

11227

2ej. 19
67



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

Instituto Nacional de la Nutrición " Salvador Zubirán "

Meningitis Bacterianas y Micóticas

V. Silva
P. L. Silva Orrego

V. Silva
P. L. Silva Orrego

Tesis de Postgrado
Que para obtener el Título de:
Especialista en Medicina Interna
P r e s e n t a

Dr. Pedro L. Silva Orrego

México, D. F. a

de 1985

FAL...
...
...



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION

La meningitis bacteriana o fiebre meningoespinal es una enfermedad relativamente común y persiste como un problema de salud a nivel mundial especialmente por su elevada letalidad y lo invalidante de sus secuelas. En los Estados Unidos la incidencia anual reportada en 1978 fue de 2.9 casos por 100 mil habitantes (1), cifra que probablemente subestima la magnitud del problema puesto que sólo es obligatorio el reporte de la causada por meningococo, calculándose que esta cifra representa sólo el 30% de la incidencia real (2), la cual estaría alrededor de 10 casos/100 mil habts/año según diversos estudios poblacionales (3,4,5,7). En México es aún más difícil aproximarse a la incidencia real dado que las estadísticas vitales adolecen todavía de graves imprecisiones. El Instituto Mexicano del Seguro Social reporta una incidencia de 4.2 casos/100 mil derechohabientes/año en 1979 (6), lo que está muy por debajo de lo esperado considerando las condiciones sanitarias del país.

Entre el 70% y el 75% de todos los casos de meningitis se presentan en niños menores de 12 años (2,5,7,58,59), posteriormente el riesgo de adquirir la enfermedad disminuye en forma progresiva con la edad para tener un nuevo incremento en el paciente mayor de 50 años (2,5,9,12). Prácticamente cualquier microorganismo es capaz de producir meningitis,

pero sólo 3 bacterias capsuladas (Haemophilus, Meningococo y Neumococo) son responsables -de acuerdo a la literatura norteamericana- del 80% al 90% de los casos de meningitis aguda (2,5,7,41). El tipo de organismo causal está en relación con la edad del paciente, así en el período neonatal las enterobacterias (especialmente E. Coli KI) y el Estreptococo B son responsables de la mayoría de los casos; en los niños hasta los 6 años de edad el Haemophilus Influenza es con mucho el germen más frecuente seguido del Meningococo y el Neumococo (2,7,58). El Meningococo es más frecuente en niños que adultos y el Neumococo se puede ver a cualquier edad, pero ambos son la causa más frecuente de meningitis en el adulto y el Neumococo es el germen aislado con mayor frecuencia en los viejos (7,12). Sin embargo, en México los patógenos más frecuentes son el Neumococo seguido por el Haemophilus Influenza; el Meningococo es relativamente infrecuente y los bacilos Gram Negativos tienen una elevada frecuencia en relación a lo reportado en la literatura norteamericana o europea (59).

La incidencia de meningitis y el tipo de agente causal, no sólo dependen de la edad del paciente o la localización geográfica, sino que además existen factores que determinan una población de alto riesgo y en consecuencia una mayor frecuencia de la enfermedad (5,10,12,23). Dentro de este grupo destacan los enfermos mayores de 50 años (5,9,10,12) y los pacientes inmunocomprometidos (5,10,22,23,25,36), en quienes la letalidad de la enfermedad es más alta que en -

la población general, los agentes etiológicos no son los habituales y las manifestaciones clínicas son menos aparentes incluso cuando son producidas por gérmenes comunes (5,9,10,12,36). Además existen otras condiciones que predisponen a determinados patógenos como neurocirugía, traumatismos craneoencefálicos o fistulas de líquido cefalorraquídeo (LCR) donde los gérmenes frecuentemente aislados son Bacilos Gram Negativos y Neumococo (9,30,31) o cuerpos extraños como válvulas ventriculares donde el Estafilococo Coagulosa Negativo es el habitualmente aislado (9,33,35,58).

Desde el punto de vista fisiopatológico el sistema nervioso central (SNC) se encuentra bien protegido del exterior por una estructura ósea, y aislado del resto del organismo por lo que se ha denominado barrera hematoencefálica (BHE). La entrada directa de microorganismos al espacio subdural a través de comunicaciones anómalas (congénitas, quirúrgicas, traumáticas etc.) o de un foco contiguo, es un mecanismo patogénico que se entiende fácilmente como explicación de la meningitis; sin embargo, en la mayoría de los casos no existe una vía evidente de infección y se presume que esta es hematógena, aunque también se ha postulado invasión directa a través de la placa cribiforme cuando ha habido colonización reciente de la nasofaringe (antes del desarrollo de anticuerpos contra la cápsula) por alguno de los patógenos capsulados comunes (5,7,9). La bacteremia a partir de colonización de las vías respiratorias superiores es la

ruta principal de los gérmenes que habitualmente causan meningitis, y para que ésta se desarrolle son importantes tanto la virulencia del microorganismo (cápsula, pilis, etc.) que permite colonizar y evadir la fagocitosis (5,7), como el estado inmunológico del huésped para depurar la sangre y los sitios colonizados (5,7,10). El o los mecanismos de invasión al SNC son en gran parte desconocidos ya que la BHE impide la entrada de gérmenes y es raro que se desarrolle meningitis clínica durante una bacteremia, proponiéndose como explicación una inflamación inespecífica (o secundaria a una infección viral) sobre la placa cribiforme; o probablemente a una reacción meníngea difusa a la cápsula bacteriana que abriría las uniones firmes de la BHE, lo que además ayudaría a perpetuar el proceso con bacteremias secundarias y reinfección (5). Una vez que el organismo entró al LCR, las defensas del huésped son incapaces de controlar el rápido crecimiento bacteriano, considerándose para efectos prácticos al espacio subaracnoideo como una área inmunodeficiente, lo que tiene importantes implicaciones terapéuticas (5,7,56). La reacción inflamatoria que se desarrolla progresivamente con alteraciones citoquímicas características del LCR (7,19,58), generalmente es más pronunciada en la base del encéfalo, lo que es responsable de la parálisis de nervios craneales que se ve frecuentemente en los pacientes con meningitis. Otros mecanismos de daño son la trombosis de vasos penetrantes con infartos secundarios, edema cerebral (vasogénico o citotóxico) y la obstrucción

a la reabsorción de LCR con el consiguiente desarrollo de hidrocefalia.

El diagnóstico de meningitis se basa en el cuadro clínico y en el examen citoquímico y bacteriológico del LCR (7,9, 15,19). Sin embargo, como esta entidad es una urgencia médica que no permite esperar el resultado de los cultivos, el tratamiento inicial frecuentemente es empírico, basado en el contexto clínico general y la tinción de Gram que orienta aproximadamente en el 75% de los casos. (32), por lo que son de valiosa ayuda complementaria algunas técnicas de diagnóstico rápido como detección de antígenos capsulares y la prueba de lisado de Limulus en LCR (14,16,17,18,21,61, 62).

El pronóstico global de la meningitis bacteriana es malo, y la letalidad no parece haberse modificado en los últimos 30 años - posterior al impacto de la penicilina - pese a - la introducción de nuevos antibióticos (5,43,45), lo que - ha sido evidente en la meningitis por Gram Negativos donde el tratamiento de elección todavía está por precisarse (37, 41,42,46,47) y se siguen buscando alternativas terapéuticas que dan esperanzas pero aún deben tomarse con cautela (48, 49,50,51,52,55).

Quizá en un futuro no lejano, el problema que significa la enfermedad disminuirá con el uso de vacunas para los antígenos

nos capsulares de los gérmenes más frecuentes en poblaciones de riesgo (8,23,24), que por el momento está lejos de solucionar todo el problema. Mientras tanto nuestros esfuerzos deben dirigirse a establecer un diagnóstico lo más precoz posible y a optimizar el tratamiento tanto antibacteriano como de soporte general, tendiente a abatir la elevada letalidad de la enfermedad.

Este trabajo tiene por objeto revisar la casuística de pacientes con meningitis bacterianas y micóticas en el Instituto Nacional de la Nutrición (INNSZ) durante un período de tres años, para conocer la magnitud del problema en la institución, identificar los gérmenes causales más frecuentes en esta población hospitalaria con una alta prevalencia de patologías que alteran el sistema inmune del organismo, describir el cuadro en sus principales manifestaciones clínicas y laboratoriales, y por último tratar de reconocer algunos indicadores en relación al pronóstico a corto plazo de la enfermedad.

MATERIALES Y METODO

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes cuyo cultivo de LCR había desarrollado algún patógeno de acuerdo a los registros del laboratorio de infectología del Instituto Nacional de la Nutrición (INNSZ) entre Marzo de 1981 y Diciembre de 1983.

El diagnóstico de meningitis se estableció en base a un cultivo positivo de LCR en pacientes que además tuvieran manifestaciones clínicas o alteraciones citoquímicas en el LCR compatibles con el diagnóstico de meningitis, de acuerdo a lo generalmente aceptado en la literatura (7,9,15,58). Los cultivos positivos que no cumplieron éstos requisitos fueron considerados como contaminantes.

En el grupo de pacientes estudiados se investigó edad, sexo, patologías asociadas, cuadro clínico, alteraciones en el LCR, agente etiológico y mortalidad. No se investigó la terapéutica empleada por no haber un criterio único de tratamiento de acuerdo al organismo aislado, y tampoco se investigó sobre las repercusiones a largo plazo de la enfermedad por las dificultades para localizar a los pacientes que sobrevivieron.

Con el objeto de establecer el valor pronóstico de algunos indicadores reconocidos como de riesgo, se dividió a la población en diferentes subgrupos:

1.- Edad: Se tomó como límite la edad de 50 años, basado en reportes que sugieren diferencias en este nivel (5,12).

2.- De acuerdo al grado de inmunosupresión en relación a patologías asociadas al cuadro de meningitis, se dividió a los pacientes en tres grupos. Grupo I: Aquellas enfermedada-

des reconocidas como causa de inmunodepresión grave (linfoma o mieloproliferativas, lupus, medicamentos, etc.) Grupo II: Enfermedades crónicas capaces de alterar la respuesta inmune en grado menor (Diabetes Mellitus, Cirrosis hepática, - Insuficiencia Renal, etc.) Grupo III: Pacientes previamente sanos.

3.- Con respecto al nivel de conciencia se dividió arbitrariamente a los pacientes en tres grupos de acuerdo a lo consignado en la historia clínica al momento del ingreso o del diagnóstico (en los casos que la infección se adquirió estando hospitalizados). Grupo I: Pacientes en coma. Grupo II: Cualquier alteración del sensorio sin llegar a coma. Grupo III: Sin alteración en el estado de alerta.

4.- De acuerdo al tiempo de evolución del cuadro hasta el momento del diagnóstico, la forma de presentación se catalogó de aguda cuando habían transcurrido menos de 24 hrs., de sub aguda cuando habían pasado entre uno y siete días, y crónica en los casos con más de 8 días de evolución desde el inicio de la sintomatología.

5.- Se consideró como extrahospitalarios a los casos que ingresaron desde la calle, que no estuvieron internados en los 10 días previos y que no tuvieran antecedentes de haber sido sometidos recientemente a cirugía, punción lumbar (PL) u otro procedimiento neuroquirúrgico.

6.- En relación con la vía de infección, se asumió que esta fué directa cuando existía el antecedente de punción lumbar, neurocirugía o foco infeccioso contiguo al SNC.

Para el análisis estadístico de los datos respecto de las - diferencias encontradas en relación al cuadro clínico y prognóstico, se utilizó la prueba de chi cuadrada con corrección de Yates y la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

En el periodo estudiado se encontró un total de 93 cultivos positivos en los registros del laboratorio de infectología, de los cuales 39 reunieron criterios para el diagnóstico de meningitis y ser incluidos en el estudio. De los casos excluidos, en 24 el motivo fue porque no se encontró el número de registro, el registro señalado no correspondía al expediente, o este último era incompleto. Otros 30 casos fueron excluidos por considerarse contaminación, y los gérmenes más frecuentemente aislados en este grupo fueron bacilos - Gram negativos (11), Estafilococo coagulasa negativo (7), y bacilos Gram positivos (4), repartiéndose el resto entre cocos gram positivos anaerobios, Neumococo y mixtos.

La población estudiada constituida por 39 pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana o micótica, constituyó el 0.5% del total de las hospitalizaciones en el INNSZ durante

el período estudiado, con un promedio de estancia de 18 - días por paciente que ocuparon 234 días/cama/año, lo que re presenta aproximadamente el 0.4% de la capacidad del hospital.

La mayoría de los pacientes pertenecía a un nivel socioeconómico bajo de acuerdo al departamento de servicio social de la institución. La edad promedio fue de 40.8 años (rango 16-83), distribuidos en 18 pacientes de sexo femenino y 21 de sexo masculino. La mayor parte de este grupo tenía alguna patología asociada previo al cuadro de meningitis (Tabla 1), donde es necesario destacar que de los 13 pacientes hematológicos 6 tenían Leucemia Linfoblástica (4 de ellos recibían quimioterapia), 4 tenían Linfoma (3 Hodgkin y 1 cutáneo en tratamiento quimioterápico), 2 pacientes eran portadores de Leucemia crónica y un caso había sido esplenectomizado por anemia hemolítica. De los 4 pacientes reumatológicos, 3 estaban diagnosticados como Lupus Eritematoso Sistémico (2 de ellos con inmunosupresores) y un caso tenía Poliarteritis Nodosa y recibía esteroides e inmunosupresores.

T A B L A 1

MENINGITIS BACTERIANAS Y MICOTICAS EN EL INNSZ
 ENFERMEDADES CRONICAS ASOCIADAS

P A T O L O G I A	No. CASOS	(%)
HEMATOLOGICOS	13	(33.3)
DIABETES MELLITUS	6	(15.4)
CIRROSIS HEPATICA	6	(15.4)
REUMATOLOGICOS	4	(10.3)
ACROMEGALIA	2	(5.0)
CUSHING	1	(2.5)
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA	1	(2.5)
NINGUNA	6	(15.4)

De acuerdo al tiempo de evolución, la forma de presentación del cuadro clínico fue aguda en 9 casos (23%), sub aguda en 16 (41%) y crónica en 14 (36%). En un número importante de pacientes no se hizo el diagnóstico de meningitis bacteriana al momento del ingreso (o de la aparición de alguna signología en los hospitalizados), porque el conjunto de síntomas y signos reconocidos como clásicos para sospechar el diagnóstico de meningitis aguda era poco aparente y de difícil interpretación de acuerdo a lo consignado en el expediente clínico. Basado en esta dificultad para establecer el diagnóstico temprano, se dividió el cuadro clínico como típico o atípico (Tabla 2), sin que se encontraran diferencias en alguna de estas formas de presentación en relación con la edad, estado de inmunosupresión, germen causal o tiempo de evolución, aunque las meningitis causada por *microbacterium tuberculosis*, bacilos gram negativos y *criptococo* tendieron a presentarse con mayor frecuencia en forma atípica.

Los síntomas y signos más frecuentemente encontrados (Tabla 3) fueron fiebre, alteración de conciencia en diferentes grados y signos meníngeos de los cuales la rigidez de nuca fue el más constante. Otras manifestaciones relativamente frecuentes fueron datos de hipertensión endocraneana en 17 pacientes, 8 de los cuales tenían edema de papila practicándosele tomografía axial computada de cráneo en 6 pacientes, encontrándose 5 normales y 3 con hidrocefalia obstructiva.

Focalización neurológica se observó en 14 pacientes, solicitándose tomografía computada de cráneo en 3 casos por sospecha de masa ocupativa, documentándose hematoma subdural en un caso. Convulsiones y choque séptico se presentaron en 6 casos y en un sólo paciente se detectó un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de presentación de fiebre, alteración de conciencia, signos meníngeos, datos de focalización, choque y convulsiones, en relación con la edad, estado de inmunosupresión o agente etiológico. Sin embargo, la frecuencia con que se encontró signología de hipertensión endocraneana fue significativamente mayor en el grupo de pacientes menores de 50 años ($p < 0.01$).

Líquido Cefalorraquídeo

La tabla 4 muestra las características del LCR. Los niveles de protefina no se pudieron analizar ya que en más de la mitad de los casos no se encontró el reporte de este examen en el expediente, destacando solamente el hecho de que aproximadamente el 17% de los casos estudiados tenían niveles de proteína en LCR dentro de límites normales.

Con respecto a la celularidad, la mayoría de los casos que mostraron pleocitosis esta fue a expensas de polimorfonu-

MENINGITIS BACTERIANAS Y MICOTICAS EN EL INNSZ

CUADRO CLINICO GLOBAL

		No. CASOS TIPICO (%)		No. CASOS ATIPICO (%)	
EDAD	≥ 50	8	(62)	5	(38)
	< 50	13	(50)	13	(50)
ESTADO INMUNUSUPRESION					
	GRUPO I	8	(47)	9	(53)
	GRUPO II	10	(63)	6	(37)
	GRUPO III	3	(50)	3	(50)
GERMEN					
	COCOS GRAM POSIT. (1)	11	(69)	5	(31)
	BACILOS GRAM NEG.	4	(33)	8	(66)
	M. TUBERCULOSIS Y CRIPTOCOCCO	2	(33)	4	(66)
	LISTERIA (2)	4	(80)	1	(20)
TIEMPO DE EVOLUCION					
	AGUDA	5	(56)	4	(44)
	SUB-AGUDA	8	(50)	8	(50)
	CRONICA	8	(57)	6	(43)
T O T A L:		21	(54)	18	(46)

(1) Incluye dos mixtos (Pneumococo + Estafilococo o Bacteriodes)

(2) Incluye un bacillus

T A B L A 3

MENINGITIS BACTERIANAS Y MICOTICAS EN EL INNSZ

CUADRO CLINICO

S I N T O M A S	E D A D		TOTAL (39)
	≥ 50 (%) (13)	< 50 (%) (26)	
PIEBRE	11 (85)	25 (96)	36 (93)
ALT. CONCIENCIA	10 (77)	18 (69)	28 (77)
S. MENINGEOS	10 (77)	14 (54)	24 (61)
HIPERTENSION ENDOCRANEANA *	1 (8)	16 (62)	17 (43)
FOCALIZACION	5 (38)	9 (35)	14 (39)
CHOQUE	3 (23)	3 (12)	6 (20)
CONVULSIONES	-	6 (23)	6 (20)
SIHAD (1)	-	1 (4)	1 (2.5)
ALT. CONDUCTA	1 (8)	-	1 (2.5)

* $p < 0.01$

(1) Secreción inadecuada de hormona antidiurética

T A B L A 4

MENINGITIS BACTERIANAS Y MICOTICAS EN EL INNSZ

CARACTERISTICAS DEL LIQUIDO CEPALORRAQUIDEO

ANALISIS DEL LCR	Nº. CASOS	(%) DEL TOTAL ESTUDIADO
PROTEINAS (mgr %)		
➤ 150	8	(44)
149-100	2	(11)
40-100	5	(28)
NORMAL	3	(28)
DESCONOCIDO	21	
T O T A L	39	
CELULAS (ml)		
➤ 1.500	6	(17)
1.500-500	5	(14)
10-499	16	(46)
NORMAL	8	(23)
DESCONOCIDO	4	
T O T A L	39	
GLUCOSA (LCR/SANGRE)		
DISMINUIDA	26	(70)
NORMAL	11	(30)
DESCONOCIDA	2	
T O T A L	39	

cleares, excepto en los pacientes cuya meningitis se debió a micobacterium tuberculosis o criptococo en quienes se observó predominio de mononucleares. Aproximadamente el 20% de los casos no tuvieron pleocitosis y la mayoría de los que sí la presentaron, esta fue moderada. Al analizar esta alteración del LCR en diferentes grupos de pacientes se encontró - que sólo las meningitis de origen bacteriano (exceptuando M. Tuberculosis) tuvieron más de 1500 cels/ml y que ninguno de los casos producidos por criptococo o M. Tuberculosis superaron las 500 cels/ml, aunque esta diferencia no fue significativa desde el punto de vista estadístico, como tampoco hubo diferencia en relación con la edad, estado de inmunosupresión o el tiempo de evolución del cuadro.

Para el análisis de los niveles de glucosa en el LCR, se consideró como hipoglucorraquia cuando la relación LCR/sangre fue menor de 0.6 excepto en los casos con hiperglicemia superior a 700 mg/dl al momento del examen (2 casos) en quienes se tomó como nivel crítico una relación de 0.3 (19). Aproximadamente en el 70% de los casos en que se conoció el resultado de este examen (37 pacientes) se encontró hipoglucorraquia, sin diferencias en la frecuencia de presentación de este marcador en relación con la edad, estado de inmunosupresión, - germen causal o tiempo de evolución del cuadro.

Hubo 4 pacientes que recibían antibióticos previo al examen de LCR. Un caso por criptococo recibía antifúngicos, un pa-

ciente sometido a hipofisectomía estaba con antibióticos profilácticos (Ampicilina y Amikacina) y desarrolló meningitis por Citrobacter resistente a Ampicilina, otro paciente con Poliarteritis nodosa e inmunosupresores recibía Amikacina y Cefalotina por un cuadro de fiebre y desarrolló Estafilococo Coagulasa negativo en el LRC, y un último caso que recibía Ampicilina por sospecha de salmonelosis desarrolló un bacilo gram negativo en el LCR. En todos estos casos se encontró hipoglucorraquia, pleocitosis (moderada) y aumento en las cifras de proteína en un caso (el dato fue desconocido en los otros tres).

Agente Etiológico

La infección fue adquirida dentro del hospital en 16 casos (41%), y fuera de él en 23 (59%). La probable vía de infección fue directa en 17 pacientes (44%) (7 post punción lumbar, 7 post cirugía y 3 por vecindad), y por vía hematógena en 22 pacientes (56%). En la mayoría de las meningitis que fueron adquiridas en el hospital la vía de infección fue directa (88%) (en relación a punción lumbar y cirugía), y en las adquiridas fuera del hospital la vía fue predominantemente hematógena (87%) (Tabla 5), lo que fue significativo - aún al considerar los 2 casos de Listeria relacionados con punción lumbar previa como hematógenas extrahospitalarias - ($p < 0.001$).

En el período estudiado, los gérmenes que se encontraron - con mayor frecuencia (Tabla 5), fueron bacilos gram negativos (30%), seguidos por Estafilococo coagulasa negativo - (20%) y en tercer lugar bacilos gram positivos especialmente Listeria (13%). En el tiempo que duró el estudio hubo só lo 2 casos de meningitis causada por hongos, ambos por Crip tococo Neoformans.

En la tabla 5 se aprecia que las meningitis por bacilos gram negativos así como los 2 casos con cultivo mixto, fueron - adquiridos principalmente por vía directa (punción lumbar - o cirugía), pero esto no fue significativo desde el punto - de vista estadístico como tampoco lo fue la distribución de los diferentes agentes etiológicos en relación con la edad, la vía de infección o si fueron adquiridos dentro o fuera - del hospital.

Al analizar la distribución de los organismos causales en - relación al tiempo de evolución del cuadro (Tabla 6) vemos que los gérmenes más frecuentes en la forma aguda son bacilos gram negativos, en la sub aguda son bacilos gram negativos y Estafilococo coagulasa negativo y que en la forma - crónica se comparte frecuencias entre M. Tuberculosis, Crip tococo, Estafilococo coagulasa negativo y Listeria. En rela ción al tipo de evolución que tuvieron los diferentes gérme nes, los bacilos gram negativos cursaron más frecuentemen - te en forma aguda o sub aguda ($p < 0.05$), M. Tuberculosis y

TABLA 5

MENINGITIS BACTERIANAS Y MICOTICAS EN EL INNSZ

21

ORGANISMOS AISLADOS

GERMEN	No. CASOS (%)	INTRAHOSPITALARIA		EXTRAHOSPITALARIA	
		DIR	HEM	DIR	HEM
COCOS GRAM POSITIVOS	14 (36)	5	1	—	8
ESTAF. COAG. NEG.	8	3	—	—	5
ESTAF. COAG. POSIT.	1	—	1	—	—
PNEUMOCOCCO	2	—	—	—	2
ENTEROCOCCO	2	1	—	—	1
ESTREPTO B.	1	1	—	—	—
BACILOS GRAM POSITIVOS	5 (13)	2	—	1	2
LISTERIA	4	2	—	—	2
BACILUS	1	—	—	1	—
BACILOS GRAM NEGATIVOS	12 (30)	5	1	2	4
NO TIPIFICADO	4	1	—	2	1
E. COLI	2	1	1	—	—
KLEBSIELLA	2	1	—	—	1
MORGANELA M.	1	1	—	—	—
CITROBACTER	1	1	—	—	—
BRUCELA	1	—	—	—	1
SALMONELA	1	—	—	—	1
MIXTOS	2 (5)	2	—	—	—
NEUMOCOCCO + Estaf. Coag. Neg.		1	—	—	—
NEUMOCOCCO + Bacteroides F.		1	—	—	—
MICOBACTERIUM TB	4 (10)	—	—	—	4
CRIOCOCCO	2 (5)	—	—	—	2
*TOTAL	39	*14	2	3	20

DIR=VIA DIRECTA; HEM = VIA HEMATOGENA

* p < 0.001

TABLA 6

MENINGITIS BACTERIANAS Y MICOTICAS EN EL INRSZ

ORGANISMOS AISLADOS EN RELACION AL TIEMPO DE EVOLUCION

GERMEN	TIEMPO DE EVOLUCION					
	AGUDA (9)		SUBAGUDA (16)		CRONICA (14)	
	No. Casos	(%)	No. Casos	(%)	No. Casos	(%)
BACIOS GRAM NEGATIVOS	6	(66)	5	(31)	1	(7)
COCCOS GRAM POSITIVOS	3	(33)	8	(50)	3	(21)
ESTAF. COCG. NEG.	1		4		3	
PNEUMOCOCCO	-		2		-	
ENTEROCOCCO	1		4		-	
ESTAF. COCG. POSIT.	1		-		-	
ESTREPTO B	-		1		-	
BACIOS GRAM POSITIVOS	-		3	(19)	2	(14)
LISTERIA	-		2		2	
BACILLE	-		1		-	
MIEXIS	-		-		2	(14)
MICOBACTERIUM T. B.	-		-		4	(28)
CRUPTOCOCCO	-		-		2	(14)
TOTAL	9		16		14	

Criptococo se presentaron con un curso crónico ($p < 0.05$), y el Estafilococo coagulasa negativo, aunque no en forma significativa mostró tendencia a presentarse de forma sub aguda o crónica.

De acuerdo al estado de inmunosupresión (Tabla 7) los gérmenes más frecuentemente aislados en aquellos pacientes con alteración importante en la respuesta inmune (Grupo I), fueron Estafilococo coagulasa negativo, Listeria y bacilos gram negativos. En los pacientes con enfermedades crónicas (Grupo II) predominaron los bacilos gram negativos y Estafilococo coagulasa negativo. En el grupo de pacientes sin enfermedad asociada no hubo predominio de algún patógeno, destacando la ausencia de coliformes (Los 2 gram negativos aislados corresponden a Salmonela y Brucela) y de Estafilococo coagulasa negativo. Al analizar en que grupo de pacientes se presentaron los diferentes microorganismos, se encontró que los bacilos gram negativos y el Estafilococo coagulasa negativo se presentaron sólo en aquellos casos con algún grado de inmunosupresión, y Listeria se presentó exclusivamente en los pacientes inmunosuprimidos graves, aunque esto no fue significativo desde el punto de vista estadístico.

De los 39 casos estudiados, 8 (20%) fueron causados por Estafilococo coagulasa negativo, de los cuales sólo en 3 la vía de infección fué directa (2 por cirugía y 1 por punción lumbar). Todos los casos tenían alguna enfermedad asociada

TABLA 7

MENINGITIS BACTERIANAS Y MICOTICAS EN EL INNEZ

ORGANISMOS AISLADOS Y ESTADO DE INMUNOSUPRESION

GERMEN	ESTADO DE INMUNOSUPRESION		
	GRUPO I (17) No. Casos (%)	GRUPO II (16) No. Casos (%)	GRUPO III (16) No. Casos (%)
BACILOS GRAM NEGATIVOS	3 (18)	7 (44)	2* (33)
COCCOS GRAM POSITIVOS	7 (41)	6 (38)	1 (17)
ESTAF. COAG. NEG.	5	3	-
PNEUMOCOCCO	1	-	1
ENTEROCOCCO	1	1	-
ESTAF. COAG. POSIT.	-	1	-
ESTREPTO B	-	1	-
BACILOS GRAM POSITIVOS	4 (23)	1 (6)	-
LISTERIA	4	-	-
BACILLUS	-	1	-
MIXTOS	1 (6)	-	1 (17)
MICOBACTERIUM T.B.	1 (6)	2 (13)	1 (17)
CRIFTOCOCCO	1 (6)	-	1 (17)
TOTAL	17	16	6

* Corresponden a una Salmonela y una Brucela

capaz de deprimir la respuesta inmune en forma importante - (2 pacientes con Lupus a quienes se les implantó una valvula ventriculo auricular, una leucemia en fase blástica, un Linfoma de Hodgkin, una Poliarteritis Nodosa con bacteremia primaria por el mismo germen sometida a punción lumbar, y - un diabético en cetoacidosis, ningún caso con neutropenia). o con un foco infeccioso a distancia por Estafilococo coagulasa negativo (Una endocarditis bacteriana en un alcohólico crónico y una dermatitis pustulosa en un paciente con hepatitis granulomatosa). En el cuadro clínico destacó que la mayoría de los casos se presentaron en forma sub aguda o crónica, todos cursaron con fiebre, la mayoría con signos meningeos y alteración de conciencia (6 y 7 casos respectivamente) y fue frecuente encontrar (62%) signos de focalización demostrándose un absceso peridural en un caso. Todos los pacientes presentaron alteraciones en el LCR consistentes en elevación moderada del número de células y/o aumento del nivel de protefna, siendo la hipogluorraquia la alteración más constante. Sólo se conoció la evolución completa de 6 casos, todos los cuales fallecieron.

Tinción de Gram

Para valorar la utilidad de la tinción de Gram como ayuda en el diagnóstico de meningitis bacterianas (Table 3), se revisó los reportes del laboratorio de infectología del hospital, excluyéndose los 2 casos causados por Criptococo y los 4 de

TABLA 8

MENINGITIS BACTERIANAS Y MICOTICAS EN EL INNEZ

UTILIDAD DE LA TINCION DE GRAM EN EL DIAGNOSTICO DE MENINGITIS BACTERIANA

AGENTE ETIOLOGICO	NO. DE CASOS ESTUDIADOS	NO. CASOS CONFIRMADOS POR TINCION DE GRAM	SENSIBILIDAD
BACILOS GRAM NEGATIVOS	11	7	64 %
COCOS GRAM POSITIVOS	14	7	50 %
TODAS LAS BACTERIAS (1)	32	18	56 %

(1) FUERON EXCLUIDOS 4 CASOS MICROBACTERIUM Y UN CASO FOR GRAM NEGATIVOS
(NO SE LE HIZO TINCION DE GRAM)

Tuberculosis. De los 12 pacientes con meningitis por bacilos gram negativos en 11 se reportó la tinción de gram, encontrándose positiva en 7 casos (sensibilidad 64%). En las meningitis por cocos gram positivos, el estudio fue útil en el 50% de los casos, y la sensibilidad general considerando los 32 casos estudiados fue alrededor del 56%. Por la metodología del estudio en cuanto a la selección de la muestra, no se pudo obtener la especificidad ni el valor predictivo de este exámen.

Mortalidad

La evolución hospitalaria completa se conoció sólo en 36 casos puesto que 3 pacientes debieron ser trasladados a otras instituciones para continuar su manejo. De este grupo fallecieron 19 pacientes con una letalidad de 52.8% que aumenta a 56% si excluimos a los 2 casos causados por Criptococo, y que representan el 2% de la mortalidad general del hospital en el periodo estudiado.

Al analizar la letalidad de la meningitis bacteriana en relación a probables factores de mal pronóstico (Tabla 9) no encontramos diferencia significativa con respecto a la edad, el tiempo de evolución al momento del diagnóstico o si fueron adquiridas dentro o fuera del hospital, sin que esto se modificara al excluir los 2 casos causados por Criptococo. Tampoco se encontró diferencia en la letalidad en relación a otros posibles marcadores pronósticos como alteraciones en

el LCR o hipertensión endocraneana.

Respecto al estado de inmunosupresión se observó que la mortalidad fue significativamente superior ($p < 0.05$) en aquellos pacientes con algún grado de alteración en la respuesta inmune (Grupos I y II) (61%) comparados con los pacientes previamente sanos (0%), lo cual no varió al considerar las meningitis puramente bacterianas (Tabla 9).

Por otra parte la letalidad también fue mayor en aquellos casos en que la infección fue adquirida por vía hematógena (66%) en relación con los infectados por vía directa (33%), diferencia que se acentuó al excluir los 2 casos causados por *Criptococo* (74% v/s 33%) ($p < 0.05$). En relación al germen causal, la mortalidad fue mayor en las meningitis causadas por cocos gram positivos (incluyendo los 2 casos de infección mixta) en relación a los demás organismos aislados (77% v/s 64%), lo que fue significativo ($p < 0.05$) al comparar las muertes causadas por *Estafilococo coagulasa negativo* (100% letalidad) con el resto de las etiologías (43% letalidad). Por último, se encontró que la depresión en el nivel de conciencia detectada al momento del ingreso estuvo en estrecha relación con la evolución del cuadro en cuanto a sobrevida, falleciendo la totalidad de los pacientes que ingresaron en coma y sólo el 20% de los que no tenían compromiso del sensorio en ese momento ($p < 0.01$) (Tabla 10).

Al analizar la distribución de los pacientes respecto a los diferentes factores que se encontraron relacionados con un peor pronóstico, se observó que aunque todos los casos producidos por *Estafilococo coagulosa* negativo tenían algún grado de inmunosupresión y que fué más frecuente el coma (38% v/s 19%) o algún grado de alteración de conciencia (87% v/s 67%) comparado con la frecuencia de presentación de este signo en los demás agentes etiológicos, esta distribución no fue significativa desde el punto de vista estadístico. Tampoco se encontró diferencias en las tendencias de distribución entre la vía de infección, estado de inmunosupresión y nivel de conciencia.

TABLA 9
 MENINGITIS BACTERIANAS Y MICOTICAS EN EL INNSZ
 LETALIDAD TOTAL Y POR SUBGRUPOS

SUBGRUPOS ESTUDIADOS	No. CASOS TOTALES (36)	No. CASOS FALLECIDOS (19)	LETALIDAD (%)
EDAD			
>50	13	9	69
<50	23	10	44
EVOLUCION			
AGUDA	9	4	44
SUBAGUDA	16	9	56
CRONICA	11	6	55
ADQUISICION			
INTRAHOSPIT.	14	6	43
EXTRAHOSPIT.	22	13	60
ESTADO INMUNOSUPRESION			
GRUPO I	16	11	68
II	15	8	53
III	5	0	0
II + III	20	8	40
* I + II	31	19	61
TOTAL	36	19	53

*p < 0.05

TABLA 10
 MENINGITIS BACTERIANAS Y MICOTICAS EN EL INNSZ
 MORTALIDAD Y FACTORES PRONOSTICOS

FACTOR PRONOSTICO	TODAS LAS CAUSAS			MENINGITIS BACTERIANAS *		
	No. CASOS SEGUIDOS	No. CASOS FALLECIDOS	(%)	No. CASOS SEGUIDOS	No. CASOS FALLECIDOS	(%)
VIA INFECCION						
DIRECTA	15	5	33	15	5	33
HEMATOGENA (1)	24	14	60	19	14	74
ESTADO DE CONCIENCIA (2)						
COMA	9	9	100	9	9	100
INTERMEDIO	16	8	50	16	8	50
SIN ALTERACION	11	2	18	9	2	22
GERMEN CAUSAL						
COCOS GRAM. POSIT.	13	10	77			
B. GRAM. NEG.	12	5	42			
ESTAF. COAG. NEG. (3)	6	6	100			
LISTERIA	4	2	50			

*SE EXCLUYEN 2 CASOS DE CRIPTOCOCO

(1) $p < 0.05$

(2) $p < 0.01$

(3) $p < 0.05$

DISCUSION

El viejo adagio en medicina "Si piensa en una punción lumbar, hágala", aún tiene validez práctica como lo demuestra el alto porcentaje de pacientes con un cuadro inicialmente poco sugestivo de meningitis con el subsecuente retardo en el diagnóstico y tratamiento. Si bien es cierto no hubo diferencia significativa al respecto entre los subgrupos estudiados, el cuadro tendió a presentarse en forma atípica en los pacientes inmunosuprimidos y en relación con algunos gérmenes como bacilos gram negativos, aunque estas tendencias podrían explicarse por la dificultad para encontrar "Síntomas meníngeos" -como se refiere Carpenter al cuadro de meningitis- (9) en pacientes con condiciones patológicas concomitantes que pueden simular o enmascarar la signología sugestiva de inflamación meníngea. En este sentido, algunos autores han encontrado menor frecuencia de signos meníngeos en el paciente en mal estado general y en el mayor de 50 años (9,25) pero otros al igual que en esta revisión no han encontrado diferencias al respecto (12).

En ocasiones el cuadro clínico se encuentra tan enmascarado por las manifestaciones de enfermedades concomitantes o el germen aislado se considera un contaminante, que el diagnóstico simplemente no se hace con consecuencias generalmente fatales como lo ejemplifican 5 casos incluidos en este reporte. Tres de estos pacientes fallecieron sin diagnóstico ni

tratamiento, todos tenían fiebre, alteración de conciencia (2 con rigidez de nuca) y alteraciones citoquímicas moderadas en el LCR (2 cultivaron *Estafilococo coagulasa* negativo y uno *Klebsiela*); en los tres pacientes el cuadro y alteraciones del LCR podían explicarse por la enfermedad asociada (una cetoacidosis diabética, una leucemia linfoblástica en recaída y una poliarteritis nodosa). Otro paciente habiendo sido sometido a laminectomía presentó un cuadro florido de inflamación meníngea y desarrolló *E. Coli* en el LCR, que fueron considerados post operatorio normal y contaminante respectivamente; y por una infección urinaria recibió Cotrimoxazole con buena evolución clínica posterior. El quinto paciente fue una mujer con cefalea, galactorrea y fiebre intermitente de larga evolución, estuvo internada en 2 oportunidades sin diagnóstico, y posteriormente desarrolló *M. Tuberculosis* en el LCR. Debido a que no contamos con confirmación histopatológica o más de un cultivo en LCR, no podemos afirmar que estos pacientes efectivamente tuvieron meningitis bacteriana y no contaminación, aunque la evolución en retrospectiva así lo sugiere.

El hallazgo de hipertensión endocraneana significativamente más frecuente en los pacientes menores de 50 años pudiera traducir una reacción inflamatoria más intensa con bloqueo en la reabsorción de LCR, ya que si bien es cierto el análisis de LCR no mostró diferencia estadísticamente significativa entre estos dos grupos, los pacientes menores

de 50 años presentaron pleocitosis mayor de 1500 cels/ml y niveles de proteína superiores a los 150 mg% con mucho mayor frecuencia que los pacientes de mayor edad, diferencia que también ha sido observada por algunos autores (25) aunque no por otros (12). Clásicamente se ha aceptado que el encontrar edema de papila debe orientar a la búsqueda de una masa ocupativa (9,12), generalmente un absceso, lo cual no ocurrió en ninguno de los casos que presentaron este signo, satisfaciendo la conclusión lógica de que es una alteración inespecífica y sólo traduce hipertensión endocraneana.

En el análisis de los cultivos de LCR se encontró que 30 casos correspondían a contaminación con una relación cercana a 1 respecto de los cultivos que correspondían a meningitis bacteriana, lo que es menor de lo esperado de acuerdo a lo reportado recientemente en la literatura (60), destacando la alta frecuencia de bacilos gram negativos en lugar de bacterias encontradas normalmente en la piel, lo que sugiere contaminación posterior a la toma de muestra (60) o colonización de la piel en el paciente hospitalizado.

El estudio citoquímico del LCR es una valiosa ayuda diagnóstica en la evaluación de procesos inflamatorios meníngeos, aunque frecuentemente existe sobreposición entre diferentes condiciones por lo que su interpretación debe ser a la luz del contexto clínico y muchas veces considerando los cambios detectados en muestras repetidas (15,19). Sin embargo, estos

análisis además de su poca sensibilidad y especificidad no están disponibles al momento de tomar una decisión terapéutica, y como para el médico es prácticamente imposible diferenciar la etiología de las meningitis en bases puramente clínicas, debe llevarse a cabo rápidamente una investigación microbiológica de LCR con un frotis y cultivos (19,58,62). La tinción de gram se ha reportado con resultados positivos entre el 75% y 90% de los casos (7,41,61,62) constituyendo una gran ayuda para iniciar el tratamiento orientado etiológicamente. En este estudio la sensibilidad del examen fue algo superior al 50% dejando un gran número de casos expuestos a un tratamiento inicial empírico, que dados los gérmenes poco habituales encontrados, debe repercutir en forma adversa en el pronóstico, aunque esto no se pudo evaluar directamente. Por este motivo sería útil la implementación de métodos complementarios para un diagnóstico rápido como citocentrifugación que aumente la sensibilidad del gram, detección de antígenos capsulares por medios inmunológicos y prueba de lisado de limulus por la frecuencia de bacilos gram negativos y la remota posibilidad de encontrar *Haemophilus* o *Meningococo* (14,16,17,18,21,61,62).

La frecuencia de meningitis intrahospitalaria (41%) fue mayor de lo esperado en relación con la población general, destacando los 7 casos de meningitis en aparente relación con P.L., situación que ha sido discutida y dudada como mecanismo patogénico (11,13,23), aunque en niños con bacterie

mia se ha encontrado que desarrollan meningitis por el mismo gérmen que se aisló en sangre cuando son sometidos a este procedimiento (11), mecanismo que puede explicar uno de los casos de meningitis por *Estafilococo conagulasa negativo* relacionado con PL en quien se había documentado previamente bacteremia por el mismo organismo. Además hubo 2 casos de meningitis por *Listeria* relacionados con una PL previa, lo cual no ha sido reportado previamente considerándose que este gérmen llega habitualmente al SNC por vía hematógica (28,29,58) por lo que esta asociación pudo ser una simple coincidencia, aunque considerando la ubicuidad de este patógeno, ciertamente es posible la infección por vía directa al igual que otros gérmenes que infectan primordialmente por vía hematógica y en algunas ocasiones lo hacen directamente (31).

Es importante destacar que los gérmenes encontrados distan con mucho de lo esperado por frecuencia de acuerdo a la literatura nacional (59) o extranjera (1,2,5,58), según la cual el *Neumococo* debería tener la mayor incidencia; encontrándose en su lugar bacilos gram negativos y *Estafilococo conagulasa negativo*. Esta alta incidencia de gérmenes poco habituales podría estar determinada por las características especiales de la población total de pacientes (edad promedio alta, elevada proporción de inmunosuprimidos, problemas neuroquirúrgicos, etc.) pese a que no hubo diferencia significativa en la distribución de los diferentes gérmenes en los sub grupos estudiados.

La meningitis por Estafilococo coagulasa negativo ha sido descrita en relación con cuerpos extraños en el SNC, especialmente válvulas de derivación donde se le ha encontrado hasta en el 40% de los casos (5,33,34), y aunque en los últimos años ha cobrado cada vez más importancia como causa de diversas infecciones (34,35,63,64) no se le ha descrito como causa primaria de meningitis. En esta revisión se encontraron 8 casos de meningitis producidas por este germen, de los cuales 2 casos estuvieron en relación con válvulas de derivación, dos tenían un foco infeccioso a distancia por el mismo patógeno (endocarditis y dermatitis pustulosa) y un paciente había presentado una bacteremia primaria cuando fue sometido a PL. Otros 3 pacientes desarrollaron infección meníngea sin otro foco aparente (una leucemia en fase blástica, un linfoma de Hodgkin y una cetoacidosis diabética), los 3 presentaron fiebre y alteración de conciencia, en 2 se encontró rigidez de nuca y signos de hipertensión endocraneana, y el LCR mostró pleocitosis moderada e hipogluco-raquia en los 3 (en ninguno estaba el reporte de proteínas) y uno de los casos presentó bacteremia probablemente secundaria.

Factores de riesgo reconocido para desarrollar infección por Estafilococo coagulasa negativo además de prótesis y catéteres son la neutropenia y el uso de antibióticos profilácticos (34,35,63,64) lo cual no se encontró en los casos aquí reportados, aunque todos tenían enfermedades con grave compromiso del estado inmune. El Estafilococo coagulasa ne-

gativo es el germen que con mayor frecuencia contamina los cultivos de LCR (60), por lo que al menos en los 3 últimos casos descritos más arriba, no podemos asegurar con certeza que se - haya tratado de meningitis por este organismo, ya que podría suponerse una infección viral o por otro patógeno que no se - cultivó como explicación del cuadro clínico y las alteraciones del LCR, dejando viable la posibilidad de contaminación, aun- que en retrospectiva la evolución de los pacientes fue compa- tible con el diagnóstico de meningitis bacteriana y esto sería poco probable en el caso que además se cultivó Estafilococo en sangre. Por lo anterior, creemos que al igual que lo que se ha descrito en bacteremias (34), el cultivo de este microrga- nismo en pacientes inmunosuprimidos no debe ser subestimado - como simple contaminante.

Como la clínica es en general poco orientadora sobre la etiolo- gía de una meningitis bacteriana y considerando la baja sensi- bilidad de la tinción de gram así como la frecuencia de gérme- nes poco habituales, que difiere de otras series en pacientes inmunosuprimidos (5,7,25), el tratamiento empírico debe consi- derar a los bacilos gram negativos y Estafilococo coagulasa ne gativo como primera posibilidad especialmente si son pacientes inmonusuprimidos y la infección fue por vía directa, sin olvi- dar otras posibles etiologías como Listeria y Criptococo en - especial si fueron adquiridas fuera del hospital.

Diferentes reportes han señalado varios marcadores de mal - -

pronóstico como la edad mayor de 50 años (5,9,12), la forma de presentación aguda (9,58), algunos gérmenes como gram negativos y Listeria (5,9,36,37,38), alteraciones en el LCR como el grado de pleocitosis (56), de elevación de protefinas (29), de hipoglucorquia (28) o concentración de antígenos capsulares (61), nada de lo cual encontramos en este estudio. Sin embargo la letalidad del grupo de pacientes mayores de 50 años fue más alta que la reportada en un estudio reciente (12) donde hubo diferencia significativa en la mortalidad, por lo que la falta de significancia en la diferencia que se encontró entre mayores y menores de 50 años (70% v/s 44%) puede ser consecuencia de la alta mortalidad observada en este último grupo.

En coincidencia con otras series (5,9,13,25), se observó - que los pacientes con algún compromiso de su estado inmune o alteración de su nivel de conciencia tuvieron una evolución fatal con mucho mayor frecuencia que los casos que no presentaban estas alteraciones. El primer hallazgo puede tener implicaciones fisiopatológicas en el sentido de que pese a haberse demostrado que el LCR es un compartimiento inmunodeficiente y que la reacción inflamatoria de las meninges es similar en el neutropénico y no neutropénico. (5), esto pudiera ser cierto sólo al inicio de la enfermedad y ocurrir que durante la evolución de la misma la permeación de la BHE haga que cobren importancia los mecanismos de defensa sistémicos (56). En cuanto al nivel de conciencia, es-

te probablemente sólo sea un marcador de la cuantía del daño estructural y funcional del SNC, sin traducir un determinado mecanismo patogénico. Por último la alta letalidad de los pacientes con meningitis por Estafilococo coagulasa negativo (100%) no se ha reportado en relación con infecciones por este germen en el SNC (33,34), aunque en otros sitios de la economía ha mostrado ser agresivo y con elevada mortalidad (34,35,64).

En conclusión, las meningitis bacterianas y micóticas son relativamente poco frecuentes en la institución, aunque no raras, son causadas por gérmenes no habituales, las manifestaciones clínicas no siempre son claras al ser encubiertas por la sintomatología de otras patologías concomitantes, en un elevado número de casos el tratamiento inicial es empírico y tienen una alta letalidad con factores que ensombrecen el pronóstico como depresión inmunitaria, depresión de conciencia y Estafilococo coagulasa negativo como agente etiológico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Morbidity and Mortality Weekly Report. Massachussets Medical Society. Dec. 1983 vol. 31 # 54.
- 2.- Gold R. : Bacterial Meningitis-1982. Am. J. Med. 75 (supp) 98;1984.
- 3.- Fraser J. et al: Risk Factors in Bacterial Meningitis: Charleston County, South Carolina. J. Infect. Dis. 28: 277;73 .
- 4.- Fraser J. et al: Changing Patterns of Bacterial y Meningitis-in Olmsted County, Minesota, 1935-1970. J. Infect. Dis. 128:300;73.
- 5.- Scheld WM; Bacterial Meningitis in the Patient at Risk: Intrinsic Risk Factors and Host Defence Mechanisms. Am. J. Med. 76:193;84.
- 6.- Instituto Mexicano del Seguro Social: Casos Notificados de Padecimientos Transmisibles Según Frecuencia. México D.F. 1979.
- 7.- Medical Staff Conference, Department of Medicine, University of California: Meningitis. West J. Med. 140:433;84.

- 8.- Mandell GL: Central Nervous System Infections: An Overview. Am. J. Med. 76:238;84.
- 9.- Carpenter RR, et al: The Clinical Spectrum of Bacterial Meningitis. Am. J. Med. 33:262;62.
- 10.- Neu HC: The Patient at Risk for Infection. Am. J. Med. 76:240;84.
- 11.- Teele DW, et al: Meningitis After Lumbar Puncture in Children with Bacteremia. N. Eng. J. Med. 305:1079;81.
- 12.- Corse GJ, et al: Bacterial Meningitis in the Elderly. Arch. Int. Med. 144:1603;84.
- 13.- Robinson EN, et al: Extrinsic Factors that put the patients at Risk of Acquiring Central Nervous System Infections. Am. J. Med. 76:208;84.
- 14.- Coonrod JD: Determination of Aetiology of Bacterial Meningitis by Counter Immunoelectrophoresis. Lancet 1:1154;72.
- 15.- Feigin RD, et al: Value of Repeat Lumbar Puncture in the Differential Diagnosis of Meningitis. N. Eng. J. Med. 289:571;73.

- 16.- Kalish SB, et al: The Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Method for IgG Antibody to Purified Protein Derivated in Cerebrospinal Fluid of Patients with Tuberculous Meningitis. Ann. Int. Med. 99:630;83.
- 17.- Nachum R, et al: Rapid Detection of Gram Negative Bacterial Meningitis by the Lymulus Lysate Test. N. Eng. J. Med. 289:931;73.
- 18.- Ching Tsai Kuo: The Diagnosis of Tuberculous Meningitis by Immunologic Reaction of Cerebrospinal Fluid. Am. Rev. Resp. Dis. 100:565;69.
- 19.- Conly JM, et al: Cerebrospinal Fluid as a Diagnostic Body Fluid. Am. J. Med. 75 (supp):102;84.
- 20.- Walters JE, et al: Serodiagnosis of Clinical Cryptococcosis. Am. Rev. Resp. Dis. 97:275;68.
- 21.- Goodman JS, et al: Diagnosis of Cryptococcal Meningitis: Value of Immunologic Detection of Cryptococcal Antigen. N. Eng. J. Med. 285:434;71
- 22.- Leggiaro LJ, et al: Meningococemia in Genetically Determined Deficiency of the Second Component of Complement. J. Infect. Dis. 148:941;83.

- 23.- Durack DT: Prevention of Central Nervous System Infections in Patients at Risk. Am. J. Med. 76:231;84.
- 24.- Gotchlich EC: Bacterial Meningitis: The Beginning of the End. Am. J. Med. 65:719;78.
- 25.- Chernik NL, et al: Central Nervous System Infections in Patients with Cancer. Medicine 52:563;73.
- 26.- Lipton SA, et al: Candidal Infection in Central Nervous System. Am. J. Med. 76:101;84.
- 27.- Salaki JS, et al: Fungal and Yeast Infections of the Central Nervous System: A Clinical Review. Medicine 63:108;84.
- 28.- Lavetter A, et al: Meningitis Due to Lysteria Monocytogens. A Review of 25 Cases. N. Eng. J. Med. 285:598;71.
- 29.- Nieman RE, et al: Listeriosis in Adults: A Changing Pattern. Report of 8 Cases and Review of the Literature, 1968-1978. Rev. Infec. Dis. 2:270;80.
- 30.- Hand WL, et al: Posttraumatic Bacterial Meningitis. Ann. Int. Med. 72:869;70.

- 31.- Pretz DM, et al: Intracranial Supuration Secondary to - Trauma. JAMA 232:730;75.
- 32.- Alvarez S, et al: Extrapulmonary Tuberculosis Revisited: A Review of Experience at Boston City and other Hospitals. Medicine 63:25;84.
- 33.- Schoenbaum SC, et al: Infections of Cerebrospinal Fluid Shunts, Epidemiology Clinical Manifestations and Therapy. J. Infec. Dis. 131:543;75.
- 34.- Archer GL: Staphylococcus Epidermidis: The Organism, its Diseases and Treatment, in Current Clinical Topics in Infectious Diseases, New York, Mc Graw Hill, 1984, pgs 25-48.
- 35.- Wade JC, et al: Staphylococcus Epidermidis: An Increasing Cause of Infections in Patients with Granulocytopenia. Ann. Int. Med. 97:503;82.
- 36.- Gopal V, et al: Fulminant Pneumococcal Infections in 'Normal' Asplenic Hosts. Arch. Int. Med. 137:1526;77.
- 37.- Mangi RJ, et al: Gram Negative Bacillary Meningitis. Am. J. Med. 59:829;75.
- 38.- Williams WW, et al: Nosocomial Meningitis Due to Citrobacter Diversus in Neonates: New Aspects of Epidemiology

- gy. J. Infec. Dis. 150:299;84.
- 39.- Chattopadhyay B: Bacteroides Fragilis Meningitis (Let).
Lancet 25:1371;77.
- 40.- Sande MA: Antibiotic Therapy of Bacterial Meningitis:
Lessons We Have Learned. Am. J. Med. 71:507;81.
- 41.- McKabe WR: Empiric Therapy for Bacterial Meningitis:
Rev. Infec. Dis. 5 (supp):S74;83.
- 42.- Swartz MN: Intraventricular Use of Aminoglycosids in
the Treatment of Gram-Negative Bacillary Meningitis:
Conflicting Views. J. Infec. Dis. 143:293;81.
- 43.- Tauber MG, et al: The Impact of Penicillin in the
treatment of Meningitis. JAMA 251:1877;84.
- 44.- Squadrini F, et al: Simultaneous Bacterial and Viral
Meningitis. Lancet 25:1371;77.
- 45.- Block CS, et al: Klebsiella Meningitis Treated with
Intrathecal Amikacin. Lancet 25:1371;77.
- 46.- Rahal JJ, et al: Combined Intrathecal and Intramuscu-
lar Gentamicin for Gram-Negative Meningitis. N. Eng.
J. Med. 290: 1394;

- 47.- Rahal JJ: Treatment of Gram-Negative Bacillary Meningitis in Adults. Ann. Int. Med. 77:295;72.
- 48.- Freedman JM, et al: Moxalactam for the Treatment of Bacterial Meningitis in Children. J. Infec. Dis. 148:886;83.
- 49.- Schmidt U, et al: Clinical Evaluation of Intravenous Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Serious Infections. Rev. Infec. Dis. 4:332;82.
- 50.- Durack DT, et al: Trimethoprim-Sulfamethoxazole vs Ampicilin in the Treatment of Experimental Meningitis Due to Streptococcus Pneumoniae. Rev. Infec. Dis. 4:311;82.
- 51.- McConville JH, et al: Parenteral Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Gram Negative Bacillary Meningitis Am. J. Med. Sci. 287:43;84.
- 52.- Levitz RE, et al: Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Bacterial Meningitis. Ann. Int. Med. 100:881;84.
- 53.- Smilack J, et al: Intrathecal Gentamicin. Ann. Int. Med. 77:1002;82.

- 54.- Beaty HN: Rifampin and Minocycline in Meningococcal Disease. Rev. Infec. Dis. 5 (supp):S541;83.
- 55.- McCracken GH: Management of Bacterial Meningitis: Current Status and Future Prospects. Am. J. Med. 76:215;84.
- 56.- Tauber MG, et al: Principles in the Treatment of Bacterial Meningitis. Am. J. Med. 76:224;84.
- 57.- Greenle JE: Anatomic Considerations in Central Nervous System Infection, in Mandell, Bennet, Douglas eds, Principles and Practice of Infectious Diseases. New York, John Wiley & sons, 1979, 738-758.
- 58.- McGee ZA, Kaiser AB: Acute Meningitis, in Mandell, Douglas, Bennet eds, Principles and Practice of Infectious Diseases. New York, John Wiley & sons, 1979, 738-758.
- 59.- Gutierrez G, Sanchez JM: Meningoencefalitis Purulenta, en Kumates J, Manual de Infectología, Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México, 1977 119-130.
- 60.- Olson DA, et al: Analysis of Bacterial Isolates from Cerebrospinal Fluid. J. Clin. Microb. 19:144;84.

ESTA BIBLIOTECA NO PUEDE SALIR DE LA BIBLIOTECA.

- 61.- Kaplan SL: Antigen Detection in Cerebrospinal Fluid. Am. J. Med. 75 (supp): 109;84.

- 62.- Martin WJ: Rapid and Reliable Technics for the Laboratory Detection of Bacterial Meningitis. Am. J. Med. 75 (supp) 177;84.

- 63.- Trump DL, et al: Centralspinal Fluid Infections Complicating the Management of Neoplastic Meningitis, Clinical Features and Results of Therapy. Arch. Int. Med. 142:585;82.

- 64.- Ponce de Le6n S, et al: Hospital-Acquired Bloodstream Infections with Staphylococcus epidermidis: Review of 100 Cases. Am. J. Med. 77:639;84.