



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ

**“Morbimortalidad asociada a meningitis por Streptococcus pneumoniae en
pacientes adultos: Experiencia en el Instituto Nacional De Neurología y
Neurocirugía en un periodo de 14 años”.**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROLOGÍA

PRESENTA

LUCERO DE MARÍA UGALDE MEJÍA

TUTOR DE TESIS

DR. JOSÉ LUIS SOTO HERNÁNDEZ



Ciudad de México, Julio 2016



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.



DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JOSÉ DE JESÚS FLORES RIVERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA

DR. JOSÉ LUIS SOTO HERNÁNDEZ
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

CONTENIDO	PAGINA
DEDICATORIA	4
RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA	5
1) ANTECEDENTES	7
2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
3) HIPÓTESIS	20
4) OBJETIVOS	21
5) JUSTIFICACIÓN	22
6) METODOLOGÍA	23
7) CONSIDERACIONES ÉTICAS	26
8) RESULTADOS	27
9) DISCUSIÓN	32
10) CONCLUSIONES	37
11) VENTAJAS Y LIMITACIONES	39
12) REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	40
13) ANEXO	44

DEDICATORIA

A mis padres por siempre apoyarme en todo.

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA

La meningitis bacteriana es una infección infrecuente y grave del sistema nervioso central (CNS) con una repercusión extremadamente grave sobre el hospedero y que pone en peligro su vida. La utilización de vacunas conjugadas desde la infancia contra *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* ha modificado la epidemiología de la meningitis bacteriana en niños y adultos, sin embargo, la meningitis neumocócica sigue siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad en todo el mundo y nuestro conocimiento incompleto de su patogénesis, junto con la aparición de neumococos resistentes a los antimicrobianos y la ausencia de nuevos objetivos para la terapia adyuvante, contribuyen a ésta. El riesgo promedio para aquellos pacientes supervivientes de un episodio de meningitis neumocócica de desarrollar una o más secuelas, tales como déficits cognitivos, pérdida auditiva bilateral, déficit motor, convulsiones, deterioro visual o hidrocefalia, es de entre un 16% a un 35%. La mortalidad de meningitis neumocócica es mayor en pacientes que presentan este tipo de complicaciones acercándose al 8%, y aproximadamente la mitad de los sobrevivientes tiene secuelas neurológicas a largo plazo.

Es el primer reporte descriptivo de la experiencia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) y de México en cuanto a morbimortalidad por meningitis por neumococo en pacientes adultos mexicanos. por lo que el objetivo del estudio es analizar las meningitis por neumococo en pacientes atendidos en el INNN en el periodo comprendido del 25 de enero del 2002 hasta el 16 de enero del 2016. Con interés en las características clínicas, factores de riesgo, tratamiento usado, impacto sobre la mortalidad de la meningitis neumocócica en adultos y la susceptibilidad antibiótica del *Streptococcus pneumoniae* en líquido cefalorraquídeo en el INNN.

Se realizará un estudio retrospectivo en el que se analizarán las variables categóricas en tablas descriptivas y variables continuas y ordinales mediante pruebas paramétricas cuando éstas tengan distribución normal; se realizarán pruebas no paramétricas si no cumplen con dicho criterio.

Con esta investigación conoceremos más como es el comportamiento de esta infección, factores de riesgo, factores pronósticos y características en el antibiograma en busca de resistencia farmacológica que, por ser un centro de referencia, esperamos encontrar mayor información de la enfermedad en pacientes adultos, lo que permitirá hacer cambios en el actuar médico, políticas de salud y morbi-mortalidad de los pacientes.

1) ANTECEDENTES

La meningitis aguda es una urgencia neurológica ya que la mortalidad se acerca al 100% sin tratamiento. El agente más frecuente de meningitis bacteriana aguda en adultos inmunocompetentes es el *Streptococcus pneumoniae* y afecta con mayor frecuencia a niños y adultos mayores. La incidencia de meningitis por neumococo en Estados Unidos es aproximadamente 1.1 casos por 100,000 personas/años, y es más frecuente en el primer mes de vida (15.7 caso por 100 000 personas/año) y 6.6 casos por 100,000 personas/año entre 1 y 23 meses¹. Las infecciones por esta bacteria causan cuadros principalmente de otitis y faringitis sin embargo en su forma invasiva causa neumonía, meningitis y sepsis.

El neumococo es considerado un patógeno extracelular, pero tiene mecanismos de internalización celular. Cuando el patógeno identifica proteínas del huésped humano como la lactoferrina y componente secretorio, se une a ellas, lo que ocasiona la remoción de ácido siálico de las células blanco del neumococo, y esto facilita su internalización y participa en la persistencia de esta bacteria en el tracto respiratorio en donde se encuentra normalmente².

En cuanto a la fisiopatología, el neumococo cruza la barrera hematoencefálica y se multiplica en el líquido cefalorraquídeo, sitio libre del sistema inmunológico periférico. Se inicia la replicación y la liberación de los componentes de membrana y toxinas (neumolisina y peróxido de hidrógeno). Es aquí donde inicia la cascada de la inflamación, se altera la permeabilidad vascular y en el transcurso de horas, se rompe la barrera hematoencefálica, aumentan el número de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo y es evidente el cambio en el examen citoquímico de éste.

El mecanismo exacto de daño cerebral se desconoce, sin embargo se ha propuesto que es consecuencia tanto de toxicidad directa como de la respuesta inflamatoria del huésped. Aunque la barrera hematoencefálica evita la entrada del sistema inmune periférico, las células del endotelio capilar juegan un papel importante en la respuesta ante la infección; además la microglia, astrocitos y células neuronales expresan y liberan Factor de necrosis tumoral-alfa en respuesta a polisacáridos del neumococo que generan una respuesta inflamatoria específica lo que contribuye al daño cerebral. Además del factor de necrosis tumoral alfa las citocinas involucradas principalmente son IL-1, IL-6 e IL-8, las cuales son inhibidas cuando se inicia el tratamiento esteroide.³

El Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- α) regula el aumento en la expresión de moléculas de adhesión como selectinas e ICAM-1, lo que permite el ingreso de leucocitos activados dentro del sistema nervioso central. El número de estos leucocitos se ha relacionado con el pronóstico de una meningitis bacteriana, a mayor número, mayor edema y aumento en la presión intracraneana. El óxido nítrico tiene un papel modulador en la interacción de los leucocitos con el endotelio. La inhibición de la síntesis del óxido nítrico aumenta la adhesión de los leucocitos y la producción de éste puede ocasionar una reacción con los aniones superóxido lo que da como producto peroxinitrito, un agente citotóxico que ocasiona daño adicional de la barrera hematoencefálica⁴.

La capsula de polisacáridos bacteriana representa el factor de virulencia más importante del *Streptococcus pneumoniae*, ya que le permite escapar de la fagocitosis y la opsonización. La variación epidemiológica de estos tipos capsulares se desconoce⁵, sin embargo es de gran importancia la antigenicidad que ocasionan estos polisacáridos ya que es la base de la vacunación⁶.

En la actualidad, contamos con la vacuna conjugada heptavalente para neumococo que incluye los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, con esto, ha disminuido la incidencia de meningitis bacteriana en niños, sin embargo, los casos en adultos continúan aumentando⁷, así como la incidencia de serotipos resistentes a antimicrobianos que no están cubiertos con esta vacuna. Se ha observado que los niños que tienen hermanos mayores adquieren inmunidad natural debido a que son expuestos al neumococo de forma temprana y aquellos que desarrollan la forma invasiva es porque cursan con primoinfección⁸. Posterior a la introducción de la vacuna heptavalente para neumococo en los niños, las hospitalizaciones por meningitis han disminuido tanto en este grupo de edad como en adultos. Actualmente la mayor parte de los casos ocurren en adultos en vida productiva, así como en adultos mayores y en general estas infecciones son causadas por serotipos que no cubre la vacuna⁹.

Existen 90 serotipos diferentes de neumococo que corresponden a la variedad de antígenos en sus polisacáridos capsulares. La prevalencia es distinta respecto a la zona geográfica y grupo de edad afectado. Para niños la cobertura que proporciona la vacuna conjugada heptavalente en Estados Unidos, Canadá y Australia es del 80 a 90%, seguido de Europa y África de 70 a 75%, Latinoamérica en 65%, Asia 50%. Sin embargo, en la población adulta la vacuna heptavalente cubre aproximadamente 30 a 60% y depende de la región¹⁰.

Una de cada dos personas puede ser portadora de *Streptococcus pneumoniae* en la nasofaringe en cualquier momento. La existencia de cepas resistentes a antimicrobianos se debe al estado de “portador”, ya que estas cepas están expuestas a la administración de antimicrobianos y a otras especies de bacterias. Sin embargo, la mayoría de estas cepas se encuentran cubiertas por la vacuna heptavalente, y algunas otras como los serotipos 3, 18C, 15^a y familia del serotipo 35, que se encuentran también

en portadores, son susceptibles a antimicrobianos (La vacuna formulada para 11 serotipos también incluye el 11, 7 más 1, 3, 5 y 7F.)¹⁰. Existen clones de cepas, como la 23F que es particularmente multidrogo-resistente, lo que indica que tanto el genotipo como el serotipo son responsables de la resistencia a antimicrobianos. Se ha propuesto que los serotipos 1, 5 y 7F son responsables de las formas más graves de enfermedad, y que requieren hospitalización en niños menores de 6 años. En cuanto a los serotipos más frecuentemente aislados en líquido cefalorraquídeo son el 6, 10 y 23 tanto en niños como en adultos¹⁰. Las vacunas conjugadas reducen el número de portadores asintomáticos en la nasofaringe de los serotipos que incluye la vacuna, sin embargo, aumenta el número de portadores de los serotipos que no están incluidos en ésta. Se desconoce si en un futuro la enfermedad se hará más frecuente al aumentar la incidencia de los serotipos actualmente menos comunes¹¹.

Es importante destacar que la proporción de los 7 serotipos encontrados más frecuentemente en la infancia que son incluidos en la vacuna heptavalente constituyó únicamente el 59% de la enfermedad invasiva en el adulto en 1998 en Estados Unidos. La forma de transmisión más factible es el contacto con niños principalmente adultos mayores que conviven con sus nietos. Es por esto que varios estudios indican que la prevalencia de serotipos que incluyen la vacuna heptavalente son más frecuentes en adultos mayores que en adultos más jóvenes, además también se ha relacionado con disminución en la efectividad del sistema inmune con la edad, lo que los hace más susceptibles. Esto es relevante debido al impacto que tuvo la introducción de la vacuna en los niños, ya que disminuyeron los casos de enfermedad invasiva por neumococo en adultos mayores¹⁰.

En Estados Unidos en el 2011, Thigpen et. al.⁷ analizaron los casos de meningitis bacteriana reportados en ocho áreas de vigilancia de la Red de Programas de infecciones emergentes en el periodo de 1998-2007. Identificaron 3188 pacientes con meningitis bacteriana. Encontraron que la incidencia de meningitis por neumococo disminuyó de forma importante ya que en el periodo 1998–1999 y 2006–2007, la incidencia de meningitis por neumococo cambió un 26%, de 1.09 casos por 100,000 personas (95% IC, 0.98 a 1.20) en 1998–1999 a 0.81 casos por 100,000 personas (95% IC, 0.72 a 0.90) en 2006–2007, sobretodo en edad pediátrica (de 2 a 23 meses) haciendo que la edad media al diagnóstico de meningitis bacterianas aumente, sin embargo es importante destacar que no hubo diferencia en las tasas de mortalidad. En el periodo del 2003 al 2007 Identificaron 1670 casos de meningitis bacteriana, la muerte ocurrió en 215 casos (13%), y de los cuales el *Streptococcus pneumoniae* fue el agente aislado en 79.7%. De estos casos 587 fueron niños, y de estos los causadas por neumococo fue la más frecuente fuera de los dos primeros meses de vida y de 11 a 17 años (meningococo). En adultos, se encontraron 1083 casos de meningitis, de los cuales el agente más frecuente fue el *Streptococcus pneumoniae*. La mortalidad global de adultos fue del 16.4%, y la frecuencia de muerte aumentaba con la edad (8.9% en pacientes entre 18-34 años vs 22.7% entre los pacientes mayores a 65 años, $P < 0.001$)⁷.

En el Distrito Federal, los serotipos aislados en la nasofaringe de los niños en el 2005 por la secretaría de salud fueron 23F, 35, 19F, 11A y 15A. El 46% de los serotipos identificados no son cubiertos por la vacuna conjugada heptavalente, solo el 12% presentó susceptibilidad reducida a la penicilina, 3 de ellas con alta resistencia. Resistencia a eritromicina en 30% y Trimetroprim/sulfametoxazol en el 40% de las cepas. Los serotipos de neumococo más frecuentes en enfermedades invasivas fueron: 19F, 6B,

23F y 14. Los serotipos que no se incluyen en la vacuna heptavalente son el 3 (5.3%), 15C (3.3%), 19^a (3.3%), 35B (3.3%) y otros serotipos en el 25.3%¹².

En México se aplica de forma gratuita a todos los niños la vacuna heptavalente repartida en 4 dosis, de acuerdo a la cartilla de vacunación a los 2, 4, 6 y de 12 a 15 meses. Se utilizan también vacunas conjugadas 10-valente y 13 valente, aunque la efectividad respecto al costo las respontan similares¹³. En el 2010 en Madrid, se sustituyó durante 2 años la vacuna neumocócica conjugada 7 valente por la vacuna conjugada 13 valente, sin embargo al analizar su impacto sobre la enfermedad neumocócica invasiva, se encontró que no hubo repunte de cepas incluidas en la vacuna conjugada 13 valente posterior a su retirada¹⁴.

En México para los adultos mayores de 65 años y en aquellos con enfermedades crónicas se recomienda la vacuna contra neumococo (anti 23 valente)¹⁵.

La resistencia y la tolerancia del neumococo ha aumentado en la última década de 10% hasta el 40%, lo que lleva a la preocupación por nuevos antimicrobianos. La tolerancia se refiere a la supervivencia del neumococo, mediante inhibición de su replicación, durante la antibioticoterapia; al término del ciclo de antimicrobianos, se inicia nuevamente la replicación y esto puede favorecer la resistencia. En 1999 fue la primera vez que se aisló un neumococo tolerante a la vancomicina. La presencia de tolerancia es de gran importancia clínica ya que esto puede llevar a fallo en el tratamiento¹⁶. La exposición a antimicrobianos de las cepas que no se encuentran incluidas en la vacuna puede llevar a resistencia bacteriana, lo que debe llevar a vigilancia y medidas preventivas de salud¹⁷. Actualmente se reporta que los niños con meningitis por neumococo no sensible a penicilina o ceftriaxona tienen una presentación y pronóstico similar a los niños que tienen una infección por microorganismo sensible¹⁸.

La resistencia a antimicrobianos se origina por la alteración en las proteínas fijadoras de penicilina (proteínas de la pared celular) ¹⁹. El disco de oxacilina de 1 mg permite diferenciar en el laboratorio entre una cepa sensible o resistente de neumococo. De acuerdo a los criterios actuales del Clinical and Laboratory Standards Institute²⁰, se considera punto de corte frente a neumococo aislado en líquido cefalorraquídeo, cuando la concentración mínima inhibitoria de penicilina es menor o igual a 2 µg/ml las cepas se consideran sensibles, y de forma intermedia cuando están en rangos de 0,12–1 µg/ml. Cuando una cepa es resistente significa que ha tenido una pérdida de sensibilidad de 5 a 50 veces en comparación con una sepa sensible ¹⁹.

En el estudio multicéntrico realizado en España por Casado-Flores et. al¹. publicado en el 2006, incluyeron en un periodo de 4 años todas las meningitis en niños de 1 mes a 14 años en las que se aisló *Streptococcus pneumoniae* en líquido cefalorraquídeo o sangre. Cuando analizaron las variables clínicas al ingreso encontraron que el haber recibido antimicrobiano en la semana previa, era una variable relacionada a mal pronóstico y aumento en la mortalidad. Estos pacientes presentaron con mayor frecuencia resistencia antimicrobiana (59.5% resistente a penicilina y 66.7% resistentes a eritromicina), en comparación con aquellos que no los recibieron (34.8% y 27.2% resistencia a la penicilina y eritromicina respectivamente ; P=0.02). Sin embargo, la resistencia antimicrobiana no afectó el desenlace¹.

Morfin-Otero²¹ publicó en el 2015 un reporte de susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos recibidos de 16 distintos centros médicos de México en el periodo 2005 a 2012. Se reportaron 261 cultivos de *Streptococcus pneumoniae* no en líquido cefalorraquídeo (Tabla 1), en donde el 93.1% de las cepas fue sensible para Penicilina, 94.3% para Ceftriaxona y 100% para vancomicina. En cuanto a los cultivos de *Streptococcus pneumoniae* en líquido cefalorraquídeo, fueron un total de 27, y la

sensibilidad reportada fue de 37%, 85.2% y 100% para Penicilina, Ceftriaxona y Vancomicina respectivamente.

Se han propuesto como mecanismos de infección la contigüidad como en el caso de la otitis media o sinusitis y por vía hematológica, como es el caso de las neumonías asociadas a meningitis²². Aun hacen falta datos epidemiológicos en adultos que no se encuentran en extremos de la vida y no se encuentran identificados factores de riesgo, lo que sucede en casi un tercio de los pacientes. En estos pacientes se ha asociado a tabaquismo y exposición al humo de tabaco como factor independiente²³.

Es posible que las diferencias en la distribución de los serotipos que ocasionan enfermedad neumocócica invasiva dependan en parte en las condiciones de vida, estatus socioeconómico y genética. Sin embargo, probablemente se encuentra subreportada por falta de diagnóstico médico²⁴. También se ha encontrado en pacientes con antecedentes de neumonía, otitis media y sinusitis aguda²⁵.

El registro estadístico con el que contamos en México acerca de la información nacional, de la prevalencia de infecciones debido a *Streptococcus pneumoniae* es el reporte epidemiológico semanal emitido por la dirección general de Epidemiología de la Secretaría de Salud de México²⁶, en donde hasta el 2013 la información se encontraba dividida de los siguientes grupos: casos de meningitis; en los que por clasificación de CIE-10 incluía lo siguiente: meningitis bacteriana no clasificable (G00), y meningitis debida a otras causas y a las no especificadas (G03), en esta categoría excluían las meningitis meningocócica (A.39) y las meningitis tuberculosas (A.17). A partir del 2014, cambió la forma de clasificarlas, continuaron reportando casos de meningitis debido a las claves G00 y G03, pero las claves excluidas en este rubro cambió, excluyendo los casos con clave G00.0 correspondiente a meningitis neumocócica y G01 que corresponde a meningitis en enfermedades bacterianas clasificadas en otra parte. Así mismo, reportan

por separado casos de Enfermedad Invasiva por Neumococo, en donde incluyen las claves A40.3, G00.1, J13, que corresponden a Septicemia debido a *Streptococcus pneumoniae*, meningitis neumocócica y neumonía debida a *Streptococcus pneumoniae* respectivamente. En cada año, se encuentran separados por hombres y por mujeres a excepción del 2002, que se encuentran reportados únicamente los casos totales. No hay separación por edades.

Se revisaron los reportes estadísticos de estas infecciones desde el 2002 hasta el 16 de enero del 2016 (Tabla 2). Es de llamar la atención que hasta el 2014 se empezó a reportar por separado los casos por infecciones invasivas de neumococo, sin embargo, aún en este reporte, no contamos con la prevalencia específica de las meningitis causadas por neumococo.

El diagnóstico de meningitis bacteriana es principalmente clínico y debemos sospecharlo cuando hay un cuadro que incluye fiebre, rigidez de nuca y cambio en el estado mental²⁵.

Para confirmar el diagnóstico es necesario realizar una punción lumbar en donde esperamos encontrar, presión de apertura entre 200 a 500 mm H₂O. Aumento en los leucocitos en rango de 1000 a 5000 células/mm³, con predominio de polimorfonucleares en el 80 a 90%, y en el resto de las ocasiones puede haber predominio linfocítico. Hay hipogluorraquia menor a 40 mg/dl en el 50% e hiperproteorraquia. Se debe realizar cultivos, y estos serán positivos del 70 a 85% de los pacientes que no hayan recibido antimicrobianos previamente²⁵. Posterior a la punción lumbar se debe realizar tinción de Gram y hemocultivo.

Como datos de mal pronóstico se ha asociado clínicamente la presencia de hipotensión, crisis epilépticas y alteración en el estado mental. Además de forma

independiente se encuentra el retraso de inicio de antimicrobiano en la sala de urgencias²⁷. El estudio de imagen con tomografía de cráneo tiene un valor predictivo del 97% y ayuda a identificar complicaciones.

Ante la sospecha del cuadro se recomienda iniciar tratamiento antimicrobiano empírico como cualquier meningitis bacteriana aguda. En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía el tratamiento lo indica el servicio de neuroinfectología de acuerdo a los lineamientos de las guías de práctica clínica para meningitis bacteriana de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas²⁷ y de la Secretaría de Salud de México²⁴. De acuerdo a estas guías, la elección de un antimicrobiano en la terapia empírica se basa en el conocimiento de la susceptibilidad antimicrobiana de los patógenos. En un inicio se debe asumir que es posible la resistencia antimicrobiana, por lo que se recomienda la administración de ceftriaxona 2 gramos cada 12 o 24 horas o cefotaxima 2 gramos cada 6 u 8 horas²⁴, además de vancomicina. Como alternativa meropenem o cloranfenicol²⁵.

El uso de dexametasona de forma coadyuvante ha sido motivo de debate. En adultos se ha visto que tiene beneficio cuando la enfermedad es catalogada de moderada a grave por escala de coma de Glasgow menor o igual a once²⁹. La evidencia actual sugiere uso de dexametasona (0.15 mg/kg/ cada 6 horas por 2 a 4 días, con la primera dosis administrada 10 a 20 minutos antes, o por lo menos concomitante con la primera dosis de antimicrobiano) en adultos con la sospecha o confirmación de meningitis por neumococo. Se debe continuar la administración de dexametasona solamente que el líquido cefalorraquídeo revele diplococos gram positivos o si el hemocultivo o cultivo de líquido es positivo para *Streptococcus pneumoniae*²⁹. Sin embargo, algunos expertos sugieren iniciarla en todos los pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana debido a que no siempre es posible aislar el neumococo. Además esta recomendación se

extiende cuando se obtienen cepas de neumococo altamente resistentes a penicilina y cefalosporinas en el cultivo. En los pacientes en quienes se inicia dexametasona, se debe añadir rifampicina a la combinación empírica de vancomicina más cefalosporina de tercera generación mientras se obtienen susceptibilidades de cultivos (B-III) ²⁹. No está recomendado el uso de dexametasona si el paciente ha recibido previamente tratamiento antimicrobiano.

Se debe valorar en los días siguientes una apropiada respuesta al tratamiento, definida por lo siguiente: desaparición de fiebre, control de sepsis, ausencia de deterioro neurológico dentro de las siguientes 48 horas y/o aparición de signos y síntomas de complicaciones agudas²⁵. En caso de no cumplir con estos criterios se deberá repetir punción lumbar a las 48 horas²⁵. Cuando la respuesta es satisfactoria se debe continuar tratamiento al menos durante 6 días, y posteriormente se puede valorar cambio de la vía de administración. Es importante individualizar de acuerdo a cada patógeno y en caso de neumococo se recomienda terminar tratamiento en 10 a 14 días²⁵.

Para decidir el alta de un paciente deberá cumplir los siguientes criterios: tratamiento antimicrobiano intrahospitalario por ≥ 6 días, no haber tenido fiebre en las últimas 24 a 48 horas, disfunción neurológica no significativa, hallazgos focales y sin convulsiones, que se encuentre estable y con mejoría, con tolerancia a la vía oral, tener acceso a una casa de cuidados de salud para la administración de antimicrobianos, tener línea intravenosa y equipo de infusión si es necesario, disponibilidad del médico las 24 horas, establecer un plan de visitas médicas y por parte de enfermería, seguimiento de laboratorio y de urgencias, cumplimiento estrecho del paciente y/o familia, y entorno seguro con acceso a teléfono, servicios públicos, alimentos y refrigerador²⁵.

A consecuencia del daño causado por el neumococo se presentan complicaciones tales como crisis epilépticas, aumento de la presión intracraneal, edema cerebral,

isquemia, pérdida auditiva y derrame subdural. La mortalidad de meningitis neumocócica es mayor en pacientes que presentan este tipo de complicaciones acercándose al 8%, y aproximadamente la mitad de los sobrevivientes tiene secuelas neurológicas a largo plazo¹. Existe además una complicación aguda llamada síndrome de Austian y consiste en enfermedad neumocócica invasiva acompañada de meningitis, endocarditis y neumonía²⁵. Otra complicación que se ha asociado es el síndrome urémico hemolítico, que tiene una mortalidad aproximadamente del 25% y morbilidad del 50%²⁸. Las complicaciones vasculares son frecuentes en meningitis bacterianas, dentro de ellas se han reportado infartos secundarios a infección por neumococo, así como trombosis cerebral a pesar de aparentar buena respuesta a tratamiento³⁰. Hidrocefalia es otra complicación que se ha reportado en algunas series de casos, principalmente relacionado con neumococo³¹.

Esta enfermedad tiene impacto a largo plazo, como lo demuestra Roed et. al. en su estudio realizado en Dinamarca, donde identificaron a los pacientes que habían cursado con diagnóstico de meningitis bacteriana por meningococo, neumococo o *Haemophilus influenzae* de 1977-2007 (n=2784 pacientes) y habían sobrevivido después de los 13 años. Los compararon con una población similar en edad y sexo, así como con sus familiares y encontraron que tuvieron logros educacionales menores, y un ingreso económico inferior en la vida adulta, principalmente los que cursaron con meningitis neumocócica y por *H. Influenzae*³².

La infección invasiva por neumococo persiste con mortalidad y morbilidad elevada, y es causa de 1.2 millones de muertes en niños de forma anual alrededor del mundo¹⁷.

En nuestro conocimiento, no existe a la fecha actual, estudios descriptivos en pacientes adultos mexicanos con meningitis por neumococo, sus características clínicas, evolución y morbimortalidad.

2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La meningitis por *Streptococcus pneumoniae* tiene en la actualidad mortalidad elevada a pesar de las medidas de vacunación en la infancia y en adultos mayores. Además, estas medidas han cambiado la epidemiología y ha aumentado la edad de presentación de esta neuroinfección, ya que anteriormente se presentaba con mayor prevalencia en la edad pediátrica y ahora se presenta con mayor frecuencia en adultos. Existen pocas publicaciones respecto a este tema y la prevalencia e incidencia en los últimos años en nuestro país no se encuentra reportada.

El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía es un centro de atención médica de referencia, en donde se atienden pacientes con características clínicas y epidemiológicas diferentes a las reportadas en las series de casos existentes hasta el momento relacionadas con meningitis por *Streptococcus pneumoniae*, por lo que los resultados serán relevantes para conocer más sobre la enfermedad.

3) HIPÓTESIS

La meningitis por neumococo se encuentra subreportada en México, en el grupo de edad que más atendemos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), adultos en edad productiva. Conoceremos más sobre el comportamiento clínico e impacto a largo plazo en esta población y será de utilidad conocer la prevalencia de cepas resistentes para realizar medidas (como cambio en el tratamiento) que cambien la morbi-mortalidad que tienen estos pacientes.

HA: Las características clínicas, factores de riesgo, mortalidad y resistencia a los antimicrobianos de los aislados de neumococo de pacientes con meningitis en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez en los últimos 14 años son diferentes de lo reportado en series de otros países.

HO: Las características clínicas, factores de riesgo, mortalidad y resistencia a los antimicrobianos de los aislados de neumococo de pacientes con meningitis en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez en los últimos 14 años son similares de lo reportado en series de otros países.

4) OBJETIVOS Y METAS

- Conocer la incidencia de meningitis por neumococo en el INNN en los últimos 14 años
- Conocer las características clínicas y evolución de los pacientes con meningitis neumocócica.
- Conocer los factores de riesgo presentados en los pacientes con meningitis neumocócica.
- Conocer el tratamiento usado en los pacientes con meningitis neumocócica.
- Conocer el impacto sobre la mortalidad de la meningitis neumocócica en adultos.
- Conocer el impacto de la meningitis neumocócica en el estilo de vida posterior al alta hospitalaria.
- Conocer la susceptibilidad antibiótica del *Streptococcus pneumoniae* en líquido cefalorraquídeo en el INNN.

5) JUSTIFICACION

La meningitis por neumococo es una presentación clínica invasiva de esta bacteria, que aún tiene gran mortalidad a nivel mundial, sin embargo, la gran mayoría de los casos ocurren en los niños, es por eso que la mayor parte de las investigaciones se centran en ellos y la forma de prevención en este grupo de edad. De aquí se derivan las actuales políticas de salud y la introducción de vacuna heptavalente en la infancia. Sin embargo, existe otro grupo etario donde no se ha investigado suficiente, adultos en edad productiva que son afectados por esta enfermedad y aún hay pocos trabajos publicados y se desconoce sobre los factores de riesgo, ya que hasta más de un tercio de los pacientes no se encuentra ningún antecedente asociado. Además, se encuentra reportado que más del 50% de los pacientes tienen un déficit neurológico agregado posterior a la infección y el tratamiento; se desconoce el impacto que tienen estas secuelas en la calidad de vida, así como su capacidad para continuar laborando, lo que debe causar impacto al país y es motivo de cambio de políticas de salud, así como mayor investigación.

Es importante mencionar que esta Institución tiene pacientes con otras morbilidades, entre ellos son postoperados y en tratamiento con terapia inmunosupresora, por lo que obtendremos datos clínicos también en el contexto de estos pacientes.

Con esta investigación conoceremos más como es el comportamiento de esta infección, factores de riesgo, factores pronósticos y características en el antibiograma en busca de resistencia farmacológica que, por ser un centro de referencia, esperamos encontrar mayor información de la enfermedad en este grupo etario, lo que permitirá hacer cambios en el actuar médico, políticas de salud y morbi-mortalidad de los pacientes.

6) METODOLOGÍA

a) Diseño:

- i. Es un estudio observacional, retrospectivo.

b) Población y muestra

- i. Expedientes de pacientes en quienes se diagnosticó neuroinfección y se aisló en líquido cefalorraquídeo neumococo en el INNN desde el 25 de enero del 2002 hasta el 16 de enero del 2016.

- ii. Tamaño de muestra. Nuestra muestra está limitada a los pacientes con cuadro clínico de meningitis bacteriana con cultivo positivo a neumococo en líquido cefalorraquídeo y expediente clínico localizable.

c) Criterios de selección del estudio

- i. Pacientes con neuroinfección en los que se aisló neumococo en líquido cefalorraquídeo en el INNN desde el 25 de enero del 2002 hasta el 16 de enero del 2016.

- ii. Definición operacional de meningitis bacteriana:

Cuadro clínico que se sospecha por la combinación de alguno de los siguientes signos y síntomas: fiebre, rigidez de nuca, cambio en el estado mental (irritabilidad, desorientación, confusión, somnolencia, estupor, coma, apatía, agresividad), presencia de crisis convulsivas o focalización neurológica. Se confirma con la realización de una punción lumbar en donde se espera encontrar, presión de apertura entre 200 a 500 mm H₂O. Aumento en los leucocitos en rango de 1000 a 5000 células/mm³, con predominio de polimorfonucleares en el 80 a 90%, y en el resto de las ocasiones puede haber

predominio linfocítico. Hipoglucorraquia menor a 40 mg/dl en el 50% e hiperproteinorraquia.

d) Variables

i. Dependiente: El desenlace de la infección por neumococo.

ii. Independiente: Edad, sexo, ocupación al ingreso, registro, comorbilidades, medicamentos tomados, síntomas clínicos del padecimiento actual, alteración en signos vitales, signos neurológicos al ingreso, presencia o ausencia de crisis epilépticas, hallazgos relevantes en exámenes de laboratorio generales, datos de la punción lumbar, resultado de hemocultivo, tratamiento recibido y número de días en que lo recibió, resultado de cultivo en líquido cefalorraquídeo, susceptibilidad antimicrobiana del neumococo en líquido cefalorraquídeo, hallazgos en estudio de imagen por tomografía de cráneo y/o resonancia magnética, hallazgos en electroencefalograma, días de estancia intrahospitalaria, complicaciones en el curso de la enfermedad, tiempo de seguimiento en la consulta externa, secuelas neurológicas al egreso, estado neurológico en la última consulta, ocupación en la fecha de la última consulta, fecha de muerte.

e) Análisis Estadístico. Se realizarán pruebas de estadística descriptiva para obtener las medidas de tendencia central y de dispersión en los dos grupos. Posteriormente se llevará cabo un análisis descriptivo para probar los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas en las variables continuas. Se aplicarán como pruebas de significancia estadística t-Student o U de Mann-Whitney, según la distribución de las variables continuas y pruebas de Chi-cuadrada, exacta de Fisher y de Kruskal y Wallis para las variables categóricas, incluyendo las variables dicotómicas. Finalmente se aplicarán pruebas de correlación de Pearson en variables continuas y de Spearman en

categorías para buscar una correlación entre las variables principales, con particular interés en la mortalidad. Se tomó en cuenta una significancia estadística a valores de $p < .05$ y un poder de $.10$. En todos los casos, se utilizó el software estadístico SPSS 13.0 para el análisis.

7) CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de la investigación se enviará para consideración, comentario, consejo y aprobación, al Comité de Ética e investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía antes de comenzar el estudio. El comité considerará las leyes y reglamentos vigentes en nuestro país y también las normas internacionales vigentes para la protección de las personas que participen en la investigación. La información obtenida durante el estudio será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores participantes. Estos lineamientos generales están basados en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Título V, capítulo único, Arts. 96-103) y su Reglamento, Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como otras disposiciones establecidas en las diversas Leyes de México aplicables a la investigación.

8) RESULTADOS

Se revisaron los cultivos positivos en líquido cefalorraquídeo (LCR) para *Streptococcus pneumoniae* en los últimos 14 años que se encontraban registrados en el laboratorio de neuroinfectología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, fue un total de 50 LCR registrados, y posteriormente se acudió a revisar estos expedientes al archivo clínico de la Institución. Se encontraron 30 expedientes disponibles, de estos 8 fueron defunciones, las cuales ocurrieron dentro del primer mes de internamiento por meningitis por neumococo.

De los 30 expedientes revisados (Tabla 3), 17 (56.6%) fueron mujeres y 13 hombres (43.3%), la edad media fue de 36.7 años (18-72 años), cuando se hizo la comparación de la edad entre hombre y mujeres, se encontró diferencia entre las edades de presentación entre hombres y mujeres, éstas últimas con una distribución más heterogénea, así como mayor edad (Imagen 2 y 3); sin embargo, al comparar edad con la mortalidad intrahospitalaria, no hubo diferencia estadísticamente significativa (Imagen 4).

En cuanto a la ocupación de los pacientes, la mayoría era ama de casa (43.3%), seguido de comerciantes (13.3%), albañil y chofer 10% cada uno. Se encontró en 8 pacientes (26.6%) antecedente de meningitis de repetición y en 12 (40%) de ellos antecedente de fístula de líquido cefalorraquídeo. Ocho pacientes (26.6%) tuvieron antecedente de traumatismo craneoencefálico, 5 (16.6%) eran diabéticos y 4(13.3%) hipertensos. El antecedente de esplenectomía únicamente se encontró en un paciente (3.3%) y una paciente estaba embarazada con 22 semanas de gestación. Se encontró además que 14 pacientes (46.6%) habían sido intervenidos quirúrgicamente del sistema nervioso central y la mayoría fue debido a neoplasia intracraneal (6 pacientes).

En la presentación clínica, predominó la presencia de cefalea, la cual se presentó en 26 pacientes (86.6%), náusea, vómito, agitación y desorientación en 63.3%, fiebre en 50% de los pacientes; fue menos frecuente la presencia de otalgia y fotofobia (16.6% cada uno). Doce pacientes recibieron antimicrobiano en los días previos a la hospitalización. Crisis convulsivas de nuevo inicio se presentó en 9 (30%) pacientes. A la exploración física, se encontraron signos meníngeos en 90%, deterioro del estado de despierto 63.3%, focalización neurológica en 50% y datos de cráneo hipertensivo en 30% de los pacientes.

Dentro del abordaje diagnóstico (Tabla 4), se realizaron exámenes complementarios a los pacientes, los hallazgos de laboratorio demostraron leucocitosis en 21 pacientes (70%), con una media de 19,982 leucocitos. Los resultados de punción lumbar fueron: se registró presión de apertura en 23 pacientes, aumento de la presión de apertura en 16 pacientes (69.5%), presión de apertura normal en 7 pacientes (30.43%), con una presión de apertura media de 263 cmH₂O (DS \pm 104); entre los pacientes que sobrevivieron (n=18) la media de presión de apertura fue de 285 mmH₂O (DS \pm 92) y para los que murieron (n=5) la media fue de 186 (DS \pm 116). Se encontró hipogluorraquia en 16 pacientes (69.5%), con una media de 40 mg/dl, hiperproteorraquia en los 29 pacientes en los que se reportó número de proteínas en la punción lumbar, con una media de 446.5 mg/dl de proteínas, se encontró predominio de polimorfonucleares en 10 pacientes (n=29, 34.48%) y de linfocitos en 7 (24.13%), en 11 pacientes no se encontró reporte del diferencial celular.

El principal hallazgo por estudio de imagen fue edema cerebral en 10 pacientes (33.3%), seguido de hidrocefalia en 30%, isquemia cerebral en 26.7% y reforzamiento meníngeo en 13.3%.

El tratamiento antimicrobiano empleado con mayor frecuencia (Imagen 5) fue la combinación de Ceftriaxona y Vancomicina en 18 (60%) pacientes, Vancomicina con Meropenem en 4 (13.3%) pacientes, Vancomicina con Cefepime en 2 (6.6%) pacientes y únicamente hubo dos pacientes que se trataron con Ceftriaxona monoterapia. Se administró dexametasona en 16 (53.3%) pacientes.

Se consideró que las cepas aisladas de neumococo en líquido cefalorraquídeo eran sensibles a Penicilina (Tabla 5), cuando el sensidisco de oxacilina era ≥ 20 mm, y que la cepa era resistente si medía ≤ 19 mm. El número total de cepas con reporte disponible para sensibilidad a penicilina en líquido cefalorraquídeo fueron 25. Se encontraron 22 (88%) cepas sensibles a penicilina y 3 (12%) resistentes.

Se consideró que las cepas aisladas de neumococo en líquido cefalorraquídeo eran sensibles a Vancomicina, cuando el sensidisco de oxacilina era ≥ 17 mm, y que la cepa era resistente si medía ≤ 16 mm. El número total de cepas con reporte disponible para sensibilidad a penicilina en líquido cefalorraquídeo fueron 22. Se encontraron 21 (95.4%) cepas sensibles a penicilina y 1 (4.5%) resistente.

Se consideró que las cepas aisladas de neumococo en líquido cefalorraquídeo eran sensibles a Ceftriaxona, cuando el sensidisco de oxacilina era ≥ 24 mm, y que la cepa era resistente si medía ≤ 23 mm. El número total de cepas con reporte disponible para sensibilidad a Ceftriaxona en líquido cefalorraquídeo fueron 24. Se encontraron 23 (95.8%) cepas sensibles a Ceftriaxona y 1 (4.1%) resistente.

Se encontró que el 68.4% de las cepas de neumococo que se aislaron en líquido cefalorraquídeo fueron resistentes a Trimetoprim/sulfametoxazol y 54.1% resistentes a Oxacilina (Tabla 5).

La complicación más frecuente durante la hospitalización fue choque séptico en 5 pacientes (16.6%), neumonía en 4 pacientes (13.3%), seguida de coagulopatía, disfunción orgánica múltiple, edema cerebral generalizado, infarto cerebral, muerte cerebral y sangrado de tubo digestivo alto en 10% cada uno, falla renal aguda e hidrocefalia 6.6%, un paciente con absceso cerebral y otro presentó diabetes insípida (Tabla 6).

De los 30 expedientes que revisamos, hubo 8 (26.6%) defunciones. Se encontró más de una complicación en estos pacientes, las cuales fueron las siguientes: choque séptico en 50% de los pacientes, sangrado de tubo digestivo alto en 37.5%, edema cerebral difuso en 12.5%, coagulopatía en 2 pacientes (25%), al igual que abdomen agudo en un paciente (Tabla 7). En uno de ellos se encontró una cepa de neumococo resistente a penicilina y ceftriaxona, pero sensible a vancomicina; el tratamiento que recibió fue Vancomicina, Cefepime y dexametasona. Tres de los fallecimientos (37.5%) no recibieron tratamiento con dexametasona.

Los días de estancia intrahospitalaria fue desde 1 día, en donde el paciente falleció, hasta 70 días, con una media de 18 días. El tiempo de seguimiento en consulta externa fue desde 1 mes hasta 103 meses (Tabla 8).

Las secuelas reportadas en el seguimiento fueron: síndrome piramidal en 3 pacientes, atrofia óptica, disfasia, errores de juicio, hipoacusia, mutismo, neuropatía craneal múltiple y úlcera corneal. Sin embargo, en la última valoración registrada, se encontró que 13 (46.3%) pacientes se encontraban sin secuelas. En 3 pacientes (10%) se encontró alteraciones en la memoria y atención, un paciente se encontraba mutista y otro con hemiparesia hemicorporal que requería ayuda para caminar; el resto no se encontraba registrado en el expediente.

Al comparar las características de los pacientes en cuanto al desenlace mortalidad (Tabla 9), se encontró que hubo diferencia estadísticamente significativa en los pacientes que presentaron choque séptico, sangrado de tubo digestivo alto y en los que la presión de apertura en la punción lumbar fue normal.

9) DISCUSION

En nuestra investigación encontramos que la edad media al inicio de la meningitis por neumococo fue de 36.7 años (18-72 años) lo cual difiere de la literatura en Estados Unidos, en donde se reporta que la incidencia de meningitis por neumococo es más frecuente en el primer mes de vida (15.7 caso por 100 000 personas/año) y 6.6 casos por 100,000 personas/año entre 1 y 23 meses. Creemos que esta es la característica distintiva de nuestro estudio, debido a que no conocemos otra serie de casos en los que se describan las características clínicas y sensibilidad antimicrobiana de las cepas de neumococo en líquido cefalorraquídeo en este grupo etario. Es importante mencionar, que nuestra población tiene características importantes, ya que el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía es un Centro de referencia Nacional en donde se atienden únicamente pacientes mayores de 15 años de edad.

La incidencia relativa encontrada en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de meningitis por neumococo que encontramos en este estudio es de 3.5 casos/año, lo cual otorga información epidemiológica importante para estadística nacional, ya que, existe subregistro de esta patología debido a que no todos los centros hospitalarios cuentan con los medios adecuados para cultivo de neumococo en líquido cefalorraquídeo, además de la falta de un rubro específico para meningitis neumocócica en el CIE-10.

Las características clínicas de presentación de nuestros pacientes fueron similares a las descritas clásicamente; se presentó cefalea en el 86.6%, agitación y desorientación en el 63.3%, fiebre en el 50%, acompañado de signos meníngeos en el 90%, deterioro del estado de despierto en 63.3%.

En la mayoría de los pacientes se encontró aumento de la presión de apertura en la punción lumbar, sin embargo, la media de la presión de apertura fue menor en los pacientes que fallecieron, no obstante, permaneció dentro de parámetros normales. Esto pudiera ser explicado por el estado crítico en el que se encontraban los pacientes.

Dentro de los factores de riesgo que se encontraron estadísticamente significativos en cuanto a mortalidad además de la presión de apertura normal en la punción lumbar, fueron sangrado de tubo digestivo alto y presencia de choque séptico. El choque séptico estuvo presente en 5 pacientes, de los cuales 4 (50%) fallecieron ($p=0.011$).

Cuatro de los ocho fallecimientos (50%) recibieron antimicrobiano en la semana previa al internamiento, sin embargo, en ninguno de ellos se reportó cepa resistente a penicilina, ceftriaxona o vancomicina y no fue estadísticamente significativo en cuanto al desenlace. Este resultado no coincide con lo reportado en el estudio multicéntrico realizado en España por Casado-Flores et. al¹. publicado en el 2006, quienes encontraron que el haber recibido antimicrobiano en la semana previa, era una variable relacionada a mal pronóstico y aumento en la mortalidad. En su serie, estos pacientes presentaron con mayor frecuencia resistencia antimicrobiana (59.5% resistente a penicilina y 66.7% resistentes a eritromicina), en comparación con aquellos que no los recibieron (34.8% y 27.2% resistencia a la penicilina y eritromicina respectivamente; $P=0.02$).

En nuestro estudio no se encontró diferencia significativa en cuanto a la mortalidad y la edad de los pacientes. La mortalidad fue del 26.6%, más elevada que lo reportado por Thigpen et. al.⁷ quienes analizaron los casos de meningitis bacteriana (no solamente de neumococo) reportados en el periodo de 1998-2007. En adultos, se encontraron 1083 casos de meningitis, de los cuales el agente más frecuente fue el *Streptococcus pneumoniae*. La mortalidad global de adultos fue del 16.4%, y la frecuencia de muerte aumentaba con la edad (8.9% en pacientes entre 18-34 años vs 22.7% entre los

pacientes mayores a 65 años, $P < 0.001$)⁷. La presencia de leucocitosis entre los pacientes que sobrevivieron y los fallecidos de nuestra serie, no hubo diferencia significativa ($p = 0.395$). La presencia de focalización neurológica al ingreso estuvo presente en 15 pacientes, de los cuales 6 (75%) fallecieron ($p = 0.215$). Cuando se comparó la presencia de alteración del estado de despierto a su ingreso entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron a la neuroinfección por neumococo, tampoco se encontró diferencia significativa.

Al comparar las medias de días de estancia intrahospitalaria entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron, se encontró que fueron similares, sin embargo, es importante mencionar que 5 de los fallecimientos ocurrieron dentro de los primeros 10 días de hospitalización y los 3 fallecimientos restantes después de los 30 días de hospitalización ($p = 0.38$), esto último podría asociarse a complicaciones por estancia intrahospitalaria prolongada. El antecedente de cirugía del sistema nervioso no aumentó la mortalidad en nuestros pacientes, con una prueba exacta de Fisher de 0.417.

En nuestro estudio encontramos que las cepas de neumococo aislado en líquido cefalorraquídeo tenían una sensibilidad reportada a penicilina del 88%, vancomicina del 95.4% y a ceftriaxona del 95.8%, cifras que difieren de lo reportado por Morfin-Otero²¹ en 2015 en su reporte de susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos de 16 distintos centros médicos de México en el periodo 2005 a 2012, encontró en los cultivos de *Streptococcus pneumoniae* en líquido cefalorraquídeo (en total 27) que la sensibilidad fue de 37%, 85.2% y 100% para Penicilina, Ceftriaxona y Vancomicina respectivamente.

La mayoría de nuestros pacientes eran ama de casa, e iniciaron a una edad más tardía que lo reportado en la literatura internacional (en el primer año de vida). Al ser un estudio retrospectivo, no fue posible evaluar adecuadamente el impacto a largo plazo de esta enfermedad, se encontró 46.3% de los pacientes sin secuelas aparentes, en 3 (10%)

se encontró alteraciones en la memoria y atención, un paciente se encontraba mutista y otro con hemiparesia hemicorporal que requería ayuda para caminar; sin embargo, hace falta estandarizar una herramienta de tamizaje para secuelas cognitivas en estos pacientes. Roed et.al. identificó a los pacientes que habían cursado con diagnóstico de meningitis bacteriana por meningococo, neumococo o Haemophilus influenzae de 1977-2007 (n=2784 pacientes) y habían sobrevivido después de los 13 años. Los compararon con una población similar en edad y sexo, así como con sus familiares y encontraron que tuvieron logros educacionales menores, y un ingreso económico inferior en la vida adulta, principalmente los que cursaron con meningitis neumocócica y por H. Influenzae³².

Al comparar las características neurológicas reportadas en neuroinfección por neumococo en estudios previos (Tabla 10), encontramos que Michael C. Thigpen et. al.⁷ encontraron mayor prevalencia de enfermedad renal crónica (35.1%, en comparación con nuestra serie que se encontró en el 6.6%). Hakan Erdem et. al.³³ encontraron mayor prevalencia de traumatismo craneoencefálico (32.03% vs 26.6% de nuestro estudio) y la presencia de crisis epilépticas y esplenectomía fueron similar a las encontradas en nuestros pacientes (17.6% y 3.59% respectivamente). La mortalidad fue mayor en nuestro estudio (26.6%), en comparación a la reportada por Michael C Thigpen et. al. de 17.5% y por Hakan Erdem et. al. en 13.7%.

Es importante destacar que nuestros pacientes cuentan con características clínicas diferentes a las reportados en otros estudios, ya que somos un centro de referencia de enfermedades neurológicas y neuroquirúrgicas, nuestros pacientes contaban con antecedentes de intervenciones previas del sistema nervioso central, traumatismo craneoencefálico y epilepsia; y al recibir únicamente adultos mayores de 15 años, nuestra población también difiere en la edad de presentación con mayor prevalencia

reportada clásicamente. No se encontró relación con infección de vías aéreas respiratorias o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La importancia de identificar las características clínicas, de imagen y desenlace de nuestros pacientes nace de la necesidad de disminuir la mortalidad y el grado de discapacidad que puede generar la neuroinfección por neumococo. Al identificar los factores de riesgo se pueden tomar medidas para disminuir la discapacidad, mortalidad y días de estancia hospitalaria. Hacen falta estudios prospectivos en donde se pueda documentar las características y otros antecedentes que probablemente influyen en la mortalidad de los pacientes y que no fueron posibles detectarlos en este estudio retrospectivo, de esta forma se podrá implementar herramientas para identificar los problemas asociados a las infecciones por neumococo y determinar las acciones para evitar secuelas y disminuir la mortalidad.

10) CONCLUSIONES

- La incidencia relativa encontrada en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de meningitis por neumococo es de 3.5 casos/año.
- La edad media de presentación de meningitis por neumococo en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía fue de 36.7 años y la mayoría eran amas de casa.
- La presentación clínica más frecuente fue la cefalea, desorientación, agitación y fiebre.
- Los datos más frecuentes encontrados en la exploración física fueron los signos meníngeos en 90%, deterioro del estado de despierto 63.3%, y focalización neurológica en 50%.
- En los pacientes que recibieron antibioticoterapia previa a hospitalización no se encontró aumento de la mortalidad.
- La presencia de leucocitosis al ingreso no tuvo impacto en la mortalidad de los pacientes.
- Las características de la punción lumbar con impacto en la mortalidad, fue la presión de apertura normal ($p=0.017$).
- El tratamiento antimicrobiano empleado con mayor frecuencia fue la combinación de Ceftriaxona y Vancomicina en el 60% pacientes.
- Se administró dexametasona en el 53.3% pacientes y esto no tuvo impacto en la mortalidad.
- Se encontró sensibilidad de las cepas de neumococo a líquido cefalorraquídeo del 88%, 95.4% y 95.8% para Penicilina G, Vancomicina y Ceftriaxona respectivamente.

- El 68.4% de las cepas de neumococo que se aislaron en líquido cefalorraquídeo fueron resistentes a Trimetoprim/sulfametoxazol y 54.1% resistentes a Oxacilina. Ninguno de ellos fue estadísticamente significativo en cuanto a la mortalidad.
- La complicación más frecuente durante la hospitalización fue choque séptico, y esto tuvo repercusión en la mortalidad.
- Al comparar las características de los pacientes sobrevivientes y los fallecidos, se encontró que la presencia de choque séptico, sangrado de tubo digestivo alto y presión de apertura normal en la punción lumbar fueron estadísticamente significativos para la mortalidad.
- En este estudio se encontró una mortalidad de. 26.6% para neuroinfección por neumococo.
- La media de días de estancia intrahospitalaria fue de 18 días.
- El tiempo de seguimiento en consulta externa fue desde 1 mes hasta 103 meses.
- En la última valoración registrada, se encontró que el 46.3% pacientes se encontraban sin secuelas, 10% se encontró alteraciones en la memoria y atención.

11) VENTAJES Y LIMITACIONES

Dentro de las aportaciones y ventajas de este estudio se encuentran:

- Nos permitió conocer las características clínicas, evolución y mortalidad de los pacientes con neuroinfección por neumococo del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), y dado que contamos con una población con características diferentes, como lo son los pacientes con antecedentes de intervención neuroquirúrgica y en edad laboral, aporta información que no se había reportado con anterioridad.
- Nuestro laboratorio de neuroinfectología cuenta con la capacidad de aislar cepas de neumococo en líquido cefalorraquídeo, destacando que técnicamente no es algo sencillo.
- Ya que el servicio de neuroinfectología cuenta con un registro de todos los cultivos de líquidos cefalorraquídeos obtenidos en el INNN, nos permitió obtener un número exacto de las cepas aisladas en los últimos 14 años.
- Es un estudio retrospectivo, por lo que existe información incompleta para el análisis en los expedientes clínicos y no se encuentran estandarizadas medidas de desenlace, o evaluación neuropsicológica completa en el seguimiento por consulta externa, por lo que no nos permite conocer a profundidad secuelas neurocognitivas en los pacientes.

12) REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Casado-Flores J, Aristegui J, De Liria CR, Martín JM, Fernández C. Clinical data and factors associated with poor outcome in pneumococcal meningitis. *Eur J Pediatr* (2006) 165: 285–2899
2. Hammerschmidt S. Adherence molecules of pathogenic pneumococci. *Current Opinion in Microbiology* 2006, 9:12–20.
3. Van Furth AM, Roord JJ, Van Furth R. Roles of Proinflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Pathophysiology of Bacterial Meningitis and Effect of Adjunctive Therapy. *Infection and Immunity*, Dec. 1996, 4883–4890.
4. Freyer D, Manz R, Ziegenhorn A, Weih M, Angstwurm K, Döcke WD, et.al. Et. Al. Cerebral Endothelial Cells Release TNF- α After Stimulation with Cell Walls of *Streptococcus pneumoniae* and Regulate Inducible Nitric Oxide Synthase and ICAM-1 Expression Via Autocrine Loops. *The Journal of Immunology*, 1999, 163: 4308–4314.
5. Jones C. Capsular polysaccharides from *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*. *Carbohydrates in Europe* 1998; 21:10–6.
6. Garau J, Calbo E. Capsular Types and Predicting Patient Outcomes in Pneumococcal Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:52–54.
7. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et.al. Bacterial Meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med* 2011;364:2016-2025.
8. Hjuler T, Wohlfahrt J, Simonsen J, Kaltoft MS, Koch A, Kamper-Jørgensen M, et. al. Perinatal and Crowding-Related Risk Factors for Invasive Pneumococcal Disease in Infants and Young Children: *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:1051-1056.
9. Tsai CJ, Griffin MR, Nuorti JP, Grijalva CG . Changing Epidemiology of Pneumococcal Meningitis after the Introduction of pneumococcal Conjugate Vaccine in the United States. *CID* 2008;46 : 1664-1672.
10. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 83–93.

11. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennet NM, Lynfield R, et. al. Decline in Invasive Pneumococcal Disease after the Introduction of Protein–Polysaccharide Conjugate Vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46.
12. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Otitis Media aguda en la Edad Pediátrica. México. Secretaria de Salud, 2011.
13. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en Pacientes de 3 meses 18 años en el primer y segundo nivel de Atención. México. Secretaria de Salud, 2008.
14. González-Abad MJ, Sanz MA. Impacto de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente en niños. Efecto de su retirada del calendario infantil de vacunación (Madrid). *vacunas*. 2015;16(2):51–55.
15. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía Adquirida en la comunidad en Adultos. México. Secretaria de Salud, 2009.
16. Mitchell LS, Tuomanen EI. Molecular analysis of antibiotic tolerance in pneumococci. *Int. J. Med. Microbiol.* 2002; 292, 75 – 79.
17. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, et. al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis. *N Engl J Med* 2009;360:244-56.
18. Arditi M, Mason EO, Bradley JS, Tan TQ, Barson WJ, Schtze GE, et. al. Three-Year Multicenter Surveillance of Pneumococcal Meningitis in Children: Clinical Characteristics, and Outcome Related to Penicillin Susceptibility and Dexamethasone Use. *Pediatrics* 1998;102:1087–1097.
19. Del Castillo M. Neumococo resistente a la penicilina. Un grave problema de salud pública. *An Esp Pediatr* 1996;45:233-235.
20. Torres C, Cercenado E. Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivos. *Enferm InfeccMicrobiolClin*.2010;28(8):541–553.
21. Morfin-Otero R, Rodriguez E, Dowzicky M Antimicrobial susceptibility trends among gram-positive and -negative clinical isolates collected between 2005 and 2012 in Mexico: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* (2015) 14:53

22. Ferrer F. Infecciones por neumococo. *Medicine* 2006; 9(50): 3266-3273.
23. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGEER A, Kolczak MS, et.al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2000;342:681-9
24. Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001; 357: 950–52.
25. Diagnóstico, tratamiento y prevención de la meningitis aguda bacteriana adquirida en la comunidad en pacientes adultos inmunocompetentes, México: Secretaría de Salud, 2010.
26. Boletín epidemiológico. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Sistema único de información. Reportes epidemiológicos del 2002 al 2016.
27. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello V. Community-Acquired Bacterial Meningitis: Risk Stratification for Adverse Clinical Outcome and Effect of Antibiotic Timing. *Ann Intern Med*- 1998;129:862-869.
28. Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD, et. Al. Hemolytic Uremic Syndrome Associated with Invasive Pneumococcal Disease: The United Kingdom Experience. *J Pediatr* 2007;151:140-4.
29. Tunke AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et. al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *CID* 2004; 39:1267–84.
30. Schut ES, Brouwer MC, De Gans J, Florquin S, Troost D, Van de Beek D. Delayed cerebral thrombosis after initial good recovery from pneumococcal meningitis. *Neurology*® 2009;73:1988–1995.
31. Kasanmoentalib ES, Brouwer MC, Van der Ende A, Van de Beek D. Hydrocephalus in adults with communityacquired bacterial meningitis. *Neurology*® 2010;75:918–923.
32. Roed C, Omland LH, Skinhoj P, Rothman KJ, Sorensen HT, Obel N. et. al. Educational Achievement and Economic Self-sufficiency in Adults After Childhood Bacterial Meningitis. *JAMA*. 2013;309(16):1714-1721.

33. Hakan E, Nazif E, Nefise O, Gonul S, Oznur A, Selcuk K. et. al. Mortality indicators in pneumococcal meningitis: therapeutic implications. *International Journal of Infectious Diseases* 19 (2014) 13–19.
34. Mora L, De Arco M, Plumet J, Micheli F. Meningitis bacteriana adquirida en la comunidad En mayores de 60 años. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2015; 75: 367-372.

13) ANEXO

Tabla 1.

***Streptococcus pneumoniae* aislados el periodo 2005-2012 en México*.**

	Número total de muestras	Antibiótico % cepas susceptibles		
		Penicilina	Ceftriaxona	Vancomicina
Aislamientos invasivos no meníngeos	261	93.1	94.3	100
Aislamiento invasivos meníngeos	27	37	85.2	100

*Morfin-Otero R, Rodriguez E, Dowzicky M Antimicrobial susceptibility trends among gram-positive and -negative clinical isolates collected between 2005 and 2012 in Mexico: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. Ann Clin Microbiol Antimicrob (2015) 14:53.

Tabla 2.

Reporte epidemiológico de meningitis en México del 2002-2016*

	Casos de meningitis			Casos de Enfermedad invasiva por neumococo		
	Hombres	Mujeres	Totales	Hombres	Mujeres	Totales
2002			753			
2003	949	715	1664			
2004	672	516	1188			
2005	511	424	935			
2006	539	497	1036			
2007	536	537	1073			
2008	526	484	1010			
2009	397	336	733			
2010	403	374	777			
2011	433	477	910			
2012	509	527	1036			
2013	511	472	983			
2014	438	357	795	26	25	51
2015	424	292	716	12	23	35
2016	8	1	9	1	0	1
Total	6856	6009	13618	39	48	87

*Boletín epidemiológico. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Sistema único de información. Reportes epidemiológicos del 2002 al 2016.

Imagen 1.

Selección de expedientes con neuroinfección por neumococo del INNN (2002-2016)

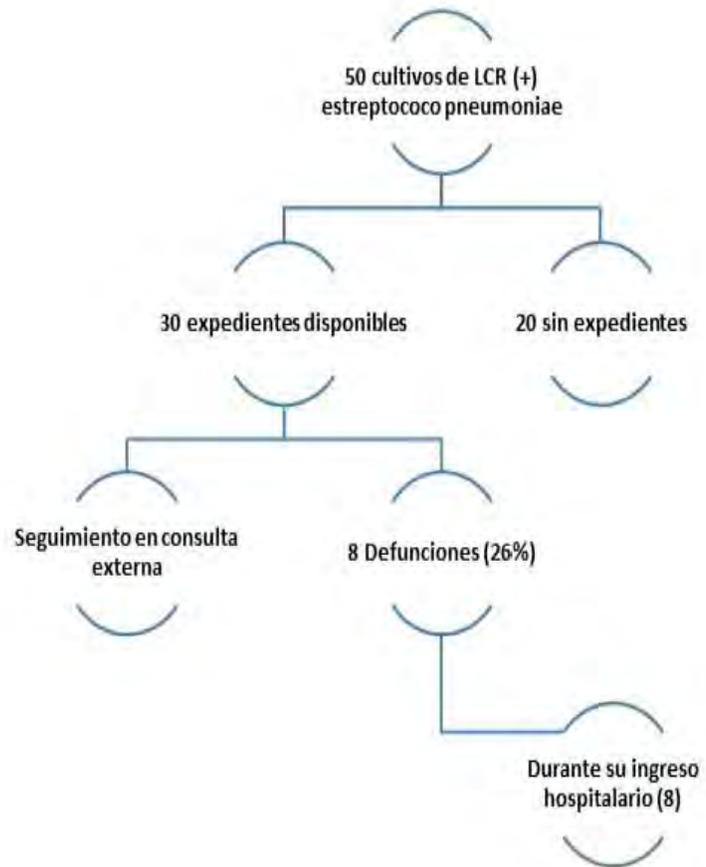


Tabla 3.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON NEUROINFECCIÓN POR NEUMOCOCO DEL INNN (2002-2016).

	No. Pacientes N 30 (%)
SEXO	
Mujeres	17 (56.6)
Hombres	13 (43.3)
OCUPACIÓN	
Hogar	13 (43.3)
Comerciante	4 (13.3)
Albañil	3 (10)
Chofer	3 (10)
Ayudante doméstico	1 (3.3)
Campesino	1 (3.3)
Desempleado	1 (3.3)
Empleado de panadería	1 (3.3)
Empleado de seguridad	1 (3.3)
Fotógrafo	1 (3.3)
Mecánico	1 (3.3)
COMORBILIDADES	
Traumatismo craneoencefálico	8(26.6)
Meningitis de repetición	8 (26.6)
Diabetes mellitus tipo 2	5(16.6)
Hipertensión arterial sistémica	4(13.3)
Otros	3 (10)
Alcoholismo	2(6.6)
Toxicomanías	2(6.6)
Enfermedad renal crónica	2(6.6)
Epilepsia	2(6.6)
Esplenectomía	1 (3.3)
Embarazo	1 (3.3)
Hepatopatía	1 (3.3)
ANTECEDENTE QUIRÚRGICO DEL SNC	14 (46.6)
Tumoración del SNC	6 (20)
Fístula de LCR espontánea	5 (16.6)
Fístula de LCR posterior a procedimiento quirúrgico	4(13.3)
Fistula de LCR post-traumatica	3 (10)
Colocación de sistema de derivación ventrículooperitoneal	2(6.6)

Tabla 3. CONTINUACIÓN.

SÍNTOMAS CLÍNICOS	
Cefalea	26 (86.6)
Agitación/Desorientación	19 (63.3)
Náusea y vómito	18 (60)
Fiebre	15 (50)
Recibieron antimicrobiano previo a hospitalización	12 (38.7)
Crisis convulsivas de nuevo inicio	9 (30)
Infección de vías aéreas superiores	6 (20)
Fotofobia	5 (16.6)
Otalgia	4 (13.3)
Sonofobia	3 (10)
Diarrea	2(6.6)
Otros	2(6.6)
HALLAZGOS EN LA EXPLORACIÓN FÍSICA	
Signos meníngeos	27 (90)
Deterioro en el estado de despierto	19 (63.3)
Focalización neurológica	15 (50)
Datos de cráneo hipertensivo	9 (30)

Imagen 2.

Distribución por edades y sexo de los pacientes con Meningitis por neumococo del INNN (2002-2016).

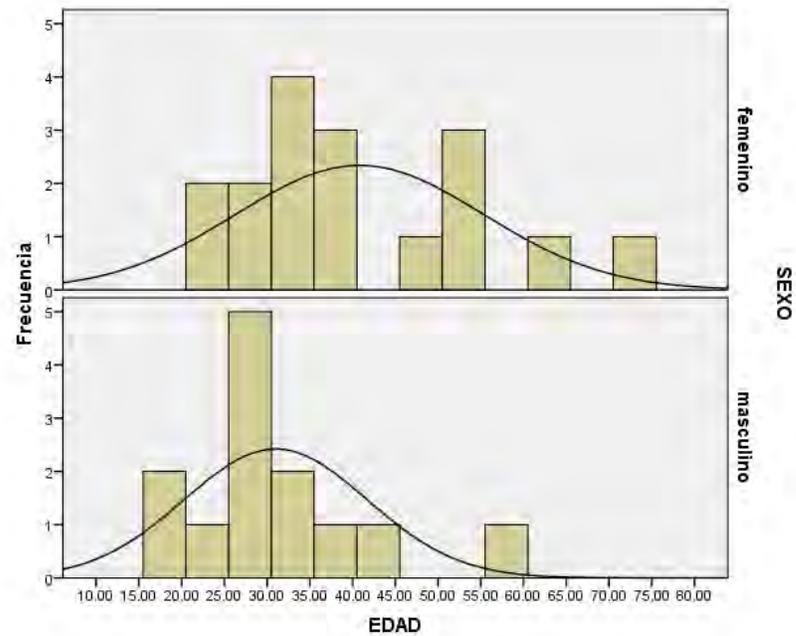


Imagen 3.

Meningitis por neumococo del INNN (2002-2016) distribución de edades por sexo.

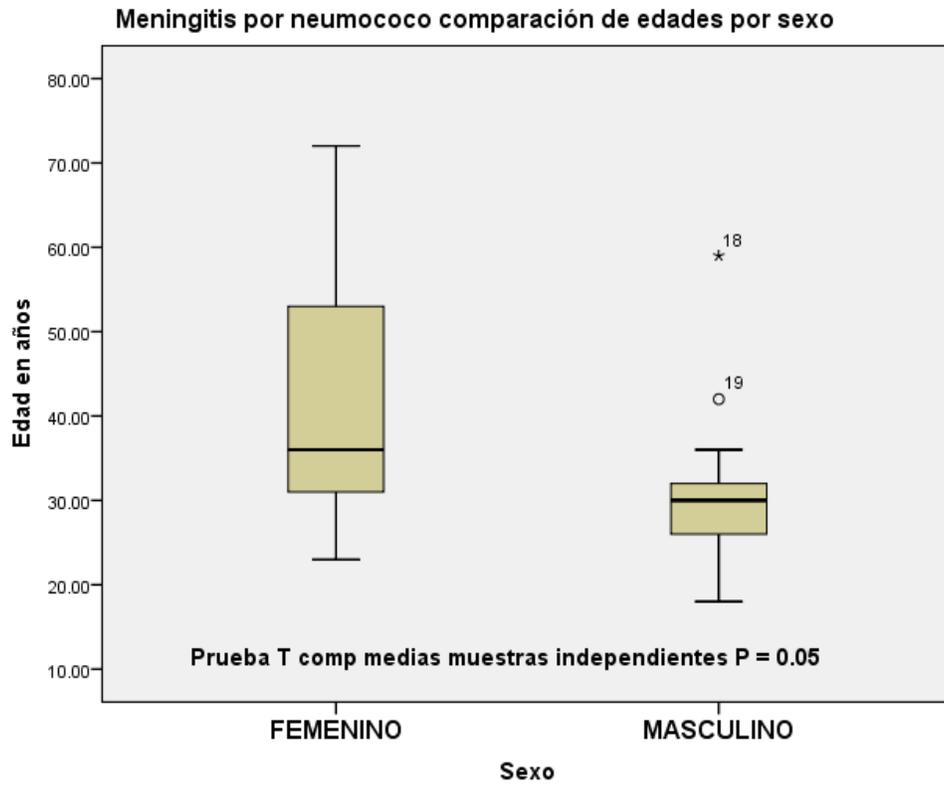
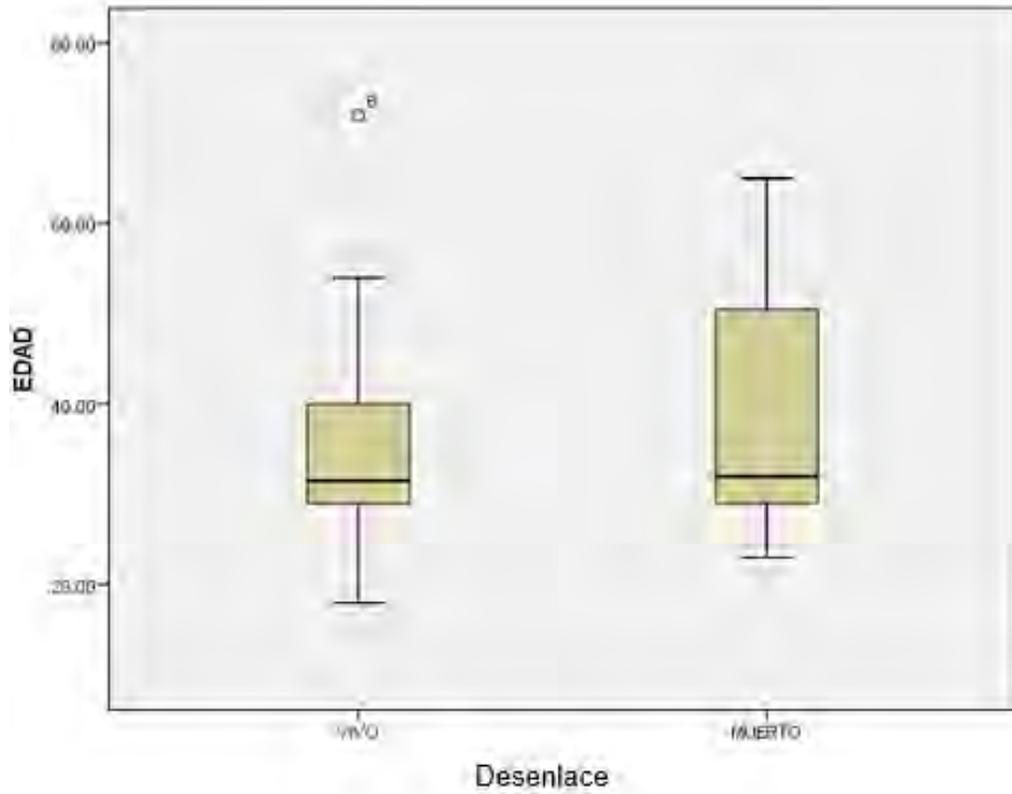


Imagen 4.

Relación mortalidad intrahospitalaria con la edad de pacientes con meningitis por neumococo en el INNN (2002-2016).



Prueba T igualdad de medias muestras independiente P=.54

Tabla 4.

PARACLÍNICOS DE PACIENTES CON MENINGITIS POR NEUMOCOCO EN EL INNN (2002-2016).

EXAMENES DE LABORATORIO	
Leucocitosis	Media 19,982 (6,910-37,500)
CARACTERÍSTICAS DE LA PUNCIÓN LUMBAR	
Presión de apertura	Media 263 mmH ₂ O (80-400)
Glucosa	Media 40 mg/dl (1-177)
Proteínas	Media 446.5 mg/dl (57-1833)
Células	Media 3917 (7-20301)
Predominio polimofonucleares	10 (34.48%)
Predominio linfocitos	7 (24.13%)
HALLAZGOS EN ESTUDIO DE IMAGEN	
Edema cerebral	10(33.3)
Hidrocefalia	9(30)
EVC Isquémico	8 (26.7)
Reforzamiento meníngeo	4 (13.3)
Otros	4(13.3)

Imagen 5.

TRATAMIENTO REGISTRADO EN PACIENTES CON MENINGITIS POR NEUMOCOCO EN EL INNN (2002-2016).

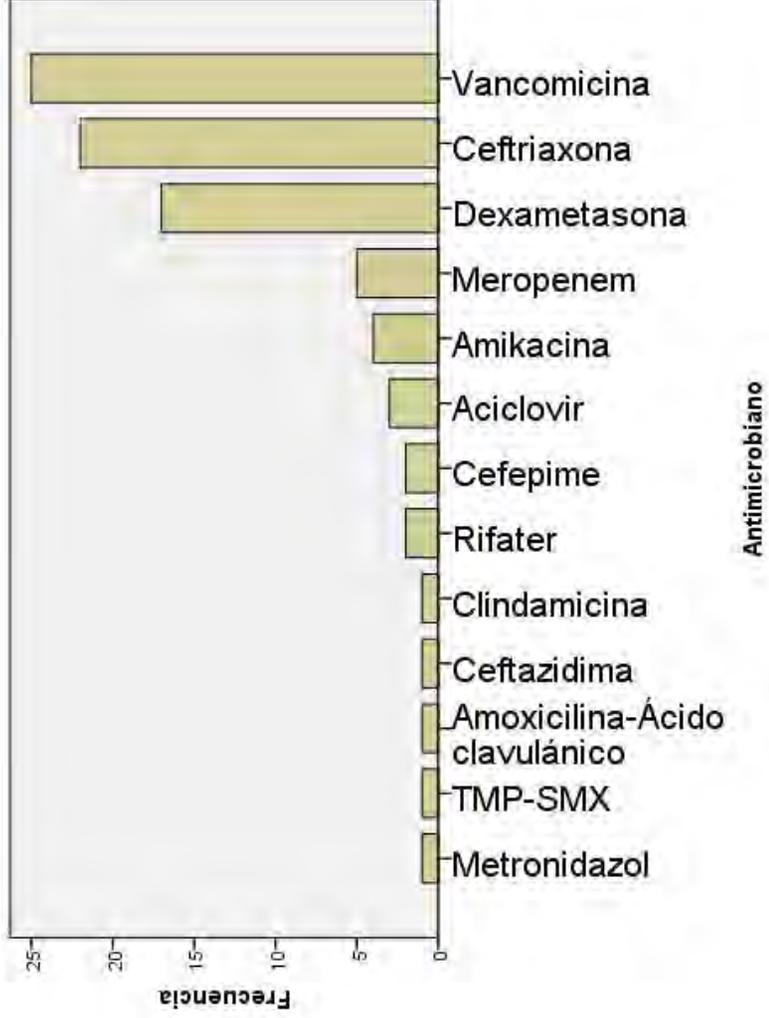


Tabla 5.

SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE LAS CEPAS DE NEUMOCOCO AISLADAS EN LCR EN EL INNN (2002-2016).

ANTIMICROBIANO	Sensible (%)	Resistente (%)
Amoxicilina/ácido clavulánico n=20	20 (100)	0(0)
Cefepime n=17	16 (94.1)	1 (5.8)
Cefuroxima n=15	13 (86.6)	2 (13.3)
Eritromicina n=21	16 (76.1)	3 (14.2)
Oxacilina n= 24	11 (45.8)	13 (54.1)
Rifampicina n= 17	17 (100)	0 (0)
Vancomicina n= 22	21 (95.4%)	1 (4.5%)
Ceftriaxona n=24	23 (95.8%)	1 (4.1%)
Cefalotina n=17	16 (94.1)	1 (5.8)
Clindamicina n= 20	17 (85)	2 (10)
Penicilina G n= 25	22 (88%)	3 (12%)
Trimetoprim/sulfametoxazol n= 19	5 (26.3)	13 (68.4)
Moxifloxacino n= 4	4 (100)	0(0)
Levofloxacino n=4	4 (100)	0(0)

Tabla 6.

COMPLICACIONES DE PACIENTES CON MENINGITIS POR NEUMOCOCO EN EL INNN (2002-2016).

	No. Pacientes N 30 (%)
Choque séptico	5 (16.6)
Neumonía	4(13.3)
Disfunción orgánica múltiple	3 (10)
Edema cerebral generalizado	3 (10)
Infarto cerebral	3 (10)
Sangrado de tubo digestivo alto	3 (10)
Falla renal aguda	3 (10)
Coagulopatía	2(6.6)
Hidrocefalia	2(6.6)
Absceso cerebral	1 (3.3)
Anemia	1 (3.3)
Diabetes insípida	1 (3.3)
Síndrome rígido-acinético	1 (3.3)
Trombosis venosa cerebral	1 (3.3)

Tabla 7.

CAUSAS ASOCIADAS AL FALLECIMIENTO EN PACIENTES CON MENINGITIS POR NEUMOCOCO EN EL INNN (2002-2016).

	No. Pacientes N 8 (%)
CHOQUE SÉPTICO	4 (50%)
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO ALTO	3 (37.5%)
FALLA MULTIORGÁNICA	2 (25%)
COAGULOPATÍA	2 (25%)
FALLA RENAL	2 (25%)
NEUMONÍA	2 (25%)
ABDOMEN AGUDO	1 (12.5%)
EDEMA CEREBRAL GENERALIZADO	1 (12.5%)

Tabla 8.

SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON MENINGITIS POR NEUMOCOCO EN EL INN (2002-2016).

DÍAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA	Media 18 días (1-70)
TIEMPO DE SEGUIMIENTO EN CONSULTA EXTERNA	Media 33.9 meses (1-103)
SECUELAS	
Alteración en memoria y atención	3(10)
Síndrome piramidal	3 (10)
Atrofia óptica	1 (3.3)
Disfasia	1 (3.3)
Errores de cálculo	1 (3.3)
Hipoacusia	1 (3.3)
Bilateral	1 (3.3)
Unilateral	1 (3.3)
Mutismo	1 (3.3)
Neuropatía craneal	1 (3.3)
Úlcera corneal	1 (3.3)

Tabla 9.

DIFERENCIAS DE LOS PACIENTES CON MENINGITIS POR NEUMOCOCO EN EL INNN (2002-2016) SEGÚN LA MORTALIDAD.

	Vivos n= 22 (%)	Muertos n=8 (%)	Valor-P
COMORBILIDADES			
Traumatismo craneoencefálico	5 (22.7)	3 (37.5)	0.643
Meningitis de repetición	7 (31.8)	1 (12.5)	0.391
Diabetes mellitus tipo 2	3 (13.6)	2 (25)	0.589
Hipertensión arterial sistémica	2 (9.1)	2 (25)	0.284
Alcoholismo	0 (0)	2 (25)	0.064
Toxicomanías	0 (0)	2 (25)	0.064
Enfermedad renal crónica	1 (4.5)	1 (12.5)	1.000
Epilepsia	2 (9.1)	1 (12.5)	1.000
Esplenectomía	1 (4.5)	0 (0)	1.000
Embarazo	1 (4.5)	0 (0)	1.000
Hepatopatía	0 (0)	1 (12.5)	0.267
ANTECEDENTE QUIRÚRGICO DEL SNC	7 (31.8)	4 (50)	0.417
Tumoración del SNC	3 (13.6)	3 (37.5)	0.300
Fístula de LCR espontánea	4 (18.2)	0 (0)	0.550
Fístula de LCR posterior a procedimiento quirúrgico	2 (9.1)	2 (25)	0.284
Fistula de LCR post-traumática	3 (13.6)	1 (12.5)	1.000
Colocación de sistema de derivación ventrículooperitoneal	1 (4.5)	1 (12.5)	0.460
SÍNTOMAS CLÍNICOS			
Cefalea	20 (90.9)	6 (75)	0.284
Náusea y vómito	13 (59.1)	5 (62.5)	1.000
Agitación/Desorientación	15 (68.2)	4 (50)	0.417
Fiebre	12 (54.5)	3 (37.5)	0.682
Recibieron antimicrobiano previo a hospitalización	8 (36.4)	4 (50)	0.678
Deterioro del estado de despierto	13 (59.1)	6 (75)	0.672
Crisis convulsivas de nuevo inicio	5 (22.7)	4 (50)	0.195
Fotofobia	4 (18.2)	1 (12.5)	1.000
Otalgia	3 (13.6)	1 (12.5)	1.000
Infección de vías aéreas superiores	3 (13.6)	3 (37.5)	0.300
Sonofobia	2 (9.1)	1 (12.5)	1.000
Diarrea	2 (9.1)	0 (0)	1.000

Tabla 9.

CONTINUACIÓN.

	Vivos n= 22 (%)	Muertos n=8 (%)	Valor-P
HALLAZGOS EN LA EXPLORACIÓN FÍSICA			
Signos meníngeos	21 (95.5)	6 (75)	0.166
Focalización neurológica	9 (40.9)	6 (75)	0.215
Datos de cráneo hipertensivo	7 (38.9)	2 (25)	0.667
ESTUDIOS DE LABORATORIO			
Leucocitosis	17 (94.4)	4 (80)	0.395
PUNCIÓN LUMBAR			
Presión de apertura elevada	15 (83.3)	1 (20)	0.017*
Presión de apertura normal	3 (16.7)	4 (80)	0.017*
Glucorraquia >45mg/dl	8 (42.1)	2 (28.6)	0.668
Glucorraquia < 45 mg/dl	11 (57.9)	5 (71.4)	0.668
Predominio linfocitario en LCR	6 (46.2)	1 (25)	0.603
Predominio polimorfonucleares en LCR	7 (53.8)	3 (75)	0.603
HALLAZGOS DE ESTUDIOS DE IMAGEN			
Edema cerebral	6 (27.3)	4 (50)	0.384
Hidrocefalia	6 (27.3)	3 (37.5)	0.666
Reforzamiento meníngeo	4 (19)	0 (0)	0.552
Isquemia cerebral	5 (23.8)	3 (37.5)	0.646
RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS			
Ceftriaxona	0 (0)	1 (14.3)	0.292
Vancomicina	1 (5.9)	0 (0)	1.000
Cefepime	1 (9.1)	0 (0)	1.000
Cefuroxima	1 (7.7)	1 (50)	0.257
Eritromicina	3 (21.4)	0 (0)	0.530
Oxacilina	11 (64.7)	2 (28.6)	0.122
Cefalotina	1 (6.7)	0 (0)	1.000
Clindamicina	2 (16.7)	0 (0)	0.509
Penicilina G	2 (11.1)	1 (14.3)	1.000
Trimetoprim/Sulfametoxazol	10 (71.4)	3 (100)	0.541

Tabla 9. CONTINUACIÓN.

	Vivos n= 22 (%)	Muertos n=8 (%)	Valor-P
COMPLICACIONES			
Neumonía	2 (9.5)	2 (25)	0.300
Coagulopatía	0 (0)	2 (25)	0.069
Falla orgánica múltiple	1 (4.8)	2 (25)	0.176
Edema Cerebral generalizado	2 (9.5)	1 (12.5)	1.000
Infarto cerebral	2 (9.5)	1 (12.5)	1.000
Sangrado de tubo digestivo alto	0 (0)	3 (37.5)	0.015*
Falla renal aguda	1 (4.8)	2 (25)	0.176
Hidrocefalia	2 (9.5)	0 (0)	1.000
Anemia	1 (4.8)	0 (0)	1.000
Choque séptico	1 (4.5)	4 (50)	0.011*
Diabetes insípida	0 (0)	1 (12.5)	0.276
Síndrome rígido acinético	1 (4.8)	0 (0)	1.000
Trombosis venosa cerebral	0 (0)	1 (12.5)	0.276

* Prueba exacta de Fisher bilateral.

Tabla 10.
CARACTERÍSTICAS NEUROLÓGICAS DE NEUROINFECCIÓN POR NEUMOCOCO.
COMPARACIÓN CON REPORTES PREVIOS.

Manifestaciones	2011 E.U.A Michael C. Thigpen et.al n= 765 No. (%)	2014 Turquía Hakan Erdem et. al. n = 306 No. (%)	2015 Argentina Luis A. Mora et.al n= 17 No. (%)	2016 México INNN* Reporte actual n=30 No. (%)
clínicas				
Sexo:				
Femenino	384 (50.1)	93 (30.4)	10 (58.8)	17 (56.6)
Masculino	381 (49.9)	213 (69.61)	7 (41.1)	13 (43.3)
Edad media (años)		45.3 (14– 86)		36.7 (18– 72)
Mayor de 65 años	53.5 (7.0)			
Antecedente de TCE		98 (32.03)		8(26.6)
Enfermedad crónica	268 (35.1)			2 (6.6)
DM2		40 (13.07)		5(16.6)
Esplenectomía		11 (3.59)		1 (3.3)
Embarazo		2 (0.65)		1 (3.3)
Antibiótico recibido en la última semana			10 (58.8)	12 (38.7)
Leucocitosis al ingreso (media)		18.4635		19,982
Complicaciones:				
Insuficiencia respiratoria			3 (17.6)	
Crisis convulsivas			33 (17.6)	9 (30)
Sepsis			2 (11.7)	5 (16.6)
Mortalidad	133.8 (17.5)	13.7%		26.6%
Resistencia a penicilina en pacientes fallecidos		10 (23.81)		1 (14.3)

*Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.