



Universidad Abierta Interamericana
Sede Regional Rosario
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Título: “Evolución de la Meningitis Bacteriana en adultos según agentes causales y características del líquido cefalorraquídeo en el Hospital Español de la ciudad de Rosario, 1998-2007”

Alumno: Alejandro Carlos Pilafis

Tutor: Dra. Telma Gambande

Co-tutor: Dr Rodolfo Notario

Fecha de presentación: 14 de julio de 2008

Índice

Índice	1
Resumen	1
Introducción	3
Marco teórico	5
Problema	13
Objetivos	13
Material y métodos	15
Resultados	17
Discusión	34
Conclusión	38
Bibliografía	39
Anexo	43

Resumen

La Meningitis Bacteriana (MB) es un cuadro de suma gravedad en los pacientes adultos. Por lo tanto, se llevó a cabo este trabajo de tipo descriptivo con el objetivo de analizar a los pacientes con dicho diagnóstico realizado en el Servicio de Infectología y Bacteriología del Hospital Español de la ciudad de Rosario, entre los años 1998 y 2007.

De nuestro análisis estadístico, se obtuvieron los siguientes resultados: el 59,1% corresponde a mujeres, con una edad media de 46.2 años. *Streptococcus pneumoniae* se aisló en un 24%, a pesar de haber un claro predominio de las meningitis secundarias sobre las primarias (63,6% y 36,4%, respectivamente). El 81,8% de los pacientes permanecieron internados por un periodo de 15 a 30 días. Según las características del líquido cefalorraquídeo (LCR) hallamos una relación significativa entre los valores de glucorraquia menor a 20 mg/dl, ($p = 0,05$), proteinarraquia mayor a 0,3 g/l ($p = 0,001$), recuento de elementos menor a 1000/mm³ ($p=0,001$), y un porcentaje de polimorfonucleares (PMN) menor del 60% ($p=0,01$) con una evolución desfavorable. La mortalidad global de esta enfermedad fue de un 27,3%. Por lo tanto podemos concluir que, siendo el estudio del LCR, tanto citoquímico como bacteriológico, un estudio de rutina en los pacientes con sospecha de MB y al alcance de todo profesional, es sumamente útil al momento del diagnóstico y permite orientar al médico con respecto a la gravedad y evolución de los pacientes.

Introducción

La meningitis bacteriana es la forma mas frecuente de infección intracraneal purulenta, con una incidencia anual aproximadamente de 3 casos cada 100.000 habitantes en los Estados Unidos.¹

La epidemiología de la meningitis bacteriana ha variado en los últimos años. Actualmente los microorganismos responsables con mayor frecuencia de la meningitis bacteriana adquirida en la comunidad son: *Streptococcus pneumoniae* (~50%), *Neisseria meningitidis* (~25%); *Estreptococos* del grupo B (~10%) y *Listeria monocitogenes* (~10%). Hace unos años, *Haemophilus influenzae* era la causa mas frecuente de meningitis bacteriana. La incidencia disminuyó rápidamente tras la aparición en 1987 de la vacuna *H. influenzae* tipo B, y actualmente esta bacteria es la responsable de menos del 10% de los casos.^(2 3)

También se han producido grandes cambios en la enfermedad neumocócica debido a la aparición y cada vez mayor prevalencia de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina y a las cefalosporinas.⁽⁴⁾

En los casos de meningitis relacionadas con enfermedades crónicas y debilitantes como la diabetes, la cirrosis y tras procedimientos neuroquirúrgicos, los gérmenes responsables mayoritariamente son los bacilos gram negativos entéricos.²

Las tasas de mortalidad para episodios de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad fueron de aproximadamente 25%. Los factores de riesgo de la muerte entre los pacientes con dicho diagnostico incluyen edad superior a 60 años, obnubilación y presencia de convulsiones.⁵ En los casos de meningitis bacteriana en pacientes hospitalizados la tasa de mortalidad global es de aproximadamente el

35%.¹ En algunas series se ha considerado como factores predictivos de una mayor mortalidad y de un peor pronóstico la disminución de la concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo menor de 40 mg/dl y marcado incremento de la concentración de proteínas mayor a 300mg/dl.^{1 6}

Un 25% de los afectados por meningitis bacteriana sufre secuelas de moderada a grave, aunque su frecuencia exacta varía según el agente infeccioso responsable.^{1 2}

Debido a la relevancia de esta patología y a sus altas tasas de morbimortalidad, en este trabajo se intentará correlacionar el germen causal, la presencia de comorbilidades y las características del líquido cefalorraquídeo con la posterior evolución de los casos.

Marco Teórico:

La meningitis bacteriana (MB) es una enfermedad muy frecuente en todo el mundo⁽¹⁾ Se trata de una infección supurativa aguda localizada dentro del espacio subaracnoideo. Se acompaña de una reacción inflamatoria del sistema nervioso central que puede producir disminución del nivel de conciencia, convulsiones, aumento de la presión intratecal y accidentes cerebrovasculares. La reacción inflamatoria afecta a las meninges, al espacio subaracnoideo y al parénquima cerebral; en este sentido, el termino descriptivo más preciso es el de meningoencefalitis. Esta patología es la forma mas frecuente de infección intracraneal purulenta⁽⁸⁾

Las bacterias que con mayor frecuencia producen meningitis en el adulto como *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, colonizan inicialmente la nasofaringe uniéndose a las células de su epitelio. A continuación estas son transportadas a través de las células epiteliales en vacuolas de pared membranosa hacia el espacio intravascular, o invaden este espacio creando separaciones entre las uniones intercelulares herméticas apicales de las células del epitelio cilíndrico. Una vez que accedieron al torrente sanguíneo, son capaces, gracias a su cápsula de polisacáridos, de eludir la fagocitosis de los neutro filis y la actividad bactericida de la vía clásica del complemento⁽¹⁾

Ya en el torrente sanguíneo, las bacterias pueden llegar a los plexos coroideos intraventriculares. La infección de las células epiteliales de los plexos coroideos permiten a las bacterias el acceso directo al liquido cefalorraquídeo. Algunas bacterias como *S pneumoniae*, pueden adherirse directamente a las células endoteliales de los capilares cerebrales y, posteriormente, migrar a través o entre

estas células hasta alcanzar el líquido cefalorraquídeo. Dentro de este, las bacterias pueden multiplicarse rápidamente según el estado inmunológico del hospedador. El líquido cefalorraquídeo normal contiene pocos leucocitos y cantidades relativamente pequeñas de proteínas del complemento y de inmunoglobulinas. La escasez de estas últimas impide la opsonización eficaz de las bacterias, prerequisite imprescindible para que los neutrófilos las fagociten. Esta fagocitosis también se ve alterada por la naturaleza líquida del líquido cefalorraquídeo, que es menos conductor para la fagocitosis que un sustrato tisular sólido⁽¹⁻⁹⁾

Un paso fundamental en la patogenia de la meningitis bacteriana es la reacción inflamatoria que provoca la invasión de las bacterias. Muchas de las manifestaciones y complicaciones de esta patología son consecuencia de la respuesta inmunitaria frente al patógeno invasor, más que un daño tisular directo producido por las bacterias. En consecuencia, el daño neurológico puede progresar incluso después de que el líquido cefalorraquídeo haya sido esterilizado por el tratamiento antibiótico. ⁽¹⁾

En las primeras fases de la meningitis se produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral, seguido a continuación de una disminución de dicho flujo junto con la pérdida de la autorregulación cerebrovascular, lo que determina que cualquier aumento de la presión sanguínea sistémica se traduzca en un incremento del flujo sanguíneo cerebral y de la presión intracraneana (PIC). Por el contrario, una disminución de la presión arterial sistémica media (PAM), por ejemplo en relación con un shock séptico, produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral con la consiguiente isquemia e infarto.

Por otro lado, los bacilos gram negativos entéricos, son los microorganismos causantes de las meningitis que se asocian con enfermedades crónicas y

debilitantes y tras procedimientos neuroquirúrgicos, sobre todo craneotomías y craniectomías. *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativos, son los que mas frecuentemente producen infecciones postneuroquirurgicas, sobre todo del tipo de derivaciones de hidrocefalia o como complicación de infecciones del reservorio subcutáneo de tipo Ommaya para la administración de quimioterapia intratecal⁽¹⁾

Las infecciones de las derivaciones del liquido cefalorraquídeo generalmente comienzan en la porción proximal de la derivación (es decir el catéter insertado dentro del espacio del liquido cefalorraquídeo) produce meningitis o ventriculitis en alrededor del 30% de los casos. Sin embargo, no deben esperarse síntomas meníngeos, ya que habitualmente no hay comunicación entre los ventrículos infectados y el liquido cefalorraquídeo en contacto con las meninges ⁽²⁾

La meningitis aguda se define clínicamente como un síndrome caracterizado por la aparición de síntomas meníngeos en un término de horas hasta varios días. La fiebre es el síntoma mas frecuente que suele ir precedido de escalofríos y suele ser superior a los 39 °C, no obstante, puede faltar en paciente ancianos o inmunodeprimidos o en pacientes en shock o en tratados con antitérmicos. La cefalea es también un síntoma frecuente, aunque a veces el paciente entra en estado de coma con rapidez y posteriormente no la refiere. Suele ser olocraneal e intensa, pero en ocasiones comienza con una nualgia⁽⁹⁾. El examen físico revela pocos signos focales al comienzo de la infección⁽²⁾.

Este conjunto de signos y síntomas esta a su vez constituido por los siguientes síndromes, síndrome de Hipertensión endocraneana, caracterizado por la presencia de cefalea, vómitos, bradicardia, edema de papila, fotofobia, oftalmoplejías, constipación; el síndrome de hipertensión endorraquídea

caracterizado trastornos motores, trastornos sensitivos como hiperestesia, alteración de los reflejos, contracturas (rigidez de nuca, vientre en batea, signos de Kernig y Brudzinsky) y por ultimo el síndrome encefalítico caracterizado por alteraciones psíquicas, convulsiones, parálisis estupor o coma, afasia o mutismo, nistagmo, parálisis oculares y otros trastornos. ⁽¹⁰⁾

La sospecha de una meningitis bacteriana en las personas mayores plantea un desafío importante, ya que hay una considerable variabilidad en los hallazgos clínicos. El análisis aportado por la revisión de las series de pacientes con edad media superior a 60 años indica que la rigidez de nuca y la cefalea pueden ser menos frecuentes a esas edades. La exploración de la rigidez de nuca y los otros signos de irritación meníngea requieren una correcta interpretación en personas mayores. En ausencia de meningitis se puede encontrar rigidez de nuca en el 35% de los caso y signo de Kernig en un 12% de los casos. ⁽⁸⁾

Diagnóstico:

El diagnóstico de MB se establece en función de determinados hallazgos en el análisis básico del LCR, obtenido tras efectuar una punción lumbar (PL) a los pacientes que presentan síntomas y/o signos sugestivos de esta entidad. Las características observadas en el LCR de los enfermos con MB en extensas series clínicas figuran en la siguiente tabla ⁽⁸⁾.

Ya que el espectro de las alteraciones del LCR en los pacientes con MB es muy amplio, la ausencia de una o varias de ellas es de escaso valor predictivo negativo en casos individuales. Sin embargo, consideradas conjuntamente, poseen un elevado valor predictivo positivo y se han propuesto modelos de regresión logística múltiple para identificar, en función de las anomalías iniciales del LCR y de ciertos datos clínicos, a aquellos pacientes con meningitis aguda subsidiarios de

recibir tratamiento antibiótico, fundamentalmente en el campo pediátrico. En una serie de 422 pacientes con meningitis aguda e importante representación de adultos se estableció que la presencia de una cualquiera de 5 alteraciones en el LCR inicial permitía efectuar el diagnóstico de MB con una sensibilidad 99%⁽¹¹⁾. Este modelo fue validado en una cohorte externa de carácter retrospectivo ⁽¹²⁾ pero no debe usarse como único criterio para tomar decisiones en pacientes individuales, puesto que su validez no se ha verificado en estudios prospectivos.

El diagnóstico definitivo de MB y la identificación del germen responsable se alcanzan cuando se dispone de los resultados del cultivo del LCR, que resulta positivo en el 70-85% de los casos que no han recibido tratamiento antimicrobiano previo⁽⁴⁻¹³⁾ y/o de los hemocultivos que son positivos entre el 50 y el 75% de los pacientes, correspondiendo la menor sensibilidad a los casos de infección meningocócica y a aquellos tratados previamente con antibióticos. ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

Alteraciones del líquido cefalorraquídeo altamente predictivas de Meningitis Bacteriana en el adulto	
Variable	Valor
Glucorraquia	< 0,23 mg/dL
Glucosa LCR/suero	< 0,23
Proteinorraquia	> 220 mg/dL
Leucocitos	> 2000 mm ³
Neutrófilos	> 1100 mm ³
<i>LCR: Líquido cefalorraquídeo.</i>	

Por lo expresado, se recomienda que en los pacientes en los que se sospeche MB y antes de administrar antimicrobianos, se debe efectuar una PL para medir la presión de apertura del LCR y enviar muestras al laboratorio para cuantificar su contenido en leucocitos, neutrófilos, glucosa y proteínas, así como para su cultivo en los medios adecuados. Simultáneamente se medirá la glucemia para calcular el cociente glucosa sérica/glucosa en LCR y se extraerán hemocultivos . Sin embargo, los resultados de estos cultivos pueden demorarse hasta 48 horas, por lo que se han desarrollado métodos más rápidos para determinar el agente causal de la MB.⁽⁸⁾

Tratamiento:

Los antimicrobianos presentan una penetración en LCR pobre y variable. La inflamación meníngea presente en las meningitis, aumenta la penetración de antimicrobianos. Pero la acción de éstos y otras drogas (como los esteroides) disminuyen la inflamación y por consiguiente la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y penetración de antibióticos. Por ello, el tratamiento debe mantenerse durante todo el curso por vía intravenosa, a dosis elevadas y con la misma dosis. Las circunstancias o situaciones que aumentan la penetración de un antimicrobiano en el LCR son: meninges inflamadas, bajo peso molecular y estructura molecular simple, bajo grado de unión a proteínas séricas y solubilidad en lípidos elevada,⁽¹⁶⁾

La MB es una infección que se localiza en un área con mecanismos de defensa limitados⁽¹⁷⁾. Es habitual la ausencia de anticuerpos específicos y complemento en el LCR de pacientes con la enfermedad, produciendo una fagocitosis inefectiva y, en

consecuencia, una rápida multiplicación bacteriana⁽⁸⁾. Por ello, el tratamiento antibiótico óptimo requiere que los fármacos tengan efecto bactericida en el LCR. Los tres factores fundamentales que influyen en la actividad bactericida de un antibiótico en el LCR son su relativo grado de penetración en el líquido, la concentración alcanzada y su actividad intrínseca en el líquido infectado.

18- 50 años	S pneumoniae, N meningitidis, L monocytogenes, bacilos aerobios gram negativos	Vancomicina más ampicilina más cefalosporina de 3 ^a generación (a) (b)
Fractura de la base del cráneo	S pneumoniae, H influenzae tipo B, Streptococcus pyogenes	Vancomicina más cefalosporina de 3 ^a generación (a) (b)
Trauma penetrante	Staphylococcus aureus, estafilococos coagulasa negativo, bacilos aerobios gram negativos (incluyendo Pseudomonas aeruginosa)	Vancomicina más cefepime, vancomicina más ceftazidima o vancomicina más meropenem
Post neurocirugía	Bacilos aerobios gram negativos (incluyendo P aeruginosa), S aureus, estafilococos coagulasa negativo	Vancomicina más cefepime, vancomicina más ceftazidima o vancomicina más meropenem
Fístula crónica de LCR	S. pneumoniae, H. influenzae, bacilos aerobios Gram negativos, (incluyendo P aeruginosa)	Vancomicina más cefepime o vancomicina más meropenem
Derivación de LCR	Estafilococos coagulasa negativo, S aureus, bacilos aerobios gram negativos (incluyendo P aeruginosa), Propionibacterium acnes	Vancomicina más cefepime, vancomicina más ceftazidima o vancomicina más meropenem
Esplenectomía	S. pneumoniae, H. influenzae tipo b, N. meningitis.	Vancomicina más cefalosporina de 3 ^a generación (a) (b)
Inmunodeprimidos y pacientes oncológicos	L. monocytogenes, Bacilos aerobios gram negativos	Ampicilina más cefalosporina de 3 ^a generación o cefepime
(a) Cefotaxima o ceftriaxona; (b) Algunos expertos recomiendan añadir Rifampicina, si se indica dexametasona; (c) Mucho menos frecuente desde el empleo de vacuna de forma sistemática		

Uso de dexametasona en Meningitis bacteriana del adulto: el beneficio de adjuntar Dexametasona con la primer dosis de antibiótico, parece ser mayor en pacientes que son , por otro lado, saludables, y se presentan en un estadio temprano de la enfermedad. La dexametasona no esta recomendada en la meningitis por bacilos gram negativos ni en meningitis neonatal. La dexametasona antes o con la primer dosis de antibiótico parece ser una de las practicas mas significativas que benefician a muchos adultos y niños con cuadros de meningitis bacteriana⁽¹⁸⁾

Problema

¿Cuáles son las características epidemiológicas, prevalencia y evolución de las meningitis bacterianas en pacientes adultos del Servicio de Infectología y Bacteriología del Hospital Español de la ciudad de Rosario entre los años 1998 y 2007?

Objetivos

Objetivo General

Analizar las características del líquido cefalorraquídeo y el germen causal en la evolución de los pacientes adultos con diagnóstico de meningitis bacteriana en el Servicio de Infectología y Bacteriología del Hospital Español de la ciudad de Rosario entre los años 1998 y 2007.

Objetivos específicos

- Conocer la prevalencia de meningitis bacteriana en pacientes adultos atendidos en el Servicio de Bacteriología e Infectología del Hospital Español durante el período 1998-2007.
- Analizar las características generales de la población en estudio.
- Conocer la frecuencia de presentación de los distintos agentes etiológicos y factores predisponentes presentes en la población estudiada.

- Analizar las características del líquido cefalorraquídeo.
- Investigar la presencia de comorbilidades con relación directa al cuadro infeccioso.
- Describir la evolución de los pacientes con meningitis infecciosa.

Material y métodos

Se llevó adelante un estudio de tipo descriptivo en base a los datos de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana del Servicio de Bacteriología e Infectología del Hospital Español de la ciudad de Rosario, durante el período comprendido entre el 1º de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2007

Criterio de exclusión en el estudio: pacientes correspondientes a las Unidades de Pediatría y Neonatología.

La muestra quedó conformada por un total de 22 historias clínicas de pacientes adultos con diagnóstico de meningitis bacteriana.

Se analizaron las siguientes variables:

- Año: especificando el año correspondiente dentro del periodo de estudio.
- Sexo: femenino o masculino.
- Edad: en años cumplidos al momento de realizado el diagnóstico.
- Presencia de comorbilidades relacionadas con la enfermedad actual (neurocirugía, catéter de derivación, inmunodepresión, convulsiones, alteración del estado de conciencia, otros)
- Tipo de meningitis: primaria o secundaria.
- Germen causante: Meningococo, Neumococo, Haemophilus Influenzae, Escherichia Coli, Listeria Monocitogenes, Acinetobacter Baumannii, Pseudomona Aeruginosa, Enterococcus Faecalis, Klebsiella Pneumoniae, otros.
- Características del LCR:
 1. Aspecto: Cristal de roca, opalescente, turbio, hemorrágico, xantocrómico.

2. Glucorraquia: en mg/dl.
 3. Proteinorraquia: en gr/lt.
 4. Recuento de elementos: por (mm³).
 5. Polimorfonucleares: en%.
 6. Monocitos: en %.
 7. Reacción de Pandy.
- Días de internación: cantidad de días.
 - Evolución: Alta con vida o Muerte durante la internación.

Los datos obtenidos se volcaron en una base de datos de Microsoft Excel. Los datos se tabularon para su presentación (ver anexo). Para su análisis se confeccionaron tablas y gráficos, se utilizaron medidas de resumen de tendencia central: media aritmética, mediana, modo y técnicas estadísticas descriptivas (distribuciones de frecuencias, promedios, porcentajes).

Resultados

En este trabajo se realizó la revisión de 40 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana por los servicios de Bacteriología e Infectología del Hospital Español de la ciudad de Rosario en el período comprendido entre los años 1998 y 2007, de los cuales por los criterios de exclusión se analizaron 22, con los posteriores resultados que se aprecian a continuación.

Año

Tabla 1: distribución de las frecuencias absolutas y relativas del año de ocurrencia de los casos de meningitis.

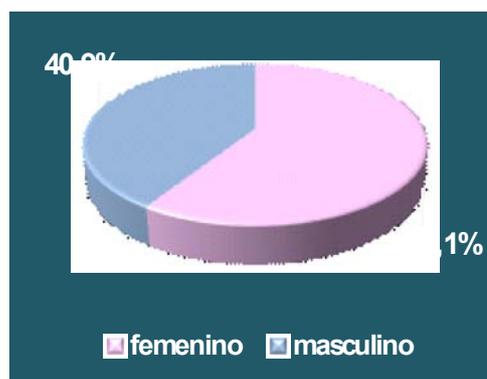
AÑO		
	f	%
año 1998	3	13,6%
año 1999	3	13,6%
año 2000	2	9,1%
año 2001	2	9,1%
año 2002	1	4,5%
año 2003	1	4,5%
año 2004	2	9,1%
año 2005	1	4,5%
año 2006	5	22,7%
año 2007	2	9,1%
Total	22	

Del total de la población estudiada (n=22), el 22,7% de las meningitis ocurrieron durante el año 2006; el 13,6% durante el año 1998; el 13,6% durante el año 1999; el 9,1% durante el año 2000; el 9,1% durante el año 2001; el 9,1% durante el año 2004; el 9,1% durante el año 2007; el 4,5% durante el año 2002; el 4,5% durante el año 2003 y el 4,5% durante el año 2005.

Sexo:

13 pacientes correspondieron al sexo femenino y 9 al sexo masculino.

Gráfico 1: distribución de las frecuencias relativas del sexo de la población estudiada.



Edad

La población presenta una edad promedio de 46,2 años, con una mediana de 46,5 años y un modo de 56 años.

Tabla 2: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la edad de la población estudiada.

EDAD		
	f	%
menos de 40 años	6	27,3%
40 a 59 años	12	54,5%
60 años o más	4	18,2%
Total	22	

El 54,5% corresponde al intervalo de 40 a 59 años; el 27,3% al intervalo de menos de 40 años y el 18,2% al intervalo de 60 años o más.

Comorbilidad

Tabla 3: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la comorbilidad en la población estudiada.

COMORBILIDAD		
	f	%
neoplasia	11	47,8%
válvula de derivación ventricular	4	17,4%
linfoma de Hodking	2	8,7%
neumonía	2	8,7%
absceso epidural	1	4,3%
VIH, VHB, VHC	1	4,3%
convulsiones	1	4,3%
ninguna	1	4,3%

El 47,8% presenta como comorbilidad neoplasia; el 17,4% válvula de derivación ventricular; el 8,7% linfoma de Hodking; el 8,7% neumonía; el 4,3% absceso epidural; el 4,3% infección por VIH, VHB y VHC; el 4,3% convulsiones y el 4,3% no presenta comorbilidad.

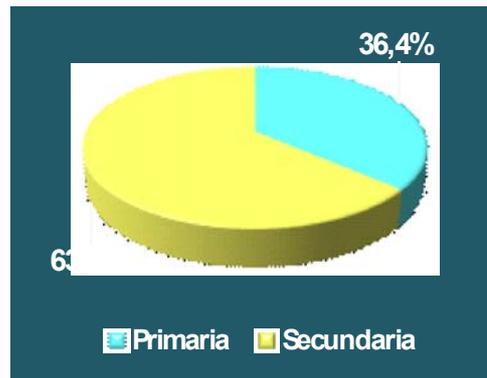
Tipo de meningitis

Tabla 4: distribución de las frecuencias absolutas y relativas del tipo de meningitis que presenta la población estudiada.

TIPO DE MENINGITIS		
	f	%
Primaria	8	36,4%
Secundaria	14	63,6%
Total	22	

14 pacientes presentaron meningitis secundaria y 8 presentaron meningitis primaria.

Gráfico 2: distribución de las frecuencias relativas del tipo de meningitis que presenta la población estudiada.



Agente Bacteriano

Tabla 5: distribución de las frecuencias absolutas y relativas del tipo de germen causante de la meningitis que presenta la población estudiada.

AGENTE BACTERIANO		
	f	%
Streptococcus pneumoniae	6	24,0%
Pseudomona aeruginosa	4	16,0%
Acinetobacter baumannii	3	12,0%
Enterococcus faecalis	3	12,0%
Staphylococcus coagulasa negativo	3	12,0%
Escherichia coli	2	8,0%
Klebsiella pneumoniae	2	8,0%
Staphylococcus aureus	2	8,0%
Total	25	

6 pacientes presentaron como germen causante *Streptococcus pneumoniae*; 4 *Pseudomona aeruginosa*; 3 *Acinetobacter baumannii*; 3 *Enterococcus faecalis*; 3 *Staphylococcus coagulasa negativo*; 2 *Escherichia coli*; 2 *Klebsiella pneumoniae* y 2 al *Staphylococcus aureus*. Cabe aclarar que 3 pacientes presentaron una un aislamiento de dos bacterias en forma conjunta, en 2 de ellos se aisló *Klebsiella*

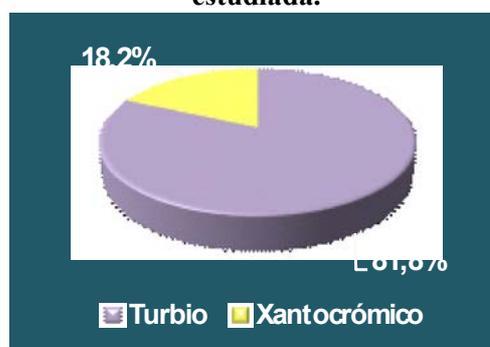
pneumoniae y *Pseudomona aeruginosa* y en el restante *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*

Líquido cefalorraquídeo

- Aspecto del LCR

18 pacientes presentaron líquido turbio y 4 xantocromicos..

Gráfico 3: distribución de las frecuencias relativas del aspecto del LCR en la población estudiada.



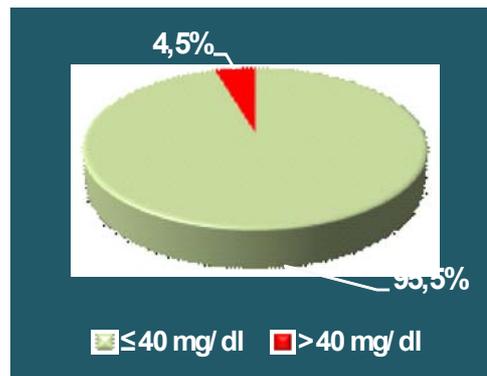
- Glucorraquia

Tabla 6: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la glucorraquia en la población estudiada.

Glucorraquia (mg/dl)		
	f	%
≤ 40 mg/dl	21	95,5%
> 40 mg/dl	1	4,5%
Total	22	

En 21 pacientes la glucorraquia fue menor o igual a 40 mg/dL y en 1 paciente fue mayor a 40 mg/dL.

Gráfico 4: distribución de las frecuencias relativas de la glucorraquia en la población estudiada.



- **Proteinorraquia**

Tabla 7: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la proteinorraquia en la población estudiada.

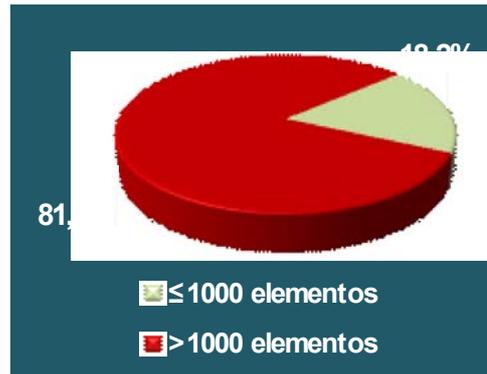
Proteinorraquia (gr/lit)		
	f	%
< 0,3 gr/lit	15	68,2%
≥ 0,3 gr/lit	7	31,8%
Total	22	

En 15 pacientes la proteinorraquia fue menor a 0,3 gr/lit y en 7 pacientes fue mayor o igual a 0,3 gr/lit.

- **Elementos**

18 pacientes presentaron más de 1000 elementos por mm^3 y 4 presentaron menor a 1000 elementos por mm^3 o menos.

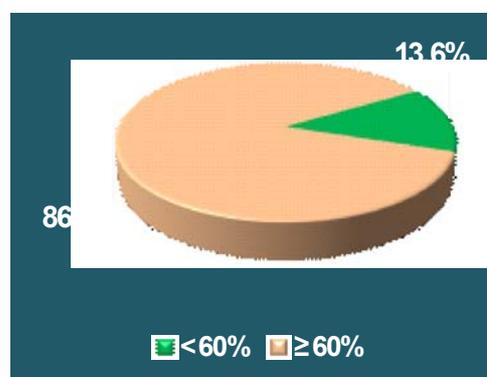
Gráfico 5: distribución de las frecuencias relativas de los elementos por mm^3 en la población estudiada.



- **Polimorfonucleares**

19 pacientes presentaron un valor mayor o igual a 60% de polimorfonucleares y 3 pacientes presentaron valores menores a 60% de polimorfonucleares.

Gráfico 6: distribución de las frecuencias relativas de los polimorfonucleares en la población estudiada.



- **Reacción de Pandy**

Tabla 8: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la reacción de Pandy en la población estudiada.

Reacción de Pandy		
	f	%
no se dispone del dato	4	18,2%
+	4	18,2%
++	8	36,4%
+++	4	18,2%
++++	2	9,1%
Total	22	

En 8 pacientes la reacción de Pandy fue positiva ++ (enturbiamiento); en 4 fue positiva + (opalinidad); en 4 fue positiva +++ (enturbiamiento fuerte); en 2 fue positiva ++++ (enturbiamiento lechoso) y en 4 no se disponía del dato.

Días de internación

Tabla 9: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la cantidad de días de internación en la población estudiada.

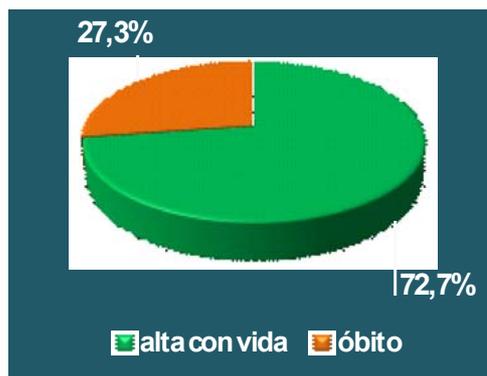
DÍAS DE INTERNACIÓN		
	f	%
menos de 15 días	1	4,5%
15 a 30 días	18	81,8%
más de 30 días	3	13,6%
Total	22	

18 de los pacientes estuvo internado entre 15 y 30 días; 3 más de 30 días y 1 menos de 15 días.

Evolución

16 de los pacientes recibieron el alta con vida y 6 murieron durante la internación.

Gráfico 7: distribución de las frecuencias relativas de la evolución en la población estudiada.



Tipo de meningitis y agente bacteriano

Tabla 10: distribución de las frecuencias absolutas y relativas del tipo de meningitis en relación al germen causante en la población estudiada.

TIPO DE MENINGITIS Y AGENTE BACTERIANO				
	Meningitis primaria		Meningitis secundaria	
	f	%	f	%
Gram negativos	2	25,0%	9	64,3%
Enterococcus faecalis	1	12,5%	2	14,3%
Staphylococcus aureus	0	0,0%	2	14,3%
Staphylococcus coagulasa negativo	1	12,5%	2	14,3%
Streptococcus pneumoniae	5	62,5%	1	7,1%
Total	8		14	

Del total de pacientes con meningitis primaria (n=8), el 62,5% presentaba como germen causante *Streptococcus pneumoniae*; el 25% a Gram negativos; el 12,5% *Enterococcus faecalis* y el 12,5% *Staphylococcus coagulasa negativo*.

Del total de pacientes con meningitis secundaria (n=14), el 64,3% presentaba como germen causante Gram negativos; el 14,3% *Enterococcus faecalis*; el 14,3% *Staphylococcus aureus*; el 14,3% *Staphylococcus coagulasa negativo* y el 7,1% *Streptococcus pneumoniae*.

Evolución y sexo

Tabla 11: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la evolución en relación al sexo de la población estudiada.

EVOLUCIÓN Y SEXO					
	Óbito		Alta con vida		Total
	f	%	f	%	
Sexo femenino	2	15,4%	11	84,6%	13
Sexo masculino	4	44,4%	5	55,6%	9

Del total de la población de sexo femenino (n=13), 11 recibieron el alta con vida y 2 murieron durante la internación.

Del total de la población de sexo masculino (n=9), 5 recibieron el alta con vida y 4 murieron durante la internación.

Evolución y edad

Tabla 12: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la evolución en relación a la edad de la población estudiada.

EVOLUCIÓN Y EDAD					
	Óbito		Alta con vida		Total
	f	%	f	%	
menos de 60 años	5	27,8%	13	72,2%	18
60 años o más	1	25,0%	3	75,0%	4

Del total de la población de menos de 60 años (n=18), 13 recibieron el alta con vida y 5 murieron durante la internación.

Del total de la población de 60 años o más (n=4), 3 recibieron el alta con vida y 1 murió durante la internación.

Evolución y comorbilidad

Tabla 13: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la evolución en relación a la comorbilidad de la población estudiada.

EVOLUCIÓN Y COMORBILIDAD					
	Óbito		Alta con vida		Total
	f	%	f	%	
neoplasia	3	27,3%	8	72,7%	11
válvula derivación ventricular	2	50,0%	2	50,0%	4
linfoma de Hodking	0	0,0%	2	100,0%	2
neumonía	0	0,0%	2	100,0%	2
absceso epidural	0	0,0%	1	100,0%	1
VIH, VHB, VHC	1	100,0%	0	0,0%	1
convulsiones	1	100,0%	0	0,0%	1
ninguna	0	0,0%	1	100,0%	1

Del total de pacientes que presentaron como comorbilidad una neoplasia (n=11), 8 recibieron el alta con vida y 3 murieron durante la internación.

Del total de pacientes que presentaron como comorbilidad válvula de derivación ventricular (n=4), 2 recibieron el alta con vida y 2 murieron durante la internación.

El total (100%) de pacientes que presentaron como comorbilidad linfoma de Hodking (n=4), neumonía (n=2) y absceso epidural (n=1) recibieron el alta con vida. Al igual que el paciente que no presentó comorbilidad.

El total (100%) de pacientes que presentaron como comorbilidad VIH, VHB, VHC (n=1) y convulsiones(n=1) murieron durante la internación.

Evolución y tipo de meningitis

Tabla 14: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la evolución en relación al tipo de meningitis en la población estudiada.

EVOLUCIÓN Y TIPO DE MENINGITIS					
	Óbito		Alta con vida		Total
	f	%	f	%	
Meningitis primaria	2	25,0%	6	75,0%	8
Meningitis secundaria	4	28,6%	10	71,4%	14

Del total de pacientes con meningitis primaria (n=8), 6 pacientes recibieron el alta con vida y 2 murieron durante la internación.

Del total de pacientes con meningitis secundaria (n=14), 10 pacientes recibieron el alta con vida y 4 murieron durante la internación.

Evolución y agente bacteriano

Tabla 15: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la evolución en relación al germen causante en la población estudiada.

EVOLUCIÓN Y GERMEN CAUSANTE					
	Óbito		Alta con vida		Total
	f	%	f	%	
Gram negativos	5	45,5%	6	54,5%	11
Enterococcus faecalis	1	33,3%	2	66,7%	3
Staphylococcus aureus	1	50,0%	1	50,0%	2
Staphylococcus coagulasa negativo	0	0,0%	3	100,0%	3
Streptococcus pneumoniae	1	16,7%	5	83,3%	6

Del total de la población cuyo germen causante fue Gram negativos (n=11), 6 pacientes recibieron el alta con vida y 5 pacientes murieron durante la internación.

Del total de la población cuyo germen causante fue *Enterococcus faecalis* (n=3), 2 pacientes recibieron el alta con vida y 1 murió durante la internación.

Del total de la población cuyo germen causante fue *Staphylococcus aureus* (n=2), 1 recibió el alta con vida y 1 murió durante la internación.

La totalidad (100%) de la población cuyo germen causante fue *Staphylococcus coagulasa negativo* (n=3) recibió el alta con vida.

Del total de la población cuyo germen causante fue *Streptococcus pneumoniae* (n=6), 5 pacientes recibieron el alta con vida y el 16,7% murió durante la internación.

Evolución y aspecto del LCR

Tabla 16: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la evolución en relación al aspecto del LCR en la población estudiada.

EVOLUCIÓN Y ASPECTO DEL LCR					
	Óbito		Alta con vida		Total
	f	%	f	%	
Turbio	5	23,8%	16	76,2%	21
Xantocrómico	2	50,0%	2	50,0%	4

Del total de la población cuyo LCR era turbio (n=21), el 76,2% recibió el alta con vida y el 16,8% murió durante la internación.

Del total de la población cuyo LCR era xantocrómico (n=4), el 50% recibió el alta con vida y el 50% murió durante la internación.

Evolución y glucorraquia

Tabla 17: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la evolución en relación a la glucorraquia en la población estudiada.

EVOLUCIÓN Y GLUCORRAQUIA					
	Óbito		Alta con vida		Total
	f	%	f	%	
< 20 mg/dl	3	75,0%	1	25,0%	4
≥ 20 mg/dl	3	16,7%	15	83,3%	18

Del total de la población cuya glucorraquia era menor de 20 mg/dl (n=4), el 75% murió durante la internación y el 25% recibió el alta con vida.

Del total de la población cuya glucorraquia era mayor o igual a 20 mg/dl (n=18), el 83,3% recibió el alta con vida y el 16,7% murió durante la internación.

La relación entre evolución y glucorraquia es muy significativa (p=0,05). Es decir, que aquellos pacientes que presenten una glucorraquia mayor o igual a 20

mg/dl tienen mayores probabilidades de recibir el alta con vida que aquellos pacientes con una glucorraquia menor de 20 mg/dl

Evolución y proteinorraquia

Tabla 18: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la evolución en relación a la proteinorraquia en la población estudiada.

EVOLUCIÓN Y PROTEINORRAQUIA					
	Óbito		Alta con vida		Total
	f	%	f	%	
< 0,3 gr/lit	1	6,7%	14	93,3%	15
≥ 0,3 gr/lit	5	71,4%	2	28,6%	7

Del total de la población cuya proteinorraquia era menor a 0,3 gr/lit (n=15), el 93,3% recibió el alta con vida y el 6,7% murió durante la internación.

Del total de la población cuya proteinorraquia era mayor o igual a 0,3 gr/lit (n=7), el 71,4% murió durante la internación y el 28,6% recibió el alta con vida.

La relación entre evolución y proteinorraquia es altamente significativa (p=0,001). Es decir, que aquellos pacientes con una proteinorraquia mayor o igual a 0,3 gr/lit tienen mayores probabilidades de morir que aquellos pacientes que presenten una proteinorraquia menor a 0,3 gr/lit.

Evolución y elementos

Tabla 19: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la evolución en relación a la cantidad de elementos por mm³ en la población estudiada.

EVOLUCIÓN Y ELEMENTOS					
	Óbito		Alta con vida		Total
	f	%	f	%	
≤ 1000 elementos	4	100,0%	0	0,0%	4
> 1000 elementos	2	11,1%	16	88,9%	18

El total (100%) de la población que presentaba 1000 elementos por mm³ o menos (n=4) murió durante la internación.

Del total de la población que presentaba más de 1000 elementos por mm³ (n=18), el 88,9% recibió el alta con vida y el 11,1% murió durante la internación.

La relación entre evolución y elementos por mm³ es altamente significativa (p=0,001). Es decir, que aquellos pacientes con más de 1000 elementos por mm³ tienen mayores probabilidades de recibir el alta con vida que aquellos pacientes que presenten 1000 elementos o menos por mm³.

Evolución y polimorfonucleares

Tabla 20: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la evolución en relación a los polimorfonucleares en la población estudiada.

EVOLUCIÓN Y PMN					
	Óbito		Alta con vida		Total
	f	%	f	%	
< 60%	2	66,7%	1	33,3%	3
≥ 60%	4	21,1%	15	78,9%	19

Del total de la población que presentaba menos de 60% de PMN (n=3), el 66,7% murió durante la internación y el 33,3% recibió el alta con vida.

Del total de la población que presentaba 60% o más de PMN (n=19), el 78,9% recibió el alta con vida y el 21,1% murió durante la internación.

La relación entre evolución y polimorfonucleares es significativa (p=0,01). Es decir, que aquellos pacientes con un valor de PMN mayor o igual al 60% tienen mayores probabilidades de recibir el alta con vida que aquellos pacientes que presenten un valor menor al 60%.

Evolución y días de internación

Tabla 21: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la evolución en relación a la cantidad de días de internación en la población estudiada.

EVOLUCIÓN Y DÍAS DE INTERNACIÓN					
	Óbito		Alta con vida		Total
	f	%	f	%	
menos de 15 días	0	0,0%	1	100,0%	1
15 a 30 días	5	27,8%	13	72,2%	18
más de 30 días	1	33,3%	2	66,7%	3

El paciente que tuvo una internación de menos de 15 días recibió el alta con vida.

Del total de la población que permaneció internada de 15 a 30 días (n=18), el 72,2% recibió el alta con vida y el 27,8% murió durante la internación.

Del total de la población que permaneció internada de más de 30 días (n=3), el 66,7% recibió el alta con vida y el 33,3% murió durante la internación.

Discusión

Después de haber llevado a cabo el análisis de los pacientes con diagnóstico de meningitis aguda bacteriana realizado por aislamiento en LCR en los servicios de Bacteriología e Infectología del Hospital Español de la ciudad de Rosario, se halló que esta es una patología que predominó en mujeres (59.1%), con una edad general promedio de 46,2 años. Estos resultados concuerdan con lo hallado por Kastembauer y col. que obtuvieron un predominio del sexo femenino con un promedio de edad de 50 años⁽¹⁹⁾ Sin embargo, no hemos encontrado en aquellos pacientes con una edad igual o superior a 60 años, que la mortalidad sea superior, como en lo publicado en otros estudios⁽⁴⁾ Creemos que este hecho puede haberse debido al escaso número de pacientes que superen dicha edad (n=4).

En lo que respecta a las comorbilidades, en nuestra población estudiada se halló un claro predominio de neoplasias intracraneales, las cuales estuvieron presentes en 11 del total de pacientes (n=22), seguido de procedimientos neuroquirúrgicos, como la colocación de válvulas de derivación ventricular, en 4 pacientes, y, compartiendo el tercer lugar, se encontraron el linfoma de Hodking y neumonía, con 2 pacientes cada uno.

En este trabajo las meningitis secundarias predominaron sobre las primarias (63,3% vs 36,4%). Esta relación entre ambas podría deberse fundamentalmente a los avances en el campo de la neurocirugía, que hacen que estos procedimientos sean cada vez más frecuentes en los pacientes adultos, con las posteriores complicaciones que estos conllevan. En las secundarias, los agentes etiológicos predominantes fueron las bacterias gram negativas (64.3%), mientras que en las

primarias, el principal agente aislado fue *Streptococcus pneumoniae*, en un 62.5% de los casos.

En relación al agente bacteriano del total de los pacientes estudiados, hubo una clara prevalencia *Streptococcus pneumoniae* (24%), este hallazgo coincide con lo publicado por Van de Beek y col, en un trabajo realizado en Holanda ⁽¹⁴⁾, y por Durand y col., estudio llevado a cabo en EEUU ⁽⁴⁾. Con respecto a los siguientes agentes bacterianos encontrados en orden decreciente de frecuencia, en nuestro estudio ocupa la segunda posición *Pseudomonas aeruginosa*, hallada en un 16% de los casos, y compartiendo la tercera posición se encuentra *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Enterococcus faecalis*, con 12% cada uno.

Uno de los objetivos principales de nuestro análisis se basó en las características del LCR, el cual se presentó con aspecto turbio en un 81.8% de los casos y xantocrómico en el 18.1%, coincidiendo con la mayoría de la bibliografía consultada. ⁽¹⁻²⁾

En lo que respecta a la glucorraquia, después de haber analizado diferentes publicaciones sobre este tema, se observó que en la mayoría de los trabajos se toma el corte de glucosa de menos de 40 mg/dl para diagnóstico de meningitis bacteriana. Por lo tanto, en nuestra investigación utilizamos un corte de menos de 20 mg/dl de glucorraquia para averiguar si este bajo valor se correlacionaba con mayor mortalidad. Nuestro resultado fue que en aquellos pacientes que presentaron un valor menor a 20 mg/dl (n=4), el 75% falleció durante la internación. La relación entre evolución desfavorable y glucorraquia es significativa (p=0.05), siendo este un dato útil a tener en cuenta al momento del diagnóstico para establecer la evolución del cuadro infeccioso.

En relación a la evolución de los pacientes y un valor de proteinorraquia $>$ o igual a 0.3g/l, hemos encontrado una relación altamente significativa ($p=0.001$). Es decir que aquellos pacientes con valores mas elevados que dicho corte tienen mayores probabilidades de morir que aquellos con un valor inferior, coincidiendo con otras publicaciones de Kastenbauer y col 2003 ⁽¹⁹⁾, Davenport y col 2007 ⁽²⁰⁾, Weistfeld y col 2006 ⁽²¹⁾ que han considerado el alto nivel de proteínas en el LCR como factor de riesgo para mortalidad.

Además, se ha obtenido una relación altamente significativa ($p=0.001$) entre el recuento de elementos en el LCR y la evolución desfavorable, tomando como corte un valor igual o menor de 1000 elementos. Por lo tanto, aquellos pacientes con valor superior al nivel de corte tienen mayores probabilidades de recibir el alta con vida, coincidiendo con lo publicado por Weisfelt y col., los cuales realizaron estudios sobre la evolucion desfavorable y el recuento de células en LCR, incluyendo en un primer momento solo a pacientes con meningitis neumocócica ⁽²¹⁾, pero en una segunda publicación muy reciente lo realizaron con meningitis bacterianas en adultos en general, obteniendo datos concluyentes ⁽²²⁾ Estos resultados también concuerdan con lo publicado por Van de Beek y col. en el año 2005. ⁽¹⁴⁾

Al analizar diversas publicaciones sobre meningitis bacteriana en adultos, se observó que en ellas se tomaba como valor altamente predictivo de dicha patología, un porcentaje de polimorfonucleares (PMN) en el LCR superior a 80-90%. ⁽⁸⁻²³⁾ En nuestra investigación se tomo un corte de 60% o mas de PMN, obteniéndose como resultado una relación significativa entre un valor superior a dicho corte y la evolución favorable de los pacientes ($p=0.01$). Por lo tanto, los pacientes en los cuales el valor de PMN en LCR es mayor o igual a 60% tienen más probabilidades de ser dados de alta con vida después de la internación.

Por último, se obtuvo un porcentaje de mortalidad total de nuestros pacientes de un 27.3%. Este valor es similar a lo demostrado por otras publicaciones: 21% Van de BeeK y col 2004 ⁽¹⁴⁾ y 25% Durand y col 1993 ⁽⁴⁾

Queremos remarcar la importancia de contar con los datos del análisis fisicoquímico del LCR lo antes posible en los pacientes con sospecha de meningitis bacteriana, debido a la relación altamente significativa que se encuentra entre los valores hallados y la evolución desfavorable en los diferentes casos.

Conclusión

A través de la investigación realizada en los pacientes adultos diagnosticados de meningitis bacteriana por el Servicio de Infectología y Bacteriología del Hospital Español de la ciudad de Rosario, entre los años 1998 y 2007, llegamos a las siguientes conclusiones:

- Es una patología que predomina en el sexo femenino, con una edad promedio de 46 años.
- Las meningitis bacterianas secundarias tuvieron un franco predominio sobre las primarias en los pacientes adultos estudiados.
- Aun así, el agente bacteriano predominante del total de las MB sigue siendo el *Streptococcus pneumoniae*.
- En lo que respecta al LCR, encontramos una relación directa entre mayor riesgo de mortalidad y un valor bajo de glucorraquia (menor de 20mg/dl), una proteinorraquia mayor a 0,3 g/l, un recuento de elementos menor o igual a 1000/mm³ con un número de PMN menor a 60%.
- El porcentaje global de mortalidad es del 27,3%, siendo las características del LCR uno de los datos mas importantes a tener en cuenta por el profesional al momento de realizar el diagnostico para poder así predecir en forma significativa la futura evolución del cuadro.

Bibliografía

- 1) Harrison T.R., Branwald E, y col, Meningitis bacterianas y otras infecciones supurativas. En “Principios de Medicina Interna” decimoquinta edición, Editorial Mc Graw Hill, México DF, 2002, 372: 2880-2909
- 2) Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, Infecciones del sistema Nervioso Central. En “Enfermedades Infecciosas”, Editorial Medica Panamericana, Madrid, 2002, 70: 1153-1257
- 3) Casas Pareras I, Barreiro de Madariaga L, Carmona S, y col; Infecciones del Sistema Nervioso Central. En “Manual de Neurología”, Editorial Grupo Guia SA, Colombia, 2005, 15: 202-214
- 4) Durand M, Calderwood S, Weber D, et al, “Accute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes”, N Engl J Med, 1993, 328: 1712-1713
- 5) Joffe A, Ostergaard C, Klussman J.P , et al, Prognostic factors in adults with bacterial meningitis, N Engl J Med, 2005, 352: 512-515.

- 6) Lu C, Chang W, Chang H, Chung F, et al, The value of serial cerebrospinal fluid protein levels in adults community- acquired bacterial meningitis, QJM, 2008, 101:225-230.
- 7) Schut E, De grans J, Van de Bic, Community acquired bacterial meningitis in adults, PN, 2008 ,8:8-23
- 8) Torres Tortosa M, De Dios J, Gonzales Serrano M, y col, Manejo de la meningitis bacteriana en paciente adultos, Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, 2006, 12: 1-50
- 9) Farreras Valenti P, Rozman C y col, Infecciones del Sistema Nervioso Central. En "Medicina Interna", Editorial Elsevier, Madrid, 2004; 176: 1423-1434
- 10) Palmieri O, Meningitis Infecciosas. En "Enfermedades Infecciosas", Editorial Mc Graw- Hill Interamericana, Santiago de Chile, 2001; 14: 129-140
- 11) Spanos A, Harrell FE, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. JAMA 1989; 262: 2700-2707.

- 12) McKinney WP, Heudebert GR, Harper SA, Young MJ, McIntire DD. Validation of a clinical prediction rule for the differential diagnosis of acute meningitis. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 8-12.
- 13) 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.
- 14) Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Eng J Med* 2004; 351: 1849-1859.
- 15) Choi C. Bacterial meningitis in aging adults. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1380-1385.
- 16) Sinner SW, Tunkel AR. Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis. *Infec Dis Clin North Am* 2004; 18: 581-602.
- 17) Chowdhury MH, Tunkel AR. Antibacterial agents in infection of the Central Nervous System. *Infec Dis Clin North Am* 2000; 14: 391-408.
- 18) Abhijit Chaudhuri, Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis, *The Lancet*, 2004; 3: 54-62

- 19) Kastenbauer S, Pfister H, et al, Pneumococcal meningitis in adults, Brain,2003.126:1015-1025

- 20) Davenport MC, Del Valle M, Gallegos P, et al, Meningitis bacteriana: Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones agudas, Arch Argent Pediatr, 2007, 105: 405-410

- 21) Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, et al, Attenuated cerebrospinal fluid leukocyte count and sepsis in adults with pneumococcal meningitis: a prospective cohort study, BMC Infect Dis. 2006,12: 6:149

- 22 Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, et al, A risk score for unfavorable outcome in adults with bacterial meningitis, Ann Neurol. 2008 Jan;63(1):90-7

- 23) Diederik van de Beek, M.D., Ph.D., Jan de Gans, M.D., Ph.D., Allan R, et al, Community-Acquired Bacterial Meningitis in Adults. NEJM, 2006, 354: 44-53

