microorganismos tienen la misma probabilidad de causar MB <sup>(1)</sup>. Cuando los patógenos meníngeos acceden al torrente circulatorio, su supervivencia intravascular se ve facilitada por la presencia de cápsulas de polisacárido que inhiben la fagocitosis y confieren resistencia a la actividad bactericida mediada por complemento. Luego del ingreso a la circulación general, es probable que se produzca adherencia bacteriana específica a elementos de la barrera hematoencefálica, como lo indica la unión preferencial de las cepas fimbriadas de E. coli a la superficie de la célula endotelial de los capilares cerebrales y a la superficie de la célula epitelial del plexo coroideo y de los ventrículos. Una vez establecida en cualquier parte de las meninges, la infección se extiende rápidamente a través del espacio subaracnoide.

Inmunizaciones. Nos pareció importante profundizar en este trabajo, sobre la existencia y disponibilidad en nuestro medio de distintas vacunas contra los principales microorganismos causantes de meningitis. Pocas medidas epidemiológicas y de salud pública tienen tanta implicancia en la prevención de enfermedades como la utilización de las vacunas y su impacto no sólo debe evaluarse a nivel individual sino fundamentalmente debe analizarse a nivel poblacional. Destacamos asimismo, que no se consignaron las inmunizaciones de los pacientes evaluados. Las vacunas conjugadas neumocócicas (PCV) han sido utilizadas durante los últimos 15 años, sucediéndose coberturas para siete, diez y trece serotipos (PCV7, PCV10 y PCV13 respectivamente) <sup>5,16</sup>. La vacuna a polisacárido PPV23 cubre veintitrés serotipos. Hasta hace poco,

las vacunas conjugadas se usaron principalmente en niños, pero un ensayo reciente controlado con placebo en personas de 65 años de edad y mayores ha demostrado una buena eficacia de PCV13 en la prevención de neumonía neumocócica, neumonía no bacteriémica y enfermedad neumocócica invasiva, con eficacia de la vacuna de 46%, 45% y 75%, respectivamente <sup>30</sup>. Aunque la mayoría de los estudios sobre la inmunogenicidad de las vacunas antineumocócicas no son comparativas, hay alguna evidencia de que la PCV es más inmunogénica que la vacuna de polisacáridos. Las vacunas conjugadas también producen inmunidad “tipo rebaño”, y esto significa que la vacunación de parte de la población brinda protección para personas no vacunadas <sup>1,16</sup>. Grandes estudios han mostrado reducciones sustanciales de la enfermedad causada por los serotipos incluidos en la vacuna tanto en poblaciones de vacunados como de no vacunados <sup>31-33</sup>. La introducción de las vacunas han determinado viraje en la incidencia de serotipos neumocócicos circulantes, tanto para el estado de portador asintomático como para el desarrollo de enfermedades causadas por serotipos no vacunales. Sin embargo, la incidencia general de la enfermedad neumocócica invasiva ha disminuido. Un metanálisis <sup>34</sup> de Europa, América y Australia mostró una reducción sostenida en la incidencia de meningitis neumocócica en niños 7 años después de la vacunación (RR 0.4). También se observó reducción menor en adultos con riesgo relativo de meningitis en personas de 18-49 años de 0.6, siete años después de la vacunación. Para adultos mayores entre 50-64 años, hubo una disminución en la meningitis causada por los serotipos de la vacuna, observándose un aumento significativo en la enfermedad del serotipo no vacunal. Modelos matemáticos han pronosticado una reducción sustancial de la enfermedad después de la introducción de PCV13, incluso considerando el viraje de serotipos. Los estudios observacionales concuerdan con estas predicciones, mostrando una reducción del 32% en la enfermedad neumocócica invasiva luego de la introducción de PCV13, así como también aumento del 25% en serotipos no PCV13. En Argentina, la distribución por serotipos aislados en 2.009, según los datos del Estudio SIREVA, de la Organización Panamericana de la Salud, sobre 296 aislamientos fue: neumococo 14 (21,3%), 1 (17,6%), 5 (9,1%), 3 (5,1%), 7F (4,4%), 19A (4,4%), 6B (4,1%), 9V (4,1%), 18C (3,4%), 19F (3,0%) y 23F (2,0%) <sup>16</sup>.

Tanto la vacuna conjugada de 10 serotipos (VCN-10) como la de 13 serotipos (VCN-13) han demostrado ser seguras, poseer una inmunogenicidad por serotipos al menos comparable a la de la vacuna conjugada de 7 serotipos (VCN-7) y la posibilidad de administrarse simultáneamente con otras vacunas del calendario nacional, sin interferencias entre sí. Por esta razón la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoridad regulatoria nacional, otorgó la licencia a tres vacunas conjugadas contra neumococo: VCN-7, VCN-10 y VCN-13, incorporándose al Calendario nacional de Inmunizaciones desde el 2.011 <sup>16</sup>.

En los Países Bajos, la incidencia de MB por meningococo ha disminuido de 4,5 casos por 100.000 personas en 2.001, a 0,6 casos por 100.000 personas en 2.012 <sup>5</sup>. Con respecto al serogrupo A, que como fue mencionado ha sido responsable de grandes brotes en el cinturón de meningitis de África, se han producido reducciones masivas recientemente después de la vacunación general. En Burkina Faso, hubo una disminución de riesgo de 99,8% y similares resultados se produjeron en Níger, donde la enfermedad del serogrupo A virtualmente desapareció en 2.011. El proyecto de vacunación contra la meningitis es una colaboración entre OMS y el Programa de Tecnología Aplicada en Salud <sup>5</sup>: se propone vacunar a 250 millones de personas en África con la nueva vacuna conjugada del serogrupo A; el proyecto ha sido un triunfo

masivo de salud pública. Durante 2017, el Ministerio de Salud de la Nación de nuestro país ha definido incorporar al Calendario Nacional de vacunación la vacuna tetravalente conjugada (ACYW) con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphteriae* (Menveo®). Esta decisión se sustenta en la situación epidemiológica nacional, la prevalencia local de serogrupos y la mayor incidencia de enfermedad en lactantes pequeños<sup>17,35</sup>. La misma puede ser administrada en forma simultánea o diferida con otras vacunas del calendario nacional, sin presentar interferencias entre sí.

Para el caso de *Haemophilus influenzae*, el tipo b fue una causa significativa de meningitis, especialmente en bebés y niños pequeños, antes del uso generalizado de vacunas conjugadas.

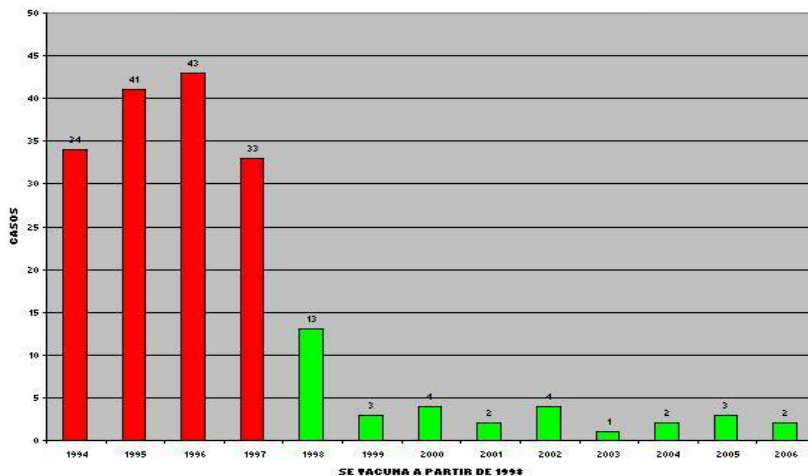


Gráfico 9. Meningitis por H. influenzae en Santa Fe. 1994-2006. Fuente: Dto. Epidemiología. Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe.

Como enfermedad meningocócica, *H. influenzae* tipo b prácticamente desapareció en áreas donde se implementó la inmunización masiva. La incidencia de enfermedad invasiva atribuida a *Haemophilus* por cepas no tipo b ha aumentado; sin embargo, la mayoría de estos casos se deben a organismos no tipificables pero algunos debidos a otras formas capsuladas de *H. influenzae*, en particular tipos e y f<sup>1,5</sup>. Nuestro calendario de inmunizaciones incorporó esta vacuna desde el año 1998, evidenciando una notable disminución de casos de MB<sup>37</sup> atribuidas a este germen (Gráficos 9 y 10).

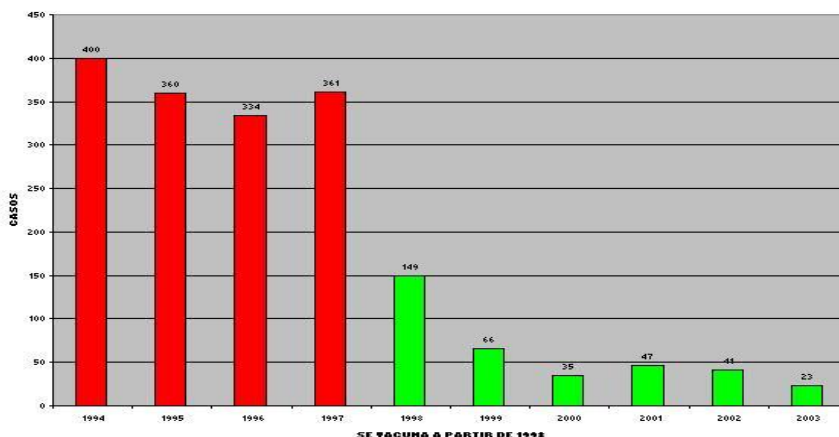


Gráfico 10. Meningitis por H. influenzae en Argentina. 1994-2003. Fuente: Dto. Epidemiología. Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe.

Como queda evidenciado, nuestro esquema de inmunizaciones (ANEXO II), nacional, público y gratuito, otorga cobertura para los principales microorganismos involucrados en el desarrollo de meningitis.

## **LIMITACIONES.**

Entre las limitaciones del trabajo se encuentran el bajo número de episodios incluidos, lo cual solamente permite realizar un análisis descriptivo, con interpretaciones que reflejan tendencias en la mayor parte de los datos. Al ser un estudio retrospectivo, en el que los registros originales no están sistematizados y la recolección de la información está expuesta a sesgos del observador, notamos dificultades en poder categorizar algunos datos de interés como por ejemplo un fidedigno registro de score en la escala de coma de Glasgow: en intento de no transformar inferencia en evidencia, no se utilizó esta escala. Asimismo, con la disponibilidad de determinaciones analíticas con las que contamos actualmente, se hubieran podido estudiar otras variables presentes en la bibliografía consultada: esto también expone el progreso que experimentan nuestros efectores en la oferta de los métodos complementarios auxiliares de la clínica.

## **CONCLUSIONES.**

- ✓ El trabajo muestra una distribución etiológica en relación a lo publicado en la bibliografía, con predominancia de *S. pneumoniae*.
- ✓ Asimismo, los pacientes fallecidos tuvieron media de edad mayor que los que egresaron de alta y fueron hombres, mostrando asociación significativa.
- ✓ La edad, sexo, utilización de ARM, presencia de convulsiones, tiempo de administración de corticosteroides, creatininemia y población de polimorfonucleares fueron las variables que mostraron asociaciones con significancia estadística con mortalidad.
- ✓ La fiebre fue el primer signo más frecuentemente mencionado. Los pacientes ingresados a UCI lo hicieron en su mayoría por depresión del sensorio. La “tríada clásica” se presentó con frecuencia semejante a la mencionada por las series consultadas.
- ✓ Las tomografías realizadas no se solicitaron por sospecha clínica de hipertensión endocraneana. Entre los hallazgos encontrados, sinusopatía/pansinusopatía fue el más frecuente. Dentro de las infecciones presentadas por los pacientes previo al desarrollo de MB, las del tracto respiratorio fueron las más frecuentes.
- ✓ Los hemocultivos fueron positivos en menor medida que lo publicado por las series.
- ✓ Todos los neumococos aislados en LCR se informaron con CIM sensible a penicilina. Sin embargo, fue necesario ampliar el esquema antimicrobiano de cefalosporinas en algunos pacientes.



- ✓ Todos los pacientes recibieron corticosteroides con indicación previa a la primera dosis de antibiótico, independientemente de la sospecha etiológica y no fueron suspendidos cuando se obtuvo el aislamiento microbiológico definitivo en LCR distinto de neumococo.
- ✓ Se repunzó la tercera parte de los pacientes, debido a criterios clínicos y no a protocolos de manejo.

Con las limitaciones arriba mencionadas, el presente trabajo es el primer reporte realizado sobre meningitis bacteriana en el Hospital Provincial del Centenario, y permite describir las características generales de la enfermedad presentes en nuestro medio. Si bien la mayoría de los datos encontrados fueron congruentes con los informados en otros trabajos, destacamos la importancia de realizar estudios descriptivos para comparar la realidad de nuestra población, que permitan guiar el proceso de diagnóstico clínico y la toma de decisiones terapéuticas, basados en la epidemiología local.

# ANEXO I.



## FICHA DE MENINGOENCEFALITIS Y SEPSIS

1. DATOS DEL DECLARANTE					
Provincia: _____		Departamento: _____		Localidad: _____	
Establecimiento Notificante: _____			Tel./fax: _____		
Apellido/Nombre Profesional: _____			Tel: _____		
Correo electrónico: _____					
2. IDENTIFICACION DEL PACIENTE					
Apellido y nombres: _____					
Fecha de nacimiento ____/____/____		Edad: _____		Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> DNI: _____	
Domicilio actual: _____			Tel. propio o vecino: _____		
Referencia de ubicación domicilio: _____			Localidad _____		
Departamento _____		Provincia _____		CS de referencia _____	
3. DATOS CLINICOS					
Fecha de inicio de los síntomas ____/____/____			Fecha de consulta ____/____/____.		
Cefalea <input type="checkbox"/>		Petequias <input type="checkbox"/>		Rechazo del alimento <input type="checkbox"/>	
Vómitos/ Nauseas <input type="checkbox"/>		Fotofobia <input type="checkbox"/>		Alteración del sensorio <input type="checkbox"/>	
Convulsiones <input type="checkbox"/>		Fiebre <input type="checkbox"/>		Otros <input type="checkbox"/> Cuales: _____	
4. PUNCION LUMBAR					
Claro <input type="checkbox"/>		Opalescente <input type="checkbox"/>		Purulento <input type="checkbox"/>	
Albúmina: _____ mg/dl		Glucosa: _____ mg/dl		Glucemia: _____ mg/dl	
Leucocitos: _____ /mm <sup>3</sup>		Neutrófilos: _____ /mm <sup>3</sup>		Linfocitos: _____ /mm <sup>3</sup>	
Eritrocitos: _____ /mm <sup>3</sup>		Presión de apertura: _____			
5. DATOS EPIDEMIOLOGICOS					
Esquema de vacunas completo para la edad			Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Cuál falta: _____		
Asiste a escuela o institución?			Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Cuál: _____		
Domicilio de escuela o institución: _____					
Enfermedad de base TBC <input type="checkbox"/>			Inmunosupresión <input type="checkbox"/>		
Herpes <input type="checkbox"/>			Parotiditis <input type="checkbox"/>		
Otros: _____					
Antibióticos previos al diagnóstico: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			Cuál: _____		
Tiempo: _____					
6. DIAGNOSTICO PRESUNTIVO					
Meningitis bacteriana <input type="checkbox"/>		Meningitis micotica y/o parasitaria <input type="checkbox"/>		Meningitis viral <input type="checkbox"/>	
Meningitis tuberculosa <input type="checkbox"/>		Meningococcemia c/meningitis <input type="checkbox"/>		Meningococcemia s/meningitis <input type="checkbox"/>	
Sepsis <input type="checkbox"/>					
7. EXAMENES DE LABORATORIO					
Muestra	PCR	D	C	TR	Germen aislado
L.C.R					
Sangre					
8. ACCIONES DE CONTROL Y PREVENCION - Profilaxis ATB					
Contactos familiares					
Contactos laborales					
Contactos escolares					
9. EVOLUCION Y CLASIFICACION DEL CASO					
Fecha hospitalización: ____/____/____					
Evolución: curado c/secuelas <input type="checkbox"/>		curado s/secuelas <input type="checkbox"/>		fallecido <input type="checkbox"/>	
Fecha del óbito ____/____/____					

Fecha de Notificación: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Firma y Sello Médico .....

# ANEXO II.

## CALENDARIO NACIONAL DE VACUNACIÓN

El Estado Nacional garantiza **VACUNAS GRATUITAS** en centros de salud y hospitales públicos de todo el país

Edad	Vacunas		BCG (1)	Hepatitis B HB (2)	Neumococo Conjugado (3)	Quíntuple Pentavalente DTP-HB-Hib (4)	Polio		Rotavirus (7)	Meningococo (8)	Gripe (9)	Hepatitis A HA (10)	Triple Viral SRP (11)	Varicela (12)	Cuádruple o Quíntuple Pentavalente DTP-Hib (13)	Triple Bacteriana Celular DTP (14)	Triple Bacteriana Acelular dTpa (15)	Virus Papiloma Humano VPH (16)	Doble Bacteriana dT (17)	Doble Viral SR o Triple Viral SRP (18)	EXCLUSIVO ZONAS DE RIESGO	
	Única dosis (A)	dosis neonatal (B)					IPV (5)	OPV (6)													Fiebre Amarilla FA (19)	Fiebre Hemorrágica Argentina FHA (20)
Recién nacido	Única dosis (A)	dosis neonatal (B)																				
2 meses					1ª dosis	1ª dosis	1ª dosis		1ª dosis (D)													
3 meses																						
4 meses					2ª dosis	2ª dosis	2ª dosis		2ª dosis (E)													
5 meses																						
6 meses																						
12 meses					refuerzo							única dosis	1ª dosis									
15 meses																						
15-18 meses								1º refuerzo						1º refuerzo								
18 meses																						1ª dosis (I)
24 meses																						
5-6 años (ingreso escolar)								2º refuerzo				2ª dosis		2º refuerzo								
11 años																						refuerzo (M)
A partir de los 15 años																						refuerzo cada 10 años
Adultos																						refuerzo cada 10 años
Embarazadas																						refuerzo cada 10 años
Puerperio																						refuerzo cada 10 años
Personal de salud																						refuerzo cada 10 años

- (1) BCG: Tuberculosis (formas invasivas)
- (2) HB: Hepatitis B
- (3) Prevenar 13: Meningitis, Neumonía y Sepsis por Neumococo.
- (4) DTP-HB-Hib: (Pentavalente) Difteria, Tétanos, Tos Convulsa, Hsp B, Haemophilus influenzae b.
- (5) IPV: (Sc4b) Poliovirus inactivado.
- (6) OPV: (Sc4a) Poliovirus oral.
- (7) Rotavirus.
- (8) Meningococo.
- (9) Antigripal.
- (10) HA: Hepatitis A.
- (11) SRP: (Triple viral) Sarampión, Rubéola, Paperas.
- (12) Varicela.
- (13) R07-Hib: (Cuádruple) Difteria, Tétanos, Tos Convulsa,

- Haemophilus influenzae b.
- (14) DTP: (Triple Bacteriana Celular) Difteria, Tétanos, Tos Convulsa.
- (15) dTpa: (Triple Bacteriana Acelular) Difteria, Tétanos, Tos Convulsa.
- (16) VPH: Virus Papiloma Humano.
- (17) dT (Doble Bacteriana) Difteria, Tétanos.
- (18) SR: (Doble Viral) Sarampión, Rubéola.
- (19) FA: (Fiebre Amarilla).
- (20) FHA: (Fiebre Hemorrágica Argentina).

- (A) Antes de egresar de la maternidad.
- (B) En las primeras 12 horas de vida.
- (C) Inmunización Universal: Si no hubiera recibido el esquema completo, deberá completarlo.
- (D) En caso de tener que iniciar: aplicar 1ª dosis, 2ª dosis al mes de la primera y 3ª dosis a los seis meses de la primera.
- (E) La 1ª dosis debe administrarse antes de los cuatro meses y seis días a los meses y medio.
- (F) La 2ª dosis debe administrarse antes de los veinticuatro meses a los seis meses de vida.
- (F) Deben recibir en la primer vacunación 2 dosis de la vacuna separadas al menos por cuatro semanas.
- (G) En cada embarazo deberá recibir la vacuna antigripal en cualquier trimestre de la gestación.
- (H) Países que deben recibir la vacuna antigripal si no la hubieran recibido durante el embarazo, antes del egreso de la maternidad y hasta un máximo de diez días después del parto.
- (I) Si no hubiera recibido dos dosis de triple viral o una dosis de triple viral + 1 dosis de doble viral, después del año de vida para los nacidos después de 1965.

- (J) Aplicar dTpa en cada embarazo independientemente del tiempo desde la dosis previa. Aplicar a partir de la semana 20 de gestación.
- (K) Reses de edad que estén menores de 12 meses. Revacunar cada 5 años.
- (L) Residentes en zonas de riesgo.
- (M) Residentes en zona de riesgo única refuerzo a los diez años de la primera dosis.
- (N) Residentes o trabajadores con riesgo ocupacional en zona de riesgo y que no hayan recibido anteriormente la vacuna.
- (O) 2 dosis separadas por intervalo mínimo de 6 meses.

Para más información:  
0-800-222-1002 [salud.gov.ar](http://salud.gov.ar)



## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Swartz M. Meningitis bacteriana, víricas y otras. Cecil. Tratado de Medicina Interna. 23ª edición. 2.754-2.764.
2. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1849-59.
3. van de Beek D, de Gans J, Tunkel A, Wijdicks E. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006;354:44-53.
4. van de Beek D, de Gans J. Prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2005;352:514.
5. McGill F, Heyderman R, Panagiotou S, Tunkel A, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet* 2016; 388: 3036–47.
6. Bhimraj A. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults: An evidence-based review. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Volume 79. Number 6; 393-400. June 2012.
7. Thigpen M, Whitney C, Messonnier N, Zell E, Lynfield R, Hadler J, Harrison L, Farley M, Reingold A, Bennett N, Craig A, Schaffner W, Thomas A, Lewis M, Scallan E, Schuchat A. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med* 2011;364:2016-25.
8. Polkowska A, Toropainen M, Ollgren J, et al. Bacterial meningitis in Finland, 1995–2014: a population-based observational study. *BMJ Open* 2017;0:e015080. doi:10.1136/bmjopen-2016-015080.
9. Allan R, Tunkel AR, Hartman B, Kaplan S, Kaufman B, Roos K, Scheld W, Whitley R. Practice Guidelines for Bacterial Meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:1267–84.
10. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek A, Leib S, Mourvillier B, Ostergaard C, Pagliano P, Pfister H, Read R, Resat Sipahi O, Brouwer M. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: S37–S62.
11. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549-56.
12. Brouwer MC, McIntyre P, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6.
13. Scarborough M, Gordon S, Whitty C, French N, Njalale Y, Chitani A, Peto T, Lalloo D, Zijlstra E. Corticosteroids for Bacterial Meningitis in Adults in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2007;357:2441-50.
14. Mora Mora L, De Arco Espinosa M, Plumet J, Micheli F. Meningitis bacteriana adquirida en la comunidad en mayores de 60 años. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2015; 75: 367-372
15. Domingo P, Pomar V, Benito N, et al. The changing pattern of bacterial meningitis in adult patients at a large tertiary university hospital in Barcelona, Spain (1982–2010). *J Infect* 2013; 66: 147–54.
16. Introducción de la Vacuna conjugada contra el neumococo al Calendario Nacional de Inmunizaciones de la República Argentina. Argentina 2011. Ministerio de Salud de la Nación.

17. Fundamentos de la introducción de la vacuna tetravalente (ACYW) conjugada contra meningococo al calendario nacional de Inmunizaciones. Argentina 2017. Ministerio de Salud de la Nación.
18. Boletín integrado de vigilancia. Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de la situación de salud. N° 381 – SE 41 – Octubre de 2017.
19. Sala de Situación meningitis. Municipio de Rosario. Año 2016. [www.rosario.gov.ar/mr/epidemiologia/sala-de-situacion/curvas-epidemicas-y-canales-endemicos/meningitis/meningitis-ano-2016/meningitis](http://www.rosario.gov.ar/mr/epidemiologia/sala-de-situacion/curvas-epidemicas-y-canales-endemicos/meningitis/meningitis-ano-2016/meningitis)
20. Meningoencefalitis y Sepsis en la provincia de Santa Fe Año 2014. Ministerio de Salud de la provincia de Santa fe. Abril 2015.
21. Julián-Jiménez A, Morales-Casado MI. Utilidad de las determinaciones analíticas en sangre y líquido cefalorraquídeo para predecir meningitis bacterianas en el servicio de urgencias. Neurología. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.05.009>
22. Straus S, Thorpe K, Holroyd-Leduc J. How Do I Perform a Lumbar Puncture and Analyze the Results to Diagnose Bacterial Meningitis? JAMA. 2006;296:2012-2022.
23. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello V. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. N Engl J Med 2001;345:1727-33.
24. Korein J, Cravisto H, Leicach M. Reevaluation of lumbar puncture: a study of 129 patients with papilledema or intracranial hypertension. Neurology 1959; 9:290-7.
25. García P, Allende F, Legarraga P, Huilcaman M, Solari S. Identificación bacteriana basada en el espectro de masas de proteínas: Una nueva mirada a la microbiología del siglo XXI. Rev Chilena Infectol 2012; 29 (3): 263-272.
26. Odriozola F, Ibararán M, Gorostidi A, Murgialdai A, Garde P. Pronóstico de las secuelas tras la lesión cerebral. Med Intensiva. 2009; 33(4):171-81.
27. Lopardo H, Fossati S. Viviendo treinta años con el enemigo: neumococos resistentes a los antibióticos en la Argentina. Acta Bioquím Clín Latinoam 2016; 50 (4): 693-712.
28. Rossi A, Tokumoto M, Galas M, Soloaga R, Corso A y Red Nacional de Laboratorios que participan en el Programa WHONET. Vigilancia de la resistencia a los antibacterianos en Argentina. Programa WHONET, 1995-1996. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 6(4), 1999. 234-241.
29. Regueira M, Corso A, Sorhouet C, Gagetti P, Nápoli D. Información sobre la vigilancia de las neumonías y meningitis bacterianas. SIREVA II. OPS. 2016. Streptococcus pneumoniae. Whonet-Argentina. [antimicrobianos.com.ar](http://antimicrobianos.com.ar)
30. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med 2015; 372: 1114-25.
31. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. Clin Infect Dis 2014; 59: 1066-73.
32. Sadarangani M, Scheifele DW, Halperin SA, et al. Outcomes of invasive meningococcal disease in adults and children in Canada between 2002 and 2011: a prospective cohort study. Clin Infect Dis 2015; 60: e27-35.

33. Altuzarra R, Valenzuela M, Trucco O, Inostroza J, Granata P, Fleiderman J. Portación nasal de *Streptococcus pneumoniae* en adulto mayor y su respuesta frente a la vacunación antineumocócica. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 160-166.
34. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med* 2013; 10: e1001517.
35. Chiavetta L, Chávez E, Ruzic A, Mollerach M, Regueira M. Vigilancia de *Neisseria meningitidis* en Argentina, 1993-2005: distribución de serogrupos, serotipos y serosubtipos causantes de enfermedad invasiva. *Revista Argentina de Microbiología* (2007) 39: 21-27.
36. Viallon A, Desseigne N, Marjollet O, Birynczyk A, Belin M, Guyo-march S, et al. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: Value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Critical Care*. 2011;15:R136.
37. Meningitis en la Provincia de Santa Fe- Año 2008. Dto. Epidemiología. Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe. [www.santafe.gov.ar/salud](http://www.santafe.gov.ar/salud)