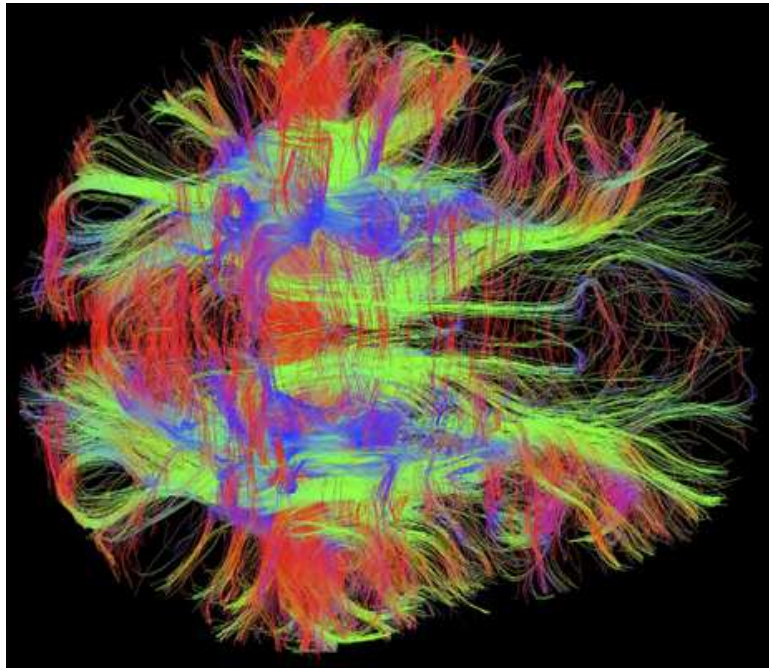


**Cambios en el espectro de la meningitis bacteriana
espontánea en el paciente adulto en un hospital de
tercer nivel**



Tesis Doctoral

Virginia Pomar Solchaga

Universitat Autònoma de Barcelona 2014

TITULO DE LA TESIS:

**Cambios en el espectro de la meningitis bacteriana
espontánea en el paciente adulto en un hospital de
tercer nivel**

Tesis presentada por Virginia Pomar Solchaga para optar al título de doctor por la
Universitat Autònoma de Barcelona.

Director: Dr. Pere Domingo Pedrol

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, Año 2014

El Doctor Pere Domingo Pedrol, de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,

CERTIFICA

Que la memoria titulada: "Cambios en el espectro de la meningitis bacteriana espontánea en el paciente adulto en un hospital de tercer nivel", presentada por Virginia Pomar, ha sido realizada bajo sus direcciones y cumple los requisitos necesarios para ser leída delante del Tribunal correspondiente.

Firmado: Pere Domingo Pedrol

Barcelona, 1 de abril de 2014

PRESENTACIÓN:

La presente Tesis Doctoral se ha estructurado siguiendo la Normativa Interna de la Universitat Autònoma de Barcelona para la presentación de la Tesis Doctoral como compendio de publicaciones, aprobada por la Comisión de Doctorado de dicha Universidad en el año 2009.

Dicha Tesis está formada por una serie de trabajos que pertenecen a una misma línea de investigación, enmarcada en el estudio de las meningitis bacterianas espontáneas en pacientes mayores de 14 años. Los resultados han sido recogidos en 3 artículos publicados en revistas de difusión nacional e internacional:

- Domingo P, **Pomar V**, Benito N, Coll P. The changing pattern of bacterial meningitis in adult patients at a large tertiary university hospital in Barcelona, Spain (1982-2010). *J Infect.* 2013 Feb; 66(2):147-54.

- **Pomar V**, Benito N, Lopez-Contreras J, Coll P, Gurguí M, Domingo P. Spontaneous gram-negative bacillary meningitis in adult patients: characteristics and outcome. *BMC Infect Dis.* 2013 Sep 30;13:451.

- Domingo P, **Pomar V**, Benito N, Coll P. The spectrum of acute bacterial meningitis in elderly patients. *BMC Infect Dis.* 2013 Feb 27;13:108.

A mi abuela

AGRADECIMIENTOS:

Me gustaría que estas líneas sirvan para agradecer a todas aquellas personas que han colaborado en la realización del presente trabajo, en especial al director de la tesis, el Dr. Pere Domingo, que sin su apoyo, insistencia, experiencia y motivación no lo hubiera conseguido.

A mis compañeros de Unidad y Servicio, que en los momentos más inesperados me animaban a seguir en esta aventura.

Y como no, un agradecimiento muy especial a mi familia y amigos, por los buenos y los malos momentos, por escucharme, por vuestros ánimos, vuestra comprensión y sobre todo, por aquellas horas que no os he podido dedicar pero que prometo compensar.

A todos vosotros, muchas gracias.

ABREVIATURAS:

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices

CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

CID: coagulación intravascular diseminada.

CMI: concentración mínima inhibitoria.

CLSI: Clinical Laboratory Standard Institute

Fc γ RIIA: receptor Fc γ IIA de los neutrófilos

Hib: *Haemophilus influenzae* del tipo b

HIC: hipertensión intracraneal

ICI: intervalo clínica-ingreso

IIA: intervalo ingreso-antibiótico

IL- β : interleuquina 1 β

LCR: líquido céfalo-raquídeo

MB: meningitis bacteriana

MBGN: meningitis bacteriana por bacilos gram-negativos

MMP: metaloproteinasas cinc-dependientes

NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards

PAI: inhibidor del activador del plasminógeno

PCR: reacción de la cadena de la polimerasa

PL: punción lumbar

RMN: resonancia magnética

RPR: fosfato de polirribosilribitol

SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto

SNC: sistema nervioso central

TC: tomografía computerizada

TNF- α : factor de necrosis tumoral α

VHS: virus herpes simple

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

VNC 7: vacuna neumocócica conjugada heptavalente

VNC 13: vacuna neumocócica conjugada 13 valente

VNP 23: vacuna neumocócica polisacárida 23 valente

INDICE

- I. Introducción de la meningitis bacteriana espontánea en el adulto
 1. Importancia del problema.
 2. Epidemiología y etiología de la meningitis bacteriana.
 3. Clínica de la meningitis bacteriana.
 4. Diagnóstico de la meningitis bacteriana.
 5. Tratamiento de la meningitis bacteriana.
- II. Justificación de la tesis
- III. Hipótesis y objetivos
- IV. Material y métodos
 1. Diseño de estudio
 2. Población de estudio
 3. Diagnóstico de meningitis
 4. Métodos microbiológicos
 5. Definiciones
 6. Análisis estadístico
- V. Resultados
- VI. Discusión
- VII. Conclusiones
- VIII. Bibliografía

I. INTRODUCCIÓN

1. **Importancia del problema**

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) constituyen uno de los mayores retos en patología infecciosa, debido a que una detección temprana, la toma de decisiones eficientes y la rápida instauración de un tratamiento correcto son cruciales en la supervivencia del paciente.

Su ubicación anatómica en un espacio óseo sellado que no permite una expansión fácil ante un proceso inflamatorio difuso contribuye a que las altas posibilidades de daño neurológico ocurran por efecto mecánico. Otros factores como la competencia inmunológica de cada individuo, la penetración y concentración de los agentes antimicrobianos en el SNC, la edad y las dificultades diagnósticas contribuyen en la evolución de los pacientes.

Dentro de las infecciones del SNC podemos diferenciar los siguientes cuadros clínicos: la meningitis bacteriana, la meningitis vírica, la encefalitis, las infecciones focales como el absceso cerebral o el empiema subdural y la tromboflebitis infecciosa (Figura 1)¹.

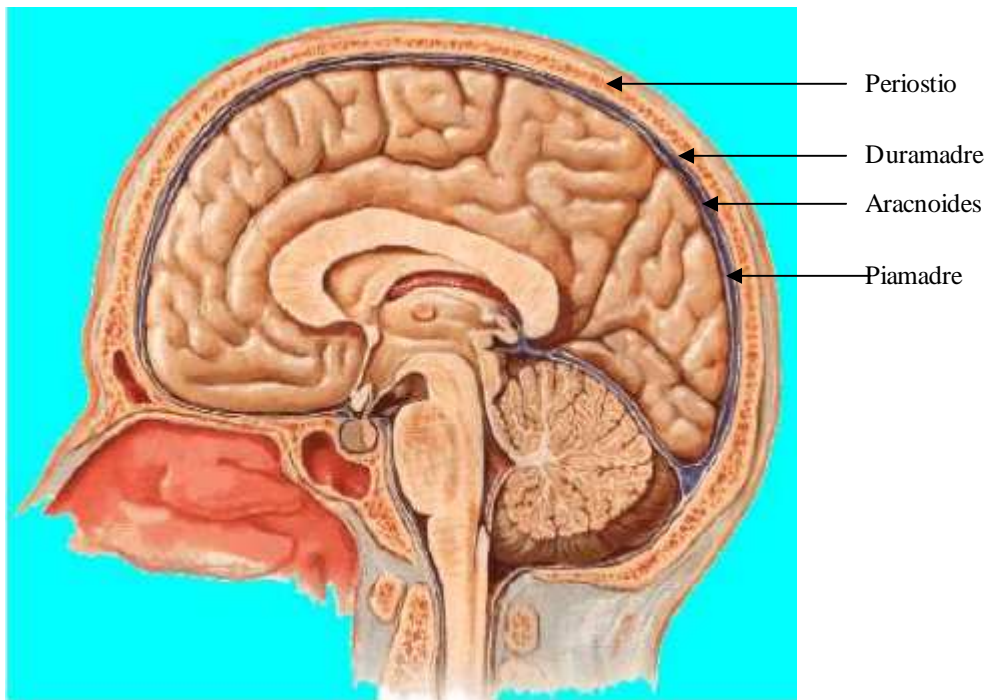


Figura 1. Neuroanatomía. Espacio epidural: periostio-duramadre. Espacio subdural: duramadre-aracnoides. Espacio subaracnoideo: aracnoides-piamadre.

En esta tesis nos hemos centrado en la meningitis bacteriana (MB).

La meningitis es una inflamación de las meninges, las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal (especialmente la piamadre y la aracnoides) así como del espacio subaracnoideo y de la superficie de la corteza cerebral, a menudo por una infección bacteriana, viral, fúngica o tuberculosa; y menos frecuentemente por parásitos o incluso por causas físico-químicas.

La meningitis aguda se define clínicamente por la aparición de síntomas meníngeos en el transcurso de horas, la subaguda en el transcurso de 1 a 7 días y la crónica tiene un comienzo insidioso (semanas). La cefalea es un síntoma precoz a menudo seguida de la alteración del nivel de conciencia y/o signos de irritación meníngea. La encefalitis clínicamente, se distingue de la meningitis por la presencia de una disminución precoz del nivel de conciencia con mínimos signos meníngeos y patológicamente porque el proceso inflamatorio afecta predominantemente el parénquima cerebral².

Ambas situaciones clínicas pueden presentarse como síndromes clínicos puros o como mixto, conocido como meningoencefalitis.

La meningitis bacteriana es una infección del sistema nervioso central poco frecuente con una incidencia aproximada de 0,6-4 casos por 100.000 adultos por año en los países desarrollados que en muchas ocasiones requiere un enfoque multidisciplinario: médico, neurológico y neuroquirúrgico³.

Sin embargo, constituye una patología muy grave tanto por su elevada mortalidad como por sus potenciales secuelas y la gravedad de las mismas. A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, es una de las 10 primeras causas de muerte por enfermedad infecciosa del mundo, entre el 30-50% de los supervivientes presentan secuelas permanentes y la tasa de mortalidad oscila entre el 10 y el 30%⁴.

En los países desarrollados no suele ser una enfermedad endémica, mientras que los países en vías de desarrollo sufren, a intervalos regulares de tiempo, meningitis bacterianas (MB endémica). Como ejemplo, la mayor carga de enfermedad meningocócica corresponde a una zona del África subsahariana conocida como el "cinturón africano de la meningitis cerebroespinal" que va del Senegal a Etiopía.

Durante la estación seca (de Diciembre a Junio) los vientos cargados de polvo (*Harmattan*), el frío nocturno y las infecciones respiratorias altas se combinan para dañar la mucosa nasofaríngea, con el consiguiente aumento del riesgo de enfermedad meningocócica. Al mismo tiempo, la transmisión de *Neisseria meningitidis* puede verse facilitada por el hacinamiento de los hogares y los grandes desplazamientos regionales de la población con motivo de peregrinaciones y mercados tradicionales. Esta combinación explica las grandes epidemias que se producen, la más reciente en 1996 y

que se tradujo en más de 300.000 casos y unas 30.000 defunciones según datos de la Organización Mundial de la Salud. En la temporada epidémica del 2009 se notificaron 88.199 casos sospechosos, de los cuales 5.352 fueron mortales, la cifra más elevada desde la epidemia de 1996^{5,6}.

2. Epidemiología y etiología de la meningitis bacteriana

Durante los últimos años hemos presenciado cambios significativos en cuanto a la epidemiología de la meningitis bacteriana. El más importante ha sido el descenso de la incidencia y práctica desaparición de la meningitis por *Haemophilus influenzae* en los países que han introducido la vacuna conjugada contra *H.influenzae* tipo b en el calendario vacunal, de manera que actualmente, el microorganismo que causa con más frecuencia meningitis espontánea adquirida en la comunidad en los adultos es *Streptococcus pneumoniae* (50%) seguido de *Neisseria meningitidis* (25%) y *Listeria monocytogenes* (10%)³.

Haemophilus influenzae es un cocobacilo gramnegativo que forma parte de la flora normal de la faringe humana y se comporta como patógeno exclusivo del hombre. Las cepas no capsuladas, muy frecuentes en la faringe de portadores sanos, producen cuadros relativamente benignos como otitis, sinusitis, conjuntivitis y bronquitis crónica. Por el contrario, las cepas capsuladas (cuyos serotipos se denominan de la a-f) colonizan a menos del 5% de la población y son responsables de más del 90% de las infecciones sistémicas (meningitis, sepsis, epiglotitis, neumonía, artritis, etc.). La mayoría de estas infecciones están producidas por cepas del serotipo b y afectan especialmente a niños de menos de 5 años⁷.

Neisseria meningitidis es un coco gramnegativo que coloniza la nasofaringe de los humanos y se transmite por contacto directo con las gotas de las secreciones respiratorias. Aproximadamente el 18% de la población está colonizada. La colonización puede ser transitoria, intermitente o de larga duración y la prevalencia

puede aumentar en presencia de determinadas condiciones como el antecedente de infección del tracto respiratorio superior, hacinamiento y tabaquismo. La colonización induce una respuesta inmunológica hacia *N.meningitidis* de manera que la mayoría de los jóvenes tienen anticuerpos contra los serogrupos patógenos (A, B, C, Y y W-135). La enfermedad meningocócica invasiva se manifiesta mediante meningococemia o meningitis o meningitis con meningococemia y suele ocurrir en personas seronegativas y que han adquirido recientemente *N.meningitidis*⁸. La meningitis meningocócica es la presentación más frecuente de la enfermedad meningocócica, con una elevada morbilidad (11%-19%) y mortalidad (7%-14%) a pesar del tratamiento antibiótico. Afecta sobre todo a niños o adolescentes previamente sanos, aunque existe un reducido número de casos en los que acontece en pacientes con inmunodepresión de tipo humoral o en pacientes esplenectomizados. Sin embargo, en la literatura disponemos de pocos datos en el paciente adulto⁹.

Streptococcus pneumoniae es uno de los patógenos más frecuentes de las infecciones adquiridas en la comunidad, tanto en la población pediátrica como en adultos. La colonización de la nasofaringe es un paso previo al desarrollo de enfermedad neumocócica y las tasas más elevadas de colonización se encuentran en los niños, especialmente en aquellos de edad preescolar. En la población infantil, los aislados que se encuentran colonizando la nasofaringe, constituyen el reservorio ecológico principal a partir del cual surgen y se diseminan las resistencias del microorganismo y reflejan los aislados circulantes en la comunidad. Los factores de riesgo para la colonización de la nasofaringe han sido ampliamente estudiados. Ciertos factores como la edad, las condiciones que favorecen el hacinamiento, la asistencia a la guardería o el mayor tamaño familiar y la existencia de procesos infecciosos de vías respiratorias altas son

determinantes generalmente asociados a un mayor riesgo de colonización neumocócica, aunque no son considerados hallazgos universales¹⁰.

Listeria monocytogenes es un bacilo gram-positivo que se transmite principalmente por la ingesta de alimentos contaminados. Su hábitat natural es el suelo y los vegetales. Las poblaciones susceptibles a adquirir la infección son recién nacidos, ancianos, mujeres embarazadas e inmunodeprimidos (corticoides, infectados por el virus de inmunodeficiencia humana [VIH], pacientes con neoplasia hematológica o sólida, o sometidos a trasplante de órgano, y situaciones que cursan con sobrecarga de hierro). Sus manifestaciones clínicas son variadas, desde una gastroenteritis febril autolimitada en sujetos sanos hasta una meningitis en poblaciones de riesgo^{11,12}.

Los bacilos gram-negativos (excluyendo *H.influenzae*) eran antiguamente una causa frecuente de meningitis neonatal así como en los pacientes con antecedente de traumatismo craneoencefálico o intervenidos por patología neuroquirúrgica. Sin embargo, que se produzca en los adultos y de forma espontánea es poco frecuente, predominando en aquellos pacientes con enfermedades subyacentes graves o en los inmunodeprimidos. Los microorganismos más frecuentemente implicados en las MB son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*^{13,14}.

En 1977 los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) establecieron un sistema de vigilancia nacional para reunir de forma prospectiva los datos epidemiológicos de los casos de meningitis bacteriana. Hasta el año 1981 se recogieron 13.974 casos de meningitis bacteriana en 27 estados de Estados Unidos, lo que representó una tasa de incidencia global de 3 casos por 100.000 habitantes, siendo

los 3 microorganismos más frecuentes *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* que representaban más del 80% de los casos⁸.

Con la introducción en 1990 de la vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b (Hib) tanto en Estados Unidos como en muchos otros países, la epidemiología de la meningitis bacteriana cambió totalmente. En un estudio realizado por los CDC en 1995 se evidenció una clara disminución de la incidencia de la meningitis por Hib (pasando del 45% al 7%) y un cambio en la edad media de los pacientes (pasando de 15 meses en 1986 a 25 años en 1995, probablemente porque la mayoría de los casos de meningitis por *H.influenzae* antes de la vacuna se producían entre los 6 y los 12 meses). Sin embargo, lo que no cambió o tan solo sufrió un pequeño cambio, fue la incidencia de otros agentes etiológicos⁸.

En el año 2000 se introdujo la vacuna heptavalente del neumococo (PCV 7) lo que ha conllevado a una disminución de la incidencia de meningitis neumocócica. A pesar de ello, *S.pneumoniae* es actualmente el agente etiológico más frecuente de meningitis bacteriana en adultos en Estados Unidos y en Europa. La vigilancia de los CDC del 1998 al 2003 demostró la disminución de su incidencia, sobre todo en pacientes menores de 2 años en los que la tasa de incidencia disminuyó hasta un 59%, así como la práctica desaparición de la meningitis por *H.influenzae* tipo b en los niños. Sin embargo, en el 2005 se apreció un aumento de las meningitis neumocócicas causadas por serotipos no incluidos en la vacuna, sobre todo 19A, 22F y 35B enfatizando la necesidad de continuar con la vigilancia y en el desarrollo de nuevas vacunas contra otros serotipos⁸.

Más del 98% de los casos de enfermedad meningocócica invasiva en Estados Unidos son esporádicos. En el 2008 el 32% eran por el serogrupo B, otro 32% por el serogrupo

C y el serogrupo Y causaba el 24% de los casos; sin embargo el 53% de las meningitis endémicas eran por el serogrupo Y.

La vacuna conjugada tetravalente meningocócica se introdujo en Estados Unidos en el calendario vacunal en el 2005⁸. En España, la utilización de la vacuna A+C primero entre 1996 y 2000 y posteriormente la vacuna C conjugada ha supuesto un descenso en el número de casos provocados por el serogrupo C (en torno al 90% en el 2004), que no ha ido acompañado de un aumento de la incidencia de la producida por el serogrupo B si bien sí han aumentado los serogrupos Y y W135 aunque de momento no de forma significativa¹⁵.

La implementación y eventual generalización de la inmunoprofilaxis frente a los patógenos meníngeos más prevalentes es probablemente el elemento con mayor incidencia sobre la epidemiología de la MB, con la práctica desaparición de *H.influenzae*, el notable decremento del protagonismo de *N.meningitidis* y un práctico mantenimiento del resto de patógenos meníngeos. Sin embargo, también ha influido en el aumento de la edad media de la población y el aumento de la prevalencia de las comorbilidades entre los pacientes diagnosticados de MB.

Lamentablemente, a pesar de los progresos en la antibioterapia, en el tratamiento coadyuvante y en el manejo de los pacientes críticos, la tasa de mortalidad atribuible a la MB y la tasa de secuelas se han mantenido constantes¹⁶. Por ello, los últimos años se han invertido en la investigación de otros factores que puedan estar implicados en los cambios del patrón epidemiológico¹⁶:

- una variable en constante evolución es la resistencia de los patógenos a los antibióticos de elección para el tratamiento de las MB, que veremos posteriormente

– factores intrínsecos del huésped que predisponen a la adquisición de los patógenos responsables de MB. Entre ellos se han identificado polimorfismos de algunos genes que contribuyen tanto a una mayor probabilidad de adquisición del microorganismo, como a, una vez instaurado el proceso morboso, en modificar la severidad y el pronóstico de la enfermedad. Estos polimorfismos se producen en varios componentes de las 3 cascadas principales que se activan tras la invasión del torrente sanguíneo por las bacterias: el complemento, la respuesta inflamatoria y la vía de la coagulación y de la fibrinólisis¹⁷.

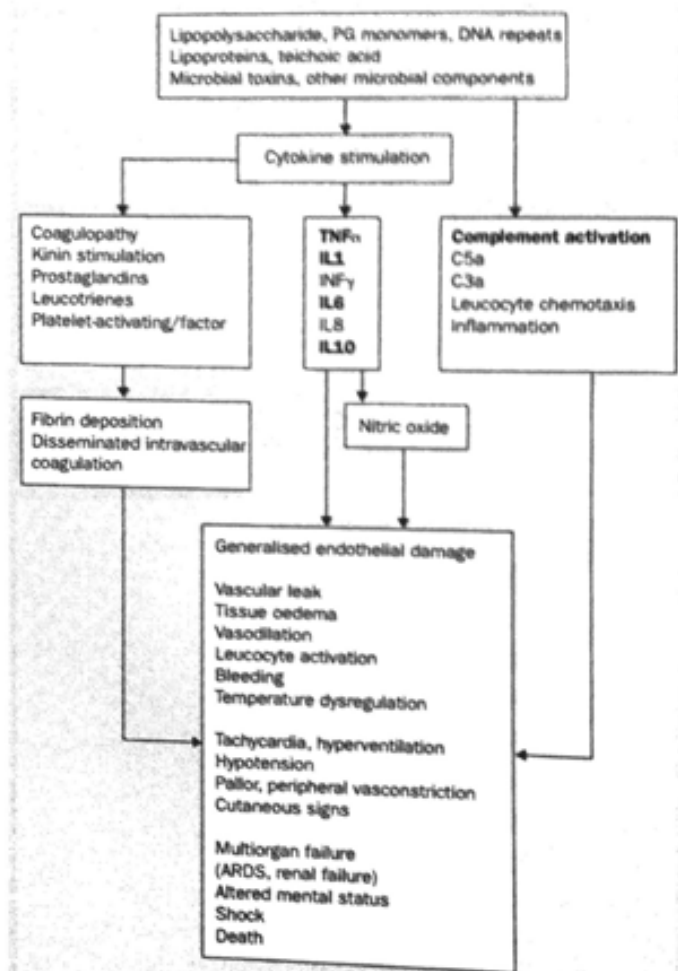


Figura 2: Las 3 principales cascadas activadas involucradas en la infección meningocócica. ARDS: síndrome de distrés respiratorio agudo. IL: interleuquina. INF: interferón. TNF: factor de necrosis tumoral¹⁷.

Entre los polimorfismos con implicaciones funcionales detectados destacan el polimorfismo en el receptor Fc γ IIA de los neutrófilos (Fc γ RIIA), el polimorfismo en el gen promotor del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el polimorfismo en el gen del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y el polimorfismo en el gen del receptor y del antagonista del receptor de la interleuquina 1 β (IL- β).

Todos estos marcadores se han estudiado más extensamente en el contexto de la enfermedad meningocócica, a pesar de que recientemente también se están describiendo factores genéticos implicados en la infección neumocócica. De una forma resumida podemos decir que SERPINE1, IL1RN, IL1B, IL6 y SFTPA2 están relacionados con mayor mortalidad en la enfermedad meningocócica y MBL2, NFKBIA, NFKBIE, PTPN22 y TIRAP están relacionados con la enfermedad neumocócica. Sin embargo, muchos estudios son retrospectivos, con pequeña muestra y algunos utilizando escalas no validadas, por lo que futuros estudios bien diseñados serán necesarios para aclarar y confirmar las bases genéticas relacionadas con la susceptibilidad, severidad y pronóstico de las meningitis bacterianas¹⁷⁻¹⁹.

3. Clínica de la meningitis bacteriana.

La meningitis bacteriana (MB) puede presentarse de una forma fulminante o aguda que progresa rápidamente en horas, o como una infección subaguda que progresa durante varios días. Las formas fulminantes se asocian frecuentemente con enfermedad meningocócica invasiva¹.

Los síntomas y signos en una MB dependen de la edad del paciente, de la duración de la enfermedad y de la respuesta del huésped a la infección.

Las características clínicas en los niños por ejemplo, pueden ser muy sutiles, variables e inespecíficas: fiebre, hipotermia, letargo, irritabilidad, rechazo del alimento, vómitos, diarreas, distrés respiratorio, convulsiones, abultamiento de las fontanelas, etc²⁰.

En el adulto los síntomas clásicos son fiebre, cefalea y rigidez de nuca. Otros síntomas que pueden estar presentes son la alteración del nivel de conciencia, rash cutáneo, fotofobia, convulsiones, focalidad neurológica, etc.

La presencia de la tríada clásica de fiebre, rigidez de nuca y alteración del nivel de conciencia se da tan solo en el 40% de los pacientes, pero la mayoría (>75%) presentan al menos 2 de los siguiente 4 síntomas: cefalea, fiebre, rigidez de nuca y alteración del nivel de conciencia. En un estudio prospectivo realizado en Holanda, que incluía 696 meningitis bacterianas adquiridas en la comunidad el 95% presentaban al menos 2 de los síntomas mencionados, el 4% solo 1 y tan solo el 1% no presentaba ninguno de ellos^{3,21}. En este mismo estudio se apreció que la tríada clásica era más frecuente en la meningitis neumocócica que en la meningocócica (58% vs 27%, $p < 0,001$). Por otro lado, un metaanálisis sugiere que la ausencia de fiebre, rigidez de

nuca y la alteración del nivel de conciencia descarta la presencia de meningitis con una sensibilidad del 99-100%²².

Varios estudios han evaluado la utilidad de la rigidez de nuca, el signo de Kernig y el signo de Brudzinski, en el diagnóstico de la MB (Tabla 1). El signo de Kernig consiste en la flexión de la cadera y extensión de la rodilla, y se considera positivo cuando se desencadena dolor. El signo de Brudzinski positivo se considera cuando al flexionar el cuello de forma pasiva se flexionan las caderas y las rodillas. En los adultos estos hallazgos clínicos tienen una baja exactitud en la predicción de pleocitosis o en la evidencia de infección (por tinción de Gram o por cultivo) en el líquido céfalo-raquídeo, lo que sugiere que la ausencia de estos hallazgos no se puede utilizar para excluir la posibilidad de una meningitis bacteriana^{22,23}.

Tabla 1: Utilidad de los signos meníngeos en la meningitis bacteriana

	Thomas ²⁴ (n=297)		Uchihara ²⁵ (n=54)		Waghdhare ²⁶ (n=190)		Combinado			
	Meningitis	No meningitis	Meningitis	No meningitis	Meningitis	No meningitis	S	E	PPV	NPV
Rigidez de nuca	24/80 (30%)	69/217 (32%)	5/34 (15%)	0/20 (0%)	39/99 (39%)	27/91 (30%)	31%	71%	41%	61%
Signo de Kernig	3/66 (5%)	8/171 (5%)	3/34 (9%)	0/20 (0%)	14/99 (14%)	7/91 (8%)	11%	95%	60%	60%
Signo de Brudzinsky	3/66 (5%)	8/170 (5%)	NA	NA	11/99 (11%)	6/91 (7%)	9%	95%	50%	62%

S: sensibilidad. E: especificidad. PPV: valor predictivo positivo. NPV: valor predictivo negativo.

La alteración del nivel de conciencia, definida por la Escala de Glasgow, está presente en más del 70% de los casos, y puede variar desde la obnubilación hasta el coma¹.

Las crisis comiciales pueden aparecer como manifestación inicial o durante el curso de la enfermedad, y afectan entre el 20 y el 40% de los casos. El neumococo es el agente etiológico más frecuentemente asociado a convulsiones²³. Las crisis comiciales focales suelen ser debidas a isquemia arterial focal o infarto, trombosis venosa cortical con hemorragia o a edema focal. Las crisis comiciales generalizadas o un estatus epilepticus puede ser secundarios a hiponatremia, anoxia cerebral, o, aunque menos frecuentemente, como efecto secundario de los antibióticos^{1,3}.

La hipertensión intracraneal (HIC) definida como una presión > 180 mmH₂O (medido con un manómetro de agua), es una complicación grave de la MB secundaria a edema de diversos tipos: citotóxico (disfunción celular por el estado inflamatorio), vasogénico (por un aumento de los mediadores proinflamatorios en el espacio subaracnoideo que aumentan la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica) e intersticial (por bloqueo de la salida del LCR). El paciente presenta disminución del nivel de conciencia, papiledema, pupilas poco reactivas y midriáticas, afectación del VI par craneal, postura de descerebración y el reflejo de Cushing (bradicardia, hipertensión arterial y alteración del patrón respiratorio). La complicación más temible de la HIC es la herniación cerebral, que se produce entre el 1 y el 8% de los pacientes. En la meningitis, la presencia de focalidad neurológica (hemiparesia, monoparesia o afasia) suele ser por isquemia cerebral, crisis comicial o por la combinación de ambos. La isquemia cerebral suele ser por arteritis séptica, tromboflebitis venosa o por eventos tromboembólicos.

Aunque es menos frecuente, no debe descartarse ante un deterioro rápido del nivel de conciencia, la presencia de empiema subdural o absceso cerebral.

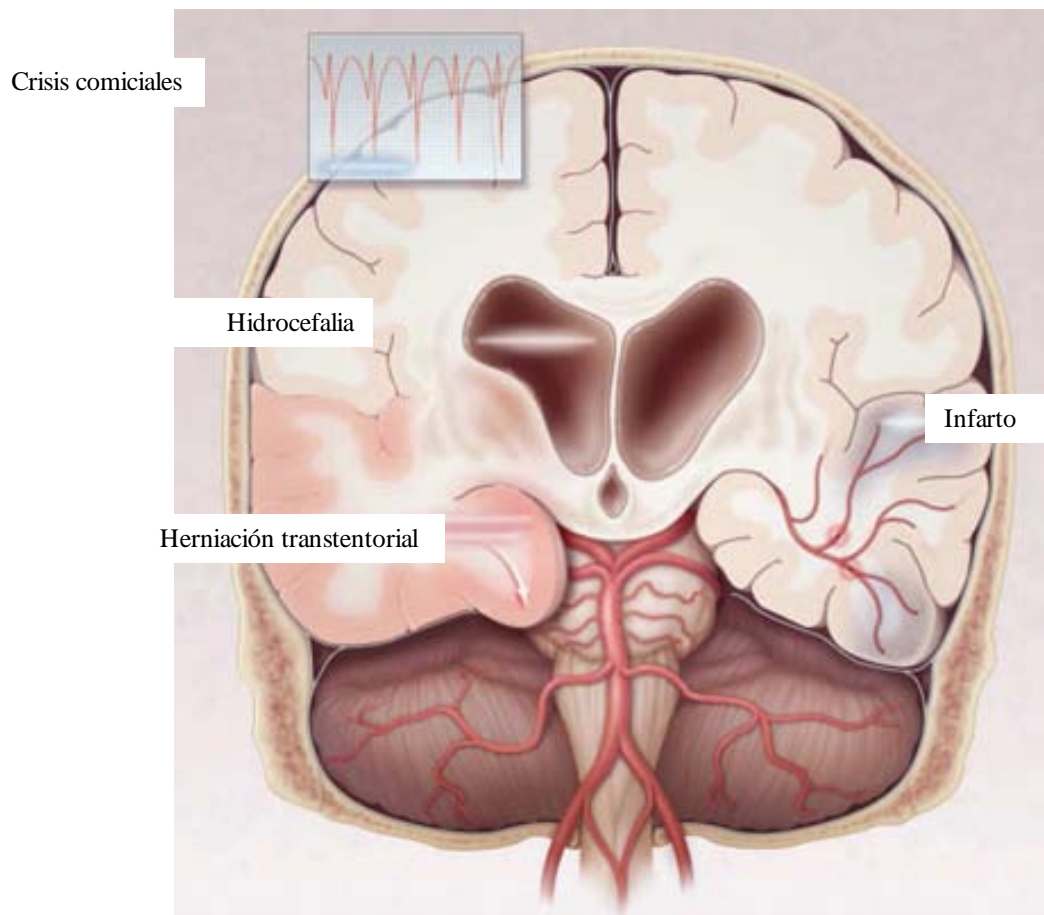


Figura 3. Complicaciones intracraneales más importantes en una meningitis bacteriana del adulto³.

El rash cutáneo (máculopapular, petequial, o con púrpura o equimosis) puede estar presente hasta en el 30% de los pacientes. Suele asociarse a infección por *N.meningitidis*, pero también se ha descrito en meningitis por *S.pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus del grupo B*, *H.influenzae* y *L.monocytogenes*^{21,22,27}.

L.monocytogenes, en un estudio prospectivo realizado en Holanda con 30 pacientes recogidos durante 3,5 años, y a pesar de los resultados de estudios previos, cursa con

una clínica similar al resto de MB, si bien es cierto que se presenta de forma subaguda: en un 27% la sintomatología estaba presente durante ≥ 4 días²⁸.

La Tabla 2 detalla las posibles complicaciones neurológicas y sistémicas en los adultos según una revisión realizada en el 2006. Según las cohortes analizadas, se producen complicaciones neurológicas entre el 21% y el 40% y no neurológicas en un 16% - 30% y tan solo entre un 40-60% de los pacientes no presenta secuelas a los 30 días del proceso infeccioso^{3,21,23,29-34}. Más adelante veremos los factores relacionados con la evolución de la meningitis bacteriana.

Tabla 2. Complicaciones durante una meningitis bacteriana³

Complicaciones	Frecuencia (%)
Complicaciones sistémicas	
Insuficiencia cardíaca	29
Hiponatremia	26
Shock séptico	12
CID	8
SDRA	3
Artritis	2-6
Endocarditis/miocarditis	<1
Disminución del nivel de conciencia	
Meningoencefalitis	15-20
Crisis comicial	15-23
Edema cerebral	6-10
Hidrocefalia	3-8
Focalidad neurológica	
Complicaciones cerebrovasculares	
Infarto arterial o vasculitis	15-20
Infarto venoso	10-15
Hemorragia	3-5
Hipoacusia	1-2
Hipoacusia	14-20
Empiema subdural	<1
Absceso cerebral	<1
Mielitis	<1

CID: coagulación intravascular diseminada. SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto

Los ancianos (pacientes > de 65 años) son un subgrupo especial de pacientes con una presentación más atípica, lo que puede dificultar su diagnóstico. Los trabajos revisados demuestran que estos pacientes presentan con mayor frecuencia que los pacientes jóvenes la tríada clásica (46%-58%), alteración del nivel de conciencia (57-94%) y focalidad neurológica (16-32%); sin embargo es menos frecuente el rash, la cefalea y la rigidez de nuca. Así mismo tienen con mayor frecuencia complicaciones tanto neurológicas como sistémicas, 72% vs 57%, $p < 0,01$ en el estudio de Weisfelt et al, pero en otras series oscilan entre el 22% y el 27% así como mayor mortalidad³⁵⁻³⁹.

La meningitis adquirida en la comunidad recurrente acaece entre el 4 y el 9% de todos los pacientes con MB comunitarias. Se ha descrito sobre todo en pacientes con antecedente de traumatismo craneal o sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos, aunque sea después de varios años, así como en pacientes con malformaciones o inmunodeprimidos (defectos del complemento, inmunoglobulinas, esplenectomizados...) ^{23,40} y el microorganismo predominante es *S.pneumoniae*⁴¹.

Muchos pacientes con MB presentan como factores predisponentes focos infecciosos adyacentes o a distancia del SNC. Infecciones en el oído, los senos o los pulmones preceden a la meningitis neumocócica en el 40% de los pacientes. La endocarditis es poco frecuente pero puede coexistir en los casos de meningitis por *S.aureus* y por *S.pneumoniae* y otros estreptococos²³.

4. Diagnóstico de la meningitis bacteriana.

La meningitis bacteriana es una emergencia médica, y los pacientes requieren una valoración médica inmediata y un tratamiento. Sin embargo, existen dilemas en el diagnóstico, porque la clínica no siempre es diagnóstica.

Ante la sospecha de una MB siempre se ha de realizar una punción lumbar (si no está contraindicada) y hemocultivos. El cultivo del líquido céfalo-raquídeo (LCR) es el "*gold standard*" para el diagnóstico y es imprescindible para obtener la sensibilidad *in vitro* del microorganismo causante y poder ajustar el tratamiento^{1,8}.

Punción lumbar:

La toma de la muestra del LCR debe realizarse con las máximas condiciones de asepsia para evitar su contaminación. Y es importante que el líquido no entre en contacto con la solución antiséptica de la piel. Una vez en el espacio subaracnoideo el líquido debe fluir libremente y nunca debe ser aspirado. Para el diagnóstico de una MB se debe distribuir la muestra obtenida en 3 tubos estériles: uno para el análisis bioquímico, otro para hematología y otro para el estudio microbiológico⁴².

El LCR de la MB se caracteriza clásicamente por¹:

- pleocitosis de >100 células/mm³ en el 90%, con predominio de neutrófilos, aunque el rango puede ser entre 1.000 y 5.000 células/mm³
- disminución de la glucosa: glucosa $<2,2$ mmol/L (<40 mg/dL) y/o ratio glucosa en LCR/sangre periférica $<0,4$ en el 60%
- aumento de las proteínas: $>0,5$ g/L en el 90%
- aumento de la presión: > 180 mmHg en el 90%.

La presencia de > 100 neutrófilos/ μ L y una proteinorraquia mayor de 0,5 g/L es indicativo de una MB con una odds ratio de 12 y 14 respectivamente⁸.

La hipoglicorraquia no es solo diagnóstica de MB; también se encuentra en meningitis fúngica, tuberculosa y carcinomatosa¹. Menor pleocitosis o incluso sin pleocitosis se puede observar en hasta el 19% de los pacientes y está asociado a peor pronóstico (suelen presentar shock séptico o complicaciones sistémicas secundarias). Y en hasta un 1,7% de los pacientes con MB meningocócica se puede obtener un LCR de características normales^{3,22,43}.

La meningitis por *Listeria* a menudo tampoco tiene unas características habituales: tiene poca celularidad con mayor predominio de células linfomonocitarias que en el resto de bacterias, y en el caso de encefalitis puede predominar la linfocitosis. La hipoglicorraquia está presente solo en el 21% de los casos y tienen mayores valores de proteínas^{8,27,44}.

En toda meningitis bacteriana adquirida en la comunidad se ha de realizar estudio aeróbico y en las meningitis postneuroquirúrgicas o en las que existe una fístula debe realizarse también anaeróbico. La tinción de Gram es positiva en un 60% de los casos. Es una técnica barata, rápida y aprobada como técnica diagnóstica, a veces muy útil en los casos con cultivo negativo; existen varios estudios que demuestran entre un 6% y un 44% de casos con cultivo negativo y tinción de Gram positiva^{8,45,46}. La sensibilidad de la técnica depende de la concentración bacteriana y de la etiología. El examen microscópico es positivo solo en un 25% si hay menos de 10^3 UFC/mL, en un 60% en el rango entre 10^3 y 10^5 UFC/mL y hasta en un 97% de los casos si la concentración es de $>10^5$ UFC/mL¹⁵. En la meningitis por Hib la tinción de Gram es positiva entre el 25 y el 65%, en la meningocócica entre el 30% y el 89% y en la neumocócica entre el 69 y el 93% (Tabla 3). El falso positivo de la tinción puede ser por la mala interpretación

del observador, o por contaminación de los reactivos o de la piel donde se realiza la punción⁴⁵.

El cultivo del LCR es positivo en aproximadamente un 80% de los casos en ausencia de antibióticos, aunque también depende de la etiología^{1,23}. En la meningitis por Hib es positivo en un 96%, en la neumocócica en el 87% y en la meningocócica en el 80%. En los casos en los que el paciente ha recibido antibióticos antes de la punción lumbar el rendimiento tanto de la tinción de Gram como del cultivo es menor: varios estudios demuestran una disminución del 4-7% en la tinción y entre el 7-20% en el cultivo^{8,47-50}.

La determinación de antígenos en el LCR también es útil y rápido, sobre todo en aquellos pacientes en los que la tinción de Gram y el cultivo son negativos. Los más utilizados son los antígenos de *S.pneumoniae*, *N.meningitidis* y de *H.influenzae tipo b*. La especificidad para neumococo y meningococo está entre el 95 y el 100%, por lo que un resultado positivo es prácticamente diagnóstico de MB; la sensibilidad en cambio es del 60 al 100% para el neumococo, entre el 78 y el 100% para Hib y entre el 22 y el 93% para el meningococo, por lo que un resultado negativo no excluye una MB. Con esta técnica, sin embargo, los resultados de los estudios de pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo son contradictorios: en algún estudio de meningitis con cultivo negativo no se obtenía ningún antígeno positivo, y en un estudio de meningitis meningocócica se observa una clara disminución de la sensibilidad de esta técnica pasando de un 60% en pacientes que no han recibido antibiótico previo a un 9% en pacientes que si. Por ello, en las guías más recientes no se recomienda su uso rutinario, y en todo caso se recomienda realizarlo en los casos en los que la tinción de Gram es negativa^{1,3,8,45, 51-54}.

En los últimos años disponemos de la posibilidad de un diagnóstico precoz y específico basado en técnicas de amplificación de ácidos nucleicos o técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aunque probablemente en las meningitis bacterianas no son tan útiles como en el caso de las meningitis víricas. Algunas de estas técnicas están restringidas a patógenos específicos mientras que otras utilizan PCR de amplio espectro. Si bien la sensibilidad de la PCR específica es casi del 100% en los 3 microorganismos más frecuentes, y la especificidad supera el 85% (en *H.influenzae* 88-92%, en *S.pneumoniae* 92-100% y en *N.meningitidis* 88-94%) es una técnica especial, cara y cuya sensibilidad disminuye significativamente con las bajas cargas bacterianas y los antibióticos, por lo que no está extendida ampliamente y se requieren más estudios. El uso de PCR bacterianas de amplio espectro confiere la ventaja de que puede detectar microorganismos menos frecuentes e incluso agentes desconocidos como causa de MB. Sin embargo, no se han implementado en la mayoría de los laboratorios por un lado porque es un método más vulnerable a la contaminación que las PCR específicas y todos los procedimientos de descontaminación existentes afectan también a la sensibilidad de la técnica; y en segundo lugar, porque no existe un protocolo de extracción del DNA disponible que garantice la misma efectividad para bacterias gram-negativas y gram-positivas^{3,8,16,55,56}.

Tabla 3. Sensibilidad (%) de las diferentes técnicas diagnósticas en función de la etiología en las meningitis bacterianas adquiridas en la comunidad⁸.

Microorganismo	Tinción de Gram¹	Antígenos¹	PCR¹	Hemocultivo
<i>H.influenzae</i>	25-65	78-100	72-92	25-90
<i>S.pneumoniae</i>	69-93	59-100	61-100	60-90
<i>N.meningitidis</i>	30-89	22-93	88-94	40-60
<i>L.monocytogenes</i>	10-35	NA	NA	10-75
<i>S.agalactiae</i>	80-90	NA	NA	80-85

¹En el líquido céfalo-raquídeo. NA: no aplicable.

Contraindicaciones de la PL⁵⁷:

La punción lumbar está absolutamente contraindicada cuando existen signos de hipertensión intracraneal (papiledema, postura de descerebración), signos de infección cutánea en el punto de la punción o evidencia de hidrocefalia obstructiva, edema cerebral o herniación por tomografía computerizada (TC) (o resonancia magnética [RMN]) cerebral.

Existen contraindicaciones relativas, en las que previa a la realización de la PL es necesaria la aplicación de una serie de medidas terapéuticas y/o diagnósticas, como son: shock séptico, en los que el paciente debe ser estabilizado previamente, alteración de la coagulación (coagulación intravascular diseminada, plaquetas < 50.000/mm³ o la toma de anticoagulantes orales), y la presencia de focalidad neurológica, disminución del nivel de conciencia importante (Glasgow ≤8), o crisis comiciales en los que se deberá realizar previamente una prueba de imagen cerebral (habitualmente TC o RMN).

La incidencia de herniación cerebral después de una punción lumbar en pacientes con meningitis bacteriana está aún en debate. Estudios retrospectivos reportan herniación después de una punción lumbar en el examen postmortem del 1% de los pacientes; sin embargo, la herniación ocurre también en pacientes con MB sin punción lumbar, por lo que desconocemos su incidencia exacta. Y por otro lado, pacientes con papiledema o signos leves de HTIC por TC no presentaron complicaciones postpunción lumbar, lo que hace suponer que probablemente el riesgo de herniación no es tan alto como se temía^{21,23,27}.

La PL debe repetirse solo en los pacientes en los que no mejoran clínicamente tras la administración de 48 horas del tratamiento antibiótico correcto. Es importante tenerlo en cuenta en los casos de meningitis neumocócica con resistencia a la penicilina o a las cefalosporinas, y en los que están recibiendo corticoides con vancomicina (la cortisona disminuye la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica y por lo tanto dificulta la penetración de la vancomicina al espacio subaracnoideo). La tinción de Gram y el cultivo deben ser negativos a partir de las 24-48 horas de administrar un tratamiento apropiado^{3,45}.

En todo paciente en el que esté previsto demorar la punción lumbar debe administrarse el tratamiento antibiótico empírico una vez obtenidos los hemocultivos¹.

Hemocultivos^{8,23,41}:

Los hemocultivos también son útiles para filiar la etiología y poder determinar el patrón de sensibilidad en los casos en los que el cultivo del LCR es negativo o no se ha podido realizar. Deben realizarse como una técnica aséptica.

Identifican la etiología de la meningitis en un 50-80% de los casos, pero su positividad depende del microorganismo: 25-90% en la meningitis por Hib, 60-90% en la neumocócica y entre el 40-60% en la meningocócica (Tabla 3).

El rendimiento de los hemocultivos disminuye un 20% si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previo.

Pruebas de imagen:

En los últimos 20 años la tomografía computerizada (TC) ha sido uno de los mayores avances, permitiéndonos diferenciar los diferentes tipos de infecciones del sistema nervioso central, así como la detección de edema cerebral o lesiones ocupantes de espacio.

Sin embargo, la necesidad de realizar una prueba de imagen (habitualmente TC o RMN) antes de la punción requiere una valoración clínica. Un paciente inmunocompetente sin traumatismo craneal previo, con un nivel de conciencia normal y sin evidencia de papiledema o focalidad neurológica en principio no requiere TC ni RMN porque el riesgo de una complicación por la PL es totalmente despreciable. En cambio, existe un acuerdo prácticamente unánime en que en todo paciente con crisis comicial de debut, disminución del nivel de conciencia, con sospecha de lesión ocupante de espacio cerebral, inmunodeprimido o antecedente de patología cerebral previa, debe efectuarse una TC antes de la punción lumbar^{1,8,22,23}.

El valor de la TC, de todos modos, está aun en debate, dado que en un tercio aproximadamente de los pacientes, a pesar de encontrarse alteraciones radiológicas (edema cerebral, lesiones hipodensas focales) raramente influyen en el tratamiento²³.

En los casos en los que es necesaria la prueba de imagen, debe iniciarse el tratamiento antibiótico antes de ir al Servicio de Radiodiagnóstico. No está justificada la demora

en su administración, debido a que está demostrado en varios estudios que el retraso en su administración empeora el pronóstico de la meningitis bacteriana⁵⁸.

En el estudio de van de Beek et al. la mayoría de los pacientes (63%) con focalidad neurológica o nivel de conciencia con Glasgow < 10 fueron sometidos a una TC antes de la punción lumbar; sin embargo, muchos sin focalidad también lo fueron (46%), y solo en el 35% de los sometidos a TC previamente, recibieron el tratamiento antibiótico antes de ir a radiología²¹. En el estudio de Chadwick et al. se practica TC al 70% de los pacientes con MB, de los que se consideró indicado en el 45% de los casos y en ninguno de ellos se detectaron complicaciones intracraneales. Además, la decisión de realizar una TC demoró de forma significativa e innecesariamente la administración de antibióticos en al rededor del 30% de los pacientes⁵⁹.

Un estudio con 301 meningitis bacterianas analizadas demuestra que las variables relacionadas con mayor probabilidad a tener una TC con alteraciones son: edad > 60 años, inmunodepresión, la existencia de historia de enfermedad del sistema nervioso central, la existencia de crisis comiciales en la semana previa a la presentación del cuadro meníngeo, y la presencia clínica de: alteración del nivel de conciencia, la incapacidad para responder correctamente a 2 preguntas consecutivas o a realizar 2 órdenes consecutivas, la parálisis de la mirada, anomalías en los campos visuales, parálisis facial, paresia braquial o crural y anomalías en el lenguaje (afasia, disartria, etc)^{22,23,60,61}.

La indicación de repetir una prueba de imagen se basa en el estado clínico del paciente, los resultados de las pruebas previas y si aparece disminución del nivel de conciencia y se está administrando el tratamiento correcto³.

Otras técnicas diagnósticas⁸:

La mayoría de los marcadores examinados para el diagnóstico se han focalizado básicamente en la distinción entre meningitis vírica y bacteriana.

La elevación de reactantes de fase aguda como la leucocitosis con predominio de neutrófilos, la PCR y la procalcitonina pueden ayudar a diferenciar entre una meningitis bacteriana y una vírica. La disminución de los niveles de procalcitonina a las 24 horas del inicio del tratamiento antibiótico parece que es indicativo de que el tratamiento es apropiado⁶².

La determinación del lactato es una técnica sencilla, barata y rápida; la elevación de la concentración de lactato ≥ 4 mmol/L en el LCR tiene una sensibilidad del 88%, especificidad del 98%, un valor predictivo positivo del 96% y un valor predictivo negativo del 94% para el diagnóstico de una meningitis bacteriana. Sin embargo, en los pacientes que han recibido antibióticos previamente o con antecedentes de enfermedades del SNC (hipoxia, isquemia...), la sensibilidad de su determinación es menor^{22,52,60}.

Una tinción de Gram y el cultivo de una biopsia cutánea o la detección de antígenos en orina también pueden ser útiles para el diagnóstico de una MB.

Diagnostico diferencial de la MB

El diagnóstico diferencial de fiebre, rigidez de nuca y disminución del nivel de conciencia incluye la meningitis viral, tuberculosa, la inducida por fármacos, la meningitis carcinomatosa, linfomatosa y la asociada a enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, enfermedad de Behçet, o el síndrome de

Sjögren), así como el absceso cerebral, el empiema epidural y la hemorragia subaracnoidea^{1,22,56}.

En los pacientes sin factores de riesgo, la meningoencefalitis viral (sobre todo por enterovirus y virus herpes simple [VHS]) es la causa más frecuente. Las características bioquímicas (ver tabla 4) así como las pruebas de imagen o un electroencefalograma pueden ayudarnos a diferenciarla de una meningitis bacteriana^{1,22}. En un análisis de 422 pacientes con meningitis bacteriana o vírica se encontró que una concentración de glucosa < 34mg/dL, una ratio de glucosa en LCR y suero <0,23, una concentración de proteínas >220mg/dL, una pleocitosis >2.000 leucocitos/mm³ o un recuento de >1.180 neutrófilos/mm³ eran predictores individuales de MB⁶⁰.

Tabla 4: Parámetros cito-bioquímicos del LCR asociados con una meningitis bacteriana

	LCR Normal	Meningitis Viral	Meningitis Bacteriana
Leucocitos	<10/μl	100-500/μl	>1000/μl
Neutrófilos	-	<50%	>50%
Proteínas (mg/dL)	<30-40	<100	>100
Glucosa (mg/dL)	>50	>50	<40
Tinción de Gram	Negativa	Negativa	Positiva (60%)

También debemos tener en cuenta la epidemiología local para determinados microorganismos, menos frecuentes, como amebas, *Trypanosoma cruzi*, *Leptospira* spp y *Rickettsia* spp y en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo los pacientes con VIH, tienen mayor riesgo de meningitis neumocócica, tuberculosa y criptocócica²².

5. Tratamiento de la meningitis bacteriana.

Tratamiento dirigido:

La historia de la meningitis bacteriana adquirida en la comunidad, es sin duda, el mejor ejemplo del efecto beneficioso de la introducción de los antimicrobianos. La MB en la era preantibiótica era prácticamente siempre fatal. Tras la introducción de las sulfamidas y la penicilina la meningitis bacteriana devino una enfermedad curable pero con importantes tasas de letalidad y de secuelas post-episódicas, tanto neurológicas como neuropsicológicas (Figura 4)⁵⁸.

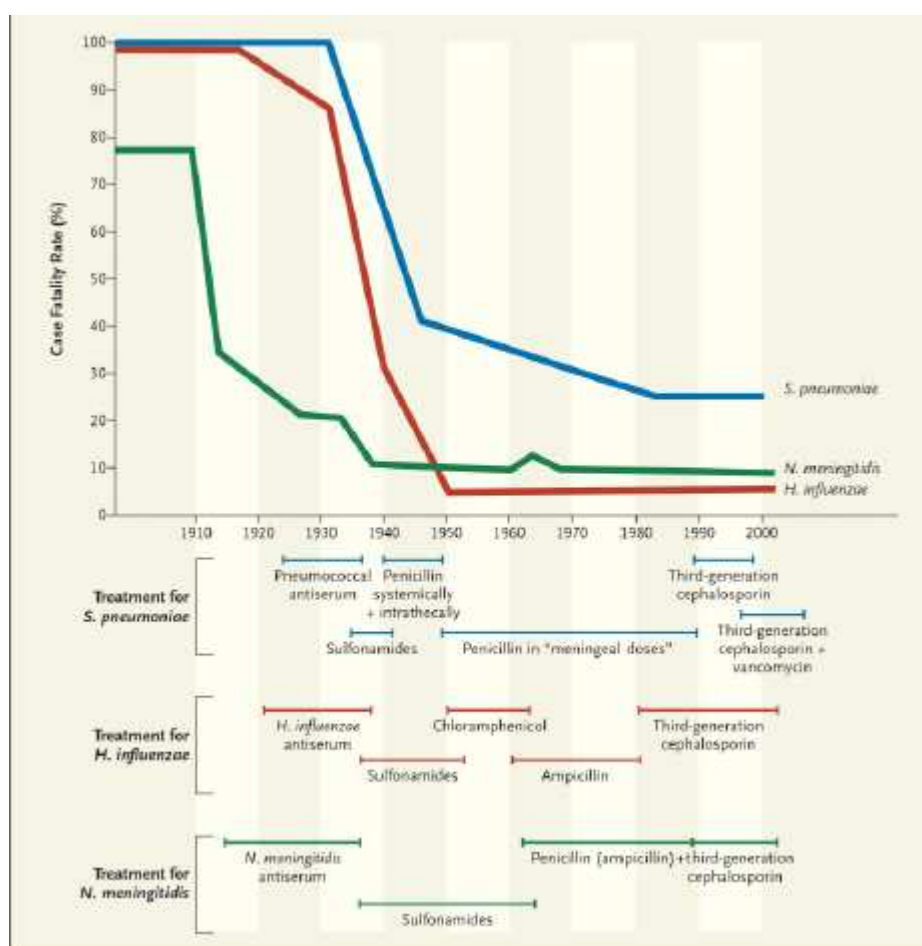


Figura 4: Tasas de mortalidad asociada a la meningitis bacteriana adquirida en la comunidad en los últimos 90 años⁶².

A pesar de que no hay estudios que muestran el plazo exacto de beneficio en el inicio de antibióticos, disponemos de resultados que sugieren peor pronóstico (tanto en mortalidad como en secuelas neurológicas) en los pacientes con mayor retraso entre la presentación clínica y la administración del antibiótico adecuado²⁹. Existe por lo tanto un consenso unánime en la urgencia del tratamiento antibiótico, y las guías del manejo de las MB han enfatizado, por encima de otras consideraciones, la importancia del tratamiento antimicrobiano precoz, incluyendo la antibioterapia prehospitalaria. A pesar de ello, hasta un 70% de los pacientes no han recibido antibioterapia previa y en un número significativo de pacientes se produce además un retraso considerable en la administración de la primera dosis hospitalaria (de 49 a 189 minutos), probablemente por el deseo de obtener LCR por punción lumbar para su cultivo. En general se asume como buena práctica que a todo paciente con sospecha de MB debe habersele practicado la punción lumbar e iniciado la antibioterapia endovenosa en menos de 30 minutos después de su llegada al hospital^{16,57,63}.

El antibiótico empírico se seleccionará en función de la bacteria más probable según la edad del paciente, del entorno clínico, de las resistencias locales y de la capacidad de penetrar el antibiótico al espacio meníngeo^{3,22}:

Tabla 5: Recomendaciones para el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana en el adulto.

Factores predisponentes	Patógenos	Tratamiento empírico
Edad		
16-50 años	<i>N.meningitidis</i> , <i>S.pneumoniae</i>	Cefalosporina 3 ^a generación ² +/- vancomicina
> 50 años	<i>S.pneumoniae</i> , <i>N.meningitidis</i> , <i>L.monocytogenes</i> , BGN	Cefalosporina 3 ^a generación ² + ampicilina +/- vancomicina
Factores de riesgo ¹	<i>S.pneumoniae</i> , <i>L.monocytogenes</i> , <i>H.influenzae</i>	Cefalosporina 3 ^a generación ² + ampicilina +/- vancomicina

BGN: bacilo gram-negativo.

¹Factores de riesgo: alcoholismo e inmunodepresión. ²Cefalosporina 3^a generación: cefotaxima o ceftriaxona

Desde la introducción de los antibióticos, la aparición de resistencias ha sido un problema continuo. La resistencia de *N.meningitidis* a las sulfonamidas apareció en los años 60, la resistencia de *H.influenzae* a la ampicilina en los años 70 y la resistencia moderada a la penicilina de *N.meningitidis* se detectó por primera vez en 1985 y de *S.pneumoniae* en 1977. Posteriormente se ha observado que las cepas de neumococo con resistencia moderada a la penicilina exhiben también mayores concentraciones mínimas inhibitorias para las cefalosporinas de 3^a generación, requiriendo en estos casos la combinación de la cefalosporina a dosis máximas y vancomicina; algunos expertos incluso, recomiendan la administración de rifampicina porque, contrariamente a lo que ocurre con la vancomicina, su paso al LCR no se ve afectado por la administración concomitante de dexametasona y es bactericida^{44,57}.

España es uno de los países con mayor incidencia de neumococos resistentes a la penicilina (según el National *Committee for Clinical Laboratory Standards* [NCCLS] del 2002 y el *Clinical Laboratory Standard Institute* [CLSI] del 2008, CMI $\geq 0,12\mu\text{g/ml}$), variando por regiones entre un 11% y un 69% de las cepas globales.

Afortunadamente, cepas resistentes a las cefalosporinas (cefotaxima con CMI \geq 2 μ g/ml según el NCCLS y el CLSI) son excepcionales, y aunque la posibilidad de fracaso terapéutico existe, es altamente improbable que administrando dosis altas de cefotaxima (hasta 24g/día) y con nuestros niveles de resistencia la infección no quede controlada durante al menos las primeras 24-48 horas del tratamiento, en que la BHE es aun muy permeable y el antibiótico penetra bien, dando tiempo a disponer de los datos definitivos de susceptibilidad^{3,16,22}.

Una vez obtenidos el resultado del cultivo y la sensibilidad del microorganismo, se administra el tratamiento antibiótico óptimo (Tabla 6)^{45,64}.

Tabla 6: Tratamiento antibiótico óptimo

Microorganismo	Tratamiento recomendado	Tratamiento alternativo
<i>S.pneumoniae</i>		
CMI Penicilina \leq 0,06 μ g/ml	Penicilina G, Ampicilina	Cefalosporina 3 ^a generación ²
CMI Penicilina \geq 0,12 μ g/ml		
Cefotaxima <2,0 μ g/ml	Cefalosporina 3 ^a generación ²	Meropenem, fluoroquinolonas
Cefotaxima \geq 2,0 μ g/ml	Cefalosporina 3 ^a generación ² + Vancomicina	Meropenem, fluoroquinolonas
<i>N.meningitidis</i>	Cefalosporina 3 ^a generación ²	Penicilina G, ampicilina, fluoroquinolonas, aztreonam
<i>L.monocytogenes</i>	Ampicilina o penicilina ¹	Trimetoprim-sulfametoxazol, meropenem
<i>S.agalactiae</i>	Ampicilina o penicilina ¹	Cefalosporina 3 ^a generación ²
<i>H.influenzae</i>	Cefalosporina 3 ^a generación ²	Cefepime, meropenem, fluoroquinolonas
Enterobacterias	Cefalosporina 3 ^a generación ²	Cefepime, meropenem, aztreonam, fluoroquinolonas, trimetopim-sulfametoxazol
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima, cefepime ¹	Meropenem, Aztreonam, fluoroquinolonas ¹

¹Debe añadirse un aminoglicósido. ²Cefalosporina 3^a generación: cefotaxima o ceftriaxona

La demostración de que ciertos componentes bacterianos del LCR podían liberar citoquinas inflamatorias conllevó a la realización de una serie de ensayos que han demostrado que tanto en niños como en adultos, la administración de dexametasona como tratamiento adyuvante disminuye la frecuencia de secuelas neurológicas de un 25% a un 15% (sobre todo la pérdida de audición) y la mortalidad de un 15% a un 7%, especialmente en las meningitis por *H.influenzae* y por *S.pneumoniae* (un 34% vs 15%) y a expensas de reducir las causas sistémicas. Hay clínicos que recomiendan suspender la dexametasona si no se trata de una meningitis neumocócica y hay otros que abogan porque todos los pacientes con MB reciban 4 días de 10 mg de dexametasona cada 6 horas. Una de las preocupaciones con el uso de esteroides es que disminuye la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica, y por lo tanto que disminuya la penetración de algunos antibióticos como la vancomicina o los aminoglicósidos, por lo que es importante controlar la evolución clínica del paciente. Otra preocupación es la insistencia en que los esteroides deben administrarse entre 10 y 20 minutos antes o al mismo tiempo que la primera dosis de antibiótico para que sean realmente eficaces; después del antibiótico ya no es necesario administrarlos por su aparente falta de eficacia^{3,4,22,45,62,65}.

La óptima duración del tratamiento antibiótico se desconoce por no disponer de ensayos clínicos, por lo tanto la recomendación está basada más por la práctica clínica habitual (Tabla 7), si bien deben ser individualizados a la evolución de cada paciente; en las meningitis de diagnóstico precoz y sin complicaciones la terapia más corta sería la indicada^{45,46}:

Tabla 7: Duración del tratamiento antibiótico en función del microorganismo de la meningitis bacteriana

Microorganismo	Duración (días)
<i>N.meningitidis</i>	5-7
<i>H.influenzae</i>	7-14
<i>S.pneumoniae</i>	10-14
<i>S.agalactiae</i>	14-21
Bacilos gram-negativos	21-28
<i>L.monocytogenes</i>	≥21

Si a las 48 horas de inicio del tratamiento antibiótico adecuado el paciente no mejora clínicamente se deben descartar⁵⁷:

- elevación de la presión intracraneal por edema o hidrocefalia
- complicaciones vasculares (arteritis o trombosis del seno venoso)
- antibiótico inapropiado
- mala penetración del antibiótico
- diagnóstico erróneo
- crisis comicial (status no convulsivo)
- complicaciones metabólicas (por ejemplo SIADH)
- persistencia del foco primario de la infección (por ejemplo neumonía, endocarditis bacteriana, mastoiditis, otitis)

Nuevos retos en la actualidad se basan en encontrar tratamientos coadyuvantes que disminuyan la inflamación y por lo tanto las secuelas y/o mortalidad. En este camino se proponen algunos triptanos (zolmitriptan y naratriptan) que inhiben la liberación de neuropéptidos proinflamatorios de las fibras nerviosas perivasculares meníngeas, y por lo tanto disminuyen el paso de neutrófilos al LCR y atenúan el aumento del flujo

cerebral regional disminuyendo la HTIC; en la meningitis murina mejoran significativamente la supervivencia⁶⁶.

Así mismo, una serie de metaloproteinasas cinc-dependientes (MMP) parecen tener un papel central en la génesis de la inflamación y lesión cerebral en la meningitis bacteriana, de manera que la administración de inhibidores de estas MMP pueden reducir las lesiones corticales⁶⁷⁻⁷⁰.

La melatonina con su efecto antiinflamatorio también se ha estudiado en modelos murinos, pero no ha demostrado disminuir el daño neuronal en la meningitis neumocócica ni en la de *E.coli*⁷¹.

La inducción de hipotermia en modelos animales con meningitis bacteriana tiene efectos favorables como disminuir la PIC, modular la activación del factor $\kappa\beta$, prevenir la apoptosis y probablemente disminuir el daño cerebral; sin embargo, en el ensayo clínico que recogían 98 pacientes con una puntuación de la Escala de Glasgow ≤ 8 con MB adquirida en la comunidad no solo no mejoró el pronóstico sino que además era dañino (aumentó la mortalidad: 51% vs 31%, RR 1,99, p=0,04)^{64,72}.

Factores de crecimiento endotelial como la angiopoyetina, anticuerpos contra la IL8 o anticuerpos monoclonales contra la ruptura de la barrera hemato-encefálica como el natalizumab, son otros agentes candidatos a estudio⁴.

Quimioprofilaxis:

En los casos en los que se sospeche o se confirme meningitis meningocócica debe realizarse aislamiento por gotas durante las primeras 24 horas a partir del inicio del tratamiento antibiótico adecuado.

Las personas que han estado en contacto estrecho con el paciente (definido como haber estado ≥ 8 horas en contacto, a una distancia de 1 metro del paciente, o bien haber sido

expuesto directamente a sus secreciones orales durante la última semana y hasta las 24 horas después de haberse iniciado el tratamiento adecuado) deben recibir quimioprofilaxis y deben ser vigilados durante los 10 días posteriores de posible aparición de sintomatología compatible.

La quimioprofilaxis actúa de 2 maneras: eliminando el estado de portador y evitando así que el meningococo se pueda transmitir a otras personas, o bien erradicando el meningococo en aquellas personas que han adquirido recientemente la cepa patógena de *Neisseria meningitidis* y se encuentren en estado de riesgo.

El tratamiento de elección es rifampicina 600mg/12horas oral durante 48 horas, ciprofloxacino 500mg dosis única oral o ceftriaxona 1g intramuscular o endovenosa en dosis única. Su eficacia es del 90-95% e idealmente debe realizarse durante las primeras 24 horas de haberse diagnosticado el caso índice^{3,57}.

Todo contacto cercano que haya sido vacunado previamente debe recibir la quimioprofilaxis igualmente dado que la vacuna no es eficaz al 100%. Y toda persona no vacunada que haya entrado en contacto con una cepa de la que disponemos vacuna debe ser vacunada posteriormente a la quimioprofilaxis⁵⁷.

Inmunoprofilaxis:

H.influenzae, *S.pneumoniae* y *N.meningitidis* tienen ciertas similitudes con importantes implicaciones para el desarrollo de las vacunas, como que son la mayoría o en su totalidad patógenos humanos, que poseen una cápsula de polisacáridos que determina la virulencia y que los tipos capsulares asociados con la meningitis son solo un subgrupo de los que colonizan la nasofaringe⁷³.

La introducción de la vacuna conjugada Hib, ha supuesto un marcado descenso en la incidencia (o incluso desaparición en algunos lugares) de la meningitis por *H.influenzae*

del serotipo b, en los países en que la vacuna se ha implementado de forma rutinaria (Norteamérica y Europa Occidental). A pesar del éxito de los programas de vacunación y de la eficacia de esta vacuna disminuyendo el estado de portador y proporcionando un nivel de inmunidad de grupo, en el 2003 la cobertura vacunal media según la OMS fue sólo de un 42% en los países desarrollados y del 8% en los países en vías de desarrollo⁷⁴. Se recomienda administrar una primera dosis antes de los 2 meses de edad, seguida de 2 dosis más en intervalos de 4-8 semanas. Para los niños de más de 12 meses que no han recibido la primera serie de inmunización es suficiente una única dosis. No se suele ofrecer la vacuna a los niños de más de 24 meses, excepto en niños mayores o adultos expuestos a un riesgo mayor de infección invasiva por Hib: infectados por el VIH, personas con déficit de inmunoglobulinas, receptores de transplantes de células germinales, pacientes sometidos a tratamiento con quimioterapia, a pacientes con asplenia^{8,75}.

En muchos países industrializados, la administración de una dosis de refuerzo durante el segundo año de vida del niño ha conferido una protección adicional. Si se utiliza, se debe administrar entre los 12 y 18 meses. Sin embargo, su necesidad requiere nuevos estudios en los países en desarrollo⁸.

El cambio que supuso esta vacuna puso de relieve la importancia de la vacunación e indicaron la necesidad del desarrollo de vacunas eficaces contra los otros patógenos meníngeos comunes.

La vacuna antineumocócica de polisacáridos no conjugados 14-valente y 23-valente se registraron en EEUU en 1977 y en 1983 respectivamente. Las vacunas polisacáridas son poco inmunógenas (no generan memoria inmunitaria), los títulos disminuyen

progresivamente, provocan un fenómeno de tolerancia inmunitaria y no influyen sobre el estado de portador nasofaríngeo. Por ello, y a pesar de que la 23-valente (VNP 23) se incluyó en el calendario vacunal del adulto en España entre el año 2003 y el 2005, y que es la que mayor número de serotipos incluye, se aplicaron nuevas tecnologías para desarrollar vacunas neumocócicas conjugadas⁷⁶.

En el año 2000 en EEUU y en el 2001 en Europa se introdujo la vacuna conjugada heptavalente del neumococo (VNC 7) que incluye los 7 serotipos más frecuentes: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, lo que supuso, una reducción del número de portadores de los serotipos de neumococo incluidos en la vacuna, una clara disminución de la tasa de incidencia de meningitis neumocócica tanto en niños < de 5 años (en un 75%) como en los adultos > de 65 años (en un 35%), así como una disminución (temporal) en la resistencia de los neumococos y la disminución de la tasa de enfermedad neumocócica invasiva entre las personas vacunadas y no vacunadas. Dada la morbi/mortalidad de la enfermedad neumocócica invasiva la OMS recomendó la inclusión de la vacuna VNC 7 en el calendario vacunal, pero solo 26 de 193 estados lo hicieron. A partir del 2005 se detectó un aumento de meningitis neumocócica por otros serotipos no incluidos en esa vacuna, sobre todo 19A, 22F y 35B, pero también 10, 62, 140, 160, 170 y 224. Las vacunas conjugadas 10- y 13-valentes (serotipos de la VNC 7 y el 1,5, 7F, 3, 6A y 19A) han sido introducidas posteriormente, la última en el 2010, lo que suponemos que llevará a una disminución de la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en el adulto^{8,77-80}.

La introducción de estas vacunas (o las 10- o 13- valente) en las poblaciones vulnerables es un paso crucial aunque caro en el control de esta infección^{8,81}.

La ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) recomendó el uso de la VNC 13 en todos los niños de 2-59 meses, y de los 60 meses hasta los 18 años en las

personas con enfermedades predisponentes con mayor riesgo de enfermedad neumocócica o complicaciones de la misma (portadores de implantes cocleares, anesplenia, inmunodepresión, diabéticos, pacientes con VIH, enfermedad pulmonar crónica o asma grave, etc). Se recomienda administrar una primera dosis a los 2 meses de edad, seguida de una dosis a los 4, 6 y 12-15 meses. Si no se ha vacunado antes de los 12 meses, y tiene entre 12 y 23 meses se recomienda administrar al menos 2 dosis separadas de 8 semanas. A partir de los 24 meses y hasta los 5 años, si el niño no tiene ningún factor predisponente con una dosis es suficiente; de lo contrario administrar 2 separadas de 8 semanas⁷⁶.

Además, desde diciembre del 2011, la FDA ha autorizado la administración de la VNC 13 en los adultos >50 años para disminuir la neumonía y la enfermedad neumocócica invasiva, sin necesidad de dosis de recuerdo⁸².

De esta forma, y hasta nueva actualización, en los pacientes adultos inmunodeprimidos, con fístulas del LCR, implantes cocleares o anesplenia, no vacunados previamente con la VNP 23 se recomienda la VNC 13 primero seguida a las 8 semanas de la VNP 23 y si han sido vacunados previamente, administrar solo la VNC 13. En los pacientes inmunocompetentes pero con otras patologías de base (EPOC, asma grave, enfermedad hepática crónica, etc) tanto si han estado vacunados previamente con la PCV 23 como si no, se recomienda la administración de la PCV 13. El motivo de administrar primero la VNC 13 es que sensibiliza el sistema inmune para que genere una respuesta booster ante la segunda administración de cualquiera de las dos vacunas⁸³.

El primer paso para la erradicación global de la enfermedad meningocócica se dio en la década de los ochenta con el desarrollo de una vacuna conjugada bivalente A+C, que se demostró segura, inmunógena y con capacidad para inducir memoria inmunológica¹⁵.

La vacuna cuadrivalente meningocócica (serogrupos A, C, Y y W-135) aprobada inicialmente fue la polisacárida (MPSV4) en 1982 y se recomendó exclusivamente en los pacientes de alto riesgo, como personas con anesplenia funcional o anatómica, déficit del complemento (C3 y C5-C9), reclutas militares o universitarios que viven en residencias, microbiólogos expuestos rutinariamente a *N.meningitidis* y viajeros a zonas donde la enfermedad meningocócica fuese epidémica o hiperendémica⁸⁴. No se recomendó su uso rutinario por el bajo riesgo total de infección, la ausencia de protección contra el serogrupo B y su incapacidad por proporcionar inmunidad de larga duración a los niños. En el 2000, Inglaterra fue el primer país del mundo en implementar la vacunación sistemática con la vacuna conjugada contra el serogrupo C, consiguiendo una reducción del 81% de la enfermedad invasiva meningocócica entre 1998-1999 y 2000-2001^{7,85}. Ante estos resultados, en el 2005, y una vez aprobada la vacuna conjugada A, C, Y, W135 (MCV4), los CDC ampliaron su uso a todos los adolescentes entre 11 y 12 años con una única dosis, excepto en los pacientes con factores de riesgo que requieren una revacunación a los 3-5 años^{82,86}.

En España, en los últimos 30 años, las cepas del serogrupo B han constituido el grupo mayoritario entre los aislados de casos clínicos (representando entre un 80 y 90% de los casos), excepto durante los años 1996 y 1997, en los que el serogrupo C pasó a ser mayoritario. Este aumento fue asociado con un incremento de la tasa de incidencia general de enfermedad meningocócica, que fue desigual en las diferentes comunidades autónomas. Esta situación condicionó que, en 14 de las 17 comunidades, desde diciembre de 1996 hasta finales de 1997, se decidiera realizar una campaña de vacunación entre los 2 y los 19 años de edad, utilizando la vacuna entonces disponible A+C de polisacárido purificado. Dicha vacuna demostró una alta eficacia a corto plazo, aunque tras un año y sobre todo los grupos de edades inferiores mostraron una rápida

pérdida de anticuerpos y, por lo tanto, una rápida disminución de la eficacia, de tal forma que en años sucesivos se detectó un paulatino incremento en las tasas de ataque de la enfermedad. Esta observación resultó determinante para que, en otoño de 2000, poco después de obtener la licencia en España, se recomendara la inclusión en el calendario de la vacuna conjugada MCV4 frente al meningococo de serogrupo C¹⁵ (Figura 5).

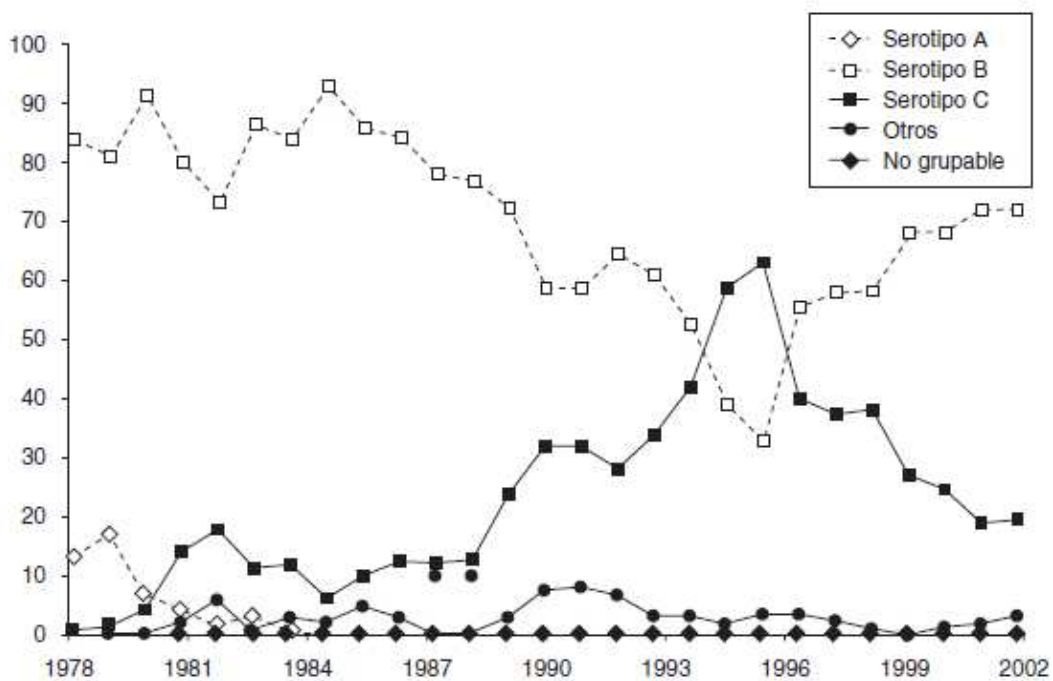


Figura 5. Epidemiología de la enfermedad meningocócica en España (1978-2002)

Esta vacuna se desarrolló según la misma estrategia de conjugación que la del Hib. Al ser conjugada es inmunógena desde los 2 meses de edad, la respuesta que se obtiene es de larga duración y tiene la capacidad de reducir las tasas de portadores, por lo que este tipo de vacuna previene la aparición de nuevos casos de enfermedad y, adicionalmente, impide la transmisión del microorganismo. Mediante este efecto, por el que aquellos colectivos que bien por edad o bien por otras causas, no han recibido la vacuna se ven protegidos de forma indirecta, probablemente constituye hoy en día la mejor estrategia

para el control de la enfermedad. Tras 5 años de aplicación en España de las nuevas vacunas conjugadas (la vacuna de polisacáridos tetravalente [A+C+Y+W135] no está disponible en el Estado Español), el descenso en el número de casos provocados por el serogrupo C fue significativo, situándose dicho descenso en torno al 90% en el 2004. La caída en el número de casos de este serogrupo no ha venido acompañada de un aumento en las tasas del serogrupo B¹⁵.

Conseguir una vacuna eficaz contra el meningococo del serogrupo B ha sido difícil, debido a que los antígenos proteicos principales de la cápsula muestran variabilidad de secuencia y antigénica y son poco inmunógenos^{16,87}. La vacuna multicomponente contra el serogrupo B (4CMenB; Bexsero[®]) fue creada utilizando una novedosa estrategia conocida como vacunología inversa y tiene el potencial de proteger frente a un amplio rango de cepas invasivas⁸⁸. El estudio publicado el año 2012⁸⁹ demuestra que esta vacuna es inmunogénica contra cepas de referencia y que puede administrarse junto con las vacunas de rutina a los 2, 4 y 6 meses, sin interferencias. En noviembre del 2012 fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento. España, sin embargo, junto con Francia y Reino Unido, se suma a la lista de países en los que solo la administran en casos de brotes y no la incluirán en el calendario vacunal hasta que otras ciudades o países hayan probado su eficacia⁹⁰.

La disminución de la meningitis por *L.monocytogenes* se consigue mediante la mejoría en el procesamiento y la seguridad de la comida, dado que es poco viable intervenir sobre aquellos factores intrínsecos que hacen susceptible a una población determinada⁶².

En la figura 6 podemos observar la prevalencia de la MB en EEUU atribuida a Hib, *S.pneumoniae*, *N.meningitidis*, *S.agalactiae* y *L.monocytogenes* a lo largo de los años,

tras la introducción de las respectivas vacunas y en la figura 7 los países en los que las vacunas contra Hib y neumococo se administran de forma rutinaria en el 2012⁷³.

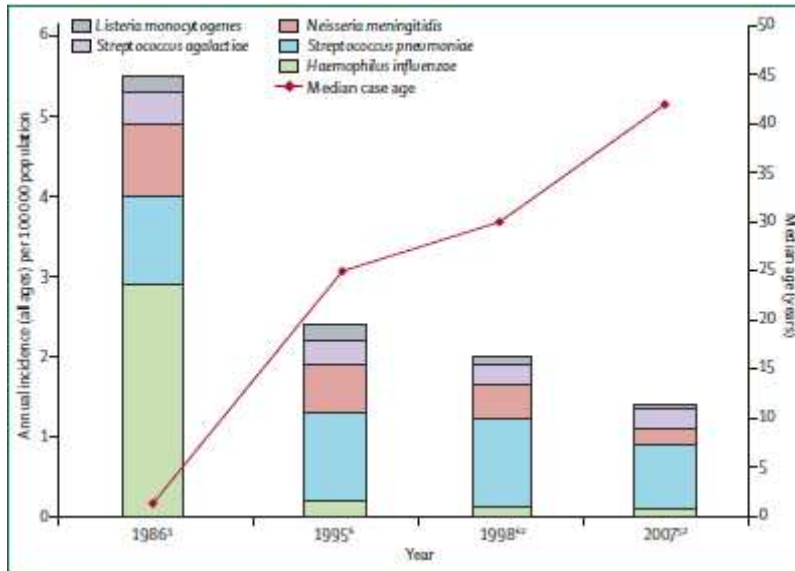


Figura 6. Prevalencia de la meningitis bacteriana en EEUU atribuida a Hib, *S.pneumoniae*, *N.meningitidis*, *S.agalactiae* y *L.monocytogenes*, 1986-2007⁷³.

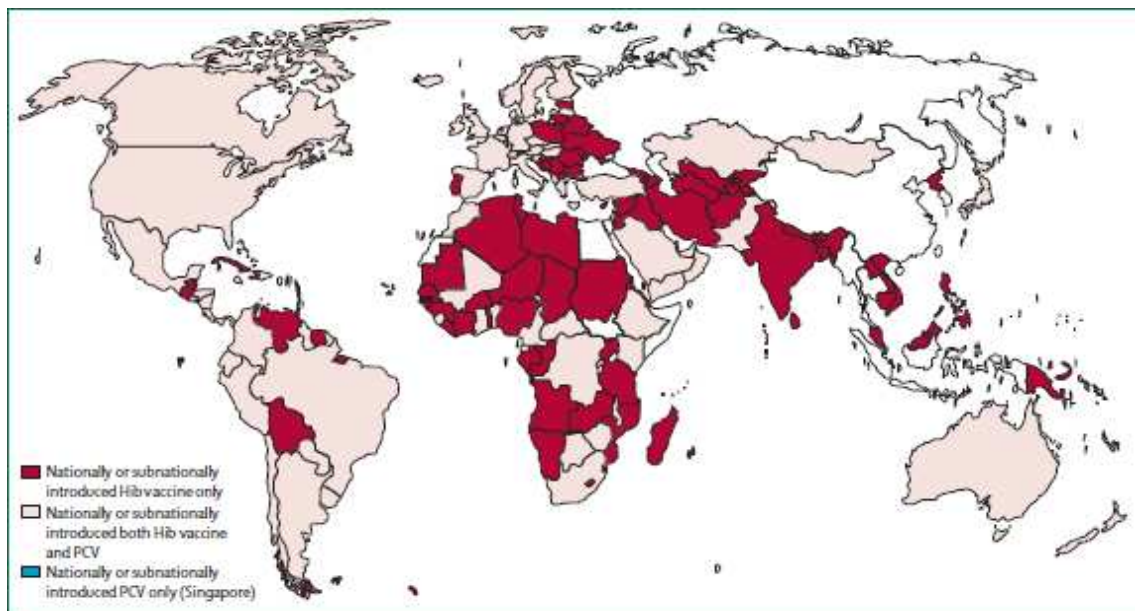


Figura7. Países en los que las vacunas contra Hib y neumococo se administran de forma rutinaria en el 2012⁷³.

6. Pronóstico de la meningitis bacteriana

A pesar de los avances en el tratamiento antibiótico, la meningitis bacteriana continua siendo una enfermedad infecciosa con elevada morbilidad y mortalidad: tiene una mortalidad global entorno al 10-30% y entre el 30 y el 50% de los supervivientes tienen secuelas neurológicas^{4,21,57}. El rápido diagnóstico y tratamiento son las bases de su manejo, pero el pronóstico clínico de la MB, aunque depende sobre todo de la severidad de la enfermedad y del retraso en el inicio del tratamiento antibiótico, continua siendo un tema problemático y contencioso.

Los factores más importantes relacionados con un peor pronóstico en los adultos son aquellos que indican un compromiso sistémico (taquicardia, hipotensión arterial, hemocultivos positivos, plaquetopenia), una escasa pleocitosis en el LCR, la edad avanzada, la disminución del nivel de conciencia, la presencia de crisis comicial o focalidad neurológica, aquellos factores que sugieren infección por *S.pneumoniae* (edad avanzada, otitis, sinusitis o neumonía, la ausencia de rash, inmunodepresión) y el retraso en la administración del tratamiento antibiótico adecuado^{4,21,22,33,58,91}. La resistencia a los antibióticos estudiada en países con elevada tasa de resistencia como EEUU y Japón no se ha identificado como factor pronóstico desfavorable⁹².

Con el objetivo de desarrollar una escala sencilla que se pudiera pasar a la cabecera del paciente se identificaron 6 variables que podían identificar el paciente con mayor riesgo de presentar peor pronóstico en las fases tempranas tras el ingreso: edad, frecuencia cardiaca, escala de Glasgow, parálisis de un par craneal, pleocitosis $<1.000\text{células}/\text{mm}^3$ y tinción de Gram positiva para un coco gram-positivo⁹³.

La meningitis producida por *S.pneumoniae* tiene una elevada mortalidad, que oscila entre el 19 y el 37% según las series, y hasta un 30% de los pacientes que sobreviven tienen secuelas neurológicas a largo plazo. En cambio, la mortalidad del meningococo es algo menor, oscilando entre el 7 y el 14% y la morbilidad entre el 11 y el 19%^{3,57}. No obstante, en formas fulminantes (con meningococcemia) la tasa de mortalidad supera el 50% de los casos. En la cohorte holandesa, la odds ratio de un mal pronóstico es 6 veces mayor en la meningitis neumocócica respecto a la meningocócica²².

En un metaanálisis publicado en el 2010, que analiza 132 estudios entre 1980 y 2008, con 18.183 supervivientes de una meningitis bacteriana aguda, de diferentes continentes y países, demuestra que el riesgo de tener al menos una secuela mayor (retardo mental, crisis comicial, pérdida de audición bilateral, paresia) o menor (dificultad en el aprendizaje, pérdida de audición unilateral, ataxia) tras el alta es del 19,9% (12,3%-35,3%), el riesgo de al menos una secuela mayor es del 12,8% (7,2%-21,1%) y el de al menos una secuela menor del 8,6% (4,4%-15,3%). El riesgo además varía en función de la etiología de la MB, de manera que el riesgo de una secuela mayor por *S.pneumoniae* es del 24,7% (16,2%-35,3%), por *H.influenzae* tipo b del 9,5% (7,1%-15,3%) y por *N.meningitidis* del 7,2% (4,3%-11,2%) y el riesgo de una secuela menor es respectivamente del 18,6% (11%-23,1%), 5,7% (2,1%-15,2%) y 2,3% (1,1%-12,1%). Así mismo, el riesgo también varía entre el 9 y el 25% entre las diferentes regiones de la OMS, siendo casi 3 veces mayor en las regiones africanas y del sureste asiático respecto a Europa (25,1% vs 21,6% vs 9,4%)⁹⁴.

Los tratamientos administrados, pueden contribuir al pronóstico de la meningitis bacteriana, por complicaciones secundarias, tanto neurológicas en un 3% (crisis

comicial secundarias a dosis altas de penicilinas o por insuficiencia renal; hemorragia cerebral tras un recambio de la derivación intraventricular por hidrocefalia) como sistémicas en un 1% (por ejemplo, hemorragia retroperitoneal con shock hipovolémico durante el tratamiento con heparina)³⁰.

II. JUSTIFICACIÓN

La meningitis bacteriana es una infección del sistema nervioso altamente dependiente de factores geográficos, de las características de la población, de la etiología y de las sucesivas intervenciones preventivas realizadas a lo largo de los años⁸.

La MB es, en los países desarrollados, poco frecuente, con una incidencia aproximada de 0,6-4 casos por 100.000 adultos por año. Desafortunadamente, debido a los limitados recursos económicos y malas condiciones de vida, muchos países en desarrollo están siendo afectados por las devastadoras consecuencias de esta infección sistémica potencialmente mortal⁹⁵.

El cambio más importante en cuanto a la epidemiología ha sido el descenso y práctica desaparición de la incidencia de la meningitis por *Haemophilus influenzae* en los países que han implementado la vacunación contra *H.influenzae* tipo b en los niños⁸. Este destacado logro de Salud Pública se silencia por la falta de disponibilidad de esta vacuna en todo el mundo, por la rápida propagación de las cepas de neumococo con resistencia a varios agentes antimicrobianos de uso común y por las epidemias constantes de la enfermedad meningocócica en muchas zonas del mundo en desarrollo⁹⁵.

Sin ninguna duda, la vacunación masiva frente al meningococo ha contribuido al notable decremento del protagonismo de *N.meningitidis* y la vacunación antineumocócica ha disminuido la incidencia de la infección invasiva neumocócica, incluyendo sepsis y meningitis, a pesar de lo cual *S.pneumoniae* sigue siendo la primera causa de meningitis bacteriana en el adulto.

El empleo de vacunas frente a los tres patógenos meníngeos más habituales ha supuesto que la MB sea actualmente una enfermedad predominantemente de adultos y no de niños.

Sin embargo, el aumento de la esperanza de vida de la población y el aumento de la prevalencia de las comorbilidades de los pacientes diagnosticados de meningitis bacteriana, también ha podido contribuir en el cambio de la etiología, aislándose con mayor frecuencia *Listeria monocytogenes* y bacilos gram-negativos¹⁰⁻¹³.

Lamentablemente, y a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, la MB es una de las 10 primeras causas de muerte por enfermedad infecciosa del mundo y entre el 30 y el 50% de los supervivientes presentan secuelas neurológicas permanentes⁴.

En los países en desarrollo, el retraso en el diagnóstico y los tratamientos previos inadecuados son responsables de una mayor mortalidad y de una tasa más alta de secuelas.

En los países desarrollados, en cambio, el motivo puede estar justificado por el cambio de la población afectada (mayor edad y mayor comorbilidad)⁸, mayor retraso en el inicio del tratamiento adecuado^{20,57,58} y por el cambio en la susceptibilidad de los microorganismos a los antibióticos^{3,15,21,56,60}.

III. HIPÓTESIS y OBJETIVOS.

1. Hipótesis.

La presente tesis pretende responder a las siguientes preguntas:

1. ¿Estamos asistiendo a un cambio en el patrón epidemiológico de la meningitis bacteriana en el paciente adulto?
2. ¿Son los bacilos gram-negativos una causa importante de meningitis bacteriana en adultos? ¿Tiene alguna peculiaridad este tipo de meningitis respecto al resto de etiologías?
3. ¿Cuál es el espectro de la meningitis bacteriana en el paciente anciano respecto al resto de la población adulta? ¿Tienen los pacientes ancianos mayor morbilidad y/o mortalidad?.

2. Objetivos.

El objetivo global de los trabajos es analizar los cambios observados en las meningitis bacterianas del adulto en las últimas décadas, en un hospital de tercer nivel de Barcelona.

Para ello, en primer lugar hemos diferenciado 2 períodos: 1982-1995 y 1996-2010 y hemos analizado la incidencia, los factores predisponentes, la etiología, la clínica, las complicaciones, el tratamiento y la evolución de las meningitis bacterianas espontáneas en los pacientes con ≥ 14 años.

Dado que los bacilos gram-negativos (sin incluir *Haemophilus influenzae*) se han considerado una etiología poco frecuente de meningitis bacteriana espontánea en el adulto y la mayoría de los estudios realizados incluyen meningitis espontánea y

postquirúrgica/postrauumática, nosotros hemos analizado este tipo de meningitis y las hemos comparado con el resto de meningitis bacterianas espontáneas.

En los últimos 29 años la población de Barcelona ha cambiado considerablemente, de manera que la población anciana (≥ 65 años) ha aumentado un 66,4% mientras que la población con edades entre 15 y 24 años ha disminuido un 40,9%. Por ello, hemos analizado la incidencia, los factores predisponentes, la etiología, la clínica, las complicaciones, el tratamiento y la evolución de las meningitis bacterianas espontáneas en función de la edad: 15-64 años y ≥ 65 años.

IV. MATERIAL y MÉTODOS

1. Diseño de estudio.

Estudio prospectivo, observacional, a partir de un cuestionario estandarizado, de los pacientes adultos diagnosticados de meningitis bacteriana espontánea en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona).

Las variables recogidas fueron: género, fecha de nacimiento, fecha de ingreso, comorbilidades, índice de Charlson, tipo de adquisición de la infección; clínica del paciente, tensión arterial en el diagnóstico, temperatura, nivel de conciencia, presencia de rigidez de nuca, lesiones cutáneas, focalidad neurológica o crisis comicial; intervalo clínica-ingreso (ICI), realización de TC, análisis del líquido céfalo-raquídeo (bioquímica, citología, tinción de Gram y cultivo bacteriológico), hemocultivos, complicaciones neurológicas y sistémicas, intervalo ingreso-antibiótico (IIA), tratamiento antibiótico, tratamiento corticoideo, otros tratamientos necesarios, mortalidad (relacionada o no con el evento infeccioso) y secuelas.

2. Población de estudio

Desde enero de 1982 hasta diciembre de 2010 (excepto en el segundo artículo que se recogieron hasta diciembre de 2006) se incluyeron todos los pacientes adultos (≥ 14 años) diagnosticados de meningitis bacteriana espontánea en nuestro centro, el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

Nuestra institución es un hospital universitario de tercer nivel con 620 camas y que cubre una población aproximada de 450.000 habitantes.

Los casos se identificaron mediante 3 posibles vías:

- revisión de todos los ingresos del hospital,
- revisión de los líquidos céfalo-raquídeos (LCR) enviados al Servicio de Microbiología, y
- consultorías en las diferentes unidades de hospitalización.

3. Diagnóstico de meningitis.

El diagnóstico de meningitis por un microorganismo determinado se basó en la presencia de una clínica compatible (inicio brusco de fiebre, cefalea, vómitos, rigidez de nuca y/o alteración del nivel de conciencia), y uno de los siguientes²⁷:

- cultivo del LCR positivo
- cultivo del LCR negativo pero con pleocitosis licuoral (más de 100 polimorfonucleares/mm³) y al menos uno de los siguientes hallazgos:
 - antígeno positivo en el LCR
 - hemocultivo positivo
 - tinción de Gram del LCR positiva para un diplococo gram-negativo y la presencia de petequias o púrpura y una evolución fulminante.

Los episodios de meningitis bacteriana de etiología no filiada se incluyeron si el paciente presentaba clínica sugestiva, pleocitosis neutrofílica en el LCR y una de las siguientes alteraciones en el LCR: hipoglucorraquia definida como la relación LCR/sangre $<0,5$ e hiperproteinorraquia $> 0,45\text{g/l}^3$.

Se excluyeron los pacientes con historia reciente (< 6 meses) de traumatismo craneoencefálico o de neurocirugía así como las meningitis virales, fúngicas o por micobacterias.

4. Métodos microbiológicos.

El aislamiento microbiológico se obtuvo mediante los cultivos de rutina y la identificación mediante los métodos estándar.

Las sensibilidades mediante el test de disco difusión se realizaron siguiendo las guías del *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI) y utilizando los discos disponibles (Bio-Rad, Marnes La Coquette, Francia).

La concentración mínima inhibitoria (CMI) fue determinada utilizando el método de dilución en caldo y de acuerdo con las directrices del CLSI utilizando paneles comerciales (Sensititre[®], TREK diagnostic systems, West Sussex, England) o Etest[®] (AB Biodisk, Sona, Sweden).

La CMI utilizada como punto de corte para la resistencia a la penicilina del neumococo y meningococo fue 0,12mg/l. Se consideraron cepas de neumococo con resistencia intermedia o moderada a la penicilina aquellas cuya CMI estaba comprendida entre 0,12 y 1 mg/l y como resistentes (resistencia elevada) las cepas con $CMI \geq 2\text{mg/l}$.

5. Definiciones.

Consideramos adulto a partir de los 14 años y los ancianos a los ≥ 65 años.

La tríada clásica de la meningitis bacteriana es la asociación de fiebre, rigidez de nuca y alteración del nivel de conciencia.

El intervalo clínica-ingreso (ICI) es el tiempo, en horas, entre la presencia del primer signo o síntoma sugestivos de meningitis bacteriana y el ingreso en el hospital. Cuando el tiempo exacto del inicio de los síntomas es imposible de establecer, asumimos que es la mediana de tiempo entre que el paciente es visto asintomático por última vez por un miembro de la familia y la primera vez que es visto enfermo.

El intervalo ingreso-antibiótico (IIA) es el tiempo, en horas, entre el ingreso en el hospital y la administración de la primera dosis de antibiótico adecuado.

Se consideraron diagnósticos de comorbilidad la presencia confirmada de los siguientes diagnósticos: neoplasia (mediante estudio histopatológico), vasculitis sistémica (mediante estudio histopatológico), cirrosis (por criterios clínicos o por biopsia), diabetes mellitus (hiperglicemia que requiere tratamiento con hipoglicemiantes o insulina), insuficiencia renal crónica (si el filtrado glomerular es $< 60\text{ml/min}$ o está en programa de diálisis), infección por el VIH, insuficiencia cardíaca (si el paciente presenta historia previa de insuficiencia cardíaca congestiva, o descompensación de la insuficiencia cardíaca en el momento del ingreso), enfermedad pulmonar crónica, consumo de alcohol crónico (consumo $> 40\text{g}$ al día).

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor o con anesplenia, déficit de complemento, déficit de gammaglobulinas, con infección por VIH o bajo tratamiento corticoideo crónico se consideraron inmunodeprimidos.

La comorbilidad se ha graduado según la escala de comorbilidad de Charlson⁹⁶.

Un foco infeccioso primario distante se consideró cuando el paciente presentaba sintomatología infecciosa de otro foco distante al sistema nervioso central y en el que se aislaba el mismo microorganismo (en el mismo foco o en hemocultivos). La presencia de comunicación entre el espacio subaracnoideo y la piel, senos o superficie mucosa, o una infección del tracto respiratorio superior (frecuente en la meningitis meningocócica) no se consideraron focos distantes.

La meningitis nosocomial la definimos como aquella que se produjo a las 48 horas del ingreso del paciente o bien en la primera semana tras el alta⁵⁶.

La administración de antibiótico correcto se definió como la administración de 1 o más antibióticos eficaces frente al microorganismo meníngeo por sensibilidad y por su capacidad para atravesar la barrera hemato-encefálica.

La administración de dexametasona se consideró adecuada si la primera dosis fue de al menos 10mg y administrada antes o a la vez que el antibiótico.

La alteración del nivel de conciencia (medida por la escala de Glasgow), la crisis comicial y la focalidad neurológica (motora, sensitiva o de pares craneales) detectados a partir de la primera dosis de antibiótico se consideraron complicaciones neurológicas de la meningitis bacteriana³⁰.

El desarrollo de shock séptico, insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia renal y coagulopatía de consumo fueron considerados complicaciones extra-neurológicas si se atribuyeron a la meningitis bacteriana y si eran evidentes en el momento del ingreso o poco después.

Respecto a la muerte intrahospitalaria, se consideró que la meningitis fue la causa subyacente e inmediata del fallecimiento cuando la lesión o complicación estaba directamente relacionada con la meningitis, ya fuese por causas neurológicas (crisis comicial intratable, herniación, complicaciones vasculares, coma) o sistémicas (shock

séptico, insuficiencia respiratoria, coagulopatía de consumo, fallo multiorgánico, etc).

No se consideró la meningitis como causa subyacente ni inmediata del fallecimiento del paciente, cuando el proceso que desencadenaba la serie de acontecimientos patológicos que conducían a la muerte del paciente no estaba relacionado con la meningitis y empezaba a las 24 horas de la resolución de la meningitis^{30,97}.

La secuela se definió como aquella discapacidad, lesión o trastorno que apareció durante el ingreso o al alta, que no estaba presente antes del episodio de meningitis bacteriana y que permaneció 3 años después del alta o hasta que se finalizó el seguimiento en consulta externa.

6. Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron con su media y desviación estándar (SD) o mediana e intervalo intercuartil (IQR), según su homogeneidad.

Las variables categóricas se expresaron en números absolutos y porcentajes.

Para evaluar las variables continuas se empleó la t Student o el test no paramétrico de Mann-Whitney; y para evaluar las variables categóricas la prueba exacta de Fisher o la prueba de la Chi cuadrado.

Para comparar las tasas de incidencia y estimar el riesgo relativo y el intervalo de confianza del 95% se utilizó el modelo de Poisson.

Las curvas de supervivencia de los pacientes jóvenes y los ancianos se compararon mediante la prueba de Mantel-Haenszel (*Log Rank test*).

La regresión logística se utilizó para predecir las características de la meningitis bacteriana por bacilos gram-negativos entre los pacientes con meningitis bacteriana espontánea, así como para examinar la asociación entre la MBGN y la probabilidad de fallecer. Las covariables fueron escogidas según las revisiones previas y el juicio clínico. La variación del pronóstico fue evaluado por el índice R^2 de Nagelkerke

Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Para el procesamiento de los datos estadísticos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 16.

V. RESULTADOS.

Artículo 1.

Domingo P, Pomar V, Benito N, Coll P. The changing pattern of bacterial meningitis in adult patients at a large tertiary university hospital in Barcelona, Spain (1982-2010). *J Infect.* 2013 Feb;66(2):147-54.

RESUMEN

El objetivo de este estudio es describir los cambios que se han producido en el espectro de las meningitis bacterianas espontáneas en el paciente adulto, en un hospital de tercer nivel a lo largo de los últimos 29 años.

Para ello se evaluaron 635 meningitis bacterianas desde 1982 al 2010; 340 episodios en el periodo 1982-1995 y 295 en el periodo 1996-2010.

La población del segundo periodo era mayor (mediana de edad: 47,5 vs 58) y con mayor comorbilidad (41,8% vs 64,8%) predominando la inmunosupresión, la neoplasia y la enfermedad cardiovascular. Presentaba con menos frecuencia la tríada clásica (57% vs 40,7%), rigidez de nuca (85,6% vs 68,9%) y fiebre (99,4% vs 94,5%).

La causa más frecuente de meningitis bacteriana en el primer periodo fue *Neisseria meningitidis*, mientras que en el segundo *Streptococcus pneumoniae*. En el segundo periodo hubo un claro descenso del meningococo mientras que *Listeria monocytogenes* y la meningitis de etiología no filiada presentaron un claro aumento (5,9% vs 14,2% y 14,1% vs 26,1% respectivamente).

La realización de una TC craneal en el momento del ingreso ha supuesto un gran cambio en el manejo de la meningitis, de manera que en el primer periodo se realizó en un 33,5% y en el segundo en un 72,4%. Esto probablemente está relacionado con el aumento del intervalo ingreso-antibiótico en el segundo periodo (IQR 2,3 vs 4)

En cuanto al tratamiento, el uso de cefalosporinas de tercera generación aumentó en un 62,8% en el segundo periodo, así como el uso de dexametasona (29,5% vs 54,6%).

A pesar de los cambios en la etiología y el manejo de las meningitis, a lo largo de estos 29 años no hemos obtenido diferencias significativas en cuanto a las complicaciones neurológicas, la mortalidad y las secuelas posteriores al episodio.

Artículo 2.

Pomar V, Benito N, Lopez-Contreras J, Coll P, Gurguá M, Domingo P. Spontaneous gram-negative bacillary meningitis in adult patients: characteristics and outcome. *BMC Infect Dis.* 2013 Sep 30;13:451.

RESUMEN

Se han descrito tres patrones de meningitis bacteriana por bacilos gram-negativos (excluyendo el *Haemophilus influenzae*): neonatal, secundaria a un traumatismo o a una intervención neurológica y la espontánea del adulto. La mayoría de las revisiones realizadas en el adulto son retrospectivas, publicadas hace más de una década e incluyen tanto las meningitis postquirúrgicas/postraumáticas como las espontáneas.

El objetivo de este estudio es describir las características de los pacientes adultos con meningitis bacteriana espontánea por bacilos gram-negativos (MBGN) y compararla con el resto de pacientes afectados de meningitis bacterianas espontáneas.

Para ello se evaluaron 544 episodios de meningitis bacterianas, desde 1982 al 2006, siendo los bacilos gram-negativos la cuarta causa (9%) tras *Neisseria meningitidis* (41,4%), *Streptococcus pneumoniae* (28,8%) y *Listeria monocytogenes* (9,2%).

Los pacientes con MBGN respecto al resto eran mayores (mediana de edad: 64 vs 50) y presentaban con mayor frecuencia comorbilidad (72,5% vs 42,9%) siendo las más frecuentes el cáncer, la diabetes mellitus y el alcoholismo. En cuanto a la clínica presentaron con menor frecuencia tríada clásica (40% vs 57,6%), cefalea (55% vs 80,3%), rigidez de nuca (60% vs 82,5%) y rash (2,5% vs 36,8%).

Escherichia coli fue el microorganismo más frecuentemente aislado, seguido de *Pseudomonas spp.*

El análisis multivariante identificó como factores independientes asociados a MBGN la infección de orina como foco infeccioso distante, la adquisición nosocomial, la pleocitosis $> 1.000/\text{mm}^3$ en el líquido céfalo-raquídeo, el cáncer, la edad avanzada, así como la presencia de hipotensión y la ausencia de rash en el momento del diagnóstico.

Los pacientes con meningitis por bacilos gram-negativos presentaron mayor tasa de complicaciones neurológicas (50% vs 30,1%) y de complicaciones sistémicas (60% vs 31,1%) así como mayor tasa de mortalidad (52,5% vs 16,3%). El riesgo de fallecer fue 20 veces mayor en la MBGN respecto a la meningitis meningocócica.

Artículo 3.

Domingo P, Pomar V, Benito N, Coll P. The spectrum of acute bacterial meningitis in elderly patients. *BMC Infect Dis.* 2013 Feb 27;13:108.

RESUMEN

Dado que los pacientes ancianos son un segmento de la población con mayor crecimiento en la sociedad occidental y que la etiología de la meningitis bacteriana está claramente influenciada por la edad del paciente, el objetivo de este estudio es determinar el espectro de la meningitis bacteriana de los ancianos a lo largo de los últimos 30 años, comparándola con la población joven en la misma zona geográfica.

Desde 1982 hasta 2010 se han recogido prospectivamente todas las meningitis bacterianas de nuestro centro hospitalario (635) y se han agrupado en 2 grupos, según si tenían entre 15 y 64 años (grupo 1) o eran \geq de 65 años (grupo 2).

Los pacientes ancianos presentaron más comorbilidades (71% vs 39%) y presentaban con menor frecuencia fiebre, rigidez de nuca y rash cutáneo mientras que presentaban con mayor frecuencia disminución del nivel de conciencia (76,5% vs 68,2%).

La meningitis meningocócica fue menos frecuente en los pacientes del grupo 2 (11% vs 42%), mientras que la meningitis por *Listeria*, por bacilos gram-negativos y la de etiología desconocida fue más frecuente.

A pesar de que los pacientes ancianos fueron remitidos al hospital en un intervalo similar a los jóvenes, los ancianos sufrieron mayor retraso en el inicio de la antibioterapia.

Los pacientes ancianos presentaron mayor número de complicaciones neurológicas (31% vs 19%), extraneurológicas (45% vs 25%) y mayor mortalidad (30% vs 12%) respecto a los pacientes adultos jóvenes, a expensas esta última de la meningitis neumocócica y la de etiología desconocida.

VI. DISCUSIÓN

A lo largo de los 29 años de estudio hemos podido apreciar cambios sustanciales en la epidemiología de la meningitis bacteriana espontánea del paciente adulto, tanto en las características de la población, como en la etiología, la sensibilidad a los antibióticos y en el manejo precoz en el momento del ingreso en el hospital.

La población de Barcelona actualmente es más anciana⁹⁸, y probablemente por eso los pacientes tienen mayor comorbilidad y en consecuencia, la *Listeria monocytogenes* se ha convertido en la tercera causa de meningitis bacteriana espontánea seguida de los bacilos gram-negativos. La campaña de vacunación masiva realizada durante el año 2000 contra el meningococo del serogrupo C en nuestro país¹⁵ es uno de los motivos de su importante descenso como causa de meningitis de nuestros pacientes, y es posible que la incidencia del neumococo cambie en los próximos años tras la reciente introducción de las vacunas conjugadas 10- y 13-valentes en los niños y la polisacárida 23-valente en los ancianos⁹⁹⁻¹⁰¹.

El manejo precoz y adecuado también ha sido patente a lo largo de estos años, no solo por la correcta administración de los antibióticos, sino también por la administración de corticoides y la realización de la TC. No obstante, la realización de la prueba de imagen ha aumentado el tiempo entre el ingreso y el diagnóstico, y por tanto un retraso en la administración del tratamiento empírico, lo que en muchas series ha demostrado ser un signo de peor pronóstico^{29,33,58,60}.

El uso de corticoides ha demostrado su utilidad sobre todo en la meningitis neumocócica⁶⁴. Sin embargo, no pudimos demostrar tal beneficio en términos de mortalidad ni secuelas, quizás porque su beneficio esté contrarrestado por el hecho de

que los pacientes del segundo periodo tienen mayor edad y con mayor frecuencia comorbilidades, ambos factores predictores independientes de mal pronóstico⁶⁴.

La sensibilidad a los antibióticos de los patógenos meníngeos ha cambiado considerablemente a lo largo de estos años. La sensibilidad del neumococo a la penicilina disminuyó ya a finales de los años 70 y la del meningococo se detectó en los años 80^{102,103}. Esto ha supuesto un cambio en el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana, reflejado también en nuestro estudio, aumentando el uso de cefalosporinas de tercera generación. Así mismo, el tratamiento combinado con ampicilina o un aminoglicósido aumentó en el periodo 1996-2010 ante la necesidad de cubrir *Listeria*. Dichos cambios han contribuido a que el 90% de los pacientes haya recibido un tratamiento empírico adecuado.

A pesar de los cambios mencionados, la mortalidad global y la tasa de secuelas posteriores al episodio infeccioso no ha mejorado. Los motivos pueden ser la mayor edad de la población, la mayor frecuencia de comorbilidades, el mayor intervalo entre el ingreso y la administración antibiótica y la mayor frecuencia de patógenos no meningocócicos.

Los bacilos gram-negativos son actualmente la cuarta causa de meningitis bacteriana espontánea, con un porcentaje similar al de la *Listeria monocytogenes*, y contrariamente a otros estudios^{27,104,105}, no hemos encontrado cambios de su incidencia a lo largo de los años (probablemente porque el aumento era a expensas de las meningitis postquirúrgicas/traumáticas). Son más frecuentes en los pacientes con edad avanzada y en pacientes con factores predisponentes. El cáncer ha sido el factor más frecuente si bien en las series más antiguas lo eran el alcoholismo, la cirrosis y la diabetes

mellitus¹⁰⁴⁻¹¹². La mayoría de las meningitis bacterianas espontáneas, son de adquisición en la comunidad, si bien la MBGN respecto al resto de etiologías es significativamente más frecuente que sea de adquisición nosocomial (22,5% vs 2%). *E.coli* sigue siendo la principal causa de MBGN, como en el resto de series publicadas en Europa y EEUU¹¹⁰⁻¹¹², pero en las nosocomiales predomina *Pseudomonas aeruginosa*, lo que debemos tener en cuenta de cara al tratamiento empírico.

A menudo la MBGN es secundaria a una complicación de una bacteriemia de un foco infeccioso distante^{106,112,113} y en nuestra serie el 77,5% de los pacientes con MBGN tenían un foco infeccioso distante, respecto a un 34,6% del resto de meningitis; la infección de orina es el foco más frecuente y en el análisis multivariante es un factor independiente de mayor riesgo de presentar meningitis por bacilos gram-negativos. Esto tiene especial relevancia si tenemos en cuenta la frecuencia en la población general de las infecciones de orina y que este tipo de meningitis se produce en pacientes ancianos con factores predisponentes que suelen tener menos sintomatología típica, lo que puede llevar a un simple diagnóstico de sepsis urinaria sin llegar a sospechar ni diagnosticar la meningitis.

Los pacientes con MBGN tienen mayor tasa de complicaciones neurológicas y sistémicas respecto a las meningitis por otras etiologías, y ambos son factores predictores de mayor mortalidad. En las series previas publicadas, la mortalidad oscila entre 40% y 60%^{104,106,111,112}, y en nuestra cohorte fue del 53% a pesar de que un 80% recibió un tratamiento empírico correcto. El análisis multivariante de regresión logística además demuestra que, una vez ajustado por factores predictores, el riesgo de muerte es 20 veces mayor respecto a los pacientes con meningitis meningocócica. El pronóstico por lo tanto de este tipo de meningitis es posible que dependa tanto de la virulencia del microorganismo como de las características del paciente.

La meningitis bacteriana espontánea se considera una enfermedad infecciosa de los extremos de la vida, pero en los últimos años está predominando en los ancianos respecto a los jóvenes¹¹⁴, como queda demostrado en nuestro tercer artículo, donde la incidencia en el grupo de edad entre 15 y 64 años fue de 4,03/100.000 habitantes y en los pacientes \geq de 65 años de 7,4/100.000 habitantes. Probablemente debido por una parte al declinar observado de las funciones inmunes humoral y celular asociado a la edad (inmunosenescencia)^{36,37} y al éxito de las vacunas contra *H.influenzae* tipo B, *S.pneumoniae* y *N.meningitidis*¹¹⁴, pero fundamentalmente a que la población vive más años, y por lo tanto desarrolla enfermedades agudas y crónicas que requieren a menudo tratamientos médicos o quirúrgicos agresivos³⁷.

El espectro etiológico de la meningitis en el anciano es mucho más amplio que en el adulto joven¹¹⁴. Siguiendo en la línea del primer artículo, en el anciano la meningitis meningocócica fue sustituida por la neumocócica, la meningitis por *Listeria*, por bacilos gram-negativos (predominando *E.coli* y *Pseudomonas spp*) y la de etiología desconocida. Este espectro etiológico específico de las meningitis bacteriana del anciano obliga a un tratamiento empírico diferente al empleado en el adulto joven, que incluye la ampicilina. En un 26% de los ancianos no se alcanzó diagnóstico etiológico, probablemente por la administración de antibióticos previamente en el 30% de los pacientes, lo que sabemos que es la causa más frecuente de meningitis con cultivo negativo^{35,115,116}. Esto sugiere la necesidad de aplicar otras técnicas diagnósticas en estos pacientes³⁶.

Otro cambio importante, pero esperable, fue la mayor presencia de comorbilidades en la población anciana, lo que a la vez influye en los cambios etiológicos y en las complicaciones posteriores y la mortalidad.

De acuerdo con otras revisiones ya publicadas^{34,35,37,114}, el diagnóstico de meningitis en el anciano no es fácil dado que la clásica clínica inicial no está tan frecuentemente presente (fiebre, cefalea, rigidez de nuca y rash cutáneo), y a veces solo se evidencia disminución del nivel de conciencia, lo que supone en muchos casos un retraso diagnóstico y por lo tanto retraso en la administración del antibiótico adecuado. La rigidez nuchal puede estar presente en pacientes > 65 años sin meningitis, como en el accidente cerebrovascular, la hemorragia subaracnoidea, la artritis cervical, la enfermedad de Parkinson o por ciertos fármacos³⁷. Algunas series publicadas encuentran tasas elevadas de crisis comiciales, sobre todo antes de iniciar el tratamiento antibiótico, sugiriendo la necesidad de tratamiento preventivo con anticomiciales³⁵. Sin embargo en nuestra serie se produjo en el 6% de los pacientes, sin diferencias respecto a los pacientes jóvenes, por lo que probablemente más estudios son necesarios para poder proporcionar una evidencia más fuerte.

Las alteraciones encontradas en el análisis del líquido céfalo-raquídeo fueron las esperadas en pacientes con meningitis bacteriana, si bien, los pacientes ancianos cursaron con cifras más elevadas de proteínas respecto a los adultos más jóvenes, ya descrito por otros autores mientras que, a diferencia de otras series, no encontramos diferencias en la cantidad de cultivos positivos³⁶.

La disminución del nivel de conciencia y la fiebre en el paciente anciano pueden ser secundarias a una lesión intracraneal, con o sin edema acompañante (absceso, tumor, hemorragia o infarto intraparenquimatosos, hematoma subdural); lesiones, todas ellas, con riesgo no despreciable de herniación. El fondo de ojo en este grupo de pacientes puede ser difícil de interpretar por la miosis y la catarata, y por lo tanto una prueba de imagen debe realizarse en la mayoría de estos pacientes antes de la punción lumbar, si está disponible³⁷. Una elevada proporción de nuestros pacientes ancianos fueron

sometidos a una TC previamente a la punción lumbar (76%), por lo que es posible que sea la causa del retraso en la realización de la punción lumbar, en la administración del antibiótico empírico correcto y de que algunos pacientes reciban tratamiento antibiótico previo, contribuyendo a la mayor probabilidad de que el cultivo sea negativo.

No hubo diferencias en cuanto a la adquisición de la meningitis en los 2 grupos, predominando la adquirida en la comunidad, a diferencia de otros artículos³⁶, probablemente porque excluimos las meningitis postneuroquirúrgicas.

Tanto la presencia frecuente de comorbilidades, la menor reserva fisiológica y la menor capacidad de los órganos a responder a las agresiones, como el retraso en el diagnóstico y en la administración del tratamiento adecuado son probablemente la causa de la mayor tasa de mortalidad y de complicaciones de la MB en el anciano respecto a los adultos jóvenes. La tasa de mortalidad comunicada por otros autores para este grupo de edad es de 12-44%³⁴⁻³⁶, y en nuestro caso es del 30%, significativamente superior a la encontrada en adultos jóvenes, quizás influenciada por identificarse *S.pneumoniae* como el microorganismo más frecuente, ya conocido como un importante factor de riesgo de mortalidad²¹. Los ancianos suelen morir a consecuencia de insuficiencia cardiorrespiratoria y los adultos jóvenes de herniación cerebral como consecuencia de edema cerebral, hidrocefalia o de trombosis séptica de senos venosos desencadenados por la infección, herniación de la que estarían más protegidos los ancianos por la atrofia cerebral asociada a la edad³⁴.

Por ello, el desarrollo de una serie de estrategias preventivas junto con un mayor esfuerzo para identificar los casos y evitar complicaciones deben desarrollarse en los próximos años para intentar mejorar el pronóstico.

Existen algunas limitaciones en nuestros estudios:

En primer lugar, se han realizado en un único centro, por lo tanto es posible que los resultados solo sean aplicables a poblaciones similares a las nuestras. Y aunque incluye una gran cohorte de pacientes con meningitis bacteriana y es una de las series más grandes de meningitis por bacilos gram-negativos, el número de casos es relativamente pequeño y pueden haber otros factores relacionados con esta infección que no hayamos encontrado.

En segundo lugar, a pesar de que el formulario de los registros de los casos fueron estandarizados y no se ha modificado a lo largo de los 30 años de estudio (durante los cuales se han producido evidentes cambios en el tratamiento y manejo del paciente crítico), puede verse reflejada la distinta sensibilidad de los médicos. Por otra parte es el reflejo del "día a día". Por ello, los casos (sobre todo de meningitis de causa no filiada) con dudas diagnósticas razonables no han sido incluidos en el análisis.

La mortalidad se ha evaluado como mortalidad global y por lo tanto, las causas no directamente relacionadas con la meningitis pueden estar incluidas. La mortalidad, además, se ha evaluado al alta hospitalaria por lo que no refleja el pronóstico de la meningitis a más largo plazo.

VII. CONCLUSIONES

1. La meningitis bacteriana espontánea del adulto ocurre en Barcelona, en pacientes con mayor edad y comorbilidades.
2. La causa actual más frecuente de meningitis bacteriana espontánea en el adulto es *Streptococcus pneumoniae* seguida de *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes* y los bacilos gram-negativos, si bien puede verse modificada en los próximos años debido a la administración de vacunas antimeningocócica y antineumocócica.
3. Los pacientes con meningitis por bacilos gram-negativos son más ancianos, tienen con mayor frecuencia un antecedente de neoplasia, una infección del tracto urinario como foco infeccioso distante, adquisición nosocomial y es una enfermedad más grave respecto al resto de meningitis, con mayor tasa de complicaciones neurológicas, sistémicas y mortalidad.
4. La incidencia de meningitis por bacilos gram-negativos puede ir aumentando si tenemos en cuenta el aumento de la incidencia de sepsis por bacilos gram-negativos, que la población general es cada vez más anciana y con mayor morbilidad, y la no disponibilidad de inmunoterapia.
5. La meningitis en el paciente anciano supone un reto diagnóstico por la ausencia, en muchos casos, de la clínica clásica de meningitis bacteriana (fiebre, cefalea y rigidez de nuca).
6. La mayor comorbilidad, el diferente espectro etiológico, la mayor tasa de pacientes con antibiótico previo al ingreso y las manifestaciones clínicas más sutiles pueden

explicar algunas diferencias de la meningitis bacteriana entre los pacientes ancianos y los adultos jóvenes.

7. La meningitis bacteriana espontánea del anciano es causada mayoritariamente por *S.pneumoniae*, tiene una elevada incidencia de complicaciones, tanto neurológicas como extra-neurológicas y una precoz y mayor mortalidad respecto a los adultos jóvenes.

8. A lo largo de los 30 años de estudio, no han disminuido la mortalidad global, la presencia de complicaciones neurológicas ni las secuelas posteriores a la meningitis.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Roos KL, Tyler KL. Meningitis, encephalitis, brain abscess, and empyema. In: Kasper H, Brawnwald L, Fauci J. Principles Internal Medicine. 16th Edition. Mc Graw Hill; 2005: p.2471-90.
2. Tunkel AR, van de Beek D, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Seventh Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier;2010: p.1189-1229.
3. van de Beek D, de Gans Jans, Tunkel AR, Wijdicks EFM. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.* 2006;354:44-53.
4. Chaudhuri A. Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. *Lancet Neurol.* 2004;3:54-62.
5. Tikhomirov E, Santamaría M, Esteves K. Meningococcal disease: public health burden and control. *World Health Stat Q.* 1997; 50:170-77.
6. Mueller JE, Gessner BD. A hypothetical explanatory model for meningococcal meningitis in the African meningitis belt. *Int J Infect Dis.* 2010 Jul;14:e553-559.
7. Simarro E, Ruiz J, Gómez J, Ortega MG, Vicente C, Martínez L, et al. Infecciones por *Haemophilus influenzae* en niños menores de 5 años en la comunidad murciana durante el periodo 1992-1999. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2000;18: 325-8.

8. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010, 23:467-492.
9. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Enfermedad Meningocócica Invasiva. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Enfermedad Meningocócica Invasiva. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud;2013. Guías de práctica clínica en el SNS: IACS N°2011/01.
10. Obando I, Sánchez-Tatay D, Molinos-Quintana A, Delgado-Pecellin I, Porras A, Morillo-Gutierrez B, et al. Epidemiología de la colonización nasofaríngea por *Streptococcus pneumoniae* en niños menores de 6 años de la ciudad de Sevilla. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:581-586.
11. Cabezas P, Ruiz A, Morales JL, Porcel JM. Meningitis por *Listeria monocytogenes* con niveles elevados de ADA. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29:232-242.
12. Suárez MM, Bautista RM, Almela M, Soriano A, Marco F, Bosch J, et al. Bacteriemia por *Listeria monocytogenes*: análisis de 110 casos. *Med Clin (Barc).* 2007;129:218-21.
13. Tsrang-Neng J, Fu-Der W, Lih-Shinn W, Kwok-Woon Y, Cheng-Yi L. Gram-negative Bacillary Meningitis in Adults: a recent Six-Year Experience. *J Formos Med Assoc.* 1993;92:540-546.

14. Cuenca M, de Andres R, de Górgolas M, Gadea I, Molleja A.S, Fernández Guerrero ML. Meningitis espontánea por bacilos gramnegativos. *Rev Clin Esp.* 1997;197:618-622.
15. Vazquez JA. Situación actual de la epidemiología de la enfermedad meningocócica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24 Supl 1:14-18.
16. Domingo P, Pomar V, Paredes R. “Novedades” en meningitis bacteriana espontánea del adulto. En: Net A, Marruecos L, editores. El paciente neurocrítico. Grupo Ars XXI Comunicación, S.L. Barcelona 2006: p.205-233.
17. Emonts M, Hazelzet JA, de Groot R, Hermans PWM. Host genetic determinants of *Neisseria meningitidis* infections. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3:565-77.
18. Brouwer MC, Read RC, van de Beek D. Host genetics and outcome in meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:262-274.
19. Brouwer MC, de Gans J, Heckenberg SGB, Zwinderman AH, van der Poll T, van de Beek D. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:31-44.
20. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:32-42.

21. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma J, Vermeulen M. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. *N Engl J Med.* 2004;351:1849-59.
22. Fitch MT, van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:191-200.
23. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet.* 2012;380:1684-92.
24. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clinical Infect Dis.* 2002;35:46-52.
25. Uchihara T, Tsukagoshi H. Jolt accentuation of headache: the most sensitive sign of CSF pleocytosis. *Headache.* 1991;31:167-71.
26. Waghdhare S, Kalantri A, Joshi R, Kalantri S. Accuracy of physical signs for detecting meningitis: a hospital-based diagnostic accuracy study. *Clin Neurol Neurosur.* 2010;112:752-57.
27. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med.* 1993 Jan 7; 328:21-8.

28. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;43:1233-8.
29. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2006;34:2758-2765.
30. Pfister HW, Feiden W, Einhaupl KM. Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. *Arch Neurol*. 1993;50:575-581.
31. Sigurdardottir B, Bjornsson OM, Jonsdottir KE, Erlendsdottir H, Gudmundsson S. Acute bacterial meningitis in adults. A 20 year overview. *Arch Intern Med*. 1997;157:425-430.
32. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases. *J Hosp Infect*. 2007;66:71-78.
33. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med*. 1998;129:862-869.
34. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsima JB, de Gans J. Community-acquired bacterial meningitis in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:1500-1507.

35. Cabellos C, Verdaguer R, Olmo M, Fernandez-Sabe N, Ciscal M, Ariza J, et al. Community-acquired bacterial meningitis in elderly patients. Experience over 30 years. *Medicine*. 2009;88:115-119.
36. Laguna-del-Estal P, García-Madero R, Gil-Navarro M, García-Zubiri C, Agud-Fernández M. Meningitis aguda bacteriana en ancianos. *Rev Clin Esp*. 2010;210:57-64.
37. Choi C. Bacterial meningitis in aging adults. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1380-1385.
38. Erdem H, Kilic S, Coskun O, Ersoy Y, Cagatay A, Onguru P, et al and members of the Bacterial Meningitis in the elderly Study Group. Community-acquired acute bacterial meningitis in the elderly in Turkey. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1223-1229.
39. Carrol ED, Latif AH, Misbah SA, Flood TJ, Abinum M, Clark JE, et al. Recurrent bacterial meningitis: the need for sensitive imaging. *BMJ*. 2001;323:501-503.
40. Adriani KS, van de Beek D, Brouwer MC, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired recurrent bacterial meningitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;145:e46-51.
41. Pomar V, López-Contreras J. Toma de muestras biológicas. Capítulo 12. En: Conthe P. et al. *Procedimientos en Medicina Interna*. Jarpyo Editores, S.A. Madrid 2011. p 87-96.
42. Heckenberg SG, de Gans J, Brouwer MC, Weisfelt M, Piet JR, Spanjaard L, et al. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with

meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87:185-92.

43. Clauss HE, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr Infect Dis Rep*. 2008;10:300-306.

44. Bryan JP, de Silva HR, Tavares A, Rocha H, Scheld W. Etiology and mortality of bacterial meningitis in northeastern Brazil. *Rev Infect Dis*. 1990;12:128-135.

45. Tunkel AR, Hartmann BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1267-84.

46. Shameen S, Kumar SV, Neelagund YF. Bacterial meningitis. Rapid diagnosis and microbial profile: a multicentered study. *J Commun Dis*. 2008; 40:111-120.

47. Bronska E, Kalmusova J, Dzupova O, Maresova PK, Benes J. Dynamics of PCR-based diagnosis in patients with invasive meningococcal disease. 2006. *Clin Microbiol Infect*. 12:137-141.

48. Ragunathan L, Ramsay M, Borrow R, Guiver M, Gray S, Kaezmarski EB. Clinical features, laboratory findings and management of meningococcal meningitis in England and Wales: report of a 1997 survey. Meningococcal meningitis:1997 survey report. *J Infect*. 2000;40:74-79.

49. Nigrovic LE, Malley R, Macias CG, Kanegaye JT, Moro-Sutherland RD, Sehremmer SHS, et al. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics*. 2008; 122:726-730.
50. Bohr V, Rasmussen N, Hansen B, Kjersem H, Jessen O, Johnsen N, et al. 875 cases of bacterial meningitis: diagnostic procedures and the impact of preadmission antibiotic therapy. *J Infect*. 1983;7:193-202.
51. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1267-1284.
52. Bronska E, Kalmusova J, Dzupova O, Maresova V, Kriz P, Benes J. Dynamics of PCR-based diagnosis in patients with invasive meningococcal disease. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:137-141.
53. Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 1992;5:130-145.
54. Werno AM, Murdoch DR. Laboratory diagnosis of invasive pneumococcal disease. *Clin Infect Dis*. 2008;46:926-932.
55. Rudolph KM, Parkinson AJ, Black CM, Mayer LW. Evaluation of polymerase chain reaction for diagnosis of pneumococcal pneumonia. *J Clin Microbiol*. 1993;31:2661-2666.

56. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2010;362:146-54.
57. Chaudhuri A, Martin PM, Kennedy PGE, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol.* 2008;15:649-659.
58. Proulx N, Frechette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM.* 2005;98:291-298.
59. Chaddick DR, Lever AML. The impact of new diagnostic methodologies in the management of meningitis in adults at a teaching hospital. *QJM.* 2002;95:663-670.
60. 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;345:1727-1733.
61. Viallon A, Guyomarc'h P, Guyomarc'h S, Tardy B, Robert F, Marjollet O, et al. Decrease serum procalcitonin levels over time during treatment of acute bacterial meningitis. *Critical Care.* 2005;9:R344-R350.
62. Swartz MN. Bacterial meningitis-a view of the past 90years. *N Engl J Med.* 2004;351;18:1826-1828.

63. van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380:1693-1702.
64. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2002;347:1549-1556.
65. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systemic review. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:139-143.
66. Hoffmann O, Keilwerth N, Bille MB, Reuter U, Angstwurm K, Schumann RR, et al. Triptans reduce the inflammatory response in bacterial meningitis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002;22:988-996.
67. Pomar V, Martinez S, Paredes R, Domingo P. Advances in adjuvant therapy against acute bacterial meningitis. *Curr Drug Targets Infect Disord*. 2004;4:303-309.
68. Meli DN, Loeffler JM, Baumann P, Neumann U, Buhl T, Leppert D, et al. In pneumococcal meningitis a novel water-soluble inhibitor of matrix metalloproteinases and TNF-alpha converting enzyme attenuates seizures and injury of the cerebral cortex. *J Neuro Immunol*. 2004;151:6-11.
69. Leib SL, Clements JM, Lindberg RL, Heimgartner C, Loeffler JM, Pfister LA, et al. Inhibition of matrix proteases and tumour necrosis factor alpha converting enzyme as adjuvant therapy in pneumococcal meningitis. *Brain*. 2001;124:1734-1742.

70. Leib SL, Leppert D, Clements J, Tauber M. Matrix metalloproteinases contribute to brain damage in experimental pneumococcal meningitis. *Infect Immun*. 2000;68:615-620.

71. Spreer A, Gerber J, Baake D, Hanssen M, Huether G, Nau R. Antiinflammatory but no neuroprotective effects of melatonin under clinical treatment conditions in rabbit models of bacterial meningitis. *J.Neurosci Res*. 2006;84:1575-1579.

72. Mourvillier B, Tubach F, van de Beek D, Garot D, Pichon N, Georges H, et al. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310:2174-2183.

73. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet*. 2012;380:1703-1711.

74. Morris SK, Moss WJ, Halsey N. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine use and effectiveness. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:435-443.

75. Documento de posición de la OMS sobre las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b. Última búsqueda 25.03.2014
http://www.who.int/immunization/Hib_position_paper_Spanish.pdf

76. Durando P, Faust SN, Fletcher M, Krizova P, Torres A, Welte T. Experience with pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (conjugated to CRM 197 carrier protein) in children and adults. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19 (suppl.1):1-9.

77. Thigpen MC, Whitney C, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*. 2011;364:2016-2025.
78. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2009;360:244-256.
79. Peka Nuorti J, Whitney CG. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease among infants and children. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR*. 2010;10:1-18.
80. Hau I, Levy C, Caeymaex L, Cohen R. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on microbial epidemiology and clinical outcomes of acute otitis media. *Pediatr Drugs*. 2014;16:1-12.
81. Smith KJ, Watesca AR, Norwalk MP, Raymund M, Nuorti JP, Zimmerman RK. Cost-effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA*. 2012;307:804-812.
82. Bennett NM, Whitney CG, Moore M, Pilishvili T. Centers for Disease Control and Prevention. use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions:

recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).

MMWR. 2012;61:816-819.

83. Picazo JJ, González-Romo F, García A, Pérez-Trallero E, Gil P, de la Cámara R, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26:232-252.

84. Gardner P. Prevention of meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2006;355:1466-1473.

85. Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5:21-30.

86. Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for revaccination of persons at prolonged increased risk for meningococcal disease. *MMWR*. 2009;58:1042-1043.

87. Moxon R, Snape MD. The price of prevention: what now for immunisation against meningococcus B. *Lancet*. 2013;382:369-370.

88. Tan LKK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med*. 2010;362:1511-1520.

89. Gossger N, Snape MD, Yu Ly-Mee, Finn A, Bona G, Esposito E, et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine

administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:573-582.

90. Martín-Torres F. Immunisation against meningococcus B: the case of Spain. *Lancet*. 2013;382:1552-1553.

91. Lepur D, Barsic. Community-acquired bacterial meningitis in adults: antibiotic timing in disease course and outcome. *Infection*. 2007;35:225-31.

92. Ishihara M, Kamei S, Taira N, Morita A, Miki K, Naganuma T, et al. Hospital-based study of the prognostic factors in adult patients with acute community-acquired bacterial meningitis in Tokyo, Japan. *Inter Med*. 2009;48:295-300.

93. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. A risk score for unfavourable outcome in adults with bacterial meningitis. *Annals of Neurology*. 2008;63:90-97.

94. Edmond K, Clark A, Korczac VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:317-328.

95. Saéz-Llorens X, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. *Lancet*. 2003;361:2139-2148.

96. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-383.
97. Mc Millan DA, Lin CY, Aronin SI, Quagliarello. Community-acquired bacterial meningitis in adults: categorization of causes and timing of death. *Clin Infect Dis.* 2001;33:969-975.
98. Institut d'Estadística de Catalunya <http://www.idescat.cat>. Último acceso el 25.03.2014.
99. Salleras L, Dominguez A, Cardeñosa N. Impact of mass vaccination with polysaccharide conjugate vaccine against serogroup C meningococcal disease in Spain. *Vaccine.* 2003; 21:725-728.
100. Fenoll A, Aguilar L, Granizo JJ, Gimenez MJ, Aragonese-Fenoll L, Mendez C, et al. Has the licensing of respiratory quinolones for adults and the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PVC-7) for children had herd effects with respect to antimicrobial non-susceptibility in invasive *Streptococcus pneumoniae*? *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:1430-1433.
101. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Ester F, Sarrá N, Ansa X, Saún N. Evolution of vaccination rates after the implementation of a free systematic pneumococcal vaccination in Catalanian older adults: 4 years follow-up. *BMC Public Health.* 2006;6:231.

102. Fenoll A, Aguilar L, Gimenez MJ, Vicioso MD, Robledo O, Granizo JJ, et al. Susceptibility of recently collected Spanish pneumococci nonsusceptible to oral penicillin from serotypes not included in the 7-valent conjugate vaccine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2696-2698.
103. Saéz-Nieto JA, Lujan R, Berrón S, Campos J, Viñas M, Fusté C, et al. Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Spain: a 5 year history (1985-1989). *Clin Infect Dis.* 1992;14:394-402.
104. Lu CH, Chang WN, Chuang YC, Chang HW. The prognostic factors of adult gram-negative bacillary meningitis. *J Hosp infect.* 1998;40:27-34.
105. Ventura G, Tumbarello M, Tacconelli E, Cauda R, Lucia MB. Gram-negative bacillary meningitis in adults. *J Chemoter.* 1995; Suppl 4:177-179.
106. Berk SL, McCabe WR. Meningitis caused by gram-negative bacilli. *Ann Intern Med.* 1980;93:253-260.
107. Mancebo J, Domingo P, Blanch LI, Coll P, Net A, Nolla J. Post-neurosurgical and spontaneous gram-negative bacillary meningitis in adults. *Scand J infect Dis.* 1986; 18:533-538.
108. Jan TN, Wang FD, Wang LS, Yu KW, Liu CY. Gram-negative bacillary meningitis in adults: a recent six-year experience. *J Formos Med Assoc.* 1993;92:540-546.

109. Gower DJ, Barrows AA III, Kelly DL, Pegram S Jr. Gram-negative bacillary meningitis in the adult: review of 39 cases. *South Med J*. 1986;79:1499-1502.
110. Bouadma L, Schortgen F, Thomas R, Wutke S, Lellouche F, Régnier B. Adults with spontaneous aerobic gram-negative bacillary meningitis admitted to the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:287-290.
111. Cuenca M, de Andrés R, de Górgolas M, Gadea I, Molleja AS, Fernández Guerrero ML. Meningitis espontánea por bacilos gramnegativos. *Rev Clin Esp*. 1997;197:618-622.
112. Crane LR, Lerner AM. Non traumatic gram-negative bacillary meningitis in the Detroit Medical Center, 1964-1974 (with special mention of cases due to *Escherichia coli*). *Medicine (Baltimore)*. 1978;57:197-209.
113. LeFrok JL, Smith BR, Molavi A. Gram-negative bacillary meningitis. *Med Clin North Am*. 1985;69:243-256.
114. Hofinger D, Davis LE. Bacterial meningitis in older adults. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15:477-91.
115. Bohr V, Rasmussen N, Hansen B, Kjersem H, Jessen O, Johnsen N, et al. 875 cases of bacterial meningitis: diagnostic procedures and the impact of preadmission antibiotic therapy. Part III of a three-part series. *J Infect*. 1983;7:193-202.

116. Andersen J, Backer V, Jensen E, Voldsgaard P, Wandall JH. Acute meningitis of unknown aetiology: analysis of 219 cases admitted to hospital between 1977 to 1999. *J Infect* 1995, 31:113-122.

