



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

Facultad de Medicina
División Estudios de Posgrado

*“Factores asociados al diagnóstico de
neuroinfección en un hospital de tercer nivel”*

Que para obtener el título de especialista en:

NEUROLOGÍA

presenta

IRENE TREVIÑO FRENK

DRA. ALEJANDRA GONZÁLEZ DUARTE BRISEÑO
DIRECTORA DE TESIS

MEXICO, D.F., AGOSTO 2013





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 esta 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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
Director de Enseñanza

DR. GUILLERMO SALVADOR GARCÍA RAMOS
Profesor Titular del Curso

DRA. ALEJANDRA GONZÁLEZ DUARTE BRISEÑO
Directora de Tesis

DR. JOSÉ ALBERTO ÁVILA FUNES
Asesor de Tesis

ÍNDICE

	PÁGINA
Portada.....	1
Hoja de Firmas.....	2
Índice.....	3
Resumen.....	4
Introducción.....	5
Planteamiento del problema y Justificación.....	13
Material y métodos.....	13
Resultados.....	17
Discusión.....	31
Conclusiones.....	34
Referencias.....	35

RESUMEN

Introducción: La evaluación inicial de un paciente con sospecha NI debe de ser precisa y veloz con el fin de estratificar a los pacientes e iniciar tratamiento de forma oportuna. Es importante contar con herramientas que ayuden a estratificar los casos y tener mayor precisión en el diagnóstico.

Objetivos: Conocer los factores asociados a la confirmación del diagnóstico de NI y el pronóstico de los pacientes.

Metodología: Estudio observacional prospectivo. Se incluyeron pacientes cuyo motivo de valoración inicial fuera la sospecha de NI. Se registraron variables clínicas y de estudios paraclínicos asociadas con la confirmación del diagnóstico y se siguieron de forma prospectiva a lo largo de 3 meses con el fin de conocer el desenlace.

Resultados: Un total de 124 pacientes (54.8% hombres) con un promedio de edad de 46.7 años evaluados en su mayoría en urgencias (75.8%). Se confirmó la NI en el 32.3%, teniendo 14.9% un cultivo positivo. Los factores asociados a la confirmación del diagnóstico de NI fueron signos meníngeos (OR 2.82, IC 95% 1.01 – 7.81, $p=0.048$), cefalea (OR 3.22, IC 95% 1.16-8.96, $p=0.034$) y reforzamiento meníngeo en los estudios de neuroimagen (OR 5.69, IC 95% 1.99-16.22, $p=0.001$). No hubo diferencias en cuanto a las comorbilidades, factores de inmunosupresión ni presencia de deterioro del estado de alerta. Cifras menores de pH y glucosa en el LCR se asociaron a la confirmación del diagnóstico. No se observaron diferencias en mortalidad en ambos grupos, sin embargo en el grupo en el que se confirmó la NI se observaron más complicaciones (67.5 vs. 33.7%) y más secuelas (43.8 vs. 25.4%). Los diagnósticos diferenciales más frecuentes fueron de tipo neurológico. En el grupo en el que no se confirmó la NI se utilizaron antibióticos hasta en el 44% y esteroides en el 38%.

Discusión y conclusiones: Tanto variables clínicas como paraclínicas se deben de tomar en cuenta al evaluar un paciente con sospecha de NI. Es importante no diferir el diagnóstico de otras entidades neurológicas en la evaluación inicial de estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

El concepto de neuroinfección (NI) comprende los diagnósticos de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad, meningitis nosocomial, encefalitis, meningoencefalitis y absceso cerebral. Todas estas entidades se consideran emergencias médicas, ya que el retrasar el diagnóstico y tratamiento se asocia a un mayor riesgo de desenlaces favorables. Por este motivo, la evaluación inicial del paciente con sospecha de NI debe de llevarse a cabo en un departamento de urgencias en donde rápidamente se estratifique el riesgo del paciente de tener NI, se valore la necesidad de realizar punción lumbar diagnóstica y se inicie tratamiento tempranamente.^{1, 2}

Sin embargo, en hospitales de referencia y hospitales escuela existe una tendencia a tener un alto índice de sospecha de estas patologías e iniciar protocolos de diagnóstico aun cuando la sospecha de NI sea baja. La disminución en la especificidad del diagnóstico origina retrasos en el establecimiento de diagnósticos diferenciales, inicio de tratamientos innecesarios, aumento en la tasa de ingresos, uso excesivo de antibióticos y antivirales de forma empírica, aumento en la solicitud de estudios paraclínicos (neuroimagen, cultivo de LCR) y realización de procedimientos no diagnósticos, lo cual origina un aumento en los gastos asociados a la atención médica.³

Ante la recomendación habitual de tener un alto índice de sospecha del diagnóstico de NI en los servicios de urgencias, los neurólogos frecuentemente se enfrentan a casos en donde se sobrediagnostica NI. Es por esto que es

importante refinar el diagnóstico de las neuroinfecciones con el fin de seleccionar apropiadamente a los pacientes que se abordan en este aspecto y evitar el derroche de recursos tanto del paciente como de la Institución. Resultan necesarias las herramientas con las cuales el médico que realiza la valoración inicial de un paciente con sospecha de NI pueda tener mayor certeza en el diagnóstico.

En otros estudios se ha visto que si bien el índice de sospecha se mantiene alta para las NI, éstas se corroboran en menos del 30% de los casos, siendo más del 90% de etiología viral (“meningitis aséptica”)³. Sin embargo, generalmente existe un retraso en los primeros días del abordaje hasta establecer con certeza el diagnóstico de meningitis viral, consumiendo antibióticos que se inician de forma empírica. Conforme ha aumentado la sospecha de NI, ha cobrado mayor importancia el poder diferenciar de forma temprana qué pacientes requieren terapia antimicrobiana de inicio urgente, es decir, dentro de los primeros treinta minutos de su ingreso. Los estudios de diagnóstico deben de seleccionarse e interpretarse cuidadosamente. Se ha observado que un retraso en la obtención de LCR más allá de cuatro horas del inicio de la evaluación disminuye sustancialmente la probabilidad de encontrar un cultivo positivo (73 vs. 11%).⁴ Aún cuando se tenga una alta sospecha de NI, esto ocurre frecuentemente debido a retrasos al solicitar estudios frecuentemente innecesarios para el diagnóstico.^{5,6} Un ejemplo es la solicitud de tomografía computada de cráneo (TAC), la cual tiene indicaciones muy precisas y se recomienda sólo en casos seleccionados.^{4,6} En un estudio realizado por Hasbrun y cols. se encontró que se solicitó TAC de cráneo en un

78% de los pacientes evaluados en un servicio de urgencias por sospecha de NI, sienten 76% de los estudios normales. Únicamente en 2% de los casos se encontró una contraindicación para punción lumbar al realizar el estudio de neuroimagen. La solicitud de éste tuvo como consecuencia retraso en el ingreso del paciente y en el inicio de tratamiento antibiótico. Es por esto que se han definido grupos de mayor riesgo de presentar alteraciones en la neuroimagen en lo que sí está indicado esperar el resultado de éste antes de realizar un punción lumbar y son: pacientes mayores de 60 años de edad, pacientes inmunosuprimidos, presencia de crisis convulsivas, deterioro del estado de alerta o de focalización neurológica.⁶

En hospitales de referencia con una alta proporción de pacientes comórbidos, ancianos o inmunosuprimidos el índice de alerta debe de ser mayor por una mayor proporción de casos con presentaciones atípicas. En pacientes jóvenes previamente sanos es sustancialmente mayor la proporción de casos con presencia de signos meníngeos, a diferencia de pacientes mayores de 65 años. Igualmente, existe una tendencia a encontrar una menor respuesta inflamatoria en el LCR. Este grupo de pacientes suele presentarse con deterioro del estado de alerta en grado variable.⁷

Utilidad de los signos meníngeos para el diagnóstico de neuroinfección

La exploración física es fundamental en la evaluación de un paciente con sospecha de NI. Un meta-análisis se reportó que los hallazgos en la

exploración física tenían mayor precisión para el diagnóstico de meningitis que la historia clínica.⁸ Por más de 100 años se han conocido los signos meníngeos (signo de Kernig, Brudzinski y rigidez de nuca) y se han interpretado como sinónimo de irritación meníngea, en especial por NI. Sin embargo, su sensibilidad es baja y la especificidad es variable.⁹ La presencia de la triada clásica de meningitis (fiebre, rigidez de nuca y deterioro del estado de alerta) es infrecuente en adultos con meningitis bacteriana adquirida en la comunidad. Sin embargo, un alto porcentaje de ellos (aproximadamente 95%) presentan al menos 2 de estos 4 factores: cefalea, fiebre, rigidez de nuca y deterioro del estado de alerta.¹⁰

En un estudio realizado por Thomas y cols. se estudió de forma prospectiva a pacientes con sospecha de neuroinfección. Se encontró que la combinación de síntomas sugestivos de NI (cefalea, fiebre, fotofobia, náuseas) tuvo una probabilidad de asociarse a meningitis en 42 a 57% de los casos. Los signos meníngeos de Kernig y Brudzinski fueron infrecuentes, encontrándose sólo en 3.1% de los pacientes. Tuvieron una sensibilidad del 5% con especificidad del 95%, valor predictivo positivo de 27% y negativo del 72%. La rigidez de nuca fue más frecuente, encontrándose en 31% de los 297 sujetos evaluados. Su sensibilidad fue mayor (30%) aunque menos específico (26%) con valor predictivo positivo de 68% y negativo del 73%. Dichos resultados fueron muy similares a los que se obtuvieron en cuanto al rendimiento diagnóstico del hallazgo de cualquiera de estos tres signos meníngeos en conjunto. La rigidez de nuca tuvo una sensibilidad muy alta en pacientes con meningitis severa, definida como la presencia de más de 1000 leucocitos por

campo en el LCR.¹¹ Los signos meníngeos clásicos se describieron hace aproximadamente 100 años en pacientes con meningitis tuberculosa severa. Actualmente los pacientes con neuroinfecciones son muy distintos y su evaluación resulta más compleja debido a factores como el inmunocompromiso, comorbilidades, uso frecuente de antibióticos y mayor variedad de patógenos causantes de NI.

A pesar del alto índice de sospecha que se puede tener en un centro para el diagnóstico de NI, la confirmación de meningitis bacteriana ocurre de forma infrecuente, con tasas de positividad del cultivo muy bajas. En el estudio de Thomas y cols. se encontró únicamente el 1% de los casos.¹¹ Un factor asociado a este bajo rendimiento diagnóstico es el procesamiento tardío de muestras de LCR. Se han descrito puntos de corte y escalas útiles para la diferenciación inicial entre meningitis bacteriana y viral con el fin de evitar la solicitud de estudios innecesarios y limitar el uso de antibióticos de forma empírica. Los puntos de corte en la punción lumbar con mayor peso de asociación hacia meningitis bacteriana reportados en el estudio de Chavanet y cols. son: leucocitos en sangre mayores a 15,000 células/mL, leucocitos en el LCR por arriba de 1700 células/mL, porcentaje de polimorfonucleares mayor 90%, proteínas en el LCR por arriba de 2.3 g/L y relación de glucosa LCR/suero menor a 0.33.¹² La tinción de Gram tiene muy baja sensibilidad para la estratificación de los casos con sospecha de NI. El estudio de lactato en LCR ayuda a tener mayor especificidad para diagnosticar meningitis bacteriana.¹³ Además es importante recalcar que la presencia de pleocitosis en el LCR no es

sinónimo de NI, ya que otras patologías inflamatorias no infecciosas, degenerativas e infecciosas pueden elevar la cuenta de leucocitos en LCR.

Pronóstico de las neuroinfecciones

El diagnóstico de NI conlleva una noción de severidad, con tasas de mortalidad cercanas al 100% en pacientes que no reciben el tratamiento adecuado. La estratificación de los pacientes en grupos de riesgo de acuerdo a la presentación inicial es útil para planear la atención en el departamento de urgencias y elegir los mejores métodos de diagnóstico y tratamiento de forma racional de acuerdo a las prioridades de cada caso. Si bien la mortalidad por meningitis aguda bacteriana ha disminuido en los últimos años debido al uso generalizado y oportuno de antibióticos, existe un grupo de pacientes de mayor riesgo de desenlaces desfavorables, ya sea por omisión del diagnóstico o evolución tórpida del cuadro. Las complicaciones por NI más frecuentemente encontradas son choque séptico, secuelas neurológicas (deterioro cognitivo, epilepsia, hipoacusia) y muerte.¹⁴ A pesar del tratamiento óptimo aproximadamente un 20% de los pacientes que padecieron meningitis bacteriana presentarán secuelas neurológicas discapacitantes.¹⁵ En diferentes estudios se han valorado los factores que se asocian a un peor pronóstico en casos de meningitis bacteriana confirmada. Los que se han encontrado con mayor peso de asociación son: presencia de taquicardia o hipotensión, deterioro del estado de alerta medido por la escala de coma de Glasgow, mayor edad, bacterias distintas a *Neisseria meningitidis* (en especial

Streptococcus pneumoniae), presentación con crisis convulsivas o neuropatía craneal y retraso en el inicio del tratamiento antibiótico.^{10, 16-18}

De hecho, haciendo un análisis más detallado a este respecto se ha observado que por cada hora que hay un retraso en la aplicación de la primera dosis de antibiótico aumenta hasta en un 30% el riesgo de un desenlace desfavorable.^{17,19} Los factores más asociados a un retraso en la instauración del tratamiento antibiótico fueron: realización de TAC de cráneo previo a la punción lumbar, tratamiento parcial con antibióticos antes del ingreso y ausencia de la triada clásica de meningitis.¹⁹

Índices de comorbilidad

La presencia de comorbilidades es uno de los factores de riesgo que contribuyen a la adquisición de NI. En estudios que buscan investigar el impacto de las infecciones en el pronóstico de los pacientes es crucial cuantificar la comorbilidad, ya que puede ser un factor de confusión cuya omisión podría tener como consecuencia que se atribuyera un mayor impacto a la mortalidad a las infecciones. Se han diseñado diversos índices de comorbilidad que buscan clasificar y estratificar a los pacientes según la coexistencia de patologías y la gravedad de éstas. Existen diversos índices que han sido validados en varias poblaciones. Algunos de los más usados son el índice de Charlson y el índice de enfermedades crónicas. El índice de Charlson²⁰ (ver Tabla 1) se diseñó como un indicador de riesgo de mortalidad

a 1 año en pacientes hospitalizados y se ha validado su uso en el contexto de pacientes con enfermedades infecciosas.²¹

TABLA 1. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON²⁰

PUNTOS	CONDICIÓN	PUNTOS	CONDICIÓN
1	Infarto al miocardio	2	Hemiplejía
1	Insuficiencia cardiaca congestiva	2	Insuficiencia renal moderada a severa
1	Enfermedad vascular periférica	2	DM con daño a órgano blanco
1	Enfermedad cerebrovascular	2	Cualquier tumor
1	Demencia	2	Leucemia
1	Neumopatía crónica	2	Linfoma
1	Enfermedad tejido conectivo	2	Hepatopatía moderada a severa
1	Enfermedad ulcerosa	3	Tumor sólido metastásico
1	Hepatopatía leve	6	SIDA
1	Diabetes mellitus	#	TOTAL

Justificación del estudio

Debido a la baja sensibilidad de la historia clínica y exploración para definir el diagnóstico de NI es necesario contar con más herramientas que puedan orientar con mayor precisión en la valoración inicial del paciente. De igual forma es importante conocer la evolución y desenlaces de aquellos pacientes en quienes inicialmente se sospecha NI.

Material y métodos

Tipo de estudio: Se trata de un estudio observacional prospectivo.

Objetivo primario:

Conocer los factores que tienen una mayor asociación con la confirmación de neuroinfección en la evaluación inicial de los pacientes.

Objetivos secundarios:

1. Conocer los factores asociados a la exploración física neurológica que se asocian a la confirmación del diagnóstico de neuroinfección

2. Conocer los hallazgos en la punción lumbar que se asocian al diagnóstico de neuroinfección
3. Conocer la evolución de los pacientes en quienes inicialmente se sospecha en neuroinfección a tres meses de seguimiento
4. Conocer qué factores se asocian a un peor pronóstico a tres meses de seguimiento

Criterios de inclusión

Se seleccionaron pacientes que fueron evaluados por el servicio de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” para quienes se solicitó interconsulta ante la sospecha de NI en el periodo comprendido entre marzo de 2011 y enero de 2013. Se incluyeron todos los pacientes evaluados en quienes existiera la información completa (expediente, notas médicas, detalle de la exploración física, resultados estudios de laboratorio e imagen) y se capturaron los datos basales. Posteriormente, de forma prospectiva, se siguió a los pacientes por tres meses para recabar información en cuanto a la presencia de secuelas neurológicas, nuevos eventos y si ocurrió o no la muerte.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los casos en donde no existiera información suficiente en cuanto al cuadro clínico, exploración física y resultados de gabinete.

Se clasificaron a los pacientes con “sospecha de neuroinfección” de acuerdo a la siguiente definición: presencia de signos clínicos compatibles con meningitis o encefalitis (fiebre, cefalea, rigidez de nuca u otro signo meníngeo, deterioro del estado de alerta o cambios en la conducta) que motivaran la realización de estudios paraclínicos (punción lumbar y/o estudios de neuroimagen) enfocados a detectar inflamación en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

También se registraron los casos en los cuales se solicitó interconsulta a Neurología por duda diagnóstica a consideración del médico tratante de Medicina Interna, Urgencias o Terapia Intensiva. Se recabaron datos sobre la historia del padecimiento actual, la exploración física general y la exploración neurológica. Se registraron los resultados de los estudios paraclínicos, tales como punción lumbar y estudios de neuroimagen. El manejo de los pacientes estuvo a cargo del médico tratante. En los casos en que se realizó punción lumbar, en el LCR se efectuó análisis químico con determinación de pH, glucosa, proteínas además de cuenta celular y estudios microbiológicos (cultivo). En algunos casos se solicitaron PCR virales y determinación de adenosin deaminasa (ADA) a consideración del médico tratante. La variable dependiente principal fue la confirmación de neuroinfección, lo cual se definió como un cuadro clínico sugestivo (signos meníngeos y/o triada clásica de meningitis) asociado a LCR inflamatorio con o sin cultivo o PCR viral positivo.

Consideraciones éticas:

Según lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de “Investigación para la Salud”, este protocolo para tesis de especialidad recae en el Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, “investigación sin riesgo” por lo que no requiere de un nuevo consentimiento informado. De esta forma, debido al anonimato de la información clínica y la ausencia de alguna intervención experimental, este estudio tampoco requiere de la consideración del comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Además, cumple con las normas éticas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 (Principios éticos aplicables a las investigaciones médicas en sujetos humanos) y su revisión en 2004.

Análisis estadístico:

Las variables categóricas fueron expresadas por medio de porcentajes y las variables continuas se describieron usando la media, mediana y desviación estándar, según su distribución. Se realizó la prueba de chi-cuadrada para comparar variables cualitativas. para la comparación de variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher según estaba indicado. Se utilizó la prueba de t de Student para comparar variables cuantitativas. El análisis de sobrevida se realizó por medio del método de Kaplan-Meier. Las diferencias en la sobrevida se evaluaron usando la prueba

de log-rank. Se utilizó una p menor a 0.05 como límite de significancia estadística. Para la realización de la base de datos y el análisis estadístico se utilizó el software IBM SPSS Statistics.

RESULTADOS

Se estudió a un total de 124 sujetos siendo 68 de ellos hombres (54.8%) y 56 mujeres (45.2%). El rango de edades fue entre los 19 y los 88 años con una media de 46.77 años. La mayoría de los fue evaluada inicialmente en el servicio de urgencias con un total de 94 casos (75.8%). El resto de los pacientes se evaluaron en la unidad de terapia intensiva (6 pacientes, 4.8%) u hospitalización (24 pacientes, 19.4%).

Las comorbilidades que presentaron los pacientes fueron las siguientes: hipertensión arterial en 36 pacientes (29%), sobrepeso en 27 pacientes (21.8%), enfermedades reumatológicas en 25 pacientes (20.2%), insuficiencia renal en 19 pacientes (15.3%), enfermedad maligna en 17 pacientes (13.7%), cardiopatía en 14 pacientes (11.3%), obesidad en 12 pacientes (9.7%), enfermedad vascular cerebral en 11 pacientes (8.9%) y cirrosis hepática en 7 pacientes (5.6%). Un total de 19 pacientes contaban con dispositivos invasivos (sondas, catéteres), siendo el 15.3% de la muestra. En un total de 96 pacientes (77.4%) se encontró algún factor asociado a inmunosupresión, tales como: uso de medicamentos inmunosupresores (30 pacientes, 24.2%), infección por el virus de inmunodeficiencia humana (26 pacientes, 21%), edad mayor de 65

años (13 pacientes, 10.5%), cáncer (8 pacientes, 6.5%), trasplante (7 pacientes, 5.6%), diabetes mellitus (6 pacientes, 4.8%), hepatopatía crónica (4 pacientes, 3.2%) e insuficiencia renal (3 pacientes, 2.4%). Los pacientes con VIH tuvieron en promedio una cuenta de linfocitos CD4 de 101.41 y una carga viral de 424,539 copias. Posteriormente se calculó el índice de Charlson para cada paciente. El rango de puntos obtenidos en esta escala fue de 0 a 11 con un promedio de 2.87 puntos.

Los pacientes fueron evaluados ante la sospecha de NI con cuadros de duración variable, en promedio 11.8 días. Un total de 101 pacientes (81.5%) fue evaluado inicialmente por algún miembro del Departamento de Neurología. Los casos por los cuales se sospechó NI se presentaron con fiebre en 53 casos (56.5%), algún dato de respuesta inflamatoria sistémica en 53 casos (42.7%), alteraciones de la conducta en 78 casos (62.9%), deterioro del estado de alerta en 63 casos (50.8%), cefalea en 52 casos (41.9%), crisis convulsivas en 28 casos (22.6%) y sepsis grave o choque séptico en 9 casos (7.3%). En cuanto a los hallazgos de la exploración física un total de 39 pacientes (31.5%) presentaban signos meníngeos, siendo el más común la rigidez de nuca (30 casos). Como signo meníngeo aislado el segundo más frecuente fue el signo de la sacudida cefálica, que solamente se encontró en un caso. El resto de los pacientes (8) presentaba más de un signo meníngeo. Se encontraron datos de focalización neurológica en 31 pacientes e hipertensión endocraneana en 8 casos. En total 89 pacientes (71.8%) presentaban algún grado de anormalidad en la exploración neurológica en la evaluación inicial (deterioro del estado de

alerta, alteraciones conductuales, signos meníngeos, hemiparesia, parkinsonismo).

Al momento de la evaluación inicial se habían documentado focos alternativos de infección en 32 pacientes (25.8%), siendo los más frecuentes neumonía adquirida en la comunidad (14 casos), bacteremia (4 casos), infección de vías respiratorias altas (4 casos), infección de tejidos blandos (3 casos), infección intraabdominal (3 casos) e infección de vías urinarias (1 caso). En cuatro pacientes se encontró más de un foco alternativo de infección.

Resultados del análisis del líquido cefalorraquídeo

Se realizó punción lumbar diagnóstica en 114 pacientes (91.9%). Las indicaciones por las cuales se realizó el procedimiento fueron: síndrome confusional (34 casos, 27.4%), signos meníngeos (24 casos, 19.4%), sepsis en búsqueda de foco infeccioso (21 casos, 16.9%), cefalea (15 casos, 12.1%), crisis convulsivas (12 casos, 9.7%) y triada clásica de meningitis (7 casos, 5.6%). En el análisis de LCR se registraron los parámetros bioquímicos y citológicos. En 73 de los estudios (58.9%) se registraron resultados anormales. (Tabla 2)

Tabla 2. Resultados de la punción lumbar		
	Media±DE	Rango
pH	7.59±0.32	6.67 – 9.0
Proteínas LCR (mg/dL)	157.08±217.14	0 – 1357
Glucosa LCR (mg/dL)	48.36±27.99	0.1 – 155
Leucocitos LCR	163.11±668.71	0 – 5100
Eritrocitos LCR	362.07±1767.84	0 – 15040

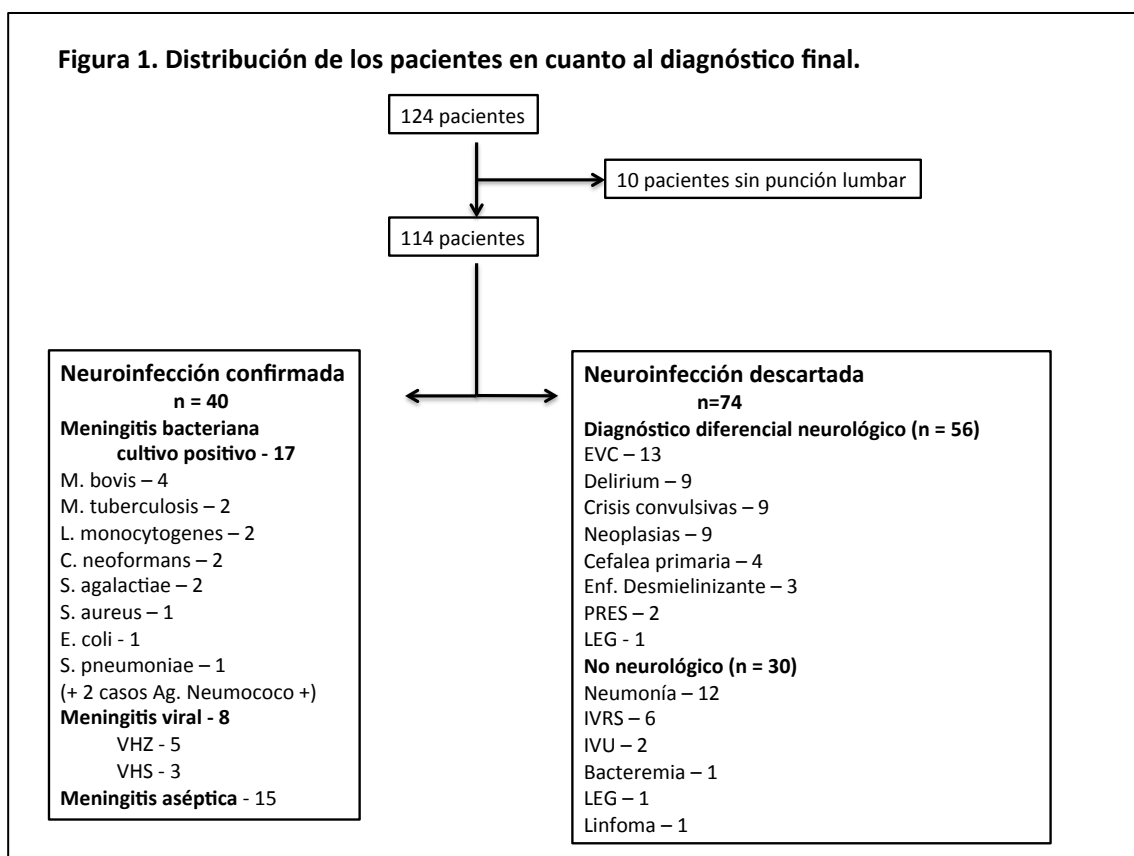
Se encontró positividad para antígeno de neumococo en 2 pacientes (1.8%) y para PCR virales en 8 casos, siendo 3 positivos para virus de herpes simple y 5 para virus de varicela zóster. En el cultivo del LCR se obtuvieron aislamientos en 17 casos (14.9%). Los patógenos encontrados fueron: *Mycobacterium bovis* (4 casos), *Mycobacterium tuberculosis* (2 casos), *Listeria monocytogenes* (2 casos), *Cryptococcus neoformans* (2 casos), *Streptococcus agalactiae* (2 casos), *Staphylococcus aureus* (1 caso), *Streptococcus pneumoniae* (1 caso) y *Escherichia coli* (1 caso). Ocurrió meningitis asociada a instrumentación (neurocirugía) en 4 casos (6.3%), todos ellos sin aislamiento microbiológico (Figura 1).

Se solicitaron estudios de neuroimagen en 114 casos (92.7%), resultando anormales en 63 casos (54.3%). Los hallazgos anormales más frecuentes fueron: reforzamiento meníngeo (40 estudios, 34.2%), eventos vasculares cerebrales (20 estudios, 16.6%) e hidrocefalia (8 estudios, 6.7%).

Un total de 81 pacientes (66.9%) recibieron tratamiento empírico ante la sospecha de NI. Los antibióticos más utilizados fueron: vancomicina (71 casos, 63.4%), ceftriaxona (60 casos, 54.1%), ampicilina (57 casos, 47.3%), meropenem (21 casos, 18.8%) y ceftazidima (3 casos, 2.1%). Además se prescribieron antifúngicos en 21 casos (18.1%), aciclovir en 48 casos (41.7%) y esteroides en 62 casos (51.2%).

En 74 casos (64%) no se confirmó el diagnóstico de neuroinfección. Los diagnósticos finales fueron de índole neurológica en 56 casos (68.3%) y no neurológica en el resto. Las patologías neurológicas más frecuentemente

confundidas con NI fueron: enfermedad vascular cerebral (13 casos), delirium (9 casos), crisis convulsivas criptogénicas (9 casos), neoplasias primarias o metastásicas al SNC (8 casos), cefalea primaria (4 casos), enfermedades desmielinizantes (3 casos), encefalopatía posterior reversible (2 casos) y actividad neuropsiquiátrica de lupus eritematoso sistémico (1 caso). Los diagnósticos no neurológicos de los 30 casos (41.7%) restantes fueron: neumonía (12 casos), infección de vías aéreas superiores (6 casos) e infección de vías urinarias (2 casos), bacteremia (1 caso), lupus eritematoso sistémico (1 caso) y linfoma (1 caso) (Figura 1).



Factores asociados a la confirmación de neuroinfección

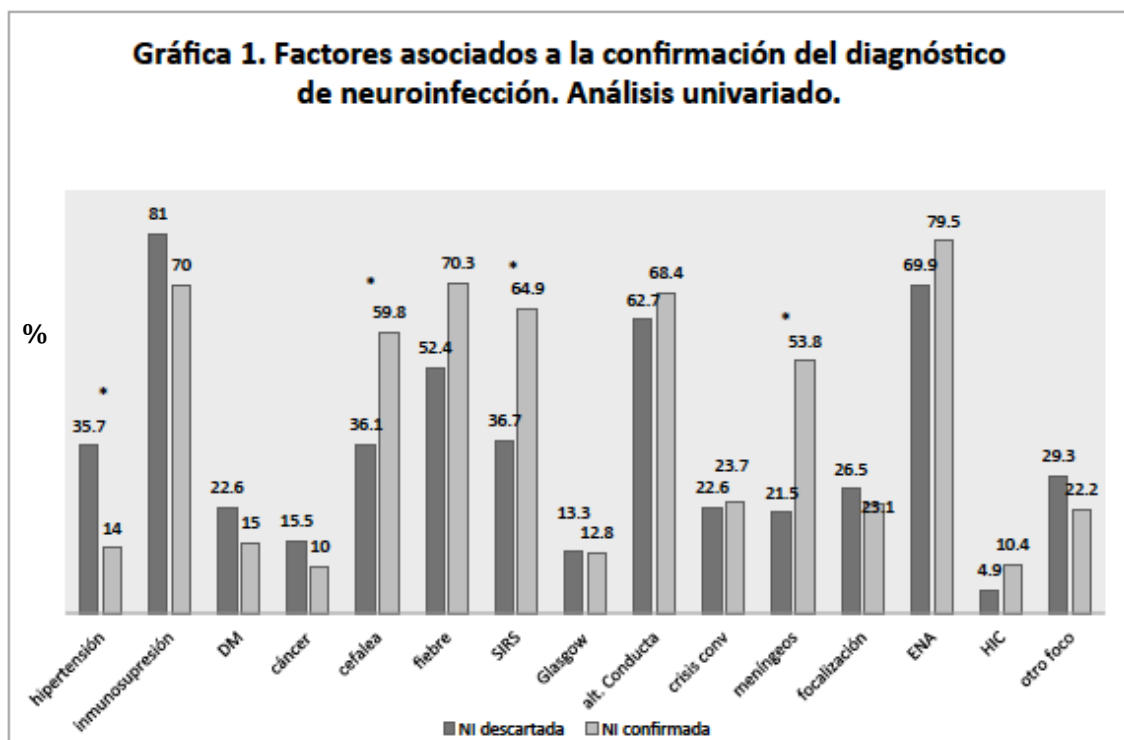
En total se confirmó el diagnóstico de NI en 40 casos (32.3%). Se estudiaron factores clínicos y paraclínicos asociados a este fenómeno. No se encontró asociación significativa con la presencia de comorbilidades ni hubo diferencia entre los dos grupos en cuanto a la proporción de pacientes con algún factor de inmunosupresión. Tampoco hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a la proporción de pacientes que fueron evaluados inicialmente por Neurología. En lo referente a la presentación clínica en el grupo de pacientes en el que se confirmó la NI hubo mayor asociación a cefalea (59.5%), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (64.9%) y signos meníngeos (53.8%). Los pacientes en quienes se confirmó NI tuvieron más frecuentemente reforzamiento meníngeo en la IRM contrastada. Los hallazgos de la punción lumbar fueron distintos en ambos grupos, encontrándose una tendencia hacia un pH y glucosas más bajas, así como mayor cantidad de proteínas en el LCR de los pacientes en quienes se confirmó la NI.

Sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, una mayor proporción de pacientes en el grupo con NI confirmada tuvieron fiebre (70.3% vs. 52.4%, $p = 0.07$) y existe una tendencia hacia un tiempo de evolución del padecimiento más largo (días de evolución 18.5 ± 33.0 vs. 8.6 ± 20.8 días, $p = 0.09$). De manera interesante, en el grupo sin NI existió mayor proporción de pacientes hipertensos (35.7% vs. 14%, $p = 0.02$) y con elevación de creatinina (1.6 ± 2.2 mg/dL vs. 1.0 ± 0.8 mg/dL, $p=0.02$) (Tabla 3 y Gráfica 1).

Tabla 3. Factores asociados a la confirmación del diagnóstico de neuroinfección. Análisis univariado.			
Variable	Neuroinfección descartada	Neuroinfección confirmada	p
Edad (años)	47.9 ± 19.7	44.2 ± 16.8	0.30
Comorbilidades			
Diabetes mellitus (%)	22.6	15	0.32
Hipertensión arterial (%)	35.7	14	0.018*
Dislipidemia (%)	15.5	5	0.14
Cáncer (%)	15.5	10	0.41
Cardiopatía (%)	14.3	5	0.22
Insuficiencia renal (%)	17.9	10	0.26
Cirrosis hepática (%)	6	5	0.99
EVC (%)	9.5	7.5	0.99
Inmunosupresión (%)	81	70	0.17
VIH (%)	16	10	0.09
Linfocitos CD4 en VIH+ (cél/s)	118.3 ± 171.7	71.9 ± 83.4	0.48
Dispositivos invasivos (%)	17.9	10	0.26
Sobrepeso (%)	20.8	27.5	0.41
Obesidad (%)	13.2	5	0.21
Enf. reumatológica (%)	19	22.5	0.65
Charlson (puntos)	3.0 ± 2.8	2.6 ± 2.4	0.40
Evaluación inicial			
Evaluado por neurología (%)	82.1	85	0.69
Días de evolución	8.6 ± 20.8	18.4 ± 33.0	0.09
Fiebre (° C)	52.4	70.3	0.07
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	94.9 ± 21.5	93.5 ± 25.1	0.76
SIRS (%)	36.7	64.9	0.005*
Cefalea (%)	36.1	59.5	0.017*
Sepsis grave o choque (%)	8.9	5.3	0.72
Escala coma Glasgow (puntos)	13.3 ± 2.9	12.8 ± 3.4	0.41
Alteración conducta (%)	62.7	68.4	0.54
Crisis convulsivas (%)	22.6	23.7	0.89
Signos meníngeos (%)	21.4	53.8	<0.001*
Focalización (%)	26.5	23.1	0.68
Hipertensión endocraneana (%)	4.9	10.4	0.26
Exploración neurológica anormal (%)	69.9	79.5	0.26
Otro foco infeccioso (%)	29.3	22.2	0.48
Estudios paraclínicos			
Leucocitos (cél/s/mm ³)	10,453 ± 6929.5	9,712.2 ± 560.8	0.57
Coagulopatía (%)	23.4	17.9	0.50
Creatinina (mg/dL)	1.6 ± 2.2	1.0 ± 0.8	0.02*
Neuroimagen anormal (%)	50	62.5	0.19
Reforzamiento meníngeo (%)	24.7	52.5	0.003*
Hidrocefalia (%)	5	10.3	0.44
Neuroimagen con EVC (%)	16.2	17.5	0.86
Punción lumbar			
pH	7.68 ± 0.33	7.46 ± 0.28	0.002*
Proteínas LCR (mg/dL)	106.04 ± 135.45	240.38 ± 290.54	0.01*
Glucosa LCR (mg/dL)	57.94 ± 21.5	34.98 ± 25.5	<0.001*
Leucocitos LCR (cél/s/mm ³)	75.1 ± 284.39	323.7 ± 1045.9	0.148

Eritrocitos LCR (cél/ mm ³)	495.6 ± 2179.9	115.5 ± 268.1	0.149
Punción lumbar anormal (%)	52.7	85	0.001*
Manejo del caso			
Tratamiento empírico (%)	52.4	92.3	<0.001*
Antibióticos (%)	55	92.1	<0.001*
Esteroides (%)	39.8	76.3	<0.001*
Días de hospitalización	16.1 ± 15.1	30.1 ± 27.9	0.001*
Evolución a tres meses			
Complicaciones (%)	33.7	67.5	<0.001*
Secuelas neurológicas (%)	25.4	43.8	0.06
Muerto a 90 días (%)	23.2	23.1	0.99

EVC = enfermedad vascular cerebral, SIRS = síndrome de respuesta inflamatoria sistémica,



Aquellas variables con una $p < 0.1$ en el análisis univariado fueron incluidas en el análisis para obtener razón de momios (OR). Las variables que demostraron aumentar el riesgo de NI y con una significancia estadística fueron: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (OR 3.18, IC 95% 1.41-7.19, $p=0.005$), cefalea (OR 2.59, IC 95% 1.17-5.73, $p=0.019$), signos meníngeos (OR 4.28, IC 95% 1.89-9.68, $p<0.001$), punción lumbar anormal (OR 3.29, IC 95% 1.08-10.06, $p=0.036$), reforzamiento meníngeo (OR 3.37, IC

95% 1.50-7.57, $p=0.003$) y mayor cantidad de proteínas en LCR (OR 1.01, IC 95% 1.02-1.02, $p=0.008$). La presencia de fiebre tuvo una tendencia hacia la significancia estadística (OR 2.15, IC 95% 0.04-4.90, $p=0.07$). Los pacientes con NI tuvieron una mayor estancia intrahospitalaria (OR 1.04, IC 95% 1.01-1.06, $p=0.003$). La presencia de un mayor pH en LCR disminuyó la posibilidad de que se confirmara la NI (OR 0.04, IC 95% 0.01-0.34, $p=0.004$), al igual que una mayor cifra de glucosa en LCR (OR 0.96, IC 95% 0.94-0.98, $p < 0.001$) (Tabla 4).

Tabla 4. Factores con mayor peso de asociación a la confirmación del diagnóstico de neuroinfección. Análisis univariado y razón de momios.				
Variable	n	OR	IC 95%	p
Fiebre	121	2.15	0.94 – 4.90	0.07
SIRS	116	3.18	1.41 – 7.19	0.005*
Cefalea	120	2.59	1.17 – 5.73	0.019*
Signos meníngeos	123	4.28	1.89 – 9.68	<0.001*
Punción lumbar anormal	114	5.08	1.91 – 13.56	0.001*
Reforzamiento meníngeo	117	3.37	1.50 – 7.57	0.003*
Tiempo de evolución	117	1.01	0.99 – 1.03	0.08
Creatinina sérica	115	0.70	0.44 – 1.11	0.129
pH LCR	93	0.04	0.01 – 0.34	0.004*
Proteínas LCR	100	1.01	1.01 – 1.02	0.008*
Glucosa LCR	99	0.96	0.94 – 0.98	<0.001*

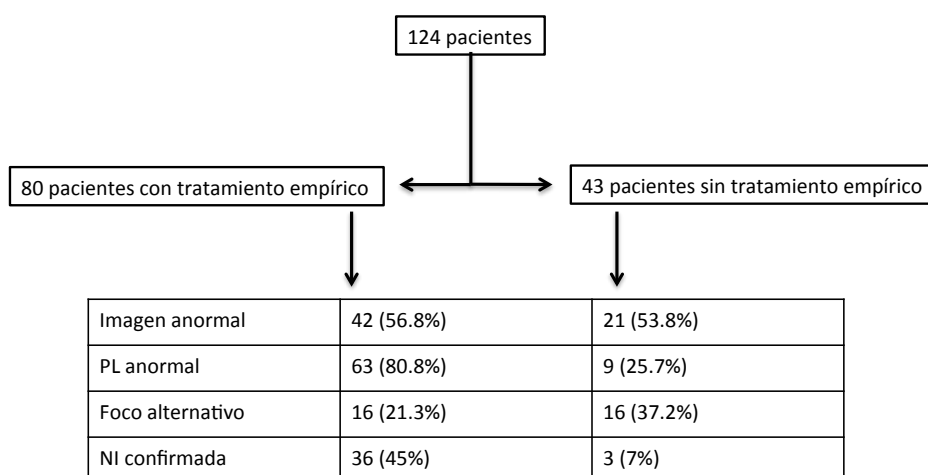
Desenlaces del cuadro sugestivo de neuroinfección

Durante la hospitalización inicial por el abordaje y/o tratamiento de la NI presentaron complicaciones 55 pacientes (44.7%), tales como enfermedad vascular cerebral, hidrocefalia, choque séptico, infarto miocárdico, lesión renal aguda, crisis convulsivas, neumonía intrahospitalaria y bacteremia. Un total de 31 pacientes (31.3%) tuvieron secuelas neurológicas, siendo las más

frecuentes: debilidad (hemi- o paraparesia) 11 casos, deterioro cognitivo (6 casos), neuropatía craneal (4 casos) y alteraciones del lenguaje (2 casos). En 10 pacientes se registraron nuevos eventos neurológicos durante el periodo de seguimiento de 3 meses. Los días de estancia intrahospitalaria de ambos grupos fueron distintos, encontrando una mayor estancia en pacientes con NI (30.1 vs. 16.1 días, $p=0.001$). En total fallecieron 32 pacientes (26.4%), 30 de ellos (93.8%) durante la hospitalización inicial, sin encontrar diferencias en cuanto a la proporción de muertos en ambos grupos (23.1 vs. 23.2%). Aunque no se encontró significancia estadística un porcentaje mayor de pacientes del grupo en donde se confirmó la NI tuvieron secuelas (43.8% vs. 25.4%, $p=0.06$).

Se inició tratamiento empírico en 80 pacientes. Dentro del grupo de pacientes en el que eventualmente se confirmó la NI, un total de 36 pacientes (92.3%) recibieron tratamiento empírico, a diferencia del grupo en el cual no se confirmó la NI (44 casos, 52.4%). De los 80 pacientes que recibieron tratamiento empírico 42 (56.8%) tuvieron un estudio de neuroimagen anormal, 63 (80.8%) una PL anormal y 16 (21.3%) un foco alternativo de infección. Se encontraron diferencias con el grupo que no recibió tratamiento empírico, donde una menor proporción tuvieron una PL anormal (9 casos, 25.7%) y un mayor porcentaje un foco alternativo de infección (16 casos, 37.2%) (Figura 2).

Figura 2. Distribución de los pacientes en cuanto al tratamiento empírico.



En el grupo de pacientes en quienes no se confirmó la NI hubo un uso frecuente de antibióticos, antivirales y esteroides, aún cuando sólo en el 29.3% se identificó un foco distinto de infección desde el momento de la evaluación inicial. En este grupo se utilizaron antibióticos hasta en el 44% siendo la vancomicina el más frecuente seguido de ceftriaxona y ampicilina; antivirales (aciclovir) en el 32% y dexametasona en 38%. (Tabla 5).

Tabla 5. Uso de antibióticos empíricos en pacientes sin confirmación de neuroinfección. (N = 74).			
Antibiótico	n	Días de uso (rango)	Media días de uso
Vancomicina	37	1 – 16	4.62 ± 4.09
Ceftriaxona	31	1 – 14	4.52 ± 3.49
Ampicilina	27	1 – 21	5.04 ± 4.22
Aciclovir	24	1 – 14	5.04 ± 3.54
Meropenem	11	2 – 14	7.09 ± 5.33

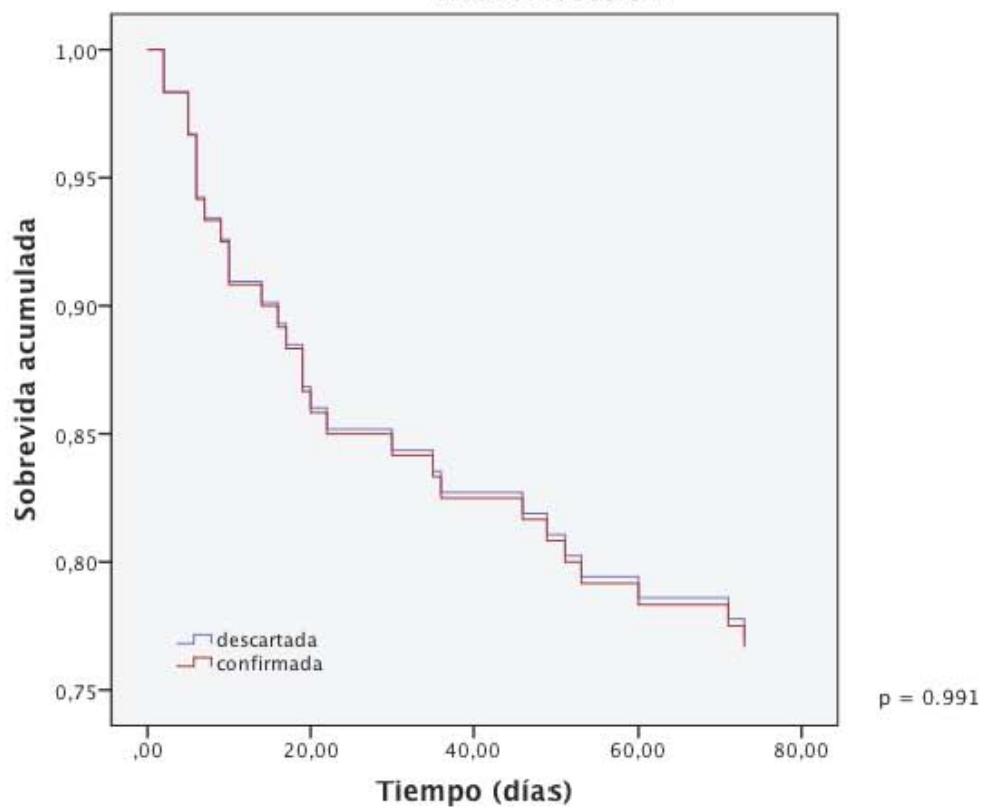
Análisis multivariado

Las variables que mostraron tener una significancia estadística en el análisis univariado se incluyeron en el análisis de regresión logística multivariado. Se estudiaron diferentes combinaciones de estas variables hasta obtener una combinación en la cual se conservara la significancia estadística con lo cual se obtuvo mayor asociación con los hallazgos de reforzamiento meníngeo (OR 5.69, IC 95% 1.99 – 16.22, $p=0.001$), signos meníngeos (OR 2.81, IC 1.01 – 7.81, $p=0.048$), cefalea (OR 3.22, IC 95% 1.16 – 8.96) y proteínas en el LCR (OR 1.003, IC 95% 1.000 – 1.006, $p=0.034$). En el modelo multivariado no se encontró significancia estadística para la presencia de leucocitos en el LCR, menor pH en LCR o la variable conjunta “punción lumbar anormal”.

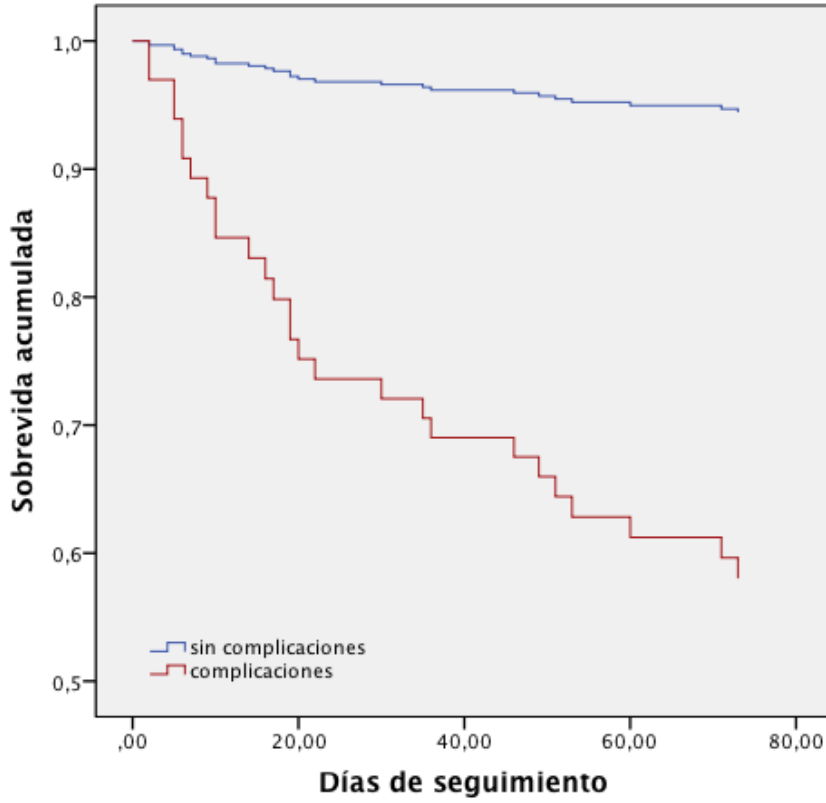
Se estudiaron los factores asociados a la presencia de muerte, tanto en la evaluación inicial como a los 90 días de seguimiento. La confirmación del diagnóstico de NI tuvo un riesgo relativo de 1.04 para el desenlace de muerte con IC 95% 0.459 – 2.24 y $p=0.973$, por lo cual no tuvo asociación estadísticamente significativa. La presencia de complicaciones durante la hospitalización independientemente de la edad, comorbilidades (estudiadas a través del índice de Charlson) y la presencia o no de diagnósticos diferenciales se asoció de forma estadísticamente significativa al riesgo de muerte dentro del periodo de seguimiento de 90 días (RR 9.47, IC 95% 3.216-27.928, $p<0.001$).

(Gráfica 3). No se observaron diferencias en sobrevida entre el grupo de pacientes positivos para el virus de inmunodeficiencia humana y el resto del grupo.

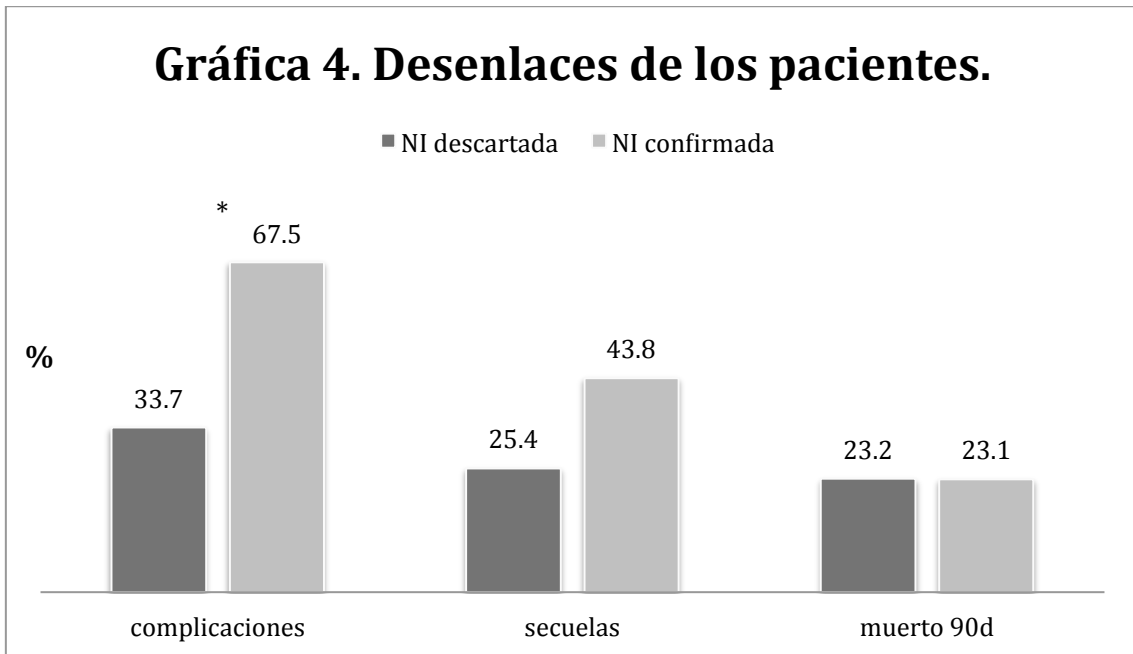
Gráfica 2. Sobrevida a 90 días en función de la confirmación de neuroinfección.



Gráfica 3. Análisis de regresión de Cox de la muerte en función de la presencia de complicaciones



Gráfica 4. Desenlaces de los pacientes.



DISCUSIÓN

En este estudio se observó que tanto parámetros clínicos (cefalea, signos meníngeos) como paraclínicos (reforzamiento meníngeo, hiperproteínorraquia) se asociaron de manera significativa a la confirmación de una neuroinfección en la evaluación inicial. De forma interesante, la presencia de fiebre o algún otro dato de respuesta inflamatoria sistémica aislada no se asoció significativamente a la confirmación de NI. No hubo estandarización de la exploración física, en especial para la búsqueda de signos meníngeos. El objetivo fue evaluar cómo se desempeñan estas evaluaciones en la práctica clínica habitual, tanto de residentes de Neurología como de Medicina Interna o Terapia Intensiva. Si bien la forma de realizar el examen neurológico está sujeta a variabilidad interobservador y a diferencias en la interpretación de los hallazgos, en el presente estudio se incluyeron los resultados así como fueron plasmados en las notas, ya que la intención principal de este estudio fue hacer un análisis de la manera en la que rutinariamente se valoran este tipo de pacientes con el fin de conocer el estado actual de esta problemática. El hecho de que no haya existido una estandarización en la forma en la que se llevaron a cabo estas exploraciones refleja la realidad de nuestro centro hospitalario y hace los resultados de este estudio comparables con otras instituciones.

En ambos grupos se observaron un puntaje bajo de la escala de coma de Glasgow y focalización neurológica, lo cual no apoya cualquiera de las dos alternativas de diagnóstico. Sin embargo, los signos meníngeos y la cefalea demostraron ser más comunes en los pacientes con neuroinfección. El hecho

de encontrar un puntaje bajo de Glasgow y datos de focalización sin neuroinfección se puede deber a que hasta el 66% de los diagnósticos no infecciosos fueron de índole neurológica. Estos resultados sugieren que en los pacientes con sospecha de NI, el diagnóstico diferencial más frecuente es de tipo neurológico (enfermedad vascular cerebral, crisis convulsivas, delirium, etc.). En pacientes que son valorados de manera inicial por nuevos síntomas neurológicos existe una alta sospecha de NI, sin embargo hay una prevalencia importante de diagnósticos diferenciales.

Este estudio reitera la importancia de realizar una evaluación más cuidadosa en el paciente con deterioro del estado de alerta. Será necesario sospechar causas neurológicas no infecciosas en estos pacientes, con intención de evitar el uso de medicamentos (antibióticos, antivirales, esteroides) que no siempre son útiles y que pueden retrasar el diagnóstico de la enfermedad definitiva. Cabe resaltar que el 93% de los pacientes en los que se confirmó la NI recibió antibióticos empíricos de forma acertada. Sin embargo, hasta en el 44% de los casos sin neuroinfección también los recibieron. Si bien esto va en relación con la enseñanza tradicional de que es recomendable tener un alto índice de sospecha ante una probable neuroinfección e iniciar tratamiento rápidamente debido al riesgo de presentar complicaciones al diferir el tratamiento, posiblemente un porcentaje alto de los casos (44% para el caso de vancomicina) excede las sospechas convencionales de neuroinfección. Se requieren evaluaciones más juiciosas para estandarizar de forma más precisa qué pacientes realmente requieren terapia empírica con antibióticos y valorar el riesgo contra el beneficio de dicha intervención.

Otro hallazgo interesante de este estudio fue la utilización de pruebas diagnósticas de neuroinfección. Por ejemplo, se solicitaron estudio de neuroimagen 92.7% de los casos y solamente se encontraron hallazgos anormales en el 56% de los estudios realizados. El hallazgo más frecuente fue reforzamiento meníngeo en el 35% de los casos, lo cual podría modificar la conducta de pedir únicamente estudios sin contraste para la evaluación del paciente con sospecha de NI. Una probable justificación de por qué se solicitaron tantos estudios de neuroimegen es que en este grupo de pacientes había una alta prevalencia de factores de riesgo asociados a inmunosupresión (96 pacientes, 77.4%).

En cuanto a los hallazgos de la punción lumbar, al contrario de lo esperado, la pleocitosis no se asoció con mayor frecuencia a las NI. Una posible explicación es que en el grupo en el cual no se confirmó la NI se incluyeron pacientes con VIH, crisis convulsivas, punciones traumáticas, EVC, enfermedades desmielinizantes y neoplasias, siendo todas estas entidades en las cuales se puede observar pleocitosis. Por otro lado, en el análisis univariado se observó una asociación con el riesgo de NI con la presencia de un pH en LCR más ácido y una menor cifra de glucosa. Dichos resultados están disponibles rápidamente y podrían ser útiles para la estratificación inicial del paciente y decidir en el servicio de Urgencias. Sin embargo, no permanecieron estadísticamente significativos en el análisis multivariado.

En cuanto a los desenlaces, la confirmación del diagnóstico de NI no tuvo asociación con la mortalidad, sin embargo se observó una tasa mayor de

complicaciones y secuelas en los pacientes con NI. Además, aquellos pacientes que tuvieron complicaciones tuvieron un aumento significativo en la mortalidad.

CONCLUSIONES

En este estudio se observó que los signos meníngeos y cefalea fueron los datos clínicos más frecuentemente asociados a la confirmación del diagnóstico de NI. Las causas no infecciosas más frecuentes fueron de origen neurológico, lo cual sugiere que se debe de llevar a cabo un análisis más amplio que incluya estas causas en el diagnóstico diferencial. Se utilizaron antibióticos de manera empírica hasta en el 44% de los casos sin NI, con un promedio de 5 días de utilización. Los estudios confirmatorios más sensibles fueron el reforzamiento meníngeo y glucopenia en el LCR.

Referencias

1. Stockdale, A.J., Weekes, M.P., Aliyu, S.H., et al. **An audit of acute bacterial meningitis in a large teaching hospital 2005-10.** QJM 2011;104(12):1055-63.
2. Brouwer, M.C., Thwaites, G.E., Tunkel, A.R., et al. **Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis.** Lancet 2012;380:1684-92.
3. Schuh, S., Linder, G., Exadaktylos, A.K., et al. **Determinants of timely management of acute bacterial meningitis in the ED.** Am J Emerg Med 2013, 31(7):1056-61.
4. Michael, B., Menezes, B.F., Cunniffe, J., et al. **Effect of delayed lumbar punctures on the diagnosis of acute bacterial meningitis in adults.** Emerg Med J 2010;27(6):433-8.
5. Lautaret, S., Gennai, S., Sellier, E., **Suspicion of meningitis: evaluation of the management in the emergency unit.** Presse Med 2013;42(3): e69-77.
6. Hasbrun, R., Abrahams, J., Jekel, J., et al. **Computed Tomography of the Head Before Lumbar Puncture in Adults with Suspected Meningitis,** NEJM 2001;345:1727-33.
7. Magazzini, S., Nazerian, P., Vanni, S., et al. **Clinical picture of meningitis in the adult patient and its relationship with age.** Intern Emerg Med 2012;7(4):359-64.
8. Attia, J., Hatala, R., Cook, D.J., et al. **Does this patient have acute meningitis?** JAMA 1999;282:175-81.

9. Oostenbrink, R., Moons, K.G., Theunissen, C.C., et al. **Signs of meningeal irritation at the emergency department: how often bacterial meningitis?** *Pediatr Emerg Care* 2001;17(3):161-4.
10. Van de Beek, D., de Gans, J., Spanjaard, L., et al. **Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis.** *NEJM* 2004;352:1849-59.
11. Thomas, K.E., Hasbun, R., Jekel, J., et al. **The Diagnostic Accuracy of Kernig's Sign, Brudzinkski's Sign, and Nuchal Rigidity in Adults with Suspected Meningitis.** *CID* 2002;35:46-52.
12. Chavanet, P., Schaller, C., Levy, C., et al. **Performance of a predictive rule to distinguish bacterial and viral meningitis.** *J Infection* 2007;54:328-336.
13. Straus, S. E., Thorpe, K. E., Holroyd-Leduc, J. **How Do I Perform a Lumbar Puncture and Analyze the Results to Diagnose Bacterial Meningitis?** *JAMA* 2006;296:2012-22.
14. Schmand, B., de Bruin, E., de Gans, J., et al. **Cognitive functioning and quality of life nine years after bacterial meningitis.** *J Infection* 2010, 61(4):330-4.
15. Edmond, K., Clark, A., Korczak, V.S., et al. **Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet Infect Dis* 2010;10:317-28.
16. Weisfelt, M., van de Beek, D., Spanjaard, L., et al. **A Risk Score for Unfavorable Outcome in Adults with Bacterial Meningitis.** *Ann Neurol* 2008;63:90-7.

17. Køster-Rasmussen, R., Korshin, A., Meyer, C.N., **Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis.** J Infection 2008;57:449-54.
18. Aronin, S. I., Peduzzi, P., Quagliarello, V.J. **Community-Acquired Bacterial Meningitis: Risk Stratification for Adverse Clinical Outcome and Effect of Antibiotic Timing.** Ann Intern Med 1998;129:862-9.
19. Proulx, N., Fréchette, D., Toye, B., et al. **Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult bacterial meningitis.** Q J Med 2005;98:291-8.
20. Charlson M., Szatrowski, T.P., Peterson, J., et al. **Validation of a Combined Comorbidity Index,** J Clin Epidemiol 1994;47(11):1245-51.
21. McGregor, J., Kim, P.W., Perencevich, E.N., et al. **Utility of the Chronic Disease Score and Charlson Comorbidity Index as Comorbidity Measures for Use in Epidemiologic Studies of Antibiotic-resistant Organisms,** Am J Epidemiol 2005;161:483-493.