

*UNIVERSITAT DE BARCELONA*

*FACULTAT DE MEDICINA*

**MENINGITIS NEUMOCOCICA DEL ADULTO, 1977 - 1989 :**  
**Impacto de la resistencia antibiótica. Estudio de los**  
**factores pronósticos y de nuevos aspectos terapéuticos.**

*Memoria presentada por*  
*Francisco Gudiol Munté,*  
*para optar al grado de*  
*Doctor en Medicina.*

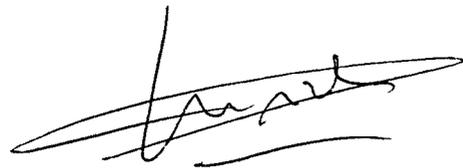
*Barcelona, Diciembre de 1990.*



*UNIVERSITAT DE BARCELONA*

*FACULTAT DE MEDICINA*

**MENINGITIS NEUMOCOCICA DEL ADULTO, 1977 - 1989 :**  
**Impacto de la resistencia antibiótica. Estudio de los**  
**factores pronósticos y de nuevos aspectos terapéuticos.**



*Memoria presentada por*  
*Francisco Gudiol Munté,*  
*para optar al grado de*  
*Doctor en Medicina.*

*Barcelona, Diciembre de 1990.*



GENERALITAT DE CATALUNYA

Departament de Sanitat i Seguretat Social  
Institut Català de la Salut



HOSPITAL DE BELLVITGE «PRINCEPS D'ESPANYA»

Feixa Llarga s/n  
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

*El Dr. Fernando Fernández Nogués, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona,*

*CERTIFICA: Que la Tesis titulada "Meningitis neumococica del adulto, 1977-1989: Impacto de la resistència antibiòtica. Estudio de los factores pronósticos y de nuevos aspectos terapéuticos", que presenta el Licenciado en Medicina D. Francisco Gudiol Munté, ha sido realizada bajo mi dirección y se halla en condiciones de ser defendida ante el tribunal calificador que se designe.*

*L'Hospitalet de Llobregat 10 de Enero de 1991.*

*Profesor F. Fernández Nogués*

## PRESENTACION

*En octubre de 1976, entró en funcionamiento la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital, como una sección de nuestro Servicio de Medicina Interna. Uno de los objetivos iniciales de la Unidad fué el de profundizar en el estudio de algunas infecciones clásicas, de adquisición fundamentalmente comunitaria, que por su gravedad y/o complejidad de manejo, pudieran beneficiarse de una asistencia especializada. Por este motivo, en 1977 se inició un proyecto de investigación clínica en torno a las infecciones del SNC, parte del cual consistió en la elaboración de un protocolo de estudio de las meningitis bacterianas. El Dr. Pedro Fernández Viladrich fué el miembro de nuestro equipo que se responsabilizó del seguimiento prospectivo de los pacientes. Trece años después, a finales de 1989, habían sido incluidos definitivamente en el protocolo 797 episodios de meningitis, entre los cuales se hallaban los 132 episodios de meningitis neumocócica, objeto del presente estudio. La meningitis neumocócica del adulto despertó desde el principio nuestro interés debido a su especial gravedad y las dificultades existentes en su tratamiento. Nos preocupó fundamentalmente que su pronóstico, en cuanto a mortalidad y desarrollo de secuelas neurológicas en los supervivientes, apenas hubiese mejorado en los últimos treinta años, a pesar de la introducción de nuevos antibióticos con gran actividad bactericida.*

*La ulterior aparición y aumento progresivo del número de cepas de neumococo resistentes a la penicilina y a otros antibióticos supuso otra complicación adicional para el manejo adecuado de estos pacientes.*

*En la presente Tesis, hemos intentado describir las características epidemiológicas y clínicas de los casos de meningitis producidos por neumococos resistentes y definir cual debe ser su tratamiento antibiótico. Asimismo, hemos intentado profundizar en*

*el estudio de los factores pronósticos de la meningitis neumocócica del adulto, para, finalmente, determinar los posibles efectos beneficiosos de un tratamiento antiinflamatorio y anticonvulsivo precoz, al que hemos denominado "tratamiento asociado".*

*Esperamos que nuestro trabajo contribuya a un mejor conocimiento de los problemas actuales de la meningitis neumocócica y, de forma muy especial, confiamos en haber hallado una modalidad terapéutica capaz de reducir de forma clara la elevada mortalidad asociada clásicamente con dicha infección.*

## *Agradecimientos*

*Constituye un agradable deber manifestar mi profunda gratitud a todos aquellos profesionales y amigos que, con su ayuda, han hecho posible la realización del presente trabajo. Son muchos y no es por tanto posible mencionarlos a todos.*

*Al Prof. Fernando Fernández Nogués, Jefe del Servicio de Medicina Interna, debo agradecerle que accediera a ser el director de mi tesis y que, al mismo tiempo, se convirtiera en su principal y tenaz impulsor.*

*A todos los médicos de plantilla del Servicio, Pedro Fernández Viladrich, Gabriel Rufí, Javier Ariza, Román Pallarés y Daniel Podzamczar, debo agradecer fundamentalmente su amistad, su amor por la medicina y su esfuerzo en facilitar la unión entre los miembros de nuestro grupo. Dos de ellos no van a librarse de ser citados de forma individual. Pedro es a la vez alma y brazo de nuestro equipo de infecciones del SNC. Su trabajo incansable y sus ideas geniales han resultado ser cruciales para la realización de este trabajo, que se basa en una experiencia acumulada a lo largo de muchos años. Román, cuya labor es fundamental en el desarrollo de muchas de nuestras líneas de trabajo, me ha prestado una gran ayuda personal en todo momento. Recuerdo con especial cariño las intensas y divertidas horas pasadas frente al ordenador, discutiendo sobre el significado de las respuestas obtenidas, siempre fuente de nuevas preguntas.*

*La contribución de los médicos más jóvenes (residentes, becarios, interinos) al desarrollo del Servicio, es de capital importancia. A todos ellos debo también agradecer su trabajo diario y su entusiasmo, de forma especial a la Dra. Carme Cabellos por la gran cantidad de horas que ha invertido en la recopilación de datos*

*de pacientes con meningitis.*

*Quiero expresar muy especialmente mi gratitud a los compañeros del Servicio de Microbiología, dirigido por el Dr. Rogelio Martín, con los que compartimos trabajo y proyectos, día a día. En gran medida, nuestro estudio ha sido posible gracias a las investigaciones sobre resistencia del neumococo a los antibióticos, realizadas por la Dra. Josefina Liñares. Colaborar con ella es siempre un placer; ser además su amigo, es un privilegio.*

*Finalmente, quiero agradecer la desinteresada ayuda recibida por parte del Dr. Joan Mañá en la elaboración del manuscrito y, por extensión, la recibida por parte de los componentes del Servicio de Medicina Interna y del resto de servicios del hospital, a lo largo de tantos años de convivencia y esfuerzos comunes.*

## INDICE GENERAL DE LA TESIS

### INTRODUCCION

	<i>Pag.</i>
<b>1. INCIDENCIA Y ETIOLOGIA DE LA MENINGITIS BACTERIANA</b>	
1.1. <i>Período neonatal</i>	1
1.2. <i>Población infantil</i>	2
1.3. <i>Población adulta</i>	3
1.4. <i>Meningitis nosocomial</i>	5
<b>2. LA MENINGITIS NEUMOCOCICA</b>	
2.1. <i>Características del agente causal</i>	7
2.2. <i>Fisiopatología de la infección</i>	9
2.2.1. <i>Inicio de la infección meníngea</i>	10
2.2.2. <i>Entrada y supervivencia en el espacio meníngeo</i>	12
2.2.3. <i>Inflamación del espacio meníngeo</i>	13
2.2.4. <i>Alteraciones de la barrera hematoencefálica</i>	15
2.2.5. <i>Edema cerebral</i>	15
2.2.6. <i>Aumento de la presión intracraneal</i>	16
2.2.7. <i>Alteraciones del flujo sanguíneo cerebral</i>	17
2.3. <i>Evolución y factores pronósticos</i>	18
2.4. <i>Neumococos resistentes a la penicilina</i>	21
2.4.1. <i>Definición y mecanismo de resistencia</i>	22
2.4.2. <i>Evolución de la resistencia</i>	23
2.4.3. <i>Epidemiología</i>	26
2.5. <i>Tratamiento antibiótico</i>	28
2.6. <i>Tratamiento asociado</i>	31

**O B J E T I V O S**  
**M A T E R I A L Y M E T O D O S**

<b>1. POBLACION ESTUDIADA</b>	<b>35</b>
<b>2. PROTOCOLO DE ESTUDIO</b>	<b>36</b>
<b>3. CRITERIOS DIAGNOSTICOS Y DEFINICIONES</b>	<b>37</b>
<b>4. ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS</b>	<b>39</b>
<b>5. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO</b>	<b>42</b>
<b>6. TRATAMIENTO ASOCIADO</b>	<b>43</b>
<b>7. ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS</b>	<b>44</b>
<b>8. ESTUDIO CASO-CONTROL</b>	<b>45</b>
<b>9. MÉTODOS ESTADÍSTICOS</b>	<b>45</b>

**R E S U L T A D O S**

<b>1. LA MENINGITIS BACTERIANA DEL ADULTO EN NUESTRO MEDIO</b>	
<b>1.1. Etiología y procedencia</b>	<b>48</b>
<b>1.2. Focos de origen</b>	<b>49</b>
<b>1.3. Mortalidad</b>	<b>50</b>
<b>2. MENINGITIS NEUMOCÓCICA : EPIDEMIOLOGIA Y CLÍNICA</b>	
<b>2.1. Demografía y enfermedades subyacentes</b>	<b>53</b>
<b>2.2. Distribución durante el período de estudio</b>	<b>53</b>
<b>2.3. Datos clínicos y analíticos al ingreso</b>	<b>58</b>
<b>2.4. Focos de origen de la infección</b>	<b>58</b>
<b>2.5. Resultados de la TC cerebral</b>	<b>64</b>

<b>3. RESISTENCIA DEL NEUMOCOCO A LOS ANTIBIOTICOS</b>	
3.1. <i>Evolución global de la resistencia</i>	66
3.2. <i>Susceptibilidad de las cepas aisladas del LCR</i>	67
3.3. <i>Meningitis causadas por neumococos           penicilin-resistentes</i>	68
<b>4. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO</b>	
4.1. <i>Tratamiento empírico inicial</i>	76
4.2. <i>Antibióticos utilizados</i>	77
4.2.1. <i>Penicilina G</i>	77
4.2.2. <i>Cefotaxima y Ceftriaxona</i>	78
4.2.3. <i>Vancomicina</i>	79
<b>5. EVOLUCION</b>	
5.1. <i>Examen necrópsico</i>	85
5.2. <i>Secuelas</i>	86
<b>6. FACTORES PRONOSTICOS</b>	
6.1. <i>Análisis univariado de la mortalidad global</i>	88
6.2. <i>Análisis univariado de la mortalidad por           la infección</i>	94
6.3. <i>Factores que aumentan la mortalidad y factores que           la disminuyen</i>	94
6.4. <i>Análisis multivariado de la mortalidad global</i>	101
6.5. <i>Analisis multivariado de la mortalidad           por la infección</i>	101
6.6. <i>Factores pronósticos de la meningitis de           Foco contiguo al SNC</i>	104

<b>7. TRATAMIENTO ASOCIADO</b>	
7.1. Resultados del tratamiento asociado	108
7.2. Valoración de la eficacia del tratamiento asociado : estudio caso-control	108
7.3. Resultados del estudio caso-control	109

## **D I S C U S I O N**

<b>1. LA MENINGITIS NEUMOCOCICA EN EL CONTEXTO DE LA MENINGITIS BACTERIANA DEL ADULTO</b>	<b>111</b>
<b>2. MENINGITIS CAUSADAS POR NEUMOCOCOS RESISTENTES A LA PENICILINA</b>	<b>116</b>
<b>3. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO DE LA MENINGITIS NEUMOCOCICA</b>	<b>121</b>
<b>4. FACTORES PRONOSTICOS DE LA MENINGITIS NEUMOCOCICA</b>	<b>128</b>
<b>5. TRATAMIENTO ASOCIADO DE LA MENINGITIS NEUMOCOCICA</b>	<b>137</b>

## **C O N C L U S I O N E S**

## **B I B L I O G R A F I A**

## **A P E N D I C E**

# **Introducción**

## **INTRODUCCION**

### **1. Incidencia y etiología de la meningitis bacteriana.**

No se conoce con gran precisión la incidencia de los distintos tipos de meningitis bacteriana, ni aún en los países industrializados, puesto que, a excepción de la meningitis meningocócica, no suelen incluirse dentro de las enfermedades de declaración obligatoria.

La información más completa proviene de los EEUU, a través de un buen número de declaraciones voluntarias efectuadas de forma sistemática al Center for Diseases Control (CDC) y de algunos estudios de vigilancia, multicéntricos o realizados en determinadas áreas comunitarias (14,35,57,70,176,185). Existen asimismo publicaciones esporádicas de series de otros países americanos y europeos (25,41,104,193). La información global disponible en nuestro País es escasa, aunque a través de las declaraciones efectuadas al Ministerio de Sanidad y recogidas en los Boletines Epidemiológicos, se poseen datos válidos sobre la evolución de la enfermedad meningocócica, que nos afecta de forma endémica (52).

#### **1.1 Período Neonatal.**

Todos los estudios coinciden en señalar que el período de mayor riesgo

es el neonatal, con una incidencia de entre 1 y 3 casos por cada mil nacimientos (35,197). La meningitis neonatal es una infección severa, que afecta con mayor frecuencia a prematuros, cursa con una elevada mortalidad y produce graves secuelas en los supervivientes. En los casos precoces, que se presentan en la primera semana de vida, los organismos causales provienen de la contaminación a través del canal del parto. Los casos de inicio más tardío, a partir de la segunda semana, pueden estar también ocasionados por organismos nosocomiales, transmitidos a través de objetos contaminados o por las manos del personal sanitario. Un gran número de bacterias son capaces de ocasionar sepsis y meningitis en los neonatos. Las más frecuentes, entre las no estrictamente nosocomiales, son Escherichia coli, Streptococcus agalactiae y, en menor medida, Listeria monocytogenes. Los patógenos meníngeos característicos de edades más avanzadas son muy poco frecuentes en esta etapa.

## **1.2 Población infantil.**

Según datos extraídos de varios estudios realizados en EEUU durante los años setenta, la incidencia de meningitis bacteriana no neonatal, incluyendo niños y adultos, oscila entre 5 y 10 casos por 100.000 personas por año (14,35,70). El 75% de ellas ocurre en niños menores de cinco años de edad, con especial frecuencia entre los dos meses y los dos años. Es muy posible que estas cifras sean todavía válidas para

nuestros días, puesto que se considera que la prevalencia de la infección meníngea no ha variado sustancialmente en las últimas décadas (149).

Los organismos causales en éste período son ya los patógenos meníngeos clásicos, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae y Streptococcus pneumoniae, responsables del 80% de los casos. Su frecuencia relativa es bastante constante, dependiendo fundamentalmente del mayor o menor número de casos de infección meningocócica existente en una comunidad. H.influenzae suele ser el organismo más prevalente, como mínimo hasta los dos años de edad, en las áreas libres de hiperendemia meningocócica; posteriormente su frecuencia disminuye hasta hacerse excepcional en niños mayores de 6-7 años. En nuestro medio, el meningococo es el organismo más prevalente entre la población infantil de cualquier edad. En la mayoría de series, el neumococo es el tercero en frecuencia, segundo a partir de los 6-7 años (41,110,197). Su incidencia, estimada por datos del CDC, es de 3 a 8 casos por 100.000 en niños de hasta un año de edad, de 1 caso por 100.000 en niños hasta los dos años y de 0.2 a 0.3 casos por 100.000 en niños entre los tres y los nueve años (35), aunque probablemente estas cifras se hallen por debajo de la realidad.

### **1.3 Población adulta**

A partir de los diez años de edad, más del 80% de casos de meningitis

adquiridos en la comunidad están ocasionados por meningococo y neumococo. El primero es claramente más prevalente hasta los 20 - 25 años; a partir de entonces su frecuencia se va equiparando paulatinamente con la del neumococo, hasta los 50 -60 años; más allá de los sesenta años el neumococo puede ser el organismo más frecuente, en especial si no existe una gran epidemia meningocócica. La incidencia estimada de meningitis neumocócica en los adultos es de 0.5 casos por 100.000 habitantes, según datos del CDC y entre 1.2 y 2.8 por 100.000 en distintos estudios comunitarios, que probablemente son más reales (3,9,53,83,160,207). Es conocido que algunas enfermedades de base como el etilismo, mieloma múltiple, esplenectomía o disfunción esplénica, entre otras, favorecen el desarrollo de infección neumocócica invasiva (20,22,26,88,222).

Alrededor de un 10% de casos son debidos a otras etiologías. La meningitis por H. influenzae es muy poco frecuente en la edad adulta y casi siempre se asocia a la existencia de una fístula postraumática ó postquirúrgica de LCR u ocasionalmente a una otitis media aguda. Son también raros los casos debidos a S. aureus, que suelen ser secundarios a un absceso epidural o complicar una sépsis masiva con o sin endocarditis y los casos debidos a especies de estreptococos distintas del neumococo, que se presentan preferentemente en el curso de una endocarditis o de un absceso cerebral. Ocasionalmente, algunos pacientes ancianos, en ausencia de inmunodepresión conocida, presentan meningitis espontáneas por bacilos Gram negativos o por

L.monocytogenes; sin embargo estas etiologías, dentro de la rareza, son más frecuentes en individuos con alguna enfermedad de base (38). La sepsis y meningitis por BGN en pacientes con diabetes mellitus o con cirrosis hepática y la meningitis por Listeria en pacientes tratados con esteroides, en especial con transplante renal o linfoma. Los pacientes severamente inmunodeprimidos -neutropénicos, enfermos de Sida, etc- no suelen tener con mayor frecuencia meningitis causadas por los patógenos meningeos convencionales, sino más bien otras infecciones del SNC tales como tuberculosis, criptococosis o toxoplasmosis.

#### **1.4 Meningitis nosocomial**

La meningitis nosocomial es poco frecuente en el conjunto de las infecciones nosocomiales, representando menos del 0.3% del total en los estudios amplios de vigilancia (32,57,70). Se presenta con mayor frecuencia durante el período neonatal, pero puede ocurrir a cualquier edad, si se hallan presentes los factores de riesgo adecuados. Los principales factores se relacionan con maniobras invasivas a nivel del SNC, en especial la cirugía craneal asociada a la colocación de cuerpos extraños tales como reservorios, catéteres ventriculares y derivaciones de LCR (52). Es muy difícil pues conocer la incidencia global de ésta infección, puesto que prácticamente sólo acontece en los centros donde se practica la neurocirugía. Su incidencia debería expresarse en relación

a los distintos procedimientos, diagnósticos y terapéuticos, tal como ocurre en muchas infecciones nosocomiales. Por otra parte son muy escasas las series que analizan simultáneamente la ocurrencia de meningitis de la comunidad y nosocomiales en una misma población. Fuera del período neonatal, las dos terceras partes de casos están ocasionados por estafilococos coagulasa negativos, especialmente importantes en las infecciones de las derivaciones de LCR, y por bacilos Gram negativos nosocomiales, más prevalentes en las infecciones de catéteres ventriculares exteriorizados (52,197). Algunos casos producidos por S. aureus, y en menor medida por BGN, son secundarios a infecciones de la herida quirúrgica tras cirugía craneal. Los patógenos meníngeos clásicos meningococo y H.influenzae constituyen una auténtica rareza. Por su parte el neumococo produce ocasionalmente meningitis nosocomial, en alrededor del 5% de los casos, casi siempre en pacientes ingresados por haber sufrido un traumatismo con fractura craneal o una intervención quirúrgica a través de los senos paranasales.

## **2. La meningitis neumocócica**

### **2.1 Características del agente causal.**

Los neumococos son cocos Gram positivos encapsulados, de forma ovoide o lanceolada, que suelen agruparse en parejas o en cadenas cortas. Son inmóviles y no forman esporas. Son anaerobios facultativos, de crecimiento relativamente dificultoso y se autolisan si el período de incubación es prolongado. En las placas de agar sangre, las colonias de neumococo se hallan rodeadas de un halo de color verdoso, por lo que pueden confundirse con otros estreptococos alfa hemolíticos, especialmente del grupo viridans. La distinción con otras especies de estreptococos, suele realizarse en la práctica determinando su solubilidad en bilis, su sensibilidad a la optoquina y/o su serotipia (13). La clasificación en serotipos se realiza a partir de los polisacáridos capsulares, que pueden demostrarse por aglutinación, por contraelectroforesis o por una reacción de precipitación, llamada reacción de Quellung. Hasta el momento se han identificado 84 serotipos patógenos para el hombre. Los serotipos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 14, 18, 19 y 23, son los que se aíslan con mayor frecuencia en la clínica. El serotipo 3 es el clásicamente más virulento y el 23 el que con mayor asiduidad se ha asociado con la resistencia a la penicilina en nuestro medio (21,33).

Los neumococos colonizan con frecuencia las vías respiratorias

superiores de los individuos sanos, de forma que entre un 5 y un 60% de ellos son eventualmente portadores asintomáticos. La tasa de portadores es más elevada en niños, en comunidades cerradas, en invierno y durante los brotes de infección respiratoria aguda. La infección neumocócica es una infección endógena que suele presentarse de forma esporádica en un portador con algún factor predisponente.

*S. pneumoniae* es una causa importante de morbilidad y mortalidad para el hombre, como agente etiológico frecuente de infecciones de vías respiratorias superiores e inferiores, como otitis, sinusitis y neumonía, así como de infecciones extrarrespiratorias, tales como meningitis, artritis, peritonitis y endocarditis (162,164). Aproximadamente el 60% de las neumonías extrahospitalarias en los adultos y el 25% en los niños son de etiología neumocócica, con amplias variaciones según las series. Algunos casos son de adquisición nosocomial, especialmente en pacientes intubados recientemente o inmunodeprimidos (4,59). Asimismo, tras el meningococo, es la segunda causa de meningitis en adolescentes y adultos, aumentando su frecuencia y gravedad con la edad. En nuestro país, un 30% de meningitis bacterianas del adulto son de etiología neumocócica; este porcentaje se eleva al 90% si se consideran sólo los casos de meningitis recurrente (52).

## **2.2 Fisiopatología de la infección.**

Los neumococos son capaces de producir enfermedad gracias a su resistencia a la fagocitosis y a su capacidad de invadir y multiplicarse en los tejidos. Sin embargo, los mecanismos patogénicos fundamentales tanto de la infección local como invasiva no se conocen con exactitud. Los polisacáridos capsulares protegen al organismo de la acción de los fagocitos y distintos componentes de la pared celular son capaces de producir una intensa reacción inflamatoria en el LCR. La acción de diversas enzimas y toxinas parece poco importante (164).

Desde la nasofaringe el neumococo puede causar infección de las vías superiores, originando cuadros de otitis media, sinusitis y conjuntivitis. La infección respiratoria de vías inferiores se produce por microaspiración desde la orofaringe. La embolización bronquial con secreciones infectadas suele ser el comienzo de la mayoría de casos. Los organismos se multiplican rápidamente en los alveolos y el exudado inflamatorio se extiende de forma centrífuga a través de los canales de Lambert y de los poros de Khon. Al poco tiempo, antes de la aparición de anticuerpos detectables, los leucocitos polimorfonucleares procedentes de los capilares pulmonares inician el proceso de la fagocitosis. Más tarde, los macrófagos ingieren los detritus alveolares y ascienden por el árbol bronquial, ayudados por el aparato mucociliar. Los anticuerpos específicos, que probablemente se hallen en el pulmón antes de ser detectables en la circulación, aumentan la eficiencia de la

fagocitosis y favorecen la adhesión de los organismos a la pared alveolar. La recuperación de la infección coincide generalmente con la aparición de anticuerpos específicos detectables y con frecuencia se acompaña de una caída brusca de la fiebre, en forma de crisis. Por extensión directa los organismos pueden alcanzar la cavidad pleural y el pericardio. Si los mecanismos locales pulmonares no son capaces de contener la infección, esta alcanza los ganglios linfáticos hiliares y desde allí puede invadir el torrente sanguíneo. La bacteriemia se detecta en alrededor del 25 % de casos de neumonía neumocócica, aunque probablemente de forma transitoria ocurre en la gran mayoría de casos. La bacteriemia detectable es un signo de peor pronóstico y conlleva la posibilidad de infección metastásica, especialmente en meninges, articulaciones, peritoneo y endocardio (11,12).

Asimismo, el neumococo puede alcanzar directamente la circulación sistémica desde la nasofaringe a través de los linfáticos cervicales, sin infección focal manifiesta, ocasionando bacteriemia e infección distante, especialmente en serosas, endocardio y también en el espacio meníngeo (23,166).

### **2.2.1. Inicio de la infección meníngea.**

Los factores de virulencia que facilitan la unión de determinados serotipos a receptores de superficie de la nasofaringe y la ulterior invasión de la mucosa son poco conocidos. Una vez atravesada la

barrera mucosa, el neumococo alcanza el torrente sanguíneo, donde debe ser capaz de sobrevivir y reproducirse para invadir luego el espacio meníngeo. Su principal mecanismo defensivo es la encapsulación, que interfiere la actividad bactericida relacionada con la vía clásica del complemento e inhibe la fagocitosis de los neutrófilos. Sin embargo, de forma simultánea, tanto el polisacárido capsular como la pared celular del neumococo activan la vía alterna del complemento, facilitándose la quimiotáxis, opsonización y fagocitosis, por la acción de C3b y C5a (183,208).

Solo un 15-20% de casos de meningitis neumocócica se presentan como una infección primaria, sin foco aparente. El resto son secundarios a otitis media aguda (30%), sinusitis (5%), neumonía (20%) y fistula pericraneal post traumatismo o cirugía (30%). Estos últimos pueden cursar en forma de episodios recurrentes, en tanto persista la comunicación fistulosa (3,53,169,207). En los pacientes con neumonía ó sin foco primario aparente, parece claro que la siembra meníngea es consecuencia de la bacteriemia, mientras que en los pacientes con sinusitis u otitis, las bacterias podrían también alcanzar las meninges a través de los drenajes venosos. Si bien los hemocultivos son positivos en cerca del 75% de los casos, debe considerarse que la propia supuración a nivel del SNC puede originar ó mantener la bacteriemia, con resiembra meníngea continuada.

### **2.2.2. Entrada y supervivencia en el espacio meníngeo.**

El mecanismo que permite a los neumococos atravesar la barrera hematoencefálica intacta es desconocido. Es posible que determinadas células de los plexos coroideos y de los capilares cerebrales posean receptores bacterianos específicos, permitiendo el transporte de los microorganismos al SNC. En el animal de experimentación se ha demostrado la existencia de receptores para la pared celular del neumococo, ampliamente distribuidos por el espacio subaracnoideo y tejido cerebral adyacente (208). Una vez que los organismos han accedido al espacio subaracnoideo, los mecanismos defensivos del huésped se muestran ineficaces para controlar la infección, siendo incapaces de evitar el crecimiento logarítmico de las bacterias durante las primeras 24 horas. En la meningitis neumocócica experimental, el tiempo de generación bacteriano (doubling time) es aproximadamente de una hora. Después de las 24 horas, el número de bacterias llega a ser de  $10^7$  ufc/ml y puede demostrarse su paso hacia los senos venosos y circulación sistémica a través de los villi aracnoideos.

En el LCR normal no se detecta complemento y la concentración de inmunoglobulinas es asimismo muy baja; ambos aumentan durante la infección meníngea, pero sólo discretamente (172,173). Esta deficiencia relativa es muy importante puesto que tanto el complemento como los anticuerpos específicos son esenciales para la opsonización y fagocitosis de los neumococos.

La aparición de los leucocitos polinucleares se produce a partir de las 12 horas de la infección meníngea. No se conoce el mecanismo que permite su paso a través de la barrera hematoencefálica, aunque sí que el LCR infectado ejerce una acción quimiotáctica, fundamentalmente a través de proteínas de los macrófagos (MIP-1 y MIP-2) y que el aflujo de leucocitos puede evitarse mediante la utilización de anticuerpos monoclonales contra ciertos receptores endoteliales (76). La importancia de la pleocitosis del LCR en la defensa del huésped contra la infección es actualmente poco clara; diversos experimentos en animales neutropénicos y no neutropénicos no han logrado demostrar diferencias sustanciales en la evolución de la infección meníngea, en relación con la presencia de pleocitosis, si bien se ha observado mayor frecuencia de bacteriemia en los animales neutropénicos (47). Estudios experimentales más recientes sugieren que los leucocitos son mediadores muy importantes de la respuesta inflamatoria y que ésta disminuye con la utilización de anticuerpos monoclonales que impiden su entrada en el LCR (214). Según estos estudios, es probable que la reacción leucocitaria tenga más efectos nocivos que beneficiosos.

### **2.2.3. Inflamación del espacio meníngeo.**

Los estudios realizados en el modelo experimental han permitido identificar componentes bacterianos específicos, muy activos biológicamente, responsables del inicio de la cascada inflamatoria que

se produce tras la llegada de las bacterias al espacio subaracnoideo. En el caso de la meningitis neumocócica, dichos componentes son fragmentos de la pared celular que contienen ácido teicoico. La liberación en el LCR de tales componentes de la pared celular aumenta de forma brusca durante la lisis bacteriana producida por el tratamiento con antibióticos bactericidas, incrementando la inflamación en el espacio subaracnoideo (205,211-213).

Aunque los productos bacterianos por sí mismos pueden ejercer algún efecto tóxico nocivo sobre el SNC, los datos actuales señalan la gran importancia de las citoquinas como mediadores de la respuesta inflamatoria. En la meningitis neumocócica, fragmentos específicos de la pared celular activan la vía alterna del complemento e interaccionan con los macrófagos, las plaquetas y el endotelio vascular, estimulando la liberación de distintas citoquinas tales como interleukina-1, factor de necrosis tumoral (TNF), factor de adherencia plaquetario (PAF) y prostaglandinas (47,139,155,159,210). Estas sustancias promueven la leucocitosis y generan la respuesta inflamatoria que se produce en el espacio subaracnoideo. Las principales alteraciones fisiopatológicas que se producen como consecuencia son la disrupción de la barrera hematoencefálica, el edema cerebral, la hipertensión intracraneal y las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral, con las perturbaciones metabólicas correspondientes (183,184,208).

#### **2.2.4. Alteraciones de la barrera hematoencefálica.**

La barrera hematoencefálica separa al LCR y al parénquima cerebral del compartimento intravascular, actuando como un espacio regulador que mantiene la homeostasis dentro del SNC. Durante la meningitis bacteriana se produce un aumento de la permeabilidad de la barrera a diversas sustancias, tales como iones, proteínas y hexosas. Este fenómeno ocurre a nivel del epitelio de los plexos coroideos y del endotelio de los capilares cerebrales, manteniéndose intacta la membrana aracnoidea (147). En distintos modelos experimentales se ha observado que las alteraciones de la barrera se relacionan con una progresiva separación de las finas uniones intercelulares del endotelio microvascular cerebral y que se producen de forma precoz tras la inyección intracisternal de bacterias en ratas neutropénicas y no neutropénicas, de lipopolisacárido (H.influenzae) en ratas no neutropénicas y también de citoquinas como la interleukina-1 (155,156).

#### **2.2.5. Edema cerebral.**

En la meningitis neumocócica experimental se observa que la cantidad de agua en el parénquima cerebral aumenta rápidamente tras la inoculación intracisternal de las bacterias o de fragmentos de su pared celular (211). El edema cerebral puede ser de origen vasogénico, citotóxico e intersticial. El primero es consecuencia del aumento de la

permeabilidad de la barrera hematoencefálica. El segundo es debido a la liberación de factores tóxicos provenientes de los leucocitos y de productos bacterianos que actúan a través de mediadores inflamatorios; la alteración de la membrana de las células cerebrales ocasiona un aumento del agua intracelular, pérdida de potasio, aumento del metabolismo de la glucosa y producción de lactato (62). El aumento en la concentración de hormona antidiurética en el LCR que se produce durante la meningitis, contribuye a facilitar la entrada de agua al interior del parénquima cerebral (107). El tercer tipo, el edema intersticial, se produce por la obstrucción de la circulación del LCR desde el espacio subaracnoideo a los senos duros y puede conducir al desarrollo de hidrocefalia.

#### **2.2.6. Aumento de la presión intracraneal.**

La presión intracraneal es el resultado de la suma del volumen cerebral total, el volumen sanguíneo intracraneal y el volumen del LCR. Su aumento es una consecuencia del proceso inflamatorio meníngeo de gran importancia clínica, al ser causa potencial de herniación cerebral (172). En la meningitis neumocócica experimental la presión intracraneal aumenta precozmente tras la inoculación de las bacterias o de fragmentos de su pared celular. Su génesis obedece a una serie de factores todavía poco conocidos; es probable que los leucocitos, al igual que en el edema cerebral, jueguen un papel destacado (201). En

la actualidad parece claro que los cambios en la presión intracraneal no dependen exclusivamente del edema cerebral. La administración de metilprednisolona y de indometacina son capaces de reducir el edema cerebral en la meningitis experimental, pero no modifican la presión intracraneal, mientras que la administración de dexametasona actúa sobre ambos (202,209,216,173 199).

#### **2.2.7. Alteraciones del flujo sanguíneo cerebral.**

Existen pocos estudios que hayan medido el flujo sanguíneo cerebral en el animal de experimentación. En ellos se ha demostrado que existen alteraciones en la circulación, con hipoxemia regional; en general, ciertas áreas corticales se hallaban hipoperfundidas mientras que el tronco cerebral podía estar hiperperfundido (181). La reducción del flujo sanguíneo se ha relacionado con un aumento de la producción de lactato en el LCR, un aumento en la utilización de la glucosa, con la consiguiente hipogluorraquia y también con una disminución de la presión arterial sistémica. En este sentido se ha evidenciado que los conejos con meningitis neumocócica presentan una pérdida de la capacidad de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, de forma que éste pasa a depender exclusivamente de la presión sistémica (217). Si en los seres humanos ocurriera lo mismo, sería de gran importancia estabilizar la presión arterial en los pacientes con meningitis, ya que la hipotensión secundaria a bacteriemia ó a deshidratación podríae

ocasionar fácilmente isquemia cerebral, mientras que un aumento de la presión arterial sistémica podría incrementar la hipertensión intracraneal, con el daño cerebral consiguiente.

Por otra parte, los vasos cerebrales, en especial los que discurren por el espacio subaracnoideo, se afectan de forma notable en el curso de la meningitis bacteriana. Los exámenes necrópsicos muestran de forma casi constante la presencia de áreas de vasculitis, que producen estenosis luminal y formación de trombos. Habitualmente la afectación de los vasos subaracnoideos se resuelve con el tratamiento antibiótico, pero la afectación de arterias de mayor calibre en la base del cerebro suele ocasionar déficits focales severos y permanentes (95). Asimismo, la tromboflebitis de las venas corticales y de los senos duros suele ocasionar trombosis e infarto, déficits focales y convulsiones.

### **2.3 Evolución y factores pronósticos.**

La presentación clínica de la meningitis neumocócica suele ser muy aguda, su progresión rápida y la intensidad de la afectación neurológica en general más severa que la observada en otras etiologías. Una tercera parte de los pacientes se hallan en coma en el momento del ingreso y un 10% presentan respectivamente afectación de pares craneales, hemiparesia y convulsiones. Un 15% adicional van a presentar afectación de vías largas y un 20% convulsiones durante la evolución (3,53,160,207).

En la era preantibiótica la mortalidad era prácticamente del 100%. La utilización posterior de sulfamidas, penicilina i.m. y eventualmente eritromicina disminuyó la mortalidad hasta 60-70%, con gran frecuencia de secuelas en los supervivientes (15,225). El pronóstico mejoró de forma apreciable con el uso de altas dosis de penicilina i.v. ó de cloranfenicol hasta llegar a la situación actual, que apenas ha variado en los últimos treinta años, en que la mortalidad atribuible directamente a la meningitis se sitúa alrededor del 20%, la mortalidad global alrededor del 30% y el porcentaje de supervivientes con secuelas alrededor del 20%. La particular gravedad de la meningitis neumocócica se halla en relación con la intensa reacción inflamatoria que se produce en el espacio subaracnoideo y al daño cerebral asociado con ella. Parece además claro que la reacción inflamatoria puede aumentar durante las primeras horas del tratamiento antibiótico, por efecto de la lisis bacteriana (208,211). Alrededor de la mitad de los casos fatales fallecen de forma precoz, dentro de las primeras 48 horas. Ocasionalmente fallecen en el contexto de una sépsis neumocócica severa, con neumonía y eventualmente endocarditis ó pericarditis; estos pacientes suelen presentar leucopenia y padecer enfermedades de base debilitantes tales como alcoholismo, cirrosis hepática, mieloma múltiple o esplenectomía, y representan un subgrupo de especial riesgo para padecer infecciones neumocócicas graves. Sin embargo la gran mayoría fallecen por progresión rápida de los signos neurológicos, de causa poco clara, aunque en algunos casos pueda atribuirse a compresión del

tronco por herniación cerebral (197). El daño cerebral precoz es probablemente debido a la combinación de una serie de factores como el aumento de permeabilidad de la membrana, el edema cerebral tóxico, la hipertensión intracraneal, la reducción del flujo sanguíneo y las consiguientes alteraciones metabólicas. La compresión cerebral resultante del edema intersticial, y las complicaciones isquémicas secundarias a vasculitis de vasos meníngeos o cerebrales pueden ser la causa de la mayoría de fallecimientos tardíos (15).

Las secuelas neurológicas han sido evaluadas en algunos estudios, casi siempre en el momento del alta o poco tiempo después. Entre las más frecuentes en los adultos se citan la hipoacusia, la epilepsia, la hemiplejia, la pérdida de memoria y la hidrocefalia (46,192). Un estudio ha evaluado también las secuelas a largo plazo, hallando que el 54% de 94 pacientes revisados presentaba alguna de ellas, principalmente inestabilidad, sensación de fatiga, defectos leves de la memoria y ataxia de la marcha (17). Un número limitado de trabajos han estudiado específicamente los factores pronósticos de la meningitis neumocócica en relación a la mortalidad. De ellos, ocho han analizado series de pacientes, niños y adultos, tratados correctamente con antibióticos, en distintos períodos desde los años cincuenta hasta los ochenta (15,17,24,63,91,143,197,229). Sólo en uno (24) se ha realizado un análisis discriminativo, aunque con un número escaso de pacientes; en el resto se han efectuado únicamente análisis univariados que no permiten conocer la interrelación entre las distintas variables. En los ocho

estudios revisados, la alteración profunda de la conciencia al ingreso se cita como un factor de mal pronóstico en seis ocasiones, la presencia de neumonía en cinco, la edad avanzada en tres, las convulsiones en dos, la existencia de enfermedad de base en una y la ausencia de rigidez de nuca en una. En estas series se concede escaso valor al serotipo infectante y a las características bioquímicas del LCR, al contrario de lo que se había citado en algún estudio anterior; asimismo en dos de ellas se menciona que la mortalidad es menor en los pacientes con heridas traumáticas craneales y en los casos de meningitis recurrente por fístula pericraneal.

#### **2.4. Neumococos resistentes a la penicilina.**

De forma tradicional, el neumococo ha sido considerado sensible a la acción de un amplio espectro de antibióticos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, cotrimoxazol y vancomicina. Su uniforme y exquisita sensibilidad a la penicilina determinó que ésta fuera utilizada empíricamente como el antibiótico de elección para cualquier tipo de infección neumocócica.

Durante los años 40, se había conseguido ya aislar en el laboratorio variantes de neumococos con sensibilidad disminuída a la penicilina, mediante subcultivos repetidos en presencia de concentraciones subinhibitorias (13).

Asimismo, desde 1943 se conocía la existencia de neumococos

resistentes a las sulfamidas y con posterioridad también a otros antibióticos como tetraciclinas, eritromicina, clindamicina y cloramfenicol (1,45,49,109,151,179,218, ). La frecuencia de tales resistencias era baja, aunque variable según el antibiótico y la zona geográfica considerados. En cualquier caso, su importancia clínica era escasa, en ausencia de resistencia asociada a la penicilina.

Sin embargo en los últimos 20 años han aparecido de forma progresiva neumococos causantes de enfermedad, con sensibilidad disminuida a la penicilina y/o a otros antibióticos (8,77,114).

#### **2.4.1 Definición y mecanismo de la resistencia.**

El concepto microbiológico de resistencia a un antibiótico debe correlacionarse necesariamente con el concepto clínico de fallo terapéutico, siendo por tanto difícil de reducir a una cifra. Aunque los niveles plasmáticos que pueden conseguirse con distintas dosis de penicilina son bien conocidos, poco se sabe de las concentraciones tisulares útiles alcanzables. En pacientes con meningitis tratados con dosis elevadas de penicilina por vía endovenosa, la concentración máxima que se alcanza en LCR se sitúa alrededor de 1 mcg/ml, mientras que la plasmática oscila entre 60 y 80 mcg/ml (90).

La concentración inhibitoria mínima (CIM) de penicilina para las cepas sensibles es igual o inferior a 0.06 mcg/ml. De forma arbitraria se ha llegado al consenso de considerar neumococos moderadamente

resistentes a la penicilina (NMRP) aquellos con CIMs entre 0.1-1 mcg/ml y neumococos altamente resistentes (NARP) aquellos con CIMs iguales o superiores a 2 mcg/ml (224).

Desde el punto de vista clínico, es útil considerar que la cantidad de penicilina alcanzable en LCR es unas 20 veces más elevada que la CIM de los neumococos sensibles y muy similar a la CIM de los moderadamente resistentes.

La resistencia del neumococo a la penicilina es debida a alteraciones en la estructura y peso molecular de las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs). La resistencia se produce de forma escalonada y afecta también, en mayor o menor grado, al resto de antibióticos betalactámicos (65,80,82,165,206,230). La actividad de las carboxiureidopenicilinas y de ciertas cefalosporinas como la cefoxitina o la ceftazidima se halla muy reducida; por contra, el imipeném y algunas cefalosporinas de tercera generación como la cefotaxima y la ceftriaxona, son los que conservan una mayor actividad, con CIMs 2 a 4 veces inferiores a la penicilina (19,119,131,137,200,219,224,228)

#### **2.4.2. Evolución de la resistencia**

En 1967 Hansman y Bullen publicaron el primer caso de un neumococo con sensibilidad disminuída a la penicilina aislado de un paciente, en Sidney (84). Sucesivamente se fueron comunicando casos parecidos en otras zonas de Australia así como en Nueva Guinea, todos ellos con

cepas de resistencia moderada, aisladas en secreciones respiratorias de portadores. Con posterioridad aparecieron también casos esporádicos de infección clínica, en especial de meningitis en niños inmunodeprimidos, ocasionados por NMRP y sólo excepcionalmente por cepas más resistentes (44,85,86,93).

En 1977 Appelbaum y cols. comunicaron los cinco primeros casos de infección sistémica producidos por NARP en Sudáfrica. Estas cepas mostraron sensibilidad disminuída a las otras penicilinas y cefalosporinas y eran también resistentes al cloramfenicol, aunque sensibles a tetraciclinas, eritromicina, clindamicina, cotrimoxazol, rifampicina y vancomicina (7). Estos casos fueron sólo el comienzo de la importante epidemia sudafricana, que afectó a cientos de pacientes, en su mayoría niños hospitalizados y que cursó con una elevada mortalidad, en especial en los casos de meningitis (102). Los estudios de sensibilidad a gran escala en Sudáfrica, demostraron una prevalencia elevada de NMRP y de NARP con distintos patrones de resistencia al resto de antibióticos, destacando la frecuente asociación de resistencia al cloramfenicol y la existencia de cepas multirresistentes, sólo sensibles a rifampicina y vancomicina (30,144,223 ).

Como consecuencia del gran impacto ocasionado por la situación en Sudáfrica, se realizaron estudios de prevalencia en diversos países y la sensibilidad de los neumococos aislados en muestras clínicas se empezó a determinar de forma rutinaria en gran número de hospitales europeos y americanos. Los resultados de dichos estudios han

demostrado la existencia de neumococos resistentes a la penicilina y a otros antibióticos en todos los países investigados; sin embargo, la información disponible proviene en su mayor parte de estudios puntuales y es todavía insuficiente. La prevalencia de cepas resistentes varía ampliamente de unos países y de unos estudios a otros, situándose como media entre el 5 y el 10% y casi siempre a expensas de cepas con resistencia moderada (5,71,73,74,96,99,117,157,158, 168,221).

Los datos publicados en nuestro país hasta mediados de los ochenta, provenientes en su mayoría de estudios realizados en Barcelona, Valencia y Madrid, situaron el porcentaje de NMRP alrededor del 10% y de NARP cerca del 3%, en muestras clínicas de pacientes adultos hospitalizados (33,129). En niños hospitalizados, los porcentajes se elevaban al 30% y 10% respectivamente (120). Un estudio realizado en 326 niños sanos de Barcelona reveló la existencia de 159 portadores faríngeos de neumococo, con un 35% de resistencia a la penicilina (153). En nuestro Centro, 63 de 433 neumococos (14.5%) aislados de muestras clínicas con clara significación patógena, entre 1981 y 1986, mostraron resistencia a la penicilina. Dieciocho de los 48 episodios infecciosos correspondientes (37.5%), fueron producidos por NARP; asimismo se detectó resistencia asociada a uno o más antibióticos en el 79% de los casos (77).

La resistencia del neumococo a antibióticos no betalactámicos es más elevada entre nosotros que en la mayoría de países europeos y

norteamericanos. En el curso de la última década ha oscilado entre el 35% y el 50% para tetraciclinas y cloramfenicol, con tendencia a estabilizarse y alrededor del 40% para cotrimoxazol, con tendencia a aumentar (130). Asimismo, la resistencia a eritromicina y clindamicina se ha incrementado de forma paulatina, desde un 2 a un 8%, mientras que sigue siendo nula para rifampicina y vancomicina (146).

### **2.4.3. Epidemiología.**

La epidemiología de las infecciones producidas por neumococos resistentes es todavía poco conocida. La mayoría de estudios publicados hacen referencia a la epidemia de Sudáfrica (30,85,102,110). En ella se observó que los neumococos aislados pertenecían a un número muy limitado de serotipos, si bien su grado de resistencia a la penicilina y a otros antimicrobianos era muy variable. En general las cepas con resistencia alta a la penicilina solían ser multirresistentes y se aislaban de niños de raza negra, con el antecedente de ingreso hospitalario de larga duración por alguna enfermedad crónica o que había sufrido complicaciones, tal como tuberculosis o sarampión; habitualmente los pacientes presentaban desnutrición grave e inmunodepresión secundaria y habían sido tratados previamente con antibióticos betalactámicos.

Los brotes epidémicos fueron de origen nosocomial, en hospitales pediátricos; sólo raramente las cepas resistentes afectaban a la

comunidad.

Setenta y cinco de los 78 pacientes descritos inicialmente por Ward en 1979 (223), eran menores de dos años de edad, hallándose afectados de neumonía (83%) y meningitis (17%), la gran mayoría de ellos con bacteriemia asociada. El cuadro clínico, poco matizado, fue el de una infección sistémica severa que cursó con una mortalidad altísima.

La mayoría de portadores eran también niños, que habían tenido algún tipo de contacto con el hospital, mientras que la tasa de portadores entre el personal sanitario era muy baja.

Los últimos informes indican que la situación epidémica nosocomial se ha superado, si bien el número de infecciones extrahospitalarias va en aumento (111).

En nuestro medio, la resistencia a la penicilina ha sido observada en gran número de serotipos distintos, aunque es más prevalente entre el serotipo 23, tanto en los portadores infantiles como en los pacientes con infecciones invasivas (33). En ambos se recoge con frecuencia el antecedente de tratamientos antibióticos previos. Es posible que los portadores infantiles constituyan el reservorio más importante de la infección. Hasta el momento no se han registrado brotes epidémicos, aunque sí pequeños agrupamientos de casos en el hospital, que en ningún caso han revestido la gravedad y dramatismo de la epidemia sudafricana. La escasa experiencia existente indica que la prevalencia de portadores entre contactos de los pacientes y entre el personal sanitario que los atiende es baja.

Los datos iniciales sobre los casos de meningitis, que han acontecido con mayor frecuencia entre la población infantil, indican que ésta se presenta como una infección extrahospitalaria, en pacientes sin características ni factores de riesgo especiales (54,120,132). Por el contrario la neumonía bacteriémica, en los adultos, se presenta con mayor frecuencia en pacientes con determinados factores de riesgo, tales como ingreso hospitalario previo reciente o antecedente de haber padecido otros episodios de neumonía (145). Asimismo, un elevado porcentaje de casos de neumonía son de adquisición nosocomial (31). No se dispone todavía de datos suficientes sobre casos de neumonía no bacteriémica o sobre infecciones menos graves, de otra localización.

## **2.5. Tratamiento antibiótico.**

Existe en la actualidad una extensa experiencia, derivada de los estudios realizados en modelos experimentales y en series de pacientes, que indica que el tratamiento antibiótico eficaz de la meningitis bacteriana (es decir, la rápida esterilización del LCR) depende de la consecución de una adecuada actividad bactericida en el LCR (127,182,225). Dicha actividad, que se traduce en una muerte bacteriana rápida, se obtiene cuando la concentración de antibiótico en el LCR es de 10 a 20 veces superior a la concentración bactericida mínima (CBM) de la cepa infectante (203). Esta condición se cumple durante el tratamiento clásico de la meningitis neumocócica con las dosis endovenosas recomendadas

de penicilina (250.000 U/kg/d) ó de ampicilina (200 mg/kg/d), siempre que la cepa causal sea totalmente sensible a la penicilina. Ambos antibióticos, administrados a dosis plenas durante 10 - 14 días, han sido ampliamente utilizados y se han mostrado igualmente eficaces. Los pacientes con alergia a la penicilina, han sido tratados mayoritariamente con cloramfenicol, a la dosis de 4-6 gr/d, con resultados igualmente buenos; el cloramfenicol ejerce una acción bactericida frente al neumococo y alcanza niveles elevados en el espacio subaracnoideo, por lo que proporciona una buena actividad bactericida en el LCR (10,42). El tratamiento de los casos producidos por cepas con sensibilidad disminuída a la penicilina es obviamente más problemático, puesto que con las dosis endovenosas recomendadas de este antibiótico se alcanzan niveles en LCR que no superan la cifra de 1 mcg/ml (90). Si bién la utilización de dosis muy elevadas, entre 400 y 500.000 U/kg/día, puede llegar a esterilizar el LCR de algunos pacientes, se han descrito fallos terapéuticos con tal pauta, que no se considera suficientemente segura (98,99,148,158 ). Así pues, los datos disponibles en la actualidad contraindican claramente el uso de penicilina para casos con resistencia elevada y lo desaconsejan en casos de resistencia moderada, en los que se considera preferible recurrir a otro antibiótico. Como tratamiento alternativo puede utilizarse el cloramfenicol si la cepa resulta ser sensible, circunstancia que en la práctica es poco probable. Entre los antibióticos que "in vitro" han demostrado poseer una actividad superior a la penicilina frente a las cepas resistentes y que teóricamente pueden

utilizarse para tratar una meningitis, se hallan la cefotaxima, la ceftriaxona, el imipeném, la vancomicina y la rifampicina (131). Algunos de ellos han sido evaluados en modelos experimentales, pero la experiencia clínica publicada es muy escasa (134). En la epidemia sudafricana los pacientes se trataron de forma no protocolizada, casi siempre con varios antibióticos simultáneamente tras constatar la falta de respuesta a la penicilina, por lo que no se pueden extraer conclusiones válidas; asimismo, la mortalidad fue altísima, no sólo por el tratamiento inadecuado sino por el precario estado de base de gran parte de los pacientes (223). La cefotaxima y la ceftriaxona han sido utilizadas con buenos resultados en la meningitis producida por enterobacterias y por H.influenzae (37,40,42,103,118), sin embargo se ha cuestionado su posible eficacia en la meningitis causada por neumococos resistentes a la penicilina, ya que su actividad también se ve afectada por las alteraciones en las PBPs. En este sentido, se ha sugerido el uso de antibióticos no betalactámicos como la vancomicina, con los que hasta el momento existe muy poca experiencia publicada (208). Parece claro que en las áreas donde se detectan regularmente cepas de neumococo resistente, no se considera adecuado el uso de penicilina ni de cloramfenicol en el tratamiento empírico de la meningitis neumocócica, antes de conocer la sensibilidad de la cepa causal. A falta de mayor experiencia, el tratamiento empírico alternativo deberá definirse en cada área en función de los conocimientos actuales y de la prevalencia local de cepas con resistencia muy elevada.

## **2.6. Tratamiento asociado.**

Mediante la utilización correcta de antibióticos bactericidas se ha conseguido obtener la esterización rápida del LCR en la mayoría de pacientes con meningitis neumocócica, pero no se ha logrado reducir la mortalidad de forma apreciable. Puesto que ésta parece depender en gran medida de las consecuencias de la gran reacción inflamatoria que se produce en el espacio subaracnoideo, parte de la investigación actual se dirige al diseño y evaluación de medidas terapéuticas que sean capaces de modular la respuesta inflamatoria, disminuyendo su intensidad.

Tal como se ha comentado, el propio tratamiento antibiótico puede aumentar la reacción inflamatoria, al producir una liberación masiva de fragmentos de la pared celular del neumococo durante su lisis; sin embargo esta consecuencia nociva parece por el momento inevitable, al no disponerse de antibióticos con las ventajas de los betalactámicos que no sean bacteriolíticos (211).

En la meningitis neumocócica experimental, algunos estudios han demostrado que la reacción inflamatoria del LCR se reduce mediante la inhibición de la vía de la cicloxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico. La administración conjunta de inhibidores de la cicloxigenasa y de antibióticos, tras la inoculación intracisternal de neumococos vivos, reduce marcadamente la inflamación del LCR, indicando que dichos inhibidores podrían ser capaces de mejorar el

pronóstico de los pacientes (209). La indometacina es capaz de disminuir el edema cerebral y la concentración de prostaglandina-E2, aunque sin modificar la presión intracraneal (213). La administración de metilprednisolona y de dexametasona previenen el desarrollo de edema cerebral, pero solo esta última reduce la presión intracraneal y la concentración de lactato (202).

El tratamiento con dexametasona ha sido evaluado recientemente en una serie de 200 niños con meningitis bacteriana, la mayoría por H.influenzae (122). Los pacientes recibieron cefuroxima ó ceftriaxona, asociadas a dexametasona o placebo; el grupo que recibió dexametasona alcanzó antes la apirexia y mostró una reducción significativa de secuelas auditivas. En estudios sucesivos, el mismo grupo de investigadores ha demostrado una más rápida disminución de lactato, TNF e interleukina-1 en el LCR de los pacientes tratados con dexametasona y también cómo los beneficios obtenidos eran mayores cuándo ésta se administraba muy precozmente, aún antes del antibiótico (123). Los resultados de estos estudios, que en concreto aportan una reducción de las complicaciones auditivas en niños con meningitis purulenta, han creado claramente una corriente de opinión favorable a la utilización precoz de dexametasona en la meningitis infantil. Sin embargo muchos autores consideran que los efectos beneficiosos de este tratamiento asociado deben ser corroborados en series más amplias. No se dispone de experiencia respecto a la utilización de dexametasona en pacientes adultos.

La utilización de anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra elementos cruciales en el inicio o en el desarrollo del proceso inflamatorio se halla también en fase de investigación.

Se han ensayado anticuerpos contra los componentes activos de la pared celular, que actúan en una fase muy precoz, bloqueando la unión de dichos componentes con sus receptores específicos del espacio subaracnoideo, lográndose una marcada reducción de la respuesta celular en el LCR. Asimismo se han ensayado anticuerpos contra citoquinas específicas, como interleukina-1 y TNF, que actuarían en una fase más tardía, interfiriendo con el desarrollo de la cascada inflamatoria, con resultados menos prometedores (173,215). Una limitación al posible uso clínico de estos anticuerpos en el futuro es la dificultad que presentan para atravesar la barrera hematoencefálica, lo que no permitiría su administración por vía sistémica. . Puesto que el aflujo de los leucocitos hacia el interior del LCR parece ser un mecanismo muy importante para la producción de alteraciones en la barrera hematoencefálica y de edema cerebral, los anticuerpos monoclonales dirigidos contra los receptores endoteliales de los leucocitos (integrinas) son asimismo de gran interés (214). Estos anticuerpos han demostrado ser moduladores útiles de la respuesta inflamatoria en la meningitis neumocócica experimental y, para futuros ensayos clínicos, tienen la ventaja de poderse administrar por vía endovenosa ya que su misión es la de bloquear a los leucocitos fuera del SNC.

# **Objetivos**

## **OBJETIVOS**

- 1.- Delimitar la situación actual de la meningitis neumocócica en el contexto de la meningitis bacteriana del adulto.**
- 2.- Conocer la actividad "in vitro" de los antimicrobianos frente a las cepas de S. pneumoniae causantes de meningitis.**
- 3.- Determinar la epidemiología y las características clínicas y evolutivas de la meningitis causada por neumococos resistentes a la penicilina en nuestro medio.**
- 4.- Establecer el papel de la penicilina G, cefalosporinas de tercera generación y vancomicina en el tratamiento de la meningitis causada por neumococos resistentes.**
- 5.- Determinar los factores pronósticos de la meningitis neumocócica.**
- 6.- Evaluar la influencia del tratamiento asociado en la evolución de la meningitis neumocócica.**

## **Material y Métodos**

## **MATERIALY METODOS**

### **1. Población estudiada.**

El presente estudio se ha realizado en la Ciutat Sanitària de Bellvitge, Hospital "Prnceps d'Espanya", hospital universitario dotado de mil camas, situado en l'Hospitalet de Llobregat, que sirve como Centro de tercer nivel a una población aproximada de 1.1 millones de habitantes del Area de Gestió núm. 5, Costa de Ponent, Barcelona.

Se han incluido en el estudio los pacientes con el diagnóstico de meningitis bacteriana, ingresados en el Centro durante el período 1977-1989, a excepción de los que presentaron meningitis tuberculosa, brucelar o luética. Atendiendo a los objetivos de la Tesis, se han analizado especialmente los pacientes con meningitis neumocócica.

Debido a que en nuestro Hospital no existe Servicio de Pediatría, todos los pacientes tenían 7 años de edad como mínimo. La mayoría procedían de las poblaciones del Baix Llobregat y el resto de la ciudad de Barcelona o de otras poblaciones catalanas.

La mayor parte de casos comunitarios ingresaron desde el Servicio de Urgencias y el resto fueron remitidos de otros hospitales.

Siempre que su estado clínico lo permitió, los pacientes fueron ingresados en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna. Los miembros de los Servicios de Neurología y Neurocirugía contribuyeron a la evaluación de los pacientes con

problemas neurológicos específicos.

La mayor parte de casos nosocomiales fueron atendidos en su Servicio de origen, principalmente Neurocirugía y ocasionalmente Cirugía Maxilofacial, ORL y Nefrología.

Los pacientes con shock séptico establecido o necesitados de ventilación asistida fueron atendidos en la UCI. Todos los pacientes fueron controlados durante su ingreso por algún miembro de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

## **2. Protocolo de estudio.**

Ante un paciente con posible meningitis se aplicó un protocolo de estudio consistente en 1) anamnesis, examen físico y exploraciones radiológicas adecuadas, con el fin de orientar con rapidez el diagnóstico clínico, 2) examen del fondo de ojo, 3) valoración de la conveniencia de realizar una TC craneal, 4) punción lumbar, con medición de la presión de salida del LCR y remisión de muestras al Laboratorio para recuento leucocitario total y diferencial, determinación de las cifras de proteínas y glucosa y exámenes microbiológicos, 5) práctica de hemocultivos y, cuando procedía, cultivo de otras muestras como otorrea, lesiones cutáneas, secreciones orofaríngeas, etc., 6) medición de los parámetros hemáticos y bioquímicos sistémicos al ingreso, 7) datos clínicos y analíticos de la evolución a lo largo del ingreso, 8) valoración de la respuesta al tratamiento y 9) control en consultas

externas tras el alta, con valoración específica de las secuelas.

Todos los datos fueron recogidos en un protocolo informatizado, de 115 variables, definidas previamente, rellenado una vez que el paciente era dado de alta del hospital y completado tras el seguimiento realizado en consultas externas.

Con posterioridad los datos se incluyeron en una base de datos (dbase IIIplus) y fueron explotados estadísticamente.

En el addendum I se expone una copia del protocolo informatizado.

### **3. Criterios diagnósticos y definiciones.**

Se realizó el diagnóstico de meningitis bacteriana ante un cuadro clínico sugestivo y alteraciones citobioquímicas del LCR compatibles, valorada a la luz de la posible existencia de antibioterapia previa. La observación de organismos en la tinción de Gram proporcionó la información etiológica preliminar y su aislamiento en el LCR o en los hemocultivos proporcionó el diagnóstico definitivo. Los casos en que los cultivos resultaron negativos se etiquetaron de meningitis bacteriana a germen desconocido, a excepción de los que presentaban una erupción cutánea de tipo petequiral o purpúrico, que se diagnosticaron de enfermedad meningocócica. Para el diagnóstico de meningitis neumocócica se requirió pues el aislamiento de S. pneumoniae del LCR o de la sangre. Los Focos de Origen se definieron como los focos iniciales desde donde la infección se extendió a los espacios meníngeos. En el caso

concreto de los pacientes con meningitis neumocócica, se consideraron como tales 1) la otitis media aguda, diagnosticada mediante la clínica y el examen otoscópico, 2) la sinusitis, por clínica compatible con radiología de senos o TC sugestivos, 3) la neumonía, por clínica y radiología de tórax demostrativa y 4) la fístula pericraneal, confirmada por evidencia de licuorrea, TC o cisternografía isotópica, o de alta sospecha, en los pacientes con :

- a) antecedentes próximos o remotos de traumatismo craneal importante, con fracturas y/o conmoción cerebral,
- b) intervenciones quirúrgicas sobre ó a través de los senos paranasales o cavidades óticas, c) rino u otoliquorrea muy probable y d) episodios recurrentes de meningitis bacteriana en ausencia de déficits inmunológicos.

Los casos en que no se halló un foco primario de infección se consideraron de origen desconocido.

Bajo el concepto de "foco contiguo al SNC" se incluyeron aquellos episodios de meningitis secundarios a infección del área otosinusal, a fístula de LCR , o a otras complicaciones post traumatismo o cirugía craneal. El concepto de "foco distante del SNC" englobó a los episodios de meningitis secundarios a neumonía o sin foco de origen aparente. Se consideró que la meningitis era de adquisición nosocomial cuando los signos y síntomas aparecieron después de tres días de hospitalización y no estaban relacionados con la patología que condicionó el ingreso. Los casos de meningitis por infección de un

shunt de derivación de LCR fueron considerados nosocomiales, aunque se manifestaran en la comunidad.

Se consideró exitus precoz cuando un paciente falleció durante las primeras 72 horas de su ingreso y tardío cuando falleció con posterioridad durante el ingreso. Mortalidad por infección, precoz o tardía, cuando el paciente falleció debido a la sepsis bacteriana inicial o a complicaciones neurológicas derivadas de la meningitis. Mortalidad por otras causas cuando el paciente falleció durante la evolución por complicaciones no relacionadas directamente con la infección principal. Se definió recaída de la meningitis a la reaparición de síndrome meníngeo con alteraciones citobioquímicas del LCR y tinción de Gram y/o cultivo positivos, tras la finalización de un tratamiento antibiotico aparentemente eficaz.

Se definió fallo de tratamiento antibiotico a la falta de respuesta con persistencia de cultivos positivos, así como a la mejoría inicial seguida de claro empeoramiento durante el tratamiento, con o sin cultivos positivos.

#### **4. Estudios microbiológicos.**

El LCR se procesó de inmediato, a cualquier hora del día. El sedimento resultante de su centrifugación se sembró en agar sangre, agar chocolate, agar McConkey y caldo tioglicolato y se realizó una tinción de Gram; si en ésta se observaban diplococos Gram positivos se

realizaba un antibiograma directo a partir del sedimento. Las placas de agar sangre y agar chocolate fueron incubadas en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5-10%. La sangre extraída del paciente se inoculó en frascos de hemocultivos en medio aerobio (TSB) y anaerobio (tioglicolato), realizándose subcultivo en placas de agar chocolate; la rutina de procesamiento fué siguiendo los métodos del Cumitech (226). La identificación de los gérmenes se realizó según métodos standard (50) y la susceptibilidad a los antibióticos según el método de Kirby-Bauer (100), completándose con la determinación de las concentraciones mínimas inhibitoria y bactericida por el método de microdilución.

Streptococcus pneumoniae fué identificado por las características de las colonias, tinción de Gram, catalasa, sensibilidad a la optoquina y, ocasionalmente, solubilidad en bilis.

El serotipaje fué realizado con antisueros standard (Statens Seruminstitut, Copenhagen) por el Dr. J.Casal, del Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda, Madrid (34).

Los test de sensibilidad antimicrobiana se realizaron de forma rutinaria mediante la técnica de difusión en disco en agar de Mueller-Hinton suplementado con sangre de caballo al 5%.

Para determinar la sensibilidad a la penicilina G se utilizó inicialmente un disco de oxacilina de 1 mcg, el cual identificó correctamente todas las cepas con sensibilidad disminuida (halo de inhibición < 20 mm de diámetro).

La CIM se determinó por los métodos de microdilución y dilución en

agar, en agar de Mueller-Hinton suplementado con 5% de sangre de caballo, a concentraciones adecuadas del antibiótico. Los inóculos fueron obtenidos suspendiendo directamente en caldo de tripticasa soja (CTS) un cultivo bacteriano de 18 horas en placa de agar sangre y ajustando la turbidez a una escala de McFarland de 0.5. Los cultivos se diluyeron adecuadamente hasta un inóculo final de aproximadamente 10<sup>5</sup> unidades formadoras de colonias en cada pocillo. La CIM se definió como la concentración del antibiótico que inhibe el crecimiento macroscópico visible tras una incubación a 35 oC. durante 18-24 horas. Las cepas que mostraron resistencia a Penicilina en los tests de difusión se estudiaron por el método de macrodilución en caldo, en el cual se utilizó un caldo de Todd-Hewitt para determinar la CIM y la CMB de los agentes Betalactámicos administrados a cada paciente (227). Las CIMs se leyeron después de 18 - 24 horas de incubación. La CMB se determinó en subcultivos cuantitativos de cada uno de los tubos que no mostró crecimiento en la CIM, mediante la transferencia de 0.1 ml a una placa de agar sangre. Los subcultivos fueron incubados 18 - 24 horas. La MBC se definió como la concentración mas baja del antibiótico que produjo una letalidad completa (ó 99.9%) del inóculo inicial.

Entre otros antibióticos, se estudió la actividad de Penicilina G, Ampicilina, Cefotaxima, Ceftriaxona, Imipeném, Rifampicina, Cloramfenicol, Cotrimoxazol y Vancomicina, por su potencial utilidad en el tratamiento de la infección meningea.

Staphylococcus aureus ATCC 25923 y cuatro cepas Sudafricanas con

distintos grados de sensibilidad se utilizaron como controles en todas las pruebas de sensibilidad. Se investigó la producción de Betalactamasa por parte de las cepas resistentes a la penicilina, mediante el método de la cefalosporina cromogénica (142); ninguna de ellas mostró ser productora de Betalactamasa.

Para la determinación de niveles de antibiótico y de poderes bactericidas, se congelaron muestras de LCR y plasma a -40 oC.

Los niveles de Cefotaxima y su metabolito desacetilcefotaxima se determinaron mediante cromatografía líquida de alta presión (124). Los niveles de Vancomicina se realizaron mediante inmunoensayo de polarización fluorescente (FPIA), según el método descrito por Jolley y cols.(105). La determinación de poderes bactericidas se realizó según el método descrito por Anhalt y cols (6).

## **5. Tratamiento antibiótico.**

Se inició habitualmente en el Servicio de Urgencias, tras la obtención de las muestras para cultivo y se basó en la orientación etiológica suministrada por el contexto clínico y la tinción de Gram del LCR.. Posteriormente se establecieron modificaciones de acuerdo a los resultados de los cultivos, pruebas de susceptibilidad y respuesta clínica. La duración del tratamiento varió según la etiología (53). Excepto en los casos de meningitis meningocócica, se realizó una punción lumbar de control al finalizar el tratamiento, así como en cualquier

momento de la enfermedad si su evolución lo aconsejaba.

En los primeros años del estudio, el tratamiento antibiótico de los pacientes con supuesta meningitis neumocócica consistió en la administración de Penicilina G sódica intravenosa, a dosis de unas 300.000 UI por Kg/día, que suponían entre 18 y 24 millones de Unidades diarias, repartidas cada 2 ó 4 horas. A los pacientes alérgicos a la Penicilina se les administraba Cloramfenicol, a la dosis diaria de 4 ó 6 gr., fraccionados cada 6 horas.

Posteriormente esta pauta tuvo que modificarse debido a la aparición e incremento constante del número de casos infectados con cepas resistentes a la Penicilina y a la alta prevalencia de cepas resistentes al Cloramfenicol. A partir de 1983, para el tratamiento empírico inicial se han utilizado otros antibióticos tales como Cefotaxima, Ceftriaxona y Vancomicina, en distintos protocolos terapéuticos que se detallan en "Resultados".

## **6. Tratamiento asociado.**

Desde principios del año 1987, a los pacientes con sospecha o evidencia de padecer meningitis neumocócica, se les administró una medicación complementaria al tratamiento antibiótico, que denominamos "tratamiento asociado". Dicho tratamiento consistió en la administración muy precoz (al ingreso en Urgencias) de manitol y dexametasona para disminuir el edema cerebral y la presión intracraneal y de

difenilhidantoina para prevenir la aparición de convulsiones. El manitol se perfundió en una dosis única de 1 gramo por Kg.; la dexametasona se administró a la dosis diaria de 0.25 mg/Kg, repartida cada 6 horas (después de una dosis de carga de 8 a 12 mg), durante cuatro días; la difenilhidantoina se administró a la dosis de 18 mg/kg durante las primeras 24 horas y luego a la dosis de 2 mg/Kg cada 8 horas hasta completar 10 días; la velocidad de infusión de la difenilhidantoina fué de 15-20 mg/min (500 mg en 30 min.), pasándose a la vía oral cuando el paciente podía tolerarlo; se monitorizaron los niveles séricos de difenilhidantoina por FPIA (105).

#### **7. Estudio de los factores pronósticos.**

Con la intención de investigar los factores que se asocian y/o influyen en la mortalidad de la meningitis neumocócica, una serie de variables clínicas, extraídas de los datos recogidos en el protocolo de estudio, se relacionaron con la mortalidad global de la serie y con la mortalidad atribuible directamente a la infección. Las 40 variables analizadas pueden verse detalladas en la Tabla XVI. Se realizó en primer lugar un análisis univariado para ambos tipos de mortalidad y posteriormente un análisis multivariado de las variables que resultaron significativas en el univariado.

## **8. Estudio caso-control.**

Una vez conocidas las variables clínicas que de forma independiente influyeron en la mortalidad de la meningitis neumocócica en nuestra serie, se diseñó un estudio caso-control ("matched") con el fin de determinar si la administración del tratamiento asociado (manitol, dexametasona, hidantoína) había influido en una reducción de la mortalidad.

Para ello se seleccionó un control que no hubiese recibido tratamiento asociado para cada caso de meningitis neumocócica que sí lo hubiese recibido. Los controles -históricos- fueron pareados ("matched") atendiendo a las variables asociadas de forma independiente con la mortalidad, según nuestros propios datos, escogiendo además a los controles cronológicamente más cercanos a los casos. Este diseño hace que los pacientes y los controles se asemejen el máximo posible, al estar controladas las variables que se ha deseado parear.

## **9. Métodos estadísticos.**

Se confeccionó una base de datos (dbase III plus), en donde se introdujeron los datos de los protocolos informatizados. Los cálculos estadísticos se realizaron en un microordenador mediante los paquetes estadísticos SPSS y BMDP.

Las variables cualitativas (categóricas), se expresaron en porcentajes y las variables cuantitativas (contínuas) en medias y desviación standard. Se compararon los porcentajes mediante el test de chi-cuadrado, chi-cuadrado con la corrección de Yates y test exacto de Fisher en los casos en que fué necesario. En el análisis univariado, el Riesgo Relativo (RR) fué calculado según la descripción de Schlesselman (187). En el estudio caso-control "matched" se utilizó el test exacto de McNemar, que es el apropiado para datos pareados (10).

Para las variables cuantitativas (comparación de dos medias) se utilizó el test de la "t" de Student, cuando la muestra cumplía los criterios de distribución normal; en caso contrario se aplicaron los tests no paramétricos de la U de Mann-Witney o Wilcoxon (10).

Los análisis multivariados fueron realizados mediante la rutina LR (Regresión Logística) del paquete estadístico BMDP (BMDP Statistical Software, Inc., University of California).

Para establecer el valor predictivo y la importancia de cada variable independientemente de las demás, se realizó un estudio multivariado aplicando el test de regresión logística paso a paso, siendo 0.05 el límite para entrar términos. Según dicha técnica, una variable es añadida al modelo, sólo si su influencia sobre la variable dependiente no puede explicarse por las variables independientes previamente introducidas en él (39).

Las variables cualitativas fueron introducidas en el análisis de regresión en dos categorías: 1, que representaba presencia y 2, que representaba

ausencia. Para las variables continuas se definió el punto de corte que se consideró mas adecuado.

Los resultados se expresaron a través del coeficiente beta (B), error standard de beta (ESB), riesgo relativo ajustado (RR), intervalo de confianza (IC) y de la significación estadística (valor de p).

El riesgo relativo ajustado se calculó utilizando la siguiente fórmula:

$$RR = e \text{ elevado a } B.$$

El intervalo de confianza (95%) se calculó mediante la fórmula:

$$IC = e \text{ elevado a } (B \pm 1.96 \times ESB).$$

## **Resultados**

## **RESULTADOS**

### **1. La Meningitis Bacteriana del adulto en nuestro medio.**

#### **1.1 Etiología y procedencia**

Durante un período de 13 años, comprendido entre 1977 y 1989, pudimos estudiar 797 episodios de meningitis bacteriana, que ocurrieron en 780 pacientes adultos. Dadas las características de nuestro Centro, el termino "adultos" incluye a los pacientes mayores de siete años de edad; sin embargo, en nuestra serie de meningitis neumocócica, sólo 10 pacientes (8%) tenían menos de 15 años. Así pues, la edad media fue de  $36.3 + 21.7$  años, con límites entre los 7 y los 90 años.

La mayoría de episodios, concretamente 623 (78.2%), fueron de adquisición extrahospitalaria, mientras que 174 (21.8%) se originaron en el hospital.

La mortalidad global fue de 15.7% (fallecieron 124 pacientes en 792 episodios).

En la Tabla I se detalla la distribución etiológica de los 797 casos, así como su procedencia extra o intrahospitalaria.

La meningitis meningocócica, con 390 casos, todos ellos adquiridos en la comunidad, fue con mucho la etiología más frecuente, representando casi la mitad de los casos. La meningitis neumocócica fue la segunda en frecuencia, también especialmente importante en la comunidad,

donde ocasionó cerca del 20% de los casos. Las meningitis por Haemophilus influenzae y por Listeria monocytogenes , organismos de gran importancia en la edad infantil, fueron poco prevalentes en nuestra serie. Los estafilococos, en especial S. epidermidis, y los bacilos Gram negativos, en especial P. aeruginosa y otros BGN no fermentadores, fueron causa frecuente de meningitis nosocomial.

## 1.2 Focos de Origen

En 185 de los 623 episodios adquiridos en la comunidad (29%), pudo identificarse algún foco de origen de la meningitis. Los focos más relevantes fueron los secundarios a traumatismo y cirugía craneales, la otitis media aguda y la neumonía. En la Tabla II se expone la relación entre los principales grupos etiológicos y los 178 focos principales. La mayor parte de casos de meningitis neumocócica se asoció con algún foco de origen clínicamente detectable, mientras que este hecho no fue relevante para el resto de grupos, exceptuando los casos de etiología no filiada. El 65% de los pacientes con otitis, el 52% de los pacientes con traumatismo o cirugía craneal (ORL ó neurocirugía con abordaje nasal u ótico) y el 78% de los pacientes con neumonía, padecían infección neumocócica documentada bacteriológicamente.

### **1.3 Mortalidad**

La evolución final pudo documentarse en 792 de los 797 episodios. En la Tabla III se expresa la mortalidad correspondiente a cada una de las etiologías. Los porcentajes se refieren a la mortalidad específica para cada grupo y para el conjunto de la serie. Cabe destacar que si bien las meningitis causadas por bacilos Gram negativos presentaron la mayor mortalidad intrínseca, la meningitis causada por S. pneumoniae constituyó la primera causa de mortalidad en el global de la serie. Uno de cada tres pacientes fallecidos sufría infección neumocócica.

TABLA I. ETIOLOGIA Y PROCEDENCIA DE 797 EPISODIOS DE MENINGITIS BACTERIANA

ORGANISMO	COMUNIDAD (%)	HOSPITAL (%)	TOTAL (%)
<i>Neisseria meningitidis</i>	390 (62.2)	-	390 (48.9)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	120 (19.3)	12 (6.9)	132 (16.6)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (0.2)	44 (25.3)	45 (5.6)
Enterobacteriaceae	16 (2.6)	27 (15.5)	43 (5.4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (0.8)	15 (8.6)	20 (2.5)
<i>Streptococcus spp.</i>	10 (1.6)	10 (5.8)	20 (2.5)
<i>Listeria monocytogenes</i>	11 (1.8)	4 (2.3)	15 (1.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	15 (8.6)	15 (1.9)
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 (1.0)	4 (2.3)	10 (1.3)
Otras bacterias Gram (-)	3 (0.5)	11 (6.4)	14 (1.7)
Otras bacterias Gram (+)	-	8 (4.6)	8 (1.0)
No filiado	61 (9.8)	24 (13.8)	85 (10.7)

TABLA II. RELACION ENTRE LA ETIOLOGIA Y LOS PRINCIPALES FOCOS DE ORIGEN EN 623 EPISODIOS DE MENINGITIS BACTERIANAS DE LA COMUNIDAD.

ETIOLOGIA	(nº casos)	FOCOS DE ORIGEN (%)		
		OTITIS	TRAUMATISMO	NEUMONIA
Neisseria meningitidis	(390)	3 ( 4.3)	21 (24.4)	0
Streptococcus pneumoniae	(120)	45 (65.2)	45 (52.3)	18 (78.3)
Bacilos Gram negativos	(25)	2 (2.8)	3 (3.5)	2 (8.7)
Cocos Gram positivos	(16)	3 (4.3)	3 (3.5)	0
Listeria monocytogenes	(11)	1 (1.4)	0	0
No filiada	(61)	15 (21.7)	14 (16.3)	3 (13.0)
		69 (100)	86 (100)	23 (100)

TABLA III. MORTALIDAD DE 792 EPISODIOS DE MENINGITIS  
BACTERIANA SEGUN SU ETIOLOGIA

ORGANISMO	Nº EPISODIOS	Nº MUERTOS	(%)*	(%)**
<i>Neisseria meningitidis</i>	390	22	(5.6)	(17.7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	132	38	(28.8)	(30.6)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	45	7	(15.6)	(5.6)
Enterobacteriaceae	43	26	(60.4)	(20.9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	6	(30.0)	(4.8)
<i>Streptococcus</i> spp.	17	3	(17.6)	(2.4)
<i>Listeria monocytogenes</i>	15	2	(13.3)	(1.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	5	(35.7)	(4.0)
<i>Haemophilus influenzae</i>	10	1	(10.0)	(0.8)
Otras Bacterias Gram (-)	14	4	(28.5)	(3.2)
Otras Bacterias Gram (+)	8	0	(0)	(0)
No filiado	84	10	(11.9)	(3.1)

(%)\* Mortalidad específica de cada etiología.

(%)\*\* Mortalidad referida al total de la serie.

## **2. Meningitis neumocócica : Epidemiología y clínica.**

### **2.1 Demografía y enfermedades subyacentes.**

La serie está compuesta por 127 pacientes, que sufrieron 132 episodios de meningitis. Ciento veinte de ellos se originaron en la comunidad y 12 en el hospital. Sus características generales se expresan en la Tabla IV. Ochenta y un pacientes (63%) sufrían una o más enfermedades de base, aparte de las consideradas como posibles focos de origen de la infección.

### **2.2 Distribución durante el período de estudio.**

La distribución por años y por meses puede observarse en las Figuras 1 y 2. La infección se presentó de forma bastante constante durante el estudio, con un promedio de diez casos anuales y una clara agrupación en los meses fríos, de forma que más de la mitad de los episodios ocurrieron entre Noviembre y Febrero.

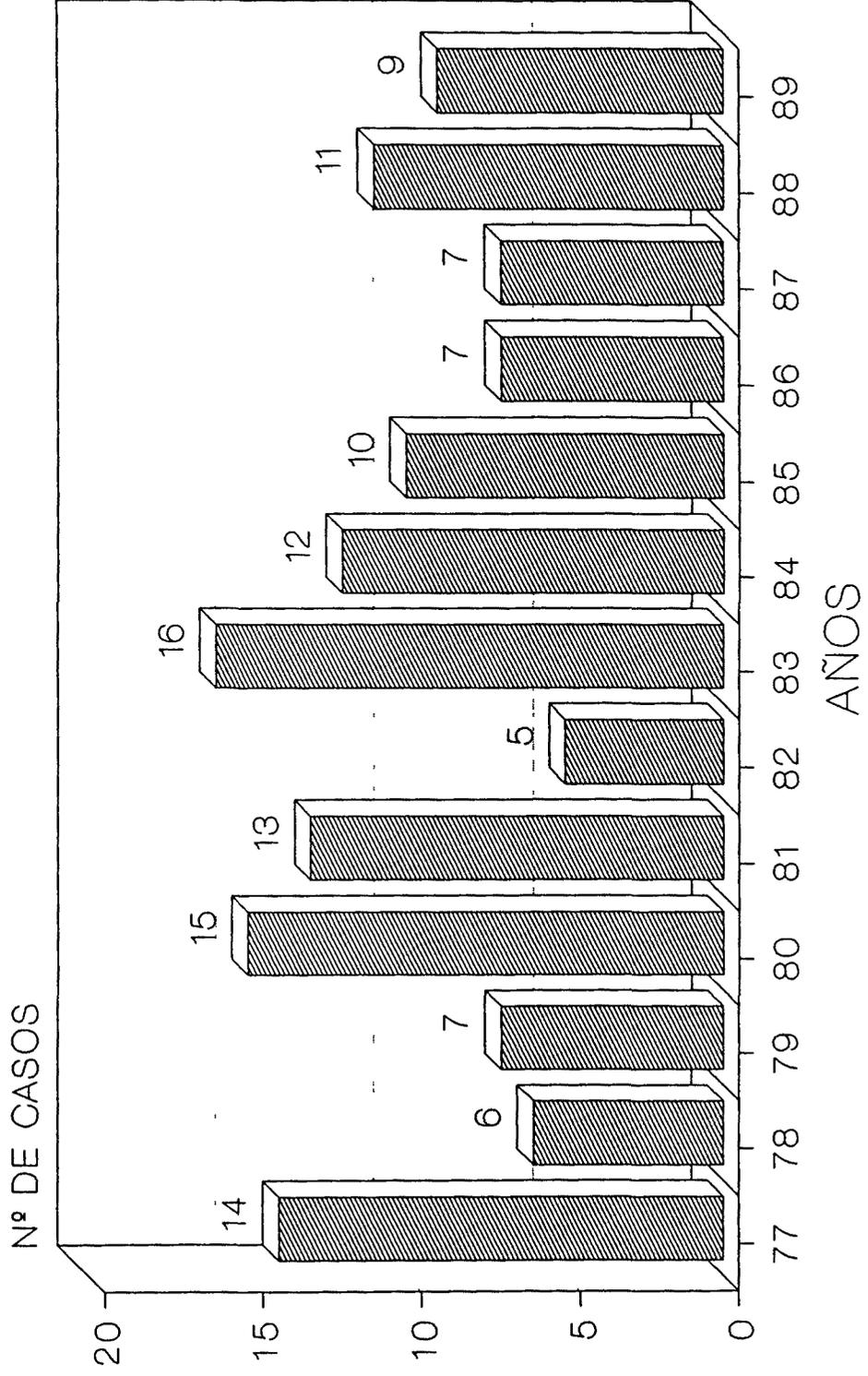
**TABLA IV. MENINGITIS NEUMOCOCICA DE ADULTO:  
CARACTERISTICAS GENERALES DE LA SERIE**

---

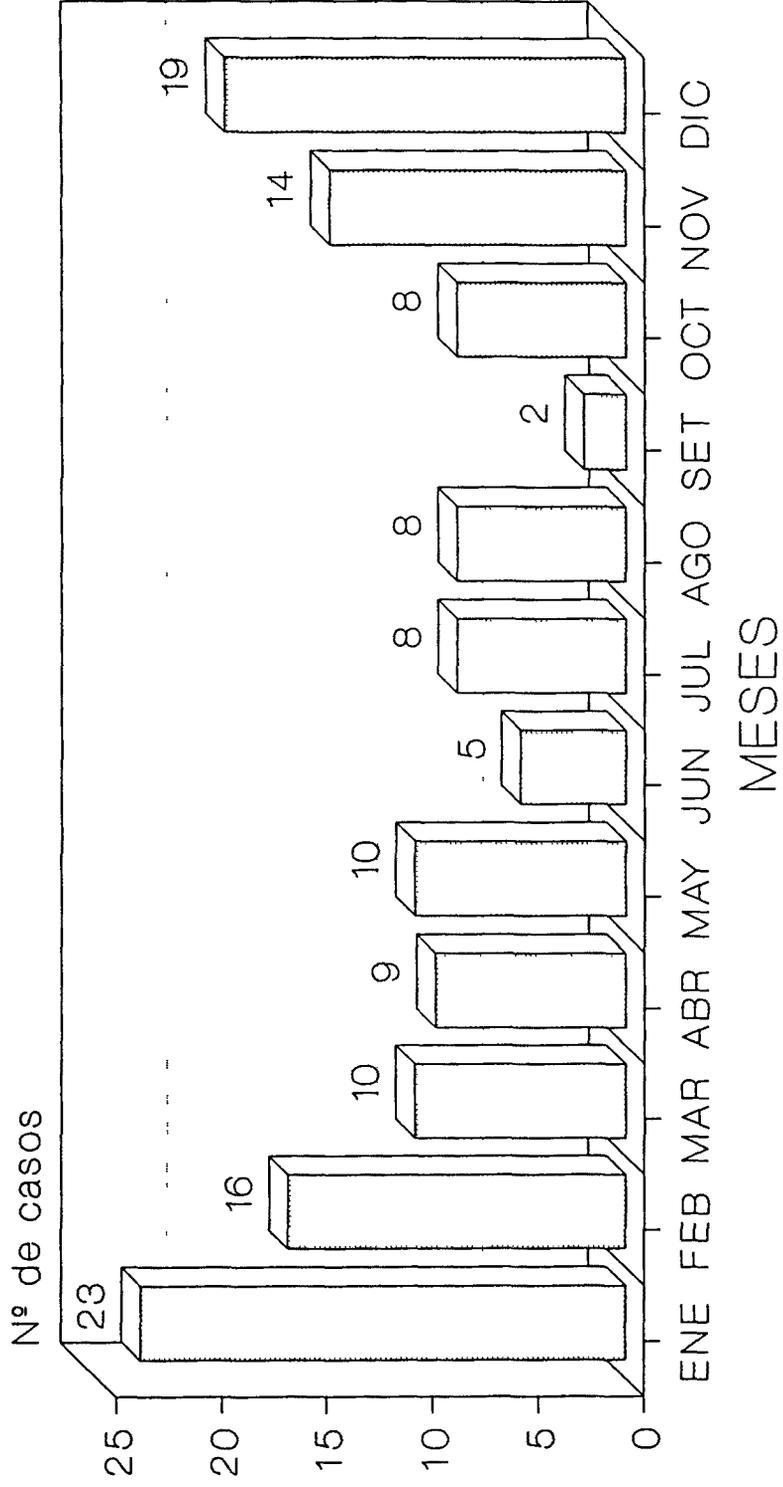
<b>Nº de episodios.....</b>	<b>132</b>	
<b>Adquisición extrahospitalaria.....</b>	<b>120 (90.1%)</b>	
<b>Adquisición intrahospitalaria.....</b>	<b>12 (9.1%)</b>	
<b>Nº de pacientes.....</b>	<b>127</b>	
<b>Varones.....</b>	<b>73</b>	
<b>Mujeres.....</b>	<b>54</b>	
<b>Edad media.....</b>	<b>46.28 ± 19.30 años</b>	
<b>Rango.....</b>	<b>7 a 82 años</b>	
<b>Principales enfermedades subyacentes</b>	<b>Nº casos</b>	<b>(%)</b>
<b>Arterioesclerosis / Hipertensión</b>	<b>26</b>	<b>(20)</b>
<b>Etilismo / Hepatopatía crónica</b>	<b>26</b>	<b>(20)</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>21</b>	<b>(16)</b>
<b>Bronconeumopatía crónica</b>	<b>16</b>	<b>(12.5)</b>
<b>Epilepsia</b>	<b>8</b>	<b>(6.3)</b>
<b>Esplenectomía</b>	<b>6</b>	<b>(4.7)</b>
<b>Neoplasia</b>	<b>3</b>	<b>(3.1)</b>
<b>Pacientes con alguna enfermedad subyacente (ES)</b>	<b>81</b>	<b>(63)</b>
<b>45 con 1 ES</b>		
<b>27 con 2 ES</b>		
<b>9 con 3 ES</b>		

---

# Distribución por años



# Distribución por meses



### **2.3 Datos clínicos y analíticos al ingreso.**

En las Tablas V y VI se detallan las principales características clínicas, signos y síntomas generales y alteraciones neurológicas que presentaron nuestros pacientes al ingreso, así como las características del LCR y otros datos analíticos de interés.

### **2.4 Focos de origen de la infección.**

Sólo en 20 de los 132 episodios la meningitis se presentó como una infección primaria, al estilo en que suele hacerlo la meningitis meningocócica, sin foco aparente. En los 112 episodios restantes se detectaron 122 posibles focos de origen, que se detallan en la Tabla VII. Los más frecuentes fueron la infección ótica y las complicaciones secundarias a cirugía o traumatismo craneal. En 39 casos se demostró o se consideró altamente probable la existencia de una fístula pericraneal de LCR. Para facilitar el análisis de la importancia de los focos de origen en la evolución de la enfermedad, los dividimos en dos grandes grupos: 1, los focos contiguos al SNC, incluyendo los casos con infección del área oto-sinusal o con infección secundaria a fístula de LCR o de alguna otra complicación post traumatismo o cirugía craneales y 2, los focos distantes del SNC, incluyendo los casos con neumonía neumocócica y los casos sin foco de origen aparente. En primer grupo incluimos 94 episodios (71%) y en el segundo 38 (29%).

**TABLA V. DATOS CLINICOS AL INGRESO EN 132 EPISODIOS  
DE MENINGITIS NEUMOCOCICA DEL ADULTO**

	<b>Nº episodios valorados</b>	<b>Nº casos (%)</b>
Duración enfermedad < 12 h.	127	41 (32.3)
ídem 12-48 h.	127	57 (44.9)
ídem > 48 h.	127	29 (22.8)
Antibióticos previos	130	38 (29.2)
Catarro de vías altas	128	63 (49.2)
Faringitis, odinofagia	123	11 (9.0)
Fiebre en urgencias	129	95 (73.6)
Fiebre durante enfermedad	121	111 (91.7)
Escalofríos	111	39 (35.1)
Cefalea	112	87 (77.7)
Vómitos	111	72 (64.9)
Rigidez de nuca	126	116 (92.1)
Hipotensión	129	7 (5.4)
Shock	129	6 (4.7)
Lesiones cutáneas	130	3 (2.4)
Edema de papila	95	7 (7.4)

TABLA V (continuación)

	Nº episodios valorados	Nº casos (%)
<b>ALTERACIONES NEUROLOGICAS</b>		
Consciencia: Alerta	130	8 (6.2)
Obnubilación	130	58 (44.6)
Coma reactivo	130	57 (43.8)
Coma arreactivo	130	7 (5.4)
Afectación pares craneales	129	15 (11.7)
Hemiparesia antes tratamiento	128	11 (8.6)
Hemiparesia después tratamiento	128	16 (12.8)
Convulsiones antes tratamiento	130	17 (13.1)
Convulsiones después tratamiento	130	26 (20.0)

TABLA VI. DATOS ANALITICOS AL INGRESO EN 132 EPISODIOS  
DE MENINGITIS NEUMOCOCICA DEL ADULTO

	Nº episodios valorados	Nº casos (%)
LCR de aspecto purulento	124	108 (87.1)
LCR de aspecto claro-opalescente	124	13 (10.5)
Hipoglicorraquia	114	92 (80.7)
Células en LCR (Media = 5096 ; Rango 1 a 75000)	114	
Proteínas en LCR:		
Menos de 1 g.	108	16 (14.8)
Entre 1 y 5 g.	108	54 (50.0)
Más de 5 g.	108	38 (35.2)
Tinción de Gram + en LCR	123	97 (78.9)
Cultivo + en LCR	128	121 (94.5)
Hemocultivo positivo	119	84 (70.6)

TABLA VI (continuación)

	Nº episodios valorados	Nº casos (%)
Hemoglobina (g./l)	112	
(Media = 13.1 ± 2.2 ; Rango 8-21)		
Leucocitos (/mm <sup>3</sup> ):		
Menos de 5000	119	1 (0.8)
Entre 5-10000	114	12 (10.1)
Más de 10000	119	106 (84.1)
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> ):		
Menos de 100000	109	11 (10.1)
Más de 100000	109	98 (89.9)
Tasa de protrombina < 70%	102	26 (25.5)
Hiponatremia	112	33 (29.5)
Hipokaliemia	114	49 (43.0)
Equilibrio ácido-base:		
normal	97	54 (55.7)
alcalosis metabólica	97	31 (32.0)
alcalosis respiratoria	97	10 (10.3)

TABLA VII. FOCOS DE ORIGEN DE 132 EPISODIOS DE  
MENINGITIS NEUMOCOCCICA DEL ADULTO

\* 112 episodios con 122 posibles focos

\* 20 episodios sin foco aparente

FOCOS	Nº DE CASOS
Otitis media aguda	45
Traumatismo craneal	39
Neumonía	18
Cirugía ORL	12
Neurocirugía	5
Sinusitis	2
Otitis media crónica	1
<b>Asociaciones:</b>	
Traumatismo + Otitis media	3
Fístula post-quirúrgica + Otitis	4
Otitis media + Sinusitis	1
Fístula post-trauma + Sinusitis	1
Neumonía + Otitis media	1
<b>Agrupaciones:</b>	
- Foco contiguo al SNC Incluye foco ótico, sinusal, post-traumático y post-quirúrgico (39 casos con fístula de LCR)	94 (71%)
- Foco distante al SNC Incluye foco pulmonar y foco desconocido	38 (29%)

## **2.5 Resultados de la TC cerebral**

En 79 episodios se realizaron una o varias TC cerebrales. En 48 casos se practicó al ingreso del paciente y en otros 31 casos se practicó durante su evolución. La práctica de esta exploración no se realizó de forma protocolizada, sino en base a criterios clínicos, cuando se consideró adecuado descartar complicaciones o patología asociada. Los resultados se detallan en la **Tabla VIII**.

TABLA VIII. RESULTADOS DE LA TC CEREBRAL REALIZADA EN  
79 EPISODIOS DE MENINGITIS NEUMOCOCCICA

	Nº DE CASOS	(%)
TC realizada al ingreso	48	
TC realizada durante la evolución	31	
<hr/>		
Sin alteraciones patológicas	35	(44)
Con patología antigua	22	(28)
Hidrocefalia	9	(11)
Edema cerebral	6	(6.5)
Hemorragia cerebral	2	(2.5)
Cerebritis	1	(1.2)

### **3. Resistencia del Neumococo a los antibióticos.**

#### **3.1 Evolución global de la resistencia**

La investigación de la susceptibilidad del neumococo a la Penicilina y a otros antibióticos se empezó a realizar de forma sistemática en nuestro Centro a partir del año 1981, cuando se comenzaron a detectar cepas con sensibilidad disminuída a la penicilina y/o resistencia al cloramfenicol, tetraciclinas y otros antimicrobianos, en aislamientos clínicamente significativos. Hasta entonces se había asumido que las cepas de neumococo eran uniformemente sensibles a la Penicilina, lo que muy probablemente fuese cierto.

Desde 1981, se ha observado un aumento progresivo en el porcentaje de cepas de neumococos resistentes a la Penicilina, que ha pasado del 16% inicial al 48% en 1989. Asimismo, durante el estudio ha aumentado muchísimo el número y porcentaje de cepas con resistencia elevada, es decir, igual o superior a los 2 mcg/ml, que en la actualidad suponen ya un 20% del total. En las Figuras 3 y 4 puede observarse una representación gráfica de la evolución de la susceptibilidad a cinco antibióticos de 1183 cepas procedentes de aislamientos clínicamente significativos, durante el período de estudio, así como la evolución en el porcentaje de cepas con resistencia moderada y elevada a la Penicilina en dos períodos, 1981-84 y 1985-89. El porcentaje de cepas resistentes a Cloranfenicol, Tetraciclina y Cotrimoxazol fue realmente

muy elevado ya desde el inicio y se ha mantenido así con variaciones poco significativas, si bien la resistencia al Cloranfenicol ha tendido a disminuir ( del 53% al 35%) y al Cotrimoxazol a aumentar (del 40% al 50%). La resistencia a la Eritromicina ha aumentado también recientemente, del 2% al 10%. La totalidad de las cepas fueron sensibles a la Vancomicina y a la Rifampicina.

### **3.2 Susceptibilidad de las cepas aisladas del LCR**

En cuanto a los casos de meningitis, pudimos determinar la susceptibilidad a los antibióticos de las cepas causantes de 102 episodios, incluyendo cinco casos de pacientes tratados en otros Centros, que no se incluyeron en el análisis clínico. Los resultados se expresan en las Tablas IX y X. Setenta y cuatro cepas (72.5%) fueron sensibles a la Penicilina, mientras que 28 (27.5%) fueron resistentes; de éstas, 20 mostraron resistencia moderada y 8 resistencia elevada. Es de destacar que el 38.2% fueron resistentes al Cloranfenicol y que ninguno mostró resistencia a Rifampicina, Vancomicina, Imipeném o a las cefalosporinas Cefotaxima y Ceftriaxona, aunque la sensibilidad de las cepas penicilin-resistentes frente a todos los antibióticos beta-lactámicos se halle disminuída en mayor o menor grado, al afectarse por el mismo mecanismo que altera su sensibilidad a la Penicilina. En la Tabla X puede verse como las CIMs de Cloranfenicol, Vancomicina y Rifampicina no variaron en relación al grado de sensibilidad a la

Penicilina, mientras que sí lo hicieron las CIMs de los betalactámicos Cefotaxima, Ceftriaxona e Imipeném, aunque sus CIMs 90 fueron de dos a tres veces inferiores que las de la Penicilina.

### **3.3 Meningitis causadas por neumococos resistentes a la penicilina.**

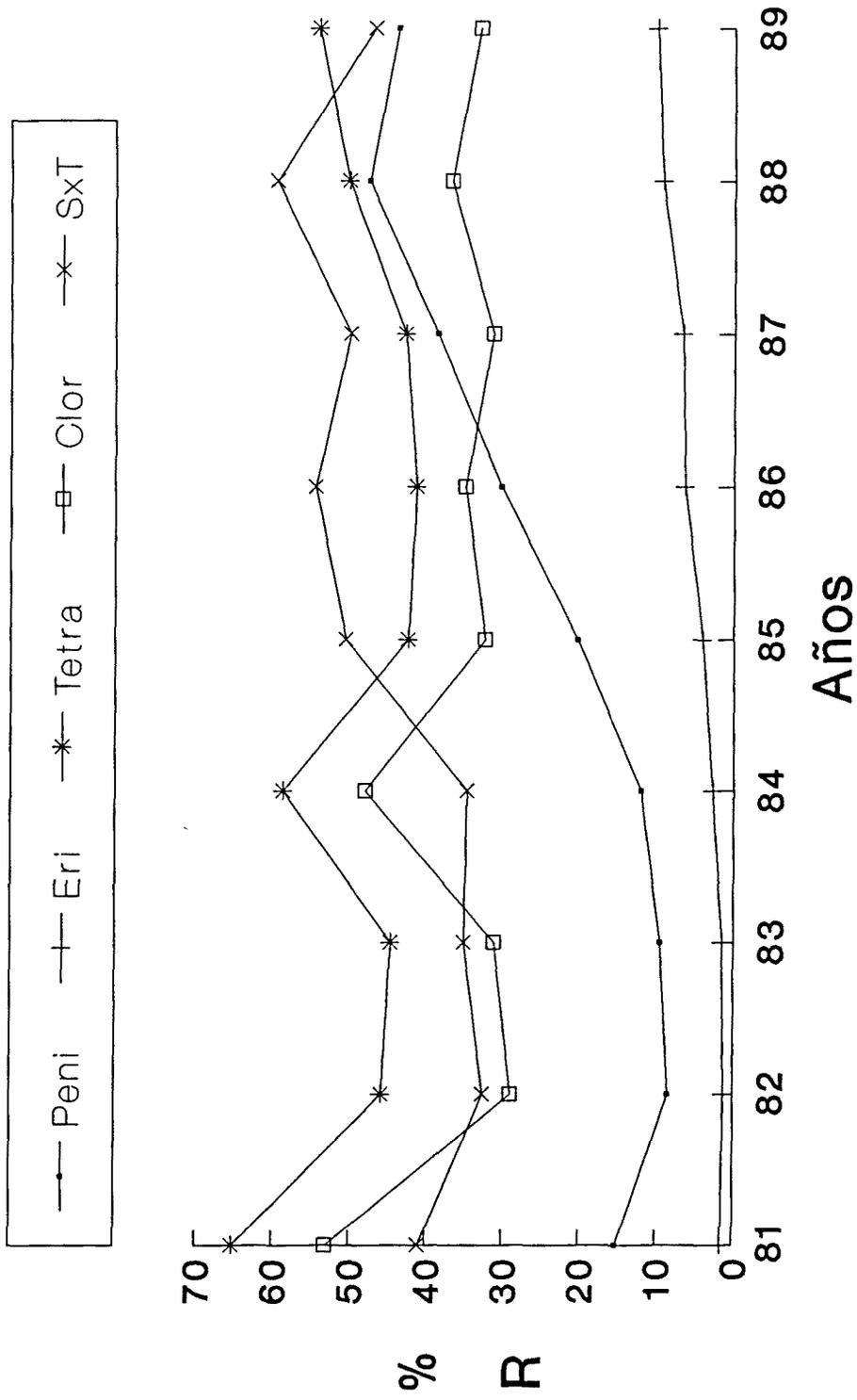
Incluimos un total de 25 episodios, lo que supone el 27% de los casos ingresados desde 1981 y el 19% de toda la serie. En 8 casos se detectó resistencia elevada a la Penicilina, 4 con 2 mcg/ml y 4 con 4 mcg/ml. Siete de estos 8 casos ingresaron a partir de 1984. La mayoría de casos (80%) se iniciaron en la comunidad, como casos esporádicos, sin que pudiéramos apreciar distribución especial alguna. Las cepas pertenecían a cinco serotipos distintos, 6, 9, 15, 19 y 23, si bien el 60% pertenecían a éste último. Las cepas de los neumococos sensibles pertenecían a diecinueve serotipos distintos, sin que existiera predominio del serotipo 23. No conocemos con exactitud cuántos pacientes habían recibido antibióticos betalactámicos en los 3 meses previos al ingreso, aunque este antecedente pudo recogerse de forma fiable en 9 de 17 casos (53%). Probablemente este porcentaje fue superior al de los casos Penicilin-sensibles; en la serie general, el antecedente de toma previa de antibióticos de cualquier tipo se recogió en el 29.2% de los casos. En la **Tabla XI** se detallan las características y evolución de éstos 25 casos y se comparan con las de los 107 casos causados por cepas sensibles. Para esta comparación asumimos que las cepas aisladas en los años

previos eran sensibles a la Penicilina. No observamos diferencias significativas epidemiológicas, clínicas ni evolutivas entre los casos sensibles y los resistentes. La diferencia en la mortalidad, 30% y 20% respectivamente, no alcanzó tampoco significación estadística y pudo hallarse influenciada por muchas otras variables.

# NEUMOCOCO: EVOLUCION DE SENSIBILIDAD

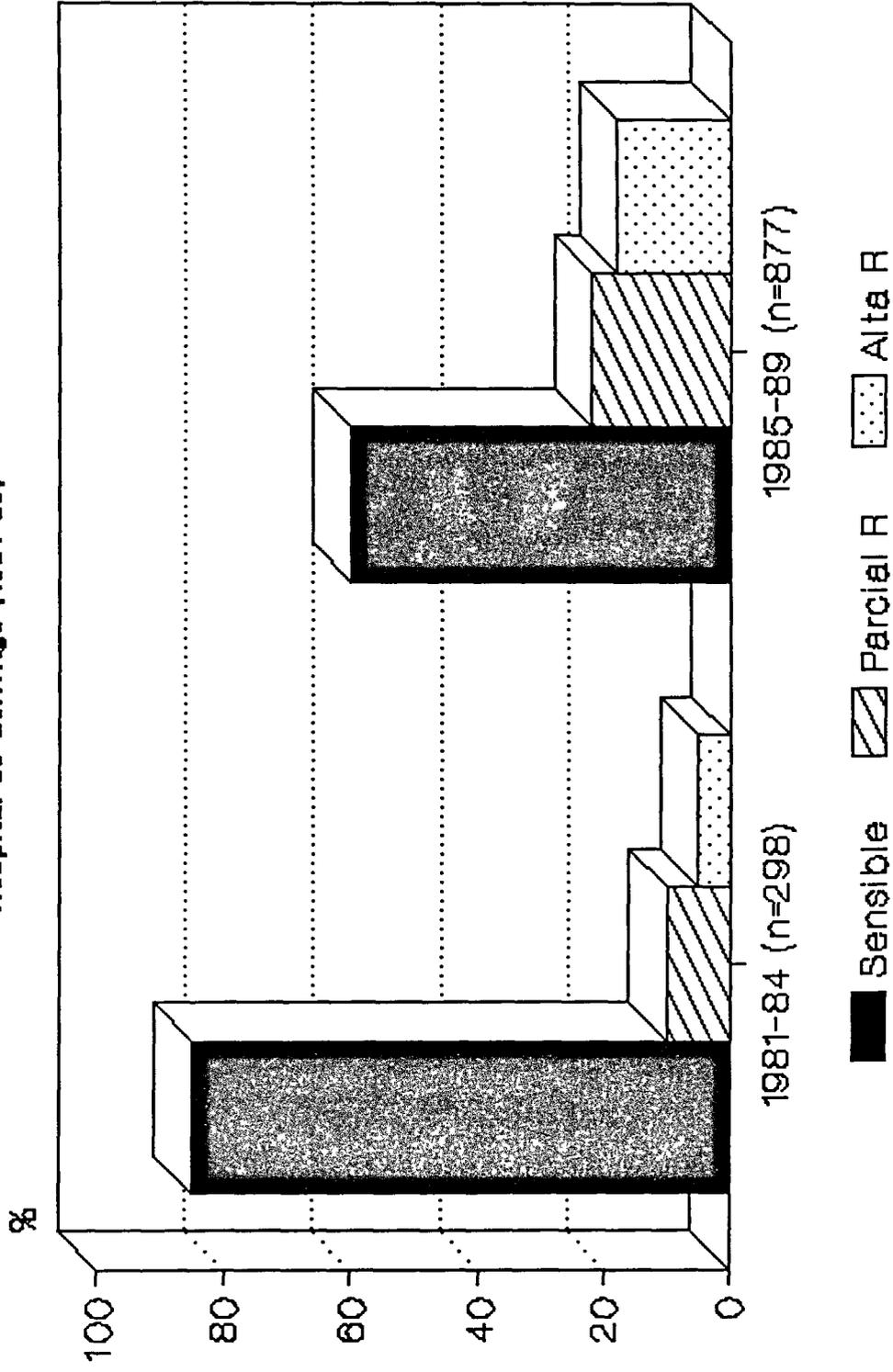
Hospital de Bellvitge

Número de cepas: 1183



# NEUMOCOCOS RESISTENTES A PENICILINA

Hospital de Bellvitge (1981-89)



**TABLA IX. SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIOTICOS DE LAS CEPAS DE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE CAUSANTES DE 102 EPISODIOS DE MENINGITIS NEUMOCOCCICA**

<b>ANTIBIOTICOS</b>	<b>CIM* (Rango)</b>	<b>CIM 90**</b>	<b>(%) cepas resistentes</b>
Penicilina G	0.03 - 4	0.5	27.5
Cloranfenicol	0.25 - 32	16	38.2
Cotrimoxazol	0.25 - 16	8	40.4
Eritromicina	0.12 - 64	0.12	5.8
Rifampicina	0.12 - 0.25	0.12	0
Vancomicina	0.25 - 1	0.5	0
Cefotaxima***	0.06 - 2	0.25	0
Imipenem	0.06 - 0.5	0.12	0

\* CIM : Concentración Mínima Inhibitoria en µg/ml.

\*\* CIM 90 : La CIM que inhibe al 90% de las cepas.

\*\*\* Los valores de ceftriaxona y cefotaxima son idénticos.

TABLA X. SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA DE 74 CEPAS DE NEUMOCOCO PEN-S  
Y DE 28 CEPAS DE NEUMOCOCO PEN-R AISLADAS EN LCR

ANTIBIOTICOS	NEUMOCOCOS PEN-S		NEUMOCOCOS PEN-R	
	CIM* (Rango)	CIM 90**	CIM* (Rango)	CIM 90
Penicilina G	0.03 - 0.06	0.03	0.12 - 4	2
Cefotaxima***	0.06	0.06	0.06 - 2	0.5
Imipenem	0.06	0.06	0.06 - 1	0.25
Cloranfenicol	0.25 - 32	16	0.50 - 32	12
Rifampicina	0.12	0.12	0.12 - 0.25	0.12
Vancomicina	0.25 - 1	0.5	0.25 - 1	0.5

\* CIM : Concentración Mínima Inhibitoria en µg/ml.

\*\* CIM 90 : La CIM que inhibe al 90% de las cepas.

\*\*\* Los valores de ceftriaxona y de cefotaxima son idénticos.

TABLA XI. CARACTERISTICAS DE 132 EPISODIOS DE MENINGITIS NEUMOCOCCICA  
DIVIDIDOS DE ACUERDO A LA SENSIBILIDAD A LA PENICILINA

	SENSIBLES A LA PENICILINA	RESISTENTES A LA PENICILINA	P
Nº de episodios	107	25	
Edad en años	47.4 ± 19.7	41.2 ± 16.7	N.S.
Sexo (varón/mujer)	63 / 44	13 / 12	N.S.
Enfermedades subyacentes:			
Arteriosclerosis/Hipertensión	20	6	N.S.
Etilismo/Hepatopatía	21	5	N.S.
Diabetes Mellitus	17	4	N.S.
Esplenectomía	4	1	N.S.
Neoplasia	3	1	N.S.
Adquisición nosocomial	7 (6.5%)	5 (20%)	0.0852
Bacteriemia	66	17	N.S.
Focos de origen:			
Otico	38	8	N.S.
Post-traumático	42	14	N.S.
Pulmonar	17	1	N.S.
Fístula de LCR	29	10	N.S.

TABLA XI (continuación)

	SENSIBLES A LA PENICILINA	RESISTENTES A LA PENICILINA	P
Estado mental al ingreso:			
Alerta	5	3	N.S.
Obnubilación	49	9	N.S.
Coma	51	13	N.S.
Convulsiones	38	5	N.S.
Hemiparesia	23	4	N.S.
Evolución:			
Curados	54	17	N.S.
Curados con secuelas	20	3	N.S.
Fallecidos	33 (30.8%)	5 (20%)	N.S.
Muertos por infección meningea	28	3	N.S.

N.S. : Diferencias no significativas.

## **4. Tratamiento antibiótico**

### **4.1 Tratamiento empírico inicial.**

El tratamiento antibiótico inicial de los pacientes con supuesta meningitis neumocócica, antes de conocer la sensibilidad de la cepa causal, varió a lo largo del estudio, de acuerdo a los cambios en la susceptibilidad del germen a los antibióticos y a los ensayos terapéuticos realizados. Hasta 1982 se administraron dosis i.v. convencionales de Penicilina G sódica, del orden de 300.000 UI por Kg/día, y Cloranfenicol en caso de alergia a la Penicilina. A partir de 1982, la dosis diaria inicial de Penicilina G se aumentó hasta las 500.000 UI por Kg., se retiró de protocolo la administración empírica de cloranfenicol como tratamiento alternativo y algún paciente de forma esporádica recibió ya Cefotaxima. A partir de 1984 se inició de forma sistemática la administración inicial de Cefotaxima, habiéndose establecido la dosis óptima en unos 300 mg/Kg/día. Desde 1988 hasta el final del estudio se ha utilizado la Ceftriaxona, a la dosis de 4 gr. una vez al día, si bien durante 9 meses de éste período se protocolizó la administración de Vancomicina sistémica.

## **4.2 Antibióticos utilizados**

De los 132 episodios, 121 recibieron tratamiento antibiótico adecuado durante más de 48 horas. En los 11 episodios restantes la muerte se produjo precozmente, a menudo antes de las primeras 24 horas del ingreso. Sólo uno de estos pacientes, con meningitis nosocomial causada por una cepa resistente, fue tratado de forma incorrecta con Cefmetazol, al no haberse realizado inicialmente el diagnóstico correcto. En la Tabla XII se detallan los antibióticos empleados en nuestros pacientes, separando los casos penicilin-sensibles de los resistentes. Entre paréntesis se expresa el número de muertes. El número total de episodios es de 138 porque seis pacientes recibieron 2 tratamientos sucesivos con antibióticos distintos por fracaso terapéutico o recaída.

### **4.2.1 Penicilina G.**

Un total de 84 episodios fueron tratados con Penicilina G sódica. De ellos, 79 fueron causados por cepas sensibles (77 recibieron Penicilina como tratamiento inicial y 2 tras fracaso de Vancomicina) y 5 por cepas resistentes.

Los pacientes con cepas sensibles recibieron dosis elevadas intravenosas, de alrededor de 300.000 UI por Kg y día, repartidas cada 2 ó 4 horas, de acuerdo a las pautas aceptadas por la mayoría de autores, durante un tiempo previsto de 14 días. Fallecieron 26 pacientes

(32%) y no se registraron recaídas entre los supervivientes.

De los 5 casos con meningitis por neumococos resistentes, los 3 causados por cepas con resistencia moderada curaron, aunque en uno de ellos la dosis de Penicilina tuvo que aumentarse hasta las 500.000 UI por Kg y día, ante la falta de respuesta a la dosis convencional. Por otra parte, de los 2 causados por cepas con resistencia elevada, un paciente en coma arreactivo falleció precozmente y el otro no respondió a dosis de 500.000 UI/Kg/d (24 MU), persistiendo con cultivos de LCR positivos a las 36 horas de haber iniciado el tratamiento, por lo que tuvo que cambiarse a Cefotaxima.

#### **4.2.2 Cefotaxima y Ceftriaxona.**

Un total de 16 episodios fueron tratados con Cefotaxima, 14 de forma inicial y 2 tras fracasos respectivos de Penicilina y de Vancomicina. Siete tenían infección por cepas sensibles y 9 por resistentes. Las dosis empleadas oscilaron entre 200 mg/Kg/día para las sensibles y 340 mg/Kg/día para las más resistentes.

De los 19 episodios tratados con Ceftriaxona, a la dosis de 4 gr. al día administrados en una dosis única, 17 tenían infección por cepas sensibles y 2 por cepas resistentes. Los datos relativos a la mortalidad obtenida con estas cefalosporinas pueden verse en la **Tabla XII** y un análisis más detallado de los 11 casos de meningitis causada por neumococos resistentes en la **Tabla XIII**. Los dos casos tratados con

Ceftriaxona tenían concentraciones bactericidas mínimas (CBM) a la Penicilina de 1 y de 2 mcg/ml, y a la Ceftriaxona de 0.5 y 1, con poderes bactericidas (PB) de LCR en el valle de 1:4 y de 1:8 y ambos curaron. De los nueve pacientes restantes, cuatro tenían cepas con resistencia moderada y cinco tenían CBMs a la Penicilina entre 2 y 4 mcg/ml. Todos recibieron Cefotaxima a dosis entre 200 y 340 mg/Kg/día. Los niveles de antibiótico en LCR medidos en el valle durante los primeros días de tratamiento, oscilaron entre 2.2 y 8.1 mcg, siendo más elevados en los pacientes tratados con dosis superiores. Una paciente de 11 años (caso No 9) con meningitis causada por una cepa con una CBM de 4 mcg/ml a la Penicilina y de 2 mcg/ml a la Cefotaxima, recibió una dosis de 9 gr/día (200 mg/Kg), experimentó una mejoría inicial, el cultivo del LCR se negativizó al segundo día, siendo entonces los niveles de 2.2 mcg/ml en el valle, pero recayó clínica y bacteriológicamente a las 24 horas de haber finalizado el tratamiento. Otros episodios con resistencia similar (No 10 y 11) evolucionaron favorablemente con dosis diarias de 300 mg/Kg, detectándose todavía niveles en LCR de alrededor de 1 mcg en el valle en los días finales del tratamiento.

#### **4.2.3 Vancomicina.**

Durante un período de nueve meses, que se inició en Marzo de 1988, once pacientes consecutivos con meningitis neumocócica, cuya tinción de Gram del LCR previa al tratamiento había mostrado la presencia

indudable de diplococos Gram positivos, recibieron tratamiento con Vancomicina, de acuerdo al protocolo ya mencionado. Las once cepas fueron sensibles a la Vancomicina, con CIMs entre 0.25 y 0.5 mcg/ml e idénticas CBMs. Siete fueron resistentes a la Penicilina con CIMs entre 1 y 4 mcg/ml. En la Tabla XIV se especifican los datos más relevantes de su tratamiento y evolución. Los tres primeros pacientes recibieron dosis de carga de Vancomicina (15 mg/Kg cada 8 horas) durante los dos primeros días, seguidas de dosis standard (7.5 mg/Kg cada 6 horas) en los días sucesivos. A las 48 horas de tratamiento, estos pacientes tenían niveles séricos en el valle entre 18 y 34 mcg/ml y en el LCR entre 4 y 9.4 mcg/ml. Puesto que dos de ellos experimentaron aumentos en las cifras de creatinina sérica y subsecuente hipoacusia bilateral y el tercero experimentó un fracaso terapéutico al séptimo día, se consideró adecuado abandonar la administración de las dosis de carga. Los ocho pacientes restantes recibieron pues dosis standard. En este grupo, los niveles séricos en el valle a las 48 horas fueron inferiores, entre 4 y 12.7 mcg/ml, con un valor medio de 7.1, así como los niveles en el LCR, entre 0 y 3.6 mcg/ml. Uno de los 8 pacientes falleció por insuficiencia aórtica severa secundaria a endocarditis aguda, mientras su meningitis seguía un buen curso; tres pacientes experimentaron fracasos terapéuticos entre el tercer y octavo días y los restantes curaron con los 10 días de tratamiento planeados, sin otras modificaciones. La evolución clínica a las 48 horas había sido hacia la mejoría en todos los casos, tanto en los que curaron como en los que

fracasaron en días sucesivos. Asimismo el cultivo del LCR a las 48 horas fue negativo en todos los casos menos en uno, cuyo nivel de Vancomicina en el LCR era indetectable (caso No 9) y que recayó de inmediato.

TABLA XII. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO DE 132 EPISODIOS  
DE MENINGITIS MENINGOCOCICA

ANTIBIOTICOS	Nº DE CASOS	Nº PEN-S (M)	Nº PEN-R (M)
Penicilina	84	79 (26)	5 (1)
Ceftriaxona	19	17 (4)	2 (0)
Cefotaxima	16	7 (2)	9 (1)
Vancomicina	13	6 (0)	7 (1)
Ampicilina	3	2 (1)	1 (1)
Cefmetazol	1	0	1 (1)
Cloramfenicol	2	1 (0)	1 (0)

M : Nº de muertes

**TABLA XIII. MENINGITIS CAUSADA POR NEUMOCOCOS RESISTENTES  
 A LA PENICILINA. ANALISIS DE ONCE EPISODIOS  
 TRATADOS CON CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION**

CASO	EDAD/SEXO	CBM PEN	CBM CEF	TRATAMIENTO			CONTROL LCR			EVOLUCION Y COMENTARIOS	
				ANTIB.	DOSIS	DIAS	DIA	H.p.d.	CULT. NIVEL.		
1	63 / F	0.25	0.06	CTX	15g. (250)	14	3	4	(-)	4.8	Mejoría rápida. Curación
2	50 / M	0.5	0.12	CTX	16g. (250)	10	7	4	(-) PB 1:256		Mejoría rápida. Curación
3	51 / F	1	0.5	CTX	12g. (200)	3	3	4	(-)	N.R.	Coma profundo. Muerte 3º día
4	42 / M	1	0.5	CTX	21g. (330)	14	3	4	(-)	8.1	Mejoría rápida. Curación
5	33 / M	1	0.5	CFTR	4g. (50)	10	3	23	(-) PB 1:4		Mejoría paulatina. Curación
6	28 / M	2	1	CFTR	4g. (65)	10	3	14	(-) PB 1:8		Mejoría rápida. Curación
7	50 / M	2	1	CTX	24g. (240)	14	3	4	(-)	2.7	Mejoría paulatina. Curación
8	47 / M	2	1	CTX	24g. (340)	14	1	4	(-) PB 1:8		Mejoría paulatina. Curación
9	11 / F	4	2	CTX	9g. (200)	14	2	4	(-)	2.2	Mejoría, seguida de recaída tras 24 h
10	25 / F	4	2	CTX	9g. (300)	14	6	4	(-)	0.7	Mejoría rápida. Curación
11	25 / F	4	2	CTX	9g. (300)	14	9	4	(-)	1.5	Mejoría rápida. Curación

CBM : Concentración bactericida mínima en µg/ml.

CTX : Cefotaxima . CFTR : Ceftriaxona. PB : Poder bactericida del LCR

DOSIS : Dosis diaria en g. (mg/Kg/día).

H.p.d.: Horas post-dosis.

TABLA XIV. ANALISIS DE ONCE EPISODIOS DE MENINGITIS NEUMOCOCICA TRATADOS CON VANCOMICINA

CASO	EDAD/SEXO	CBM VANCO	DOSIS DIARIA (INICIAL)	EVOLUCION A LAS 48 HORAS			EVOLUCION POSTERIOR
				CLINICA	CULTIVO LCR	N. LCR/SUERO	
1	39 / M	0.5	3.0 g (41)	Mejoría	Negativo	4.0 / 18	CURACION tras 10 días ttº. Hipoacusia
2	47 / F	0.25	2.5 g (56)	Mejoría	Negativo	9.4 / 34.2	CURACION tras 10 días ttº. Hipoacusia
3	66 / F	0.25	3.0 g (46)	Mejoría	Negativo	5.0 / 24	FALLO al 7º día. Curación con CTX
4	40 / F	0.25	2.0 g (36)	Mejoría	Negativo	2.4 / 12.7	CURACION tras 10 días ttº. No secuelas
5	18 / F	0.5	2.0 g (40)	Mejoría	Negativo	3.4 / 5.1	CURACION tras 10 días ttº. No secuelas
6	27 / M	0.5	1.8 g (34)	Mejoría	Negativo	0.4 / 6.4	CURACION tras 10 días ttº. No secuelas
7	35 / M	0.25	2.6 g (30)	Mejoría	Negativo	1.7 / 4	CURACION tras 10 días ttº. Hipoacusia
8	55 / M	0.25	2.0 g (22)	Mejoría	Negativo	3.6 / N.R.	Endocarditis Ao. Muerte por I.Ao. al 3º. día
9	41 / F	0.5	1.8 g (32)	Mejoría	Positivo	0 / 4.1	FALLO al 3º día. Curació aumentando la dosis de V
10	27 / M	0.5	2.0 g (28)	Mejoría	Negativo	4.1 / 10.5	FALLO al 8º día. Curaci con Penicilina. Secuela
11	17 / M	0.5	2.0 g (25)	Mejoría	Negativo	0.2 / 4.8	FALLO al 4º día. Curaci con Penicilina. No secua

CBM : Concentración bactericida mínima, en µg/ml.  
 (INICIAL) : Dosis inicial en mg/Kg/día.  
 N. LCR/SUERO : Niveles en el valle en µg/ml

## **5. Evolución.**

La evolución final de los pacientes se recoge en la **Tabla XV**.

La curación se obtuvo en 94 casos (71.2%), en 88 tras una sola tanda de tratamiento antibiótico y en seis tras una segunda tanda, al haber presentado fracaso o recaída de la infección. En 3 casos con meningitis de origen ótico, por persistencia de la fiebre, se realizó una práctica quirúrgica durante la fase activa de la meningitis (un drenaje transtimpánico en el 60 día, un drenaje quirúrgico del oído medio en el 90 y una timpanoplastia radical en el 50 día).

Fallecieron 38 pacientes (28.8%); se consideró que 31 de ellos habían fallecido directamente a causa de la infección, mientras que otros 7 fallecieron posteriormente por otras causas, cuando habían curado ya de la infección meníngea. La mayor parte de los pacientes que fallecieron por la infección, lo hicieron precozmente, en las primeras 72 horas tras el ingreso, por complicaciones neurológicas relacionadas con el edema cerebral y la severa hipertensión intracraneal (20 casos) y con menor frecuencia por shock séptico (5 casos). Otros seis pacientes fallecieron más tardíamente por causa neurológica, en el contexto de daño cerebral irreversible tras lesiones isquémicas extensas.

### **5.1 Examen necrópsico.**

El examen necrópsico se realizó en ocho pacientes, seis de los cuales

habían fallecido en una fase precoz de la enfermedad y dos en fase tardía. En los seis primeros se apreció intensa impregnación purulenta meníngea; tres de ellos fallecieron fundamentalmente por sépsis (los tres con neumonía, uno con pericarditis purulenta y otro con endocarditis asociadas), dos presentaban intenso edema cerebral y en el paciente restante se evidenció herniación de uncus y amígdalas cerebelosas.

En los dos pacientes con muerte tardía se apreciaron lesiones isquémicas y destrucción extensa del parénquima cerebral.

## **5.2 Secuelas**

En 64 casos la curación fue completa, mientras que 23 pacientes (23.4%) presentaron una o varias secuelas neurológicas, de distinta gravedad. La más frecuente fue la hipoacusia (11 casos), seguida de la afectación de pares craneales (7), vías largas (5), hidrocefalia (4), epilepsia (3) y trastornos del carácter (2).

TABLA XV. EVOLUCION DE 132 EPISODIOS DE MENINGITIS NEUMOCOCCICA

	Nº de casos	(%)
<b>CURACION</b>	<b>94</b>	<b>(71.2)</b>
- Sin recaída	89	(94.6)
- Con recaída	5	(5.4)
- Sin secuelas	64	(73.6)
- Con secuelas	23	(26.4)
<b>FALLECIMIENTO</b>	<b>38</b>	<b>(28.8)</b>
- Muerte neurológica precoz	20	
- Muerte por sepsis precoz	5	
- Muerte neurológica tardía	6	
- Muerte tardía no relacionada	7	

## **6. Factores Pronósticos.**

La relevancia de una serie de datos clínicos, analíticos, evolutivos y terapéuticos para el pronóstico de la meningitis neumocócica, en cuanto a la mortalidad, se expone en los apartados siguientes. A dichos datos se les ha denominado "factores pronósticos" y la mortalidad se ha desglosado en mortalidad global y mortalidad ocasionada directamente por la infección. Se ha realizado un análisis univariado y multivariado de los factores recogidos en el protocolo que se han considerado adecuados, tras ejercer el sentido común y la reflexión clínica.

### **6.1 Analisis Univariado de la mortalidad global.**

Los resultados se detallan en la Tabla XVI. Se analizaron 40 variables, de las cuales 17 se referían a datos clínicos, 10 a datos analíticos, 8 a eventos acaecidos durante la evolución y 5 a maniobras terapéuticas. Diecinueve de las variables analizadas resultaron significativas, con una  $p$  menor de 0.05, y cuatro se hallaban al límite de la significación, con  $p$  entre 0.06 y 0.09. El riesgo relativo (Crude Odds Ratio) de las variables significativas se expresa en las Tablas otorgando el valor 1 al dato asociado con menor mortalidad.

TABLA XVI. FACTORES PRONOSTICOS DE LA MENINGITIS NEUMOCOCCICA.  
ANALISIS UNIVARIADO DE LA MORTALIDAD GLOBAL

VARIABLES	FALLECIDOS	NO FALLECIDOS	RIESGO RELATIVO	SIGNIFIC. ESTADISTICA
Edad (años)	57.56 ± 17.3	41.38 ± 18.1		p<0.000
Edad < 65 años	23 (60.5%)	81 (89%)	1	p=0.002
Edad > 65 años	15 (39.5%)	10 (11%)	5.2	
Sexo masculino	18 (47.4%)	56 (61.5%)		N.S.
Sexo femenino	20 (52.6%)	35 (38.5%)		
Con enfermedad base	24 (63.2%)	27 (29.7%)	4.0	p=0.004
Sin enfermedad base	14 (36.8%)	64 (70.3%)	1	
Fístula de LCR	4 (10.5%)	35 (38.5%)	1	p=0.0016
Sin fístula de LCR	34 (89.5%)	56 (61.5%)	5.3	
Meningitis recurrente	0	14 (15.4%)		p=0.0244
No mening. recurrente	38 (100%)	77 (84.6%)		
Otitis	8 (21.1%)	36 (39.6%)	1	p=0.0433
No otitis	30 (78.9%)	55 (60.4%)	2.4	
Trauma - cirugía	9 (23.7%)	46 (50.5%)	1	p=0.049
No trauma - cirugía	29 (76.3%)	45 (49.5%)	3.2	
Neumonía	14 (36.8%)	4 (4.4%)	12.6	p<0.0000
No neumonía	24 (63.8%)	87 (95.6%)	1	
Foco contiguo al SNC	16 (42.1%)	77 (84.6%)	1	p<0.0000
Foco distante del SNC	22 (57.9%)	14 (15.4%)	7.5	
Duración enf. > 12 h.	7 (20.0%)	33 (36.7%)		N.S.
Duración enf. < 12 h.	28 (80.0%)	57 (63.3%)		
Hipotensión - Shock	9 (23.7%)	3 (3.4%)	8.9	p=0.0011
No Hipotensión - Shock	29 (76.3%)	86 (96.6%)	1	

TABLA XVI (continuación)

VARIABLES	FALLECIDOS	NO FALLECIDOS	RIESGO RELATIVO	SIGNIFIC. ESTADISTICA
Coma al ingreso	23 (62.2%)	41 (45.6%)	1.9	p=0.0890
No coma al ingreso	14 (37.8%)	49 (54.4%)	1	
Afectación pares craneales	1 ( 2.7%)	14 (15.6%)	1	p=0.0824
No afect. pares craneales	36 (97.3%)	76 (84.4%)	6.6	
Hemiparesia	8 (22.2%)	19 (21.1%)		N.S.
No hemiparesia	28 (77.8%)	71 (78.9%)		
Convulsiones (totales)	16 (43.2%)	25 (27.8%)	1.9	p=0.0090
No convulsiones	21 (56.8%)	65 (72.2%)	1	
Convulsiones tras ingreso	13 (35.1%)	12 (13.3%)	3.5	p=0.0050
No conv. tras ingreso	24 (64.9%)	78 (86.7%)	1	
Focalidad al ingreso	9 (23.7%)	28 (30.8%)		N.S.
No focalidad al ingreso	29 (76.3%)	63 (69.2%)		

TABLA XVI (continuación)

VARIABLES	FALLECIDOS	NO FALLECIDOS	RIESGO RELATIVO	SIGNIFIC. ESTADISTICA
Hemocultivo positivo	30 (88.2%)	53 (63.9%)	4.2	p=0.0084
Hemocultivo negativo	4 (11.8%)	30 (36.1%)	1	
LCR turbio	30 (93.8%)	86 (95.6%)		N.S.
LCR claro	2 ( 6.3%)	4 (4.4%)		
Hipoglicorraquia	28 (87.5%)	62 (77.5%)		N.S.
No hipoglicorraquia	4 (12.5%)	18 (22.5%)		
Proteínas LCR > 1g.	25 (86.2%)	65 (84.4%)		N.S.
Proteínas LCR < 1g.	4 (13.8%)	12 (15.6%)		
Células LCR	5781.4 ± 14833.6	4839.0 ± 6209.9		N.S.
Gram LCR positivo	29 (87.9%)	71 (81.6%)		N.S.
Gram LCR negativo	4 (12.1%)	16 (18.4%)		
Hiponatremia	7 (24.1%)	26 (31.7%)		N.S.
No hiponatremia	22 (75.9%)	56 (68.3%)		
Hipokaliemia	14 (48.3%)	34 (41.0%)		N.S.
No hipokaliemia	15 (51.7%)	49 (59.0%)		
CID	1 (3.0%)	0		N.S.
No CID	32 (97.0%)	89 (100%)		
SIHAD	0	3 (3.4%)		N.S.
No SIHAD	33 (100%)	84 (96.6%)		

TABLA XVI (continuación)

VARIABLES	FALLECIDOS	NO FALLECIDOS	RIESGO RELATIVO	SIGNIFIC. ESTADISTICA
Insuficiencia cardíaca	8 (24.2%)	0		p<0.0000
No insuf. cardíaca	25 (75.8%)	89 (100%)		
Complicaciones pulmonares*	18 (58.1%)	12 (13.5%)	8.9	p<0.0000
No compl. pulmonares	13 (41.9%)	77 (86.5%)	1	
Insuficiencia renal	10 (31.3%)	2 ( 2.2%)	19.7	p<0.0000
No insuficiencia renal	22 (68.8%)	87 (97.8%)	1	
Deterioro func. hepática	1 (3.3%)	15 (16.9%)		N.S.
No det. función hepática	29 (96.7%)	74 (83.1%)		
Afectación gastrointest.	6 (18.2%)	4 (4.5%)	4.7	p=0.0378
No afect. gastrointest.	27 (81.8%)	85 (95.5%)	1	
Infección urinaria	2 ( 6.3%)	7 (7.9%)		N.S.
No infección urinaria	30 (93.7%)	82 (92.1%)		
Herpes labial	4 (12.9%)	33 (39.8%)	1	p=0.0064
No herpes labial	27 (87.1%)	50 (60.2%)	4.4	
Flebitis (por catéter)	1 (3.1%)	30 (34.5%)	1	p=0.0005
No flebitis	31 (96.9%)	57 (65.5%)	16.3	

TABLA XVI (continuación)

VARIABLES	FALLECIDOS	NO FALLECIDOS	RIESGO RELATIVO	SIGNIFIC. ESTADISTICA
TTQ con $\beta$ -lactámicos	37 (97.4%)	83 (91.2%)		N.S.
No ttQ con $\beta$ -lactámicos	1 ( 2.6%)	8 ( 8.8%)		
TTQ global corticoides	22 (64.7%)	57 (63.3%)		N.S.
No ttQ corticoides	12 (35.3%)	33 (36.7%)		
TTQ anticomial	15 (45.7%)	22 (24.7%)	2.1	p=0.0602
No ttQ anticomial	21 (58.3%)	67 (75.3%)	1	
TTQ asociado	1 (2.8%)	22 (24.4%)	1	p=0.0045
No ttQ asociado	35 (97.2%)	68 (75.6%)	11.3	
Ventilación mecánica	22 (62.9%)	14 (15.6%)	9.1	p=0.0000
No ventilación mecánica	13 (37.1%)	76 (84.4%)	1	

\* En forma de insuficiencia respiratoria

## **6.2 Análisis Univariado de la mortalidad por la infección.**

Los resultados se detallan en la **Tabla XVII**. Para este análisis se han considerado 32 variables, que son las mismas del apartado anterior tras excluir las que hacían referencia a las complicaciones extraneurológicas ocurridas tardíamente durante la evolución, tales como el desarrollo de insuficiencia renal o cardíaca o de infecciones nosocomiales, etc. Catorce de las variables analizadas resultaron significativas, con una  $p$  menor de 0.05.

## **6.3 Factores que aumentan la mortalidad y factores que la disminuyen.**

Para facilitar una visión y comprensión rápidas de los resultados anteriores, hemos elaborado una relación de aquellos factores pronósticos que se han asociado a una mayor mortalidad, tanto global como por la infección, **Tabla XVIII** y otra relación de los factores que se han asociado a una menor mortalidad, tanto global como por la infección, **Tabla XIX**. En ambas tablas se exponen las cifras correspondientes a los riesgos relativos de cada factor, en el análisis univariado.

TABLA XVII. FACTORES PRONOSTICOS DE LA MENINGITIS NEUMOCOCCICA.  
ANALISIS UNIVARIDO DE LA MORTALIDAD POR LA INFECCION

VARIABLES	FALLECIDOS	NO FALLECIDOS	RIESGO RELATIVO	SIGNIFIC. ESTADISTICA
Edad (años)	55.86 ± 18.7	43.06 ± 18.6		p<0.001
Edad < 65 años	20 (64.5%)	84 (85.7%)	1	p=0.0093
Edad > 65 años	11 (35.5%)	14 (14.3%)	3.3	
Sexo masculino	15 (48.4%)	59 (60.2%)		N.S.
Sexo femenino	16 (51.6%)	39 (39.8%)		
Con enfermedad base	19 (61.3%)	32 (32.7%)	3.2	p=0.0045
Sin enfermedad base	12 (38.7%)	66 (67.3%)	1	
Fístula de LCR	4 (12.4%)	35 (35.7%)	1	p=0.00159
Sin fístula de LCR	27 (87.1%)	63 (64.3%)	3.7	
Meningitis recurrente	0	14 (14.3%)		p=0.0578
No mening. recurrente	38 (100%)	77 (84.6%)		
Otitis	8 (25.8%)	36 (37.7%)		N.S.
No otitis	23 (74.2%)	62 (63.3%)		
Trauma - cirugía	7 (22.6%)	48 (49.0%)	1	p=0.0096
No trauma - cirugía	24 (77.4%)	50 (51.0%)	3.2	
Neumonía	10 (32.3%)	8 ( 8.2%)	5.3	p=0.0021
No neumonía	21 (67.7%)	90 (91.8%)	1	
Foco contiguo al SNC	14 (45.2%)	79 (80.6%)	1	p=0.0001
Foco distante del SNC	17 (54.8%)	19 (19.4%)	5.0	
Duración enf. > 12 h.	6 (20.7%)	34 (35.4%)		N.S.
Duración enf. < 12 h.	23 (79.3%)	62 (64.6%)		
Hipotensión - Shock	8 (25.8%)	4 ( 4.2%)	8.0	p=0.0012
No Hipotensión - Shock	23 (74.2%)	92 (95.8%)	1	

TABLA XVII (continuación)

VARIABLES	FALLECIDOS	NO FALLECIDOS	RIESGO RELATIVO	SIGNIFIC. ESTADISTICA
Coma al ingreso	20 (66.7%)	44 (45.4%)	2.4	p=0.0414
No coma al ingreso	10 (33.3%)	53 (54.6%)	1	
Afectación pares craneales	1 ( 3.3%)	14 (14.3%)		N.S.
No afect. pares craneales	29 (96.7%)	83 (85.6%)		
Hemiparesia	7 (24.1%)	20 (20.6%)		N.S.
No hemiparesia	22 (75.9%)	77 (79.4%)		
Convulsiones (totales)	14 (46.7%)	27 (27.8%)	2.2	p=0.0539
No convulsiones	16 (53.3%)	70 (72.2%)	1	
Convulsiones tras ingreso	11 (36.7%)	14 (14.4%)	3.4	p=0.0074
No conv. tras ingreso	19 (63.3%)	83 (85.6%)	1	
Focalidad al ingreso	8 (25.8%)	29 (29.6%)		N.S.
No focalidad al ingreso	23 (74.2%)	69 (70.4%)		

TABLA XVII (continuación)

VARIABLES	FALLECIDOS	NO FALLECIDOS	RIESGO RELATIVO	SIGNIFIC ESTADISTI
Hemocultivo positivo	24 (88.9%)	59 (65.6%)	4.2	p=0.01
Hemocultivo negativo	3 (11.1%)	31 (34.4%)	1	
LCR turbio	24 (92.3%)	92 (95.8%)		N.S.
LCR claro	2 (7.7%)	4 (4.2%)		
Hipoglicorraquia	22 (88.0%)	68 (78.2%)		N.S.
No hipoglicorraquia	3 (12.0%)	19 (21.8%)		
Proteínas LCR > 1g.	20 (87.0%)	70 (84.3%)		N.S.
Proteínas LCR < 1g.	3 (13.0%)	13 (15.7%)		
Células LCR	6169.7 ± 16582	4812.8 ± 6608		N.S.
Gram LCR positivo	24 (92.3%)	76 (80.9%)		N.S.
Gram LCR negativo	2 (7.7%)	18 (19.1%)		
Hiponatremia	5 (21.7%)	28 (31.8%)		N.S.
No hiponatremia	18 (78.3%)	60 (68.2%)		
Hipokaliemia	12 (52.2%)	36 (40.4%)		N.S.
No hipokaliemia	11 (47.8%)	53 (59.6%)		
CID	1 (3.7%)	0		N.S.
No CID	26 (96.3%)	85 (100%)		
SIHAD	0	3 (3.2%)		N.S.
No SIHAD	27 (100%)	90 (96.8%)		

TABLA XVII (continuación)

VARIABLES	FALLECIDOS	NO FALLECIDOS	RIESGO RELATIVO	SIGNIF ESTADIS
TTQ con $\beta$ -lactámicos	31 (100%)	89 (90.0%)		N.S.
No ttQ con $\beta$ -lactámicos	0	9 (9.0%)		
TTQ global corticoides	12 (63.0%)	62 (63.9%)		N.S.
No ttQ corticoides	10 (37.0%)	35 (36.1%)		
TTQ anticomicial	12 (41.4%)	25 (26.0%)		N.S.
No ttQ anticomicial	17 (58.6%)	71 (74.0%)		
TTQ asociado	0	23 (23.7%)		p=0.
No ttQ asociado	29 (100%)	74 (76.3%)		
Ventilación mecánica	19 (65.5%)	17 (17.7%)	8.8	p=0.
No ventilación mecánica	10 (34.5%)	79 (82.3%)	1	

TABLA XVIII. MENINGITIS NEUMOCOCCICA DEL ADULTO. FACTORES ASOCIADOS CON UN AUMENTO DE LA MORTALIDAD (ANALISIS UNIVARIADO)

FACTORES	RIESGO RELATIVO	
	Mortalidad global	Mortalidad por infección
Edad > 65 años	5.3	3.3
Enfermedad de base	4.0	3.2
Neumonía	12.6	5.3
Foco distante al SNC	7.5	5.0
Hipotensión - Shock	8.9	8.0
Coma al ingreso	N.S.	2.4
Convulsión tras ingreso	3.5	3.4
Bacteriemia	4.2	4.2
Ventilación mecánica	9.1	NO
Complicación pulmonar	8.9	NO
Insuficiencia cardíaca	28.4	NO
Insuficiencia renal	19.7	NO
Complic. gastrointestinales	4.7	NO

NO : No adecuado

N.S. : No Significativo

TABLA XIX. MENINGITIS NEUMOCOCCICA DEL ADULTO. FACTORES ASOCIADOS  
CON UNA DISMINUCION DE LA MORTALIDAD (ANALISIS UNIVARIADO)

FACTORES	RIESGO RELATIVO	
	Mortalidad global	Mortalidad por infección
Trauma / Cirugía	0.3	0.3
Fístula de LCR	0.18	0.26
Meningitis recurrente	0.14	0.2
Otitis	0.4	N.S.
Tratamiento asociado	0.08	0.1
Herpes labial	0.2	NO
Flebitis por catéter	0.06	NO

N.S. : No Significativo

NO : No adecuado

#### **6.4 Análisis Multivariado de la mortalidad global.**

Se realizó un análisis de regresión logística múltiple tomando como variable dependiente la mortalidad global y como variables independientes las que se consideraron adecuadas del conjunto de variables significativas en el análisis univariado. De las diez variables analizadas en este modelo, cuatro se asociaron de forma independiente con un aumento en la mortalidad global : la presencia de hipotensión o shock al ingreso (RR 8.1), la edad superior a 65 años (RR 5.0), el desarrollo de complicaciones pulmonares durante el ingreso (RR 4.6) y el que la infección tuviera un origen distante del SNC (RR 3.3). En la **Tabla XX** se detallan los resultados mencionados.

#### **6.5 Análisis Multivariado de la mortalidad por la infección.**

En este análisis, se tomó la mortalidad directamente relacionada con la infección como variable dependiente y se seleccionaron ocho factores significativos en el análisis univariado como variables independientes (**Tabla XXI**). Dos de ellos, la presencia de hipotensión o shock al ingreso (RR 4.73) y el foco de origen de la infección distante del SNC (4.4) fueron los que se asociaron de forma independiente con una mayor mortalidad por infección.

**TABLA XX. FACTORES PRONOSTICOS DE LA MENINGITIS NEUMOCOCCICA  
EN RELACION A LA MORTALIDAD GLOBAL.  
ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA MULTIPLE**

VARIABLE	COEFICIENTE	ERROR STANDARD	RIESGO RELATIVO	INTERVALO D CONFIANZA
Hipotensión - Shock	2.1284	0.7870	8.3	1.79 - 39.
Foco de origen distante del SNC	1.6856	0.4766	5.3	2.12 - 13.
Edad > 65 años	1.4778	0.5376	4.3	1.52 - 12.
CONSTANTE	- 1.9957			

- Variable dependiente : Mortalidad global.
- Variables independientes analizadas : Edad, enfermedad de base, meningitis recurrente, foco de origen, shock, coma al ingreso, convulsiones, tratamiento asociado.

Hipotensión - Shock	2.0997	0.8415	8.1	1.56 - 42.
Edad > 65 años	1.6142	0.6032	5.0	1.54 - 16.
Complicaciones pulmonares	1.5379	0.5640	4.6	1.54 - 14.
Foco de origen distante de SNC	1.2187	0.8528	3.3	1.20 - 9.
CONSTANTE	- 2.6552			

- Si a las variables independientes anteriores les añadimos la presencia de complicaciones pulmonares y la insuficiencia renal.

**TABLA XXI. FACTORES PRONOSTICOS DE LA MENINGITIS NEUMOCOCCICA  
EN RELACION A LA MORTALIDAD POR LA INFECCION.  
ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA MULTIPLE**

VARIABLE	COEFICIENTE	ERROR STANDARD	RIESGO RELATIVO	INTERVALO D CONFIANZA
Hipotensión - Shock	1.5544	0.7140	4.73	1.20 - 19.
Foco de origen distante del SNC	1.4906	0.4646	4.4	1.80 - 11.
CONSTANTE	- 1.8858			

- Variable dependiente : Mortalidad global.
- Variables independientes analizadas : Edad, enfermedad de base, meningitis recurrente, foco de origen, shock, coma al ingreso, convulsiones, tratamiento asociado.

## **6.6 Factores pronósticos de la meningitis de Foco contiguo al SNC**

De igual forma que con el total de la serie, se analizaron los factores pronósticos asociados a la mortalidad global y por la infección, en el grupo de 94 episodios de meningitis cuya infección se había originado en un foco contiguo al SNC. En este grupo, de mejor pronóstico, fallecieron 16 pacientes (17%), 14 de ellos por la infección y 2 de causas no directamente relacionadas. Los resultados de dichos análisis se detallan en las Tablas XXII y XXIII. Tres de las cinco variables significativas en el análisis univariado fueron seleccionadas por el modelo de regresión logística múltiple como asociadas de forma independiente con una mayor mortalidad global. Las variables fueron las mismas que se seleccionaron en el análisis de la serie general, es decir hipotensión o shock (RR 29), complicaciones pulmonares en la evolución (RR 7.2) y edad > a 65 años (RR 6.4). Al considerar la mortalidad por infección, también cinco variables resultaron significativas en el análisis univariado, de las que sólo una, el desarrollo de convulsiones tras el ingreso (RR 4.9) resultó asociarse de forma independiente con un aumento en la mortalidad.

TABLA XXII. FACTORES PRONOSTICOS DE LA MENINGITIS NEUMOCOCICA DE FOCO CONTIGUO AL SNC.

ANALISIS UNIVARIADO DE LA MORTALIDAD GLOBAL

VARIABLES	FALLECIDOS	NO FALLECIDOS	RIESGO RELATIVO	SIGNIFICAC ESTADISTI
Edad > 65 años	11 (68.7%)	70 (90.9%)	1	p=0.045
Edad < 65 años	5 (31.3%)	7 (9.1%)	4.5	
Hipotensión - Shock	4 (25.0%)	1 (1.3%)	24.6	p=0.001
No hipotens.- Shock	12 (75.0%)	74 (98.7%)	1	
Coma al ingreso	11 (73.3%)	37 (48.7%)	2.9	p=0.080
No coma al ingreso	4 (26.7%)	39 (51.3%)	1	
Tratamiento asociado	0 (0%)	21 (27.6%)		p=0.057
No TTQ asociado	16 (100%)	55 (72.4%)		
Complicaciones pulm.	6 (46.2%)	7 (9.3%)	8.3	p=0.082
No comp. pulmonares	7 (53.8%)	68 (90.7%)	1	

ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA MULTIPLE

VARIABLE	COEFICIENTE	ERROR STANDARD	RIESGO RELATIVO	INTERVALO CONFIANZ
Hipotensión - Shock	3.3698	0.5605	29	9.70 - 8
Complicaciones pulm.	1.9753	0.8016	7.2	1.50 - 3
Edad > 65 años	1.8575	0.8433	6.4	1.20 - 3
CONSTANTE	- 3.0123			

- Variables independientes analizadas : Edad, shock, coma al ingreso, convulsiones despues del ingreso, ttQ asociado, complicaciones pulmonar

TABLA XXIII. FACTORES PRONOSTICOS DE LA MENINGITIS NEUMOCOCICA DE FOCO CONTIGUO AL SNC.

ANALISIS UNIVARIADO DE LA MORTALIDAD POR INFECCION

VARIABLES	FALLECIDOS	NO FALLECIDOS	RIESGO RELATIVO	SIGNIFICACION ESTADISTICA
Edad (años)	53.3 ± 17.3	40.8 ± 18.2		p=0.03
Hipotensión - Shock	3 (21.4%)	2 ( 2.6%)	10.2	p=0.0273
No hipotens.- Shock	11 (78.5%)	75 (97.4%)	1	
Coma al ingreso	10 (76.9%)	38 (48.7%)	3.5	p=0.0593
No coma al ingreso	3 (23.1%)	40 (51.3%)	1	
Convul. tras ingreso	4 (30.8%)	7 ( 9.0%)	4.5	p=0.0763
No convulsiones	9 (69.2%)	71 (91.0%)	1	
Tratamiento asociado	0 (0%)	21 (26.9%)		p=0.0817
No TTQ asociado	14 (100%)	57 (73.1%)		

ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA MULTIPLE

VARIABLE	COEFICIENTE	ERROR STANDARD	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA
Convulsiones tras el ingreso	1.6094	0.7295	4.9	1.20 - 20.8
CONSTANTE	- 2.1691			

- Variables independientes analizadas : Edad, shock, coma al ingreso, convulsiones despues del ingreso, ttQ asociado.

## **7. Tratamiento asociado.**

A principios del año 1987 se inició la administración sistemática de lo que denominamos "tratamiento asociado" (TA), como complemento de la antibioterapia, a los pacientes con sospecha o evidencia de padecer meningitis neumocócica. Al finalizar el año 1989, 23 pacientes consecutivos con meningitis neumocócica demostrada bacteriológicamente habían recibido de forma precoz dicho tratamiento, según el protocolo que se ha detallado anteriormente. La dexametasona se administró a la dosis de 0.25 mg/Kg/día, durante cuatro días, tras una dosis de carga inicial de 8-12 mg. Veinte de los 23 casos recibieron la dosis única de 1 gr/kg de manitol. La dosificación inicial de difenilhidantoína

para las primeras 24 horas fue de 18 mg/kg repartidas en dos dosis en 10 casos y de 18 mg/kg en dosis única de carga (dosis media de 1260 mg), para los restantes 13 casos. La dosificación de mantenimiento fue de 2 mg/kg/8 horas, i.v. y posteriormente oral, durante 10 días. En los trece últimos casos se determinaron los niveles plasmáticos de la droga por FPIA, obteniendo unos valores medios iniciales de 10.8 mcg/ml (entre 0 y 18.5) y unos valores medios en la fase de mantenimiento de 5.8 mcg/ml (entre 2 y 24). El tratamiento antibiótico de los 23 pacientes con TA consistió en Cefotaxima en 5 casos, Ceftriaxona en 7 y Vancomicina en 11.

## **7.1 Resultados del tratamiento asociado**

En los 23 pacientes que recibieron (TA), se apreció una dramática reducción en la mortalidad, puesto que sólo falleció un paciente (4.3%) frente a los 37 del resto de la serie (34%) ( $p=0.004$ ). El paciente falleció debido a insuficiencia aórtica severa en el curso de una endocarditis aguda. En cuanto a las convulsiones aparecidas tras el ingreso, dos pacientes bajo TA las presentaron (8.7%), frente a 23 sin TA (21%) ( $p=0.12$ ). Finalmente, no hubo diferencias en la frecuencia de supervivientes con secuelas, 4 (17.3%) vs 19 (17%). No observamos efectos adversos atribuibles a la administración de manitol y de dexametasona. Asimismo la difenilhidantoína fue muy bien tolerada, incluida la perfusión de dosis de carga elevadas; únicamente un paciente presentó nistagmus y otro un episodio febril con colestasis biológica, posiblemente relacionado.

## **7.2 Valoración de la eficacia del tratamiento asociado : estudio caso-control.**

Para valorar de forma objetiva los aparentes efectos beneficiosos del TA sobre la mortalidad, procedimos a la realización de un estudio caso-control, ajustando al máximo las variables pareadas. Los 23 controles se identificaron seleccionando por estricto orden cronológico, de más a menos reciente, los episodios que compartían con los casos aquellos

factores pronósticos capaces de influir de forma independiente en la mortalidad, de acuerdo a nuestra propia experiencia. Así pues, los casos y los controles tenían la misma edad (más o menos 7 años), idéntico foco de origen de la infección meníngea y similar estado hemodinámico, en cuanto a la presencia o ausencia de hipotensión o shock. Las características de los pacientes, casos y controles, se exponen en la **Tabla XXIV**.

### **7.3 Resultados del estudio caso-control.**

Al valorar la diferencias de la mortalidad entre los casos y los controles, una vez ajustadas las variables anteriormente citadas, resultó que falleció un caso (4.3%) vs siete controles (30.4%). Al aplicar el test exacto de MacNemar para datos pareados se observó una diferencia estadísticamente significativa :

	<u>controles</u>	
	muertos	vivos
muertos	1	0
<u>casos</u>		
vivos	6	16

Test exacto de MacNemar : p (binomial 2 tailed) = 0.0156

TABLA XXIV. TRATAMIENTO ASOCIADO DE LA MENINGITIS NEUMOCOCICA.  
ESTUDIO CASO - CONTROL (n = 23)

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES	CASOS	CONTROLES
Edad media	41 años	43 años
Varón / Mujer	15 / 8	16 / 7
Fístula de LCR	15	15
Otitis media aguda	6	6
Neumonía	1	1
Foco desconocido	1	1
Hipotensión - Shock	0	0
Alerta	3	3
Mortalidad	1 (4.3%)	7 (30.4%)