

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

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

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

Barcelona, Diciembre de 1990.

Discusión

DISCUSION

1. La meningitis neumocócica en el contexto de las meningitis bacterianas del adulto.

En mi conocimiento, nuestra serie prospectiva de 797 episodios de meningitis bacteriana, referida a pacientes adultos, es la más numerosa de las que se han publicado hasta el presente. En ella, el meningococo ha sido la causa más frecuente de meningitis, representando el 48.9% del total de casos y el 62.2% de los 623 casos adquiridos en la comunidad, mientras que el neumococo ha sido la segunda causa, con porcentajes del 16.6% y del 19.3% respectivamente. Estas cifras coinciden en líneas generales con las que se han publicado de distintos países europeos, donde la infección meningocócica es endémica (9,41,52,104). En dichas publicaciones, la meningitis meningocócica representa entre el 40 y el 50% del total de los casos y la neumocócica entre el 12 y el 25%. Esta situación es parecida a la referida en otros países como Egipto, Sudáfrica y Brasil (25). En los EEUU, la meningitis meningocócica es menos frecuente, entre el 12 y el 20% en algunas series, cediendo la primera posición a la meningitis por hemófilus en la edad infantil e igualándose con la neumocócica en los adultos (14,35,57). Por otra parte, en ciertos países africanos y del Caribe

(28,138), la frecuencia reportada de meningitis meningocócica es muy baja, de forma que la neumocócica pasa a ocupar claramente el primer lugar. Sin embargo es difícil establecer comparaciones muy precisas entre nuestra serie y las mencionadas; algunas de ellas son exclusivamente pediátricas, en la mayoría se mezclan niños y adultos y no se hace referencia a los casos de origen nosocomial y en muchas series africanas el porcentaje de casos de etiología desconocida es cercano al 40%. En cifras absolutas, la prevalencia de la meningitis neumocócica es parecida en la mayoría de estudios. En los adultos oscila entre 1.2 y 2.8 casos por 100.000 personas por año (3,41,160,176); nosotros hemos asistido a una media de 10 casos anuales, lo que supone una prevalencia estimada de 1.5 a 2 casos por 100.000, totalmente coincidente con la literatura.

En la orientación diagnóstica inicial de un paciente debemos pues considerar que el 80% de nuestras meningitis comunitarias son causadas por meningococo ó neumococo y el 10% son de etiología no filiada. Es muy probable que por lo menos la mitad de estas últimas sean también de etiología meningo ó neumocócica, con cultivos de LCR negativos debido al tratamiento previo con antibióticos. Puesto que alrededor del 80% de casos de meningitis meningocócica presentan púrpura al ingreso, estimamos que aproximadamente la mitad de las meningitis purulentas de la comunidad sin púrpura, son de etiología neumocócica. Otros patógenos meníngeos, como algunas enterobacterias y L.monocytogenes, que ocasionan alrededor del 5% de

los casos, son especialmente prevalentes en pacientes mayores de 50 años de edad.

La probabilidad de que la infección sea neumocócica es máxima cuando el paciente presenta algún foco de origen detectable, dato presente en aproximadamente el 80% de nuestros casos y que ocurre con mucha menor frecuencia en el resto de etiologías (meningocócicas 5% , enterobacterias 20%). La otitis media aguda es uno de los focos más característicos, presente en una tercera parte de los casos; no así la otitis media crónica (otomastoiditis), que sólo observamos en un caso, pero que hemos diagnosticado con frecuencia en pacientes con absceso cerebral (51). La existencia de una fístula pericraneal de LCR, de origen traumático ó quirúrgico, constituye también un foco habitual, que hallaremos en otro tercio de casos; es conveniente recordar que con cierta frecuencia N.meningitidis y más raramente H.influenzae ocasionan también episodios de meningitis post-traumática. El tercer foco típico es la neumonía, presente en un 15% de casos de meningitis neumocócica y casi exclusivo de esta etiología. En la serie hemos visto dos pacientes con neumonía y meningitis por K.pneumoniae y otros tres sin filiar.

En nuestro medio, es útil considerar que entre el 65 y el 80% de casos de meningitis purulenta en adultos, asociados a otitis media aguda, fístula de LCR ó neumonia, van a ser de etiología neumocócica.

La distribución etiológica de los casos de meningitis nosocomial es totalmente distinta. No hemos hallado diferencias sustanciales entre

nuestros datos y los referidos en la literatura (32,52,69,197), si bien la experiencia publicada es mas bien escasa. La mayoría de estas meningitis se originan tras alguna intervención quirúrgica o exploración invasiva relacionada con el SNC, por infección del lecho operatorio, de la herida quirúrgica, de material protésico o de alguna derivación interna ó externa del LCR. Consecuentemente los organismos causales mas frecuentes son estafilococos y bacilos Gram negativos, que forman parte de la flora hospitalaria. Sin embargo no debemos olvidar que el neumococo causó 12 casos de meningitis nosocomial (7%) en nuestra serie. Dos de ellos fueron secundarios a la infección de un catéter ventricular, otros dos ocurrieron tras la realización de una hipofisectomía transesfenoidal y el resto se presentaron en los primeros días del ingreso en pacientes con fractura traumática de la base del cráneo y comunicación del LCR con el exterior. Es importante considerar la posibilidad de infección neumocócica, en especial tras fractura de la base ó intervención que afecte a los senos, debido a que algunos de los antibióticos utilizados con frecuencia en la meningitis nosocomial, tales como cloxacilina, ceftazidima y amikacina, podrían no ser los adecuados, en especial frente a neumococos con sensibilidad disminuída a la penicilina.

Una característica que hace destacar a la meningitis neumocócica del conjunto de meningitis de la comunidad es su extraordinaria gravedad, que se refleja en una elevada mortalidad. En la serie clásica de Swartz de 1965, fue del 29% (197). Desde entonces, según los estudios que han

analizado un número suficiente de pacientes, la mortalidad ha oscilado entre el 20 y el 30% en Europa y EEUU y alrededor del 50% en Brasil y en Africa (15,24,25). El pronóstico es peor en los adultos que en los niños; en una serie pediátrica extensa en Dallas, McCracken comunicó una mortalidad del 8% (133).

En las series que hemos citado, la mortalidad por meningitis meningocócica osciló entre el 2.8 (Dinamarca) y el 14% (Brasil), siendo siempre varias veces inferior a la de la neumocócica, mientras que la de la meningitis Gram negativa del adulto era siempre superior, oscilando entre el 50 y el 80%. En la serie pediátrica de referencia de McCracken ambas fueron de 4.2 y de 22.7 respectivamente.

Nuestros resultados son similares a los referidos en la literatura, con una mortalidad máxima para la meningitis por enterobacterias, elevada para neumococo, S.aureus, P.aeruginosa y otros BGN no fermentadores, intermedia para S.epidermidis, H.influenzae y L.monocytogenes y baja para meningococo.

Sin embargo, si consideramos el total de la serie, la meningitis neumocócica fue la que ocasionó un mayor número de fallecimientos (treinta y ocho), seguida de la Gram negativa (veintiseis) y de la meningocócica (diecisiete). Uno de cada tres fallecimientos, casi uno de cada dos si consideramos sólo los casos adquiridos en la comunidad, fué por meningitis neumocócica.

2. Meningitis causada por neumococos resistentes a la Penicilina.

La resistencia del neumococo a la Penicilina, ausente al inicio del estudio, se puso de manifiesto en nuestro medio a principios de los años ochenta con el aislamiento de las primeras cepas con sensibilidad disminuída, y desde entonces no ha hecho más que aumentar en frecuencia e intensidad. Ha sido de gran interés el poder observar desde el principio la aparición y progresión de este fenómeno, que se ha mostrado de gran trascendencia clínica y terapéutica, en especial para los pacientes con meningitis.

En la actualidad la resistencia a la penicilina debe considerarse un hecho de distribución universal, con clara tendencia a aumentar (8). Nuestro país es uno de los de alta prevalencia y constituye un foco de cepas de resistencia de alto grado. Asimismo en nuestro medio es elevada la prevalencia de cepas resistentes al cloramfenicol y al cotrimoxazol, por citar antibióticos de potencial uso en el tratamiento de la infección meníngea. Las cepas con resistencia múltiple (es decir, a tres ó más tipos de antibiótico), que son frecuentes entre los portadores y pacientes hospitalizados en Sudáfrica, se aislan también a menudo en muestras clínicas de pacientes hospitalizados y ambulatorios en nuestro país (120,129,130,152).

La probabilidad de que un episodio de meningitis neumocócica sea producido por una cepa con resistencia a la penicilina ha ido aumentando de forma paulatina en la última década, siendo en la

actualidad del 50% aproximadamente. A su vez, casi la mitad de las cepas resistentes, exhibirán resistencia de alto grado.

La recolección sistemática de un gran número de datos, mediante la aplicación de un protocolo prospectivo, nos brindó la oportunidad de investigar las posibles diferencias entre los casos sensibles y los resistentes a la penicilina y por tanto de intentar identificar factores de riesgo asociados con la infección por cepas resistentes. Sin embargo, apenas hallamos diferencias clínicas ó epidemiológicas relacionadas con el mayor o menor grado de sensibilidad a la penicilina; tanto los casos sensibles como los resistentes se presentaron de forma esporádica, generalmente en la comunidad, sin agrupación epidémica alguna. Ambos fueron más frecuentes en los meses fríos, coincidiendo con un mayor número global de casos de infecciones neumocócicas tanto localizadas como invasivas.

La mayor parte de los casos de colonización e infección por cepas resistentes, en especial por las de resistencia elevada y las multirresistentes, se han descrito en pacientes hospitalizados. En un estudio, la adquisición de cepas resistentes se ha relacionado con la duración de la hospitalización y en otros se han descrito brotes de infección por cepas multirresistentes debidos a transmisión nosocomial (114). En nuestro país, tal como demuestra la presente serie, dichos casos son especialmente frecuentes en la comunidad. Aun así, nosotros hemos detectado una frecuencia creciente de casos de neumonía nosocomial causados por cepas resistentes y asimismo, en una serie de

neumonías neumocócicas bacteriémicas, observamos que el antecedente de hospitalización previa era significativamente superior en los casos resistentes (31,145).

Aunque existen todavía pocos datos acerca de la frecuencia de portadores entre los adultos, parece que ésta es mucho menor que entre los niños. En líneas generales, la prevalencia de cepas resistentes en los portadores asintomáticos se correlaciona bien con la frecuencia de infecciones clínicas causadas por dichas cepas. El serotipo 23 fue el principal causante de los casos de meningitis resistente y al mismo tiempo el que con mayor frecuencia se aisló de la faringe de niños colonizados con cepas igualmente resistentes, en nuestro medio (34,153). Este hecho puede hacernos suponer que la población infantil constituye en la comunidad el principal reservorio de neumococos con resistencia a la penicilina, eventualmente causantes de enfermedad meníngea, tanto en niños como en adultos. Efectivamente, este serotipo es muy prevalente entre los aislados en niños durante los dos primeros años de edad, es capaz de colonizar la nasofaringe durante un período de tiempo superior al de otros serotipos (media de unos cuatro meses) y se reaisla con frecuencia después de la administración de antimicrobianos (75). La colonización prolongada y repetida aumenta la posibilidad de exposición del neumococo a los antibióticos, lo que constituye un factor selectivo predisponente para el desarrollo de resistencias. Existen varios estudios que relacionan la administración previa de antibióticos betalactámicos con el desarrollo de resistencia a

la penicilina. Una vez instaurada de forma estable dicha resistencia, la propia presión antibiótica puede facilitar su diseminación nosocomial o comunitaria (99,145).

Aunque, como ya se ha comentado, no disponemos de la información precisa en todos los casos, nuestros pacientes con meningitis resistente habían recibido tratamiento antibiótico previo con mayor frecuencia que el resto. Este antecedente, junto con la distinta distribución de los serotipos y la mayor proporción de casos nosocomiales, constituyen las únicas diferencias epidemiológicas que pudimos establecer.

Un gran número de infecciones por neumococos resistentes descritas inicialmente afectaron a pacientes inmunodeficientes, con malnutrición y/o enfermedades subyacentes graves. En nuestra serie, no hubo diferencias ni en la edad de los pacientes ni en sus enfermedades de base, dato que concuerda con la mayoría de los escasos estudios controlados que se han publicado (144,168). Asimismo no hallamos diferencias en cuanto a los distintos focos de origen de la infección neumocócica, predominando los focos secundarios a traumatismo óptico o cirugía en ambos grupos, seguidos por el foco óptico. La neumonía fue más frecuente en los casos sensibles y la existencia de una fístula de LCR más frecuente entre los resistentes, pero sin diferencias significativas; a nuestro entender estos datos carecen de trascendencia clínica.

Desde el punto de vista de la gravedad de la enfermedad en su presentación y en su evolución tampoco hallamos diferencias. Las

manifestaciones neurológicas y la frecuencia de bacteriemia fueron similares, así como las secuelas y la mortalidad.

En la epidemia sudafricana, la mortalidad entre los niños con bacteriemia y meningitis fue muy elevada, dando la impresión de que las cepas resistentes podían ser más virulentas y ocasionar infecciones más severas (223). Esta posibilidad no ha sido estudiada en el modelo experimental, pero es poco probable a la vista de nuestros datos. En dicha epidemia, muchos pacientes se hallaban en estado basal precario y además recibieron tratamientos antibióticos en general poco adecuados, ya que no existía información operativa respecto a la existencia de neumococos multiresistentes. Por el contrario, nuestros pacientes eran representativos de la población adulta habitual en riesgo de padecer meningitis neumocócica y prácticamente todos ellos fueron tratados adecuadamente. En este sentido, creemos que la serie es útil para evaluar la significación clínica de la resistencia endémica en condiciones sanitarias basales.

3. Tratamiento antibiótico de la meningitis neumocócica

La administración precoz de un tratamiento antibiótico adecuado es esencial para obtener la curación de una meningitis neumocócica. Sin embargo, al valorar la eficacia del antibiótico utilizado, debemos prestar atención fundamentalmente a la respuesta bacteriológica (esterilización rápida del LCR), puesto que es conocido que la mortalidad y las secuelas dependen en parte de otros factores. El tratamiento antibiótico de la meningitis producida por neumococos sensibles a la penicilina está bien establecido en la literatura, tal como hemos comentado en la exposición teórica. Nosotros utilizamos la penicilina en el tratamiento de 79 casos producidos por cepas sensibles, asistiendo a una esterilización rápida del LCR, sin recaídas, aunque con una mortalidad global del 33%. Otros 24 casos sensibles fueron tratados con cefotaxima ó ceftriaxona, con resultados muy similares. Así pues, nuestra experiencia en cuanto a la eficacia de los betalactámicos en el tratamiento de los episodios causados por neumococos sensibles es totalmente coincidente con la descrita previamente (203,208).

De mucho mayor interés es la experiencia obtenida en el tratamiento con betalactámicos de los episodios causados por cepas resistentes a la penicilina, que nos ha permitido determinar hasta qué punto la respuesta bacteriológica depende del grado de resistencia y de la dosis administrada.

Varios autores habían objetivado la falta de respuesta a la penicilina en

niños infectados con cepas de neumococo moderadamente resistentes, si bien algunos respondían al elevar mucho las dosis (30). Nosotros obtuvimos la curación de tres pacientes infectados con cepas cuyas CIM's a la penicilina se hallaban entre 0.25 y 0.5 mcg/ml, con la administración de 500.000 U/K/d de este antibiótico. Sin embargo, esta dosis no consiguió esterilizar el LCR de otro paciente, cuya cepa tenía una CIM a la penicilina de 1 mcg/ml y que respondió rápidamente a la administración de cefotaxima. En la actualidad, creemos que la penicilina debe reservarse para los casos exquisitamente sensibles, ya que ni la utilización de dosis masivas garantiza la curación bacteriológica en casos de resistencia moderada.

Por otra parte, la administración de cefotaxima demostró ser eficaz en el tratamiento de casos producidos por cepas cuyas CBM's a la penicilina se hallaban entre 0.25 y 4 mcg/ml. Tal como hemos comentado, las CBM's a la cefotaxima suelen ser inferiores a las de la penicilina en una ó dos diluciones. En nuestra serie, tres casos tenían una CBM a la cefotaxima de 2 mcg/ml. Uno de ellos recayó tras la administración de 200 mg/K/d y los otros dos respondieron a la administración de 300 mg/k/d., repartidos cada 6 horas. Parece pues claro que, en estos casos, es necesario utilizar dosis muy elevadas para garantizar la consecución de una actividad bactericida adecuada en el LCR. Por otra parte, el resto de casos, con CBM's iguales o menores de 1 mcg/ml, respondieron a dosis menores, entre 200 y 250 mg/k/d. Asimismo, con ceftriaxona obtuvimos la curación de los dos casos

tratados, que exhibían CBM's a la penicilina de 1 y 2 mcg/ml y a la ceftriaxona de 0.5 y 1 respectivamente. La dosis utilizada fué de 4gr., administrados en dosis única diaria. La ceftriaxona posee una vida media muy prolongada y exhibe una elevada unión proteica. Tras haber tratado con ella personalmente un buen número de casos de meningitis bacterianas de distintas etiologías, y de acuerdo con series pediátricas recientes (40,128,178), creemos que es mejor dosificarla cada 24 horas, para disponer de la mayor cantidad posible de antibiótico libre, no ligado a las proteínas plasmáticas.

Así pues, nuestros datos indican que ambas cefalosporinas, cuya actividad "in vitro" frente al neumococo es idéntica, son eficaces en la meningitis causada por neumococos resistentes, con CBM's a la penicilina de hasta 4 mcg/ml. En nuestro medio constituyen el tratamiento de elección para estos casos y, por extensión, para cualquier caso de meningitis neumocócica antes de conocer la sensibilidad de la cepa causal. Probablemente su eficacia y tolerancia sean similares; la ceftriaxona es más cómoda de administrar, aunque hay que tener en cuenta que su uso se ha asociado al desarrollo de pseudolitiasis biliar reversible, complicación generalmente asintomática, cuya incidencia e importancia clínica reales deben ser mejor valoradas en el futuro (178).

No existe experiencia referente a la eficacia de estas cefalosporinas frente a neumococos con CBM's a la penicilina de 8 mcg/ml ó superiores. Sin embargo, es razonable suponer que los niveles

alcanzables en LCR serán con frecuencia insuficientes para tratar tales cepas, haciéndose necesaria la utilización de tratamientos alternativos. Por el momento, en los pacientes con sospecha o certeza de infección por cepas de tan alta resistencia, creemos que puede ser adecuado iniciar el tratamiento con cefotaxima a dosis elevadas, de unos 350 mg/k/d, vigilando cuidadosamente la evolución clínica y los parámetros de laboratorio. El papel de la ceftriaxona en éstos casos se halla limitado por su dosis máxima, que no debe superar los 4 gr. según las recomendaciones actuales.

En cuánto a los tratamientos alternativos, debemos comentar el posible papel de cloramfenicol, imipeném y vancomicina.

Existe una amplia experiencia que avala la eficacia del cloramfenicol en la meningitis bacteriana, especialmente en la producida por meningococo y por hemofilus, aunque también por neumococo. Sin duda, éste antibiótico sería el de elección si la cepa fuera sensible, circunstancia poco probable, ya que la gran mayoría de cepas resistentes a la penicilina lo son también al cloramfenicol (85,129).

El imipeném podría ser útil, ya que es algo más activo "in vitro" que la cefotaxima frente al neumococo resistente, y ha sido evaluado con buenos resultados en el modelo experimental; sin embargo no se ha usado en clínica, en gran parte debido a que se cree que puede favorecer el desarrollo de convulsiones y no se recomienda administrar más de 4 gr día (131).

La vancomicina es el antibiótico que ha recibido mayor atención como

posible alternativa, ya que su acción bactericida no se afecta por la resistencia intrínseca del neumococo a los betalactámicos. En una reciente revisión, se considera que puede ser la droga de elección para los casos con elevada resistencia (208). Sin embargo, los fundamentos de tal consideración son totalmente teóricos, ya que la experiencia publicada con vancomicina sistémica es muy escasa y prácticamente limitada a la población infantil. En 1981, publicamos el primer caso de un adulto con meningitis neumocócica tratado con vancomicina intravenosa; el paciente, que curó sin secuelas, era alérgico a la penicilina y la cepa de neumococo era resistente al cloramfenicol (64). Unos años más tarde, tratamos con éxito a una paciente con meningitis resistente, que había recaído tras la administración de cefotaxima. En éstos dos casos, con CBM's a la vancomicina de 0.5 mcg/ml, obtuvimos niveles en LCR entre 3 y 5 mcg/ml, lo que nos hizo ser optimistas respecto a las posibilidades de la vancomicina sistémica. En la serie posterior de 11 pacientes consecutivos (Tabla XIV), seis curaron sin presentar problema alguno, de forma similar a los dos casos mencionados, mientras que otros cuatro presentaron fallo terapéutico. Cuando se usa vancomicina sistémica, se recomienda que los niveles plasmáticos en el pico y en el valle se mantengan entre 30-40 y 5-10 mcg/ml, respectivamente; para ello los niveles deben monitorizarse y las dosis deben ser ajustadas a menudo, debido a la variabilidad individual de la vida media del antibiótico (79,141). Nosotros obtuvimos unos niveles medios en el valle de 5.1 y en el pico de 18.5 mcg/ml; éstos

últimos son más bajos que los recomendados, pero ello es probablemente debido a que fueron obtenidos entre 30 y 60 minutos después de la infusión del antibiótico, que duró una hora, mientras que habitualmente se han obtenido inmediatamente después de la administración de una infusión de 30 minutos. De mayor interés es la observación de que los niveles séricos en el valle a las 48 horas de tratamiento, no se relacionaron con la evolución subsiguiente del paciente, aunque es cierto que uno de los pacientes con recaída curó tras aumentar la dosis de vancomicina. En cuanto a los niveles en el LCR, observamos una gran dispersión que, hasta cierto punto, guardaba poca relación con los niveles plasmáticos simultáneos, indicando una marcada variabilidad individual en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Esta variabilidad puede explicar el hecho de que, con el mismo tratamiento, sin problemas de resistencia y tras haber mejorado todos a las 48 horas, algunos pacientes curaran mientras otros recaían en los días posteriores. Los niveles en el LCR son en general demasiado justos y en algunos casos pueden resultar insuficientes, a nivel espinal o ventricular, a medida que disminuye la inflamación del espacio subaracnoideo y la barrera hematoencefálica se hace menos permeable.

En la práctica, tras asegurarse de que los niveles plasmáticos son los adecuados, es necesario vigilar estrechamente la evolución clínica durante todo el proceso y practicar una punción lumbar de control si la

evolución no es satisfactoria. La práctica rutinaria de una punción a las 48 horas puede ser útil, ya que el hallazgo de un cultivo positivo o de unos niveles indetectables de vancomicina, incluso en el valle, son predictivos de recaída.

Tras el análisis de nuestros datos, con cuatro fracasos terapéuticos y cuatro pacientes con hipoacusia residual, no podemos ser tan optimistas como inicialmente en cuanto al papel de la vancomicina sistémica en esta infección. No somos partidarios de administrar dosis iniciales de carga, recomendadas por algunos autores, ya que aumentan la toxicidad y no parecen influir en la evolución tras las primeras 48 horas.

Creemos que la vancomicina no debe ser utilizada como tratamiento de rutina de la meningitis causada por neumococos resistentes, sino reservada para los casos de alta resistencia que no hayan respondido a la cefotaxima y para casos seleccionados de pacientes con alergia a los betalactámicos. La adición de dosis intratecales ó intraventriculares puede ser útil en ciertos casos (27,195). Asimismo la combinación de vancomicina y rifampicina podría ser una alternativa interesante, pendiente de estudio (167). La rifampicina se mantiene activa frente a los neumococos resistentes y difunde bien al espacio subaracnoideo, pero no puede administrarse como droga única por su facilidad para el desarrollo rápido de resistencias durante el tratamiento; tal eventualidad podría incluso acontecer en presencia de niveles muy bajos de vancomicina en el LCR (190).

4. Factores pronósticos de la meningitis neumocócica.

El estudio de los factores pronósticos en la meningitis neumocócica tiene un triple interés. En primer lugar, puede contribuir a que comprendamos mejor la historia natural de esta infección y el porqué de su elevada mortalidad, desde un punto de vista clínico. En segundo lugar, puede ayudarnos a identificar circunstancias prevenibles ó modificables, en aras de reducir la mortalidad. Finalmente, puede proporcionarnos los elementos necesarios para estratificar a los pacientes en cuanto a su riesgo y así valorar adecuadamente cualquier ensayo terapéutico.

Sin embargo, en nuestro conocimiento, hasta el momento no se ha realizado ningún estudio prospectivo, analizando un número amplio de factores en una cantidad suficiente de pacientes y aplicando una metodología estadística adecuada. Nuestro estudio pretende cumplir con todos los requisitos mencionados, con el interés adicional de referirse a una serie de adultos, que han recibido poca atención en la literatura. En la exposición teórica hemos mencionado ya brevemente las limitaciones de los estudios precedentes, algunos de los cuales tienen el mérito de haber realizado observaciones de gran valor clínico.

Habida cuenta de que la mortalidad en nuestra serie alcanzó a una tercera parte de los pacientes, decidimos dirigir nuestra atención hacia el análisis de los factores que influían en ella, sin reparar en los factores relacionados con el desarrollo de secuelas

neurrológicas u otras complicaciones. Creemos que un análisis de las secuelas en los supervivientes será más valorable y útil cuando se haya conseguido reducir sustancialmente la mortalidad.

En el análisis univariado, el desarrollo de complicaciones durante la evolución, tales como insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación mecánica y hemorragia digestiva, se relacionaron con peor pronóstico en cuanto a la supervivencia, lo que parece del todo lógico al tratarse de complicaciones graves. Por otra parte, la aparición tardía de herpes labial y también de flebitis por catéter, fueron marcadores de buen pronóstico, por el simple hecho de indicar que los pacientes sobrevivieron a la infección durante más tiempo. Aparte de estas complicaciones evolutivas, los factores que influyeron de forma significativa en la mortalidad global fueron prácticamente los mismos que influyeron en la mortalidad ocasionada directamente por la infección. Unos se asociaron con un aumento y otros con una disminución de la mortalidad (Tablas XVIII y XIX).

La edad avanzada y la existencia de alguna enfermedad subyacente favorecedora de la infección neumocócica (tal como etilismo, hepatopatía crónica, diabetes, EPOC, mieloma y esplenectomía, entre otras), se habían citado ya ocasionalmente como factores de mal pronóstico (22,26,48,66). En nuestra serie, la edad fue un factor muy importante, ya que falleció el 60% de los pacientes mayores de 65 años, en comparación con el 22% de los restantes. Tal diferencia es explicable

en parte porque los ancianos se recuperan con lentitud de procesos tan severos. Con frecuencia presentan serias dificultades para poder ser extubados y para recobrar un nivel de conciencia aceptable, por lo que su hospitalización es prolongada y a menudo sufren complicaciones nosocomiales que ensombrecen el pronóstico. Asimismo, aparte de los factores generales, es probable que la propia infección, sistémica y neurológica, sea más severa en este grupo de edad, ya que la mortalidad por la propia infección fue también más elevada (44% vs 19%).

La existencia de bacteriemia documentada y de shock al ingreso, se asociaron también con una mayor mortalidad. Se realizaron hemocultivos en 119 episodios y la mortalidad entre los positivos fue del 36%.; creemos que este dato no es muy relevante, puesto que en realidad la mayoría de pacientes con meningitis neumocócica tiene bacteriemia, en especial si no han tomado antibióticos. De mayor interés es el shock séptico, poco frecuente en esta infección, pero que cuando está presente indica muy mal pronóstico; en nuestra serie, fue más frecuente en los pacientes con neumonía y con meningitis sin foco de origen aparente y se asoció con una mortalidad del 75%.

Se ha citado con frecuencia que la severidad de la afectación neurológica al ingreso constituía uno de los principales factores pronósticos (63,143,229). Sin embargo, nuestros datos no apoyan tal afirmación. La gravedad de las manifestaciones neurológicas de la meningitis neumocócica es notable, de forma que un gran porcentaje de

pacientes presentarán alteraciones importantes de la conciencia y manifestaciones focales, sea cual fuere su evolución final. De entre los factores estudiados, el estado de coma al ingreso se asoció con una mortalidad global y por la infección del 36% y del 31% respectivamente, ambas en el límite de la significación. Las convulsiones son muy frecuentes durante esta infección; en ocasiones se hallan ya presentes en el momento del ingreso y a menudo aparecen después, una vez iniciado el tratamiento antibiótico. La aparición de convulsiones después del ingreso se asoció con una mortalidad del 50% y fue la única alteración neurológica de las estudiadas que tuvo una significación estadística clara. Es lógico que las convulsiones empeoren el pronóstico, puesto que su tratamiento obliga muchas veces a sedar al paciente de forma notable, haciendo necesaria su intubación y ventilación asistida, con las complicaciones correspondientes.

La utilización protocolizada del tratamiento asociado que, entre otras drogas, contempla la administración precoz de difenilhidantoína para profilaxis de las convulsiones, redujo la mortalidad de forma significativa y su eficacia será discutida con posterioridad.

Como dato relevante, nuestro estudio demostró que los focos de origen de la infección tenían una gran importancia como factores pronósticos. La existencia de neumonía neumocócica como foco primario se asoció con una elevada mortalidad global y por la infección, del 78% y 56% respectivamente, mientras que las cifras correspondientes a los casos de foco post trauma-cirugía fueron del 16% y del 13%. La mortalidad fue

todavía menor en los casos de foco post trauma-cirugía cuando existía una fístula de LCR (11%) y no se registró ningún fallecimiento entre los pacientes con meningitis recurrente. La neumonía neumocócica bacteriémica, aún sin meningitis, cursa con una mortalidad elevada, especialmente en presencia de factores de riesgo bien definidos (11,59,145). No es pues de extrañar que la siembra meníngea complique todavía más la precaria situación de algunos de estos pacientes con auténtica sepsis neumocócica. La explicación de porqué la mortalidad es relativamente baja en los casos con foco post trauma-cirugía no es tan clara, ya que no existen grandes diferencias en cuanto a la situación neurológica en las primeras horas ni en cuanto al porcentaje de casos con bacteriemia, si comparamos estos casos con los de neumonía. Puede especularse con la idea de que los pacientes traumáticos suelen ser más jóvenes ó con menor número de enfermedades de base, ó con que los pacientes con fístula de LCR suelen desarrollar menor hipertensión intracraneal; sin embargo estos supuestos no están suficientemente objetivados. Lo cierto es que debe existir una gran interrelación entre los múltiples factores analizados y que es por tanto imprescindible la realización de un análisis multivariado, para identificar aquellos factores que influyen en el pronóstico de forma independiente. En nuestro análisis univariado, comparamos la evolución del conjunto de pacientes que tenían un mismo foco de origen, con la evolución del resto de pacientes, y así sucesivamente hasta analizar todos los focos que consideramos de interés. Para poder valorar la importancia de los

focos en el análisis multivariado de regresión logística, decidimos dividir a los pacientes en dos grupos, según que el foco de origen de la infección se hallara próximo ó distante del SNC (Tabla VII). Tal decisión se fundamentó en que, en el análisis univariado, observamos que los casos con foco contiguo al SNC y los casos con foco distante, cursaron con tasas de mortalidad global muy diferentes, del 17% y del 61% respectivamente.

Un número importante de variables analizadas (Tablas XVI y XVII) resultaron ser no significativas. De entre ellas destacan las que se refieren a las características celulares y bioquímicas del LCR, que habían sido consideradas importantes en estudios previos y las que se refieren al tipo de antibiótico utilizado y al uso no protocolizado de esteroides y antiepilépticos, que no habían sido analizadas previamente. Asimismo, el hecho de que la cepa causal fuera sensible ó resistente a la penicilina, no influyó en el pronóstico.

De las variables independientes analizadas en el modelo de regresión logística múltiple, cuatro resultaron asociarse significativamente y de forma independiente con una mayor mortalidad global y dos con una mayor mortalidad causada directamente por la infección (Tablas XX y XXI). Todas ellas fueron muy significativas en el análisis univariado y su riesgo relativo en el multivariado osciló entre 3.3 y 8.1, aunque con intervalos de confianza muy amplios. La edad del paciente, la existencia de shock al ingreso y la localización del foco de origen de la infección son los factores de más valor en la predicción pronóstica al inicio de la

enfermedad, puesto que el desarrollo de insuficiencia respiratoria es simplemente un marcador de gravedad en la evolución. La edad avanzada, en definitiva, se asoció de forma independiente con mayor mortalidad global, pero no con mayor mortalidad por la infección. Por el contrario, el shock y el origen de la infección sí lo hicieron. Cualquier infección neumocócica que curse con bacteriemia y shock séptico tiene mal pronóstico y obviamente la meningitis no es una excepción. Sin embargo, el shock no es un factor de gran repercusión en las tasas generales de mortalidad del conjunto de pacientes con meningitis neumocócica, puesto que es una complicación que presentan menos del 10% de pacientes.

El aspecto más relevante de nuestro estudio de los factores pronósticos, es el haber puesto de manifiesto de forma precisa la gran importancia del foco de origen de la meningitis en la ulterior evolución de los pacientes, circunstancia que no se había objetivado previamente en la literatura. La mortalidad global y por la propia infección va a verse pues en gran forma modificada por el simple hecho de que la meningitis sea de origen ótico, respiratorio, post-traumático, post-quirúrgico ó desconocido.

Ninguno de los cuatro factores con influencia independiente sobre la mortalidad parece modificable por la intervención médica. De hecho, la edad y el foco de infección no lo son y, como máximo, puede mejorarse el manejo del shock y de la insuficiencia respiratoria en algunos casos. Esta observación choca con la evidencia de que es posible reducir la

mortalidad, tal como nosotros hemos conseguido con el empleo del tratamiento asociado. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que factores como la edad y el foco de infección simplemente identifican los casos con mejor o peor pronóstico, pero que los pacientes fallecen por las consecuencias fisiopatológicas de la enfermedad. En nuestro caso, sólo el shock es a la vez indicador de mal pronóstico y a causa directa de mortalidad.

Tras los resultados obtenidos, tuvimos interés en analizar los factores pronósticos del subgrupo de pacientes cuya infección se había originado en un foco contiguo al SNC. Este subgrupo es el más numeroso, ya que representa cerca del 70% de la serie y la mortalidad, aunque menor, no es baja. Respecto a la mortalidad global, tal como era de esperar, los factores identificados en el análisis multivariado fueron los mismos que para el total de la serie (edad, shock, insuficiencia respiratoria). Sin embargo, al analizar la mortalidad por la infección, el resultado fue distinto, ya que el modelo seleccionó el desarrollo de convulsiones tras el ingreso como el único factor con influencia independiente en el pronóstico, con un riesgo relativo de 4.9. Este hallazgo tiene importancia clínica, al ofrecer razones objetivas para realizar profilaxis anticomicial desde el mismo momento del ingreso de los pacientes. Por otra parte, es lógico que el shock al ingreso pierda importancia en este grupo, en el que muchos casos de meningitis se producen por propagación desde un foco contiguo y la bacteriemia puede ser secundaria a la propia infección meníngea.

Finalmente, nuestro estudio es también útil en cuanto que aporta criterios objetivos para estratificar adecuadamente los casos que vayan a ser incluidos en futuros ensayos clínico terapéuticos.

5. Tratamiento asociado de la meningitis neumocócica.

Al finalizar el año 1986, tras diez años de estudio, habíamos recopilado 109 episodios de meningitis neumocócica. La mortalidad global había sido del 34% (37 pacientes), cifra que, aunque coincidente con la gran mayoría de series publicadas, considerábamos totalmente inaceptable para una enfermedad infecciosa aguda, producida por una bacteria susceptible a la acción de un gran número de antibióticos.

En esta época, a partir de estudios recientes realizados en modelos de meningitis experimental, se había avanzado mucho en el conocimiento de la fisiopatología de la meningitis bacteriana. Los resultados de tales estudios sugerían que el empleo de agentes antiinflamatorios, asociados al tratamiento antibiótico, podía reducir la intensidad de la respuesta inflamatoria en el espacio subaracnoideo, mejorando el pronóstico (172,173).

Al analizar los resultados de nuestra propia serie, observamos que 20 de los 31 pacientes muertos directamente por la infección, habían fallecido durante las primeras 48 horas del ingreso debido a complicaciones neurológicas severas, mientras que sólo 5 habían fallecido precozmente como consecuencia de la sepsis (78). En muchos casos sospechamos o comprobamos que la muerte se había producido por compresión aguda del tronco cerebral, secundaria a la gran hipertensión intracraneal y al edema cerebral que desarrollan estos pacientes.

Por todo ello pensamos que con el empleo de dexametasona podríamos disminuir la mortalidad, al reducir la reacción inflamatoria generada en el espacio meníngeo, responsable última de la hipertensión intracraneal y del edema cerebral, así como de otras alteraciones producidas en el curso de la meningitis bacteriana, tal como se ha expuesto en la parte teórica. Sin embargo, 56 de nuestros 109 episodios ya habían sido tratados con esteroides (metil-prednisolona ó dexametasona) durante su enfermedad, sin ningún beneficio aparente. El hecho de que casi siempre los esteroides se hubiesen administrado tardiamente y a los pacientes más graves, nos llevó a considerar que sus posibles efectos beneficiosos sólo se pondrían de manifiesto si se administraban a todos los pacientes y de forma precoz. En la literatura no se había llegado a conclusión alguna respecto a la eficacia clínica de los esteroides en la meningitis purulenta (16,43,108), aunque el grupo del Dr. McCracken, en Dallas, había iniciado ya el protocolo prospectivo de estudio de la dexametasona en la meningitis infantil (122).

Como tratamiento inicial de la hipertensión intracraneal intensa, que un número considerable de pacientes presentan de entrada ó desarrollan a las pocas horas del ingreso, decidimos administrar una dosis de manitol en todos los casos en que no existiera una contraindicación formal, tal como hipotensión o deshidratación. En relación al tratamiento de la hipertensión intracraneal, consideramos que el manitol y la dexametasona actuarían de forma secuencial y complementaria (172). Por otra parte, constatamos que la aparición de convulsiones durante

los dos o tres primeros días después del ingreso era un hecho frecuente, que se había presentado en 23 episodios y se había asociado de forma significativa con una mayor mortalidad ($p=0.02$). Esta observación determinó que uno de los miembros de nuestro grupo, el Dr. Fernández Viladrich, considerando que la profilaxis de las convulsiones podría también ayudar de forma importante a reducir la mortalidad, propusiera la utilización sistemática de difenilhidantoína. La propuesta se sustentaba en la demostrada eficacia antiepiléptica del fármaco, en su excelente tolerancia, en su rápida penetración en el parénquima cerebral y en su ausencia de efecto depresor sobre el nivel de conciencia, hecho éste de gran interés en un paciente con meningitis. Asimismo, la difenilhidantoína se había utilizado con éxito en la prevención de las convulsiones postoperatorias en neurocirugía y de las convulsiones tras traumatismo craneal y, en modelos experimentales, había demostrado ejercer un efecto protector del tejido cerebral frente a la hipoxia (204).

Así pues, en 1987 iniciamos la administración precoz y sistemática de manitol, dexametasona y difenilhidantoína, como tratamiento asociado a los antibióticos, de la forma en que se ha detallado anteriormente. Decidimos tratar a los pacientes de forma consecutiva y no realizar un estudio randomizado, comparado el tratamiento asociado con placebo, por dos razones fundamentales. En primer lugar, no nos pareció ético utilizar un grupo control partiendo de una mortalidad tan elevada, siendo muy probable que el tratamiento asociado mejorara en alguna medida

el pronóstico. En segundo lugar, aceptando como hipótesis que el tratamiento asociado redujera la mortalidad hasta el 10%, hubiéramos necesitado entre cinco y seis años para reunir una muestra de suficiente tamaño.

Los resultados obtenidos después de tres años de aplicar el protocolo fueron excelentes: el tratamiento fué muy bien tolerado, prácticamente sin efectos adversos, sólo dos pacientes presentaron convulsiones (8%) y sólo uno falleció (4%). De los dos pacientes con convulsiones, uno las desarrolló durante una recaída con vancomicina, y el otro tenía antecedentes de epilepsia y presentó además niveles plasmáticos muy bajos de difenilhidantoína. En cuanto al paciente que falleció, aparentemente evolucionaba bien de su infección meningea, con LCR ya estéril, cuando desarrolló un cuadro agudo de insuficiencia cardíaca refractaria por destrucción masiva de la válvula aórtica, como ya se ha comentado.

Al comparar estos resultados con los obtenidos en los 109 casos previos, que no recibieron tratamiento asociado, apreciamos una reducción en la incidencia de convulsiones, sin significación estadística debido probablemente al tamaño de la muestra, así como una reducción muy significativa de la mortalidad.

La reducción de la mortalidad por el tratamiento asociado, resultó también ser estadísticamente significativa en el estudio caso-control que realizamos posteriormente. Consideramos que este estudio era el mejor método a nuestro alcance para evaluar objetivamente los posibles

efectos beneficiosos del tratamiento asociado, ya que nos permitía ajustar muy cuidadosamente las variables pareadas, utilizando además las enseñanzas extraídas de nuestro propio estudio sobre los factores pronósticos.

Los resultados del estudio caso-control, acordes con la experiencia clínica global extraída de la observación minuciosa de los pacientes de nuestra serie, nos indican que la aplicación del tratamiento asociado ha sido lo que nos ha permitido reducir la mortalidad de forma tan notable. Tal reducción constituye un hecho de gran importancia, sin precedentes en la literatura sobre el tema.

Es difícil determinar cual ha sido la contribución de cada uno de los tres componentes del tratamiento asociado (manitol, dexametasona ó difenilhidantoína) en la consecución de los resultados finales. Es posible que, en varios aspectos, hayan actuado de forma complementaria; sin embargo, no existen todavía suficientes estudios experimentales ni por supuesto clínicos para establecer teorías sólidas al respecto.

Creemos que la administración precoz de dexametasona puede ser el componente más importante de nuestro tratamiento asociado, habida cuenta de su acción antiinflamatoria de amplio espectro, demostrada en el modelo experimental de meningitis neumocócica. Asimismo la dexametasona reduce eficazmente el edema cerebral y la hipertensión intracraneal en pacientes con tumores cerebrales, así como el volumen cerebral en pacientes con abscesos, aunque no se ha mostrado útil en lesiones cerebrales de origen traumático ó vascular (172).

Según la experiencia del grupo del Dr. McCracken en meningitis infantil, su administración se asocia con una mejoría clínica más rápida y con un menor número de casos de hipoacusia residual (122,123); sin embargo ningún estudio ha demostrado que reduzca la mortalidad. Se ha sugerido que la dexametasona puede ocasionar una disminución de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, con la consiguiente reducción de la concentración del antibiótico en el curso de la meningitis, facilitando la existencia de recaídas. No obstante, ningún estudio reciente ha corroborado dicha posibilidad. Asimismo es conveniente prestar atención a la eventualidad de una hemorragia digestiva, que por el momento se ha descrito en algún caso aislado (122). En nuestra opinión, su uso está claramente indicado en la meningitis neumocócica, si bien debe administrarse muy precozmente y durante un período de tiempo corto, entre dos y cuatro días.

En cuanto al manitol, es conocido que reduce eficazmente la hipertensión intracraneal, disminuyendo el volumen cerebral y la viscosidad sanguínea (172). Una infusión única de manitol es bien tolerada, en ausencia de shock ó deshidratación. Puesto que consideramos que es importante mantener estable el volumen intravascular y la presión sanguínea, no reducimos especialmente el aporte de líquidos a nuestros pacientes, a los que administramos un promedio de 2.5 - 3 litros/24 h. Consideramos que el manitol puede evitar la muerte rápida de algún paciente con gran hipertensión intracraneal en el momento del ingreso ó en las horas siguientes; por tal

motivo, creemos que es mejor administrarlo de forma sistemática, debido a que estos pacientes son difíciles de identificar por criterios clínicos. Asimismo, es posible que la disminución de la presión y volumen cerebrales puedan producir un efecto beneficioso adicional sobre el flujo sanguíneo cerebral. En cualquier caso, el efecto del manitol es de corta duración y su uso supone la administración concomitante de dexametasona para evitar el efecto rebote sobre la presión intracraneal.

La infusión de 1000 mg de difenilhidantoína, diluïdos en 400 cc, durante 60 minutos, que es la dosis media inicial que hemos utilizado en nuestros pacientes, ha sido muy bien tolerada, sin cambios significativos en la frecuencia cardíaca y respiratoria y en la presión sanguínea. El fármaco se halla contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca o hepática. Aunque existe poca experiencia, se cree que los niveles plasmáticos protectores de las convulsiones se hallan por encima de los 10 mcg/ml (204). Nosotros hemos observado que se producen amplias variaciones individuales en los niveles plasmáticos, lo que obliga a monitorizarlos con frecuencia. Parece claro que la difenil-hidantoína profiláctica es útil, en cuanto que disminuye la aparición de convulsiones en el curso de la meningitis y las complicaciones asociadas. Desconocemos si puede ejercer algún otro efecto beneficioso, por ejemplo protegiendo al parénquima cerebral de los efectos de la isquemia; en este sentido, creemos de gran interés el estudio de sus efectos en el curso de la meningitis experimental.

Finalmente, nos parece poco probable que el tratamiento asociado sea capaz de mejorar el pronóstico del subgrupo de pacientes con sepsis neumocócica severa, especialmente en aquellos con neumonía neumocócica bacteriémica y shock séptico. La mortalidad de estos pacientes es considerable, incluso en ausencia de meningitis (11,59). Sólo dos de nuestros 23 pacientes con tratamiento asociado tenían neumonía ó sepsis de foco desconocido, por lo que deberemos esperar a que la serie se amplíe para disponer de más datos sobre este tipo de casos. De cualquier forma, es claro que el tratamiento asociado sí es capaz de reducir considerablemente la mortalidad de los casos con foco de origen próximo al SNC, que representan el 75% del total de casos de meningitis neumocócica.

Conclusiones

RESPECTO A LA SITUACION ACTUAL DE LA MENINGITIS NEUMOCOCCICA EN EL CONTEXTO DE LA MENINGITIS BACTERIANA DEL ADULTO.

1.- En nuestra comunidad, el neumococo es causa de una cuarta parte del total de casos de meningitis bacteriana, y de la mitad de aquellos casos que cursan sin púrpura.

2.- En un 80-85% de pacientes con meningitis neumocócica puede detectarse el foco de origen de la infección, hecho que ocurre con mucha menor frecuencia en el resto de etiologías.

En consecuencia, alrededor de las tres cuartas partes de casos de meningitis de la comunidad asociados a otitis media aguda, sinusitis, neumonía ó fístula de LCR, van a ser de etiología neumocócica.

3.- El neumococo es causa poco frecuente de meningitis nosocomial, habiendo originado un 7% de nuestros casos.

4.- La meningitis neumocócica sigue siendo una enfermedad muy grave, de peor pronóstico que la ocasionada por otros patógenos meníngeos clásicos como meningococo ó hemofilus. En nuestra serie, su tasa de mortalidad específica fué del 29%, sólo superada por la de los bacilos Gram negativos. Asimismo, en cifras absolutas, fué la etiología que ocasionó un mayor número de fallecimientos.

**RESPECTO A LA MENINGITIS CAUSADA POR NEUMOCOCOS
RESISTENTES A LA PENICILINA EN NUESTRO MEDIO.**

5.- La resistencia del neumococo a la penicilina ha aumentado de forma progresiva durante el período de estudio, tanto en frecuencia como en grado.

El porcentaje global de resistencia en nuestra serie ha sido del 27.5%. En la actualidad, estimamos que la probabilidad de que una meningitis neumocócica sea causada por una cepa con sensibilidad disminuída a la penicilina es del 50%, y que la mitad de las cepas con sensibilidad disminuída son altamente resistentes.

Asimismo, la probabilidad de resistencia al cloramfenicol y al cotrimoxazol es de 35% y 50%, respectivamente.

El 75% de las cepas resistentes a penicilina, muestran resistencia múltiple.

6.- La cefotaxima, la ceftriaxona y el imipeném, son los antibióticos betalactámicos más activos frente a los neumococos resistentes a la penicilina. No hemos hallado cepas de neumococo resistentes a la vancomicina ni a la rifampicina.

7.- No observamos diferencias importantes (epidemiológicas, clínicas y evolutivas), entre los casos de meningitis causados por neumococos sensibles ó resistentes a la penicilina. Sin embargo, los casos resistentes con mayor frecuencia fueron ocasionados por el serotipo 23, eran de adquisición nosocomial, y habían recibido antibióticos previos.

8.- La penicilina debe reservarse exclusivamente para el tratamiento de las meningitis causadas por neumococos sensibles, puesto que ni con la utilización de dosis masivas puede garantizarse la curación bacteriológica de los casos con resistencia moderada.

9.- La cefotaxima y la ceftriaxona constituyen el tratamiento de elección de la meningitis neumocócica, antes de conocer la sensibilidad de la cepa causal. Ambas se han mostrado eficaces en los casos causados por neumococos con CBMs a la penicilina de hasta 4 mcg/ml.

10.- La vancomicina no debe ser utilizada como tratamiento de rutina de la meningitis causada por neumococos resistentes, debido a su alto índice de recaídas. Debe reservarse para casos de alta resistencia que no hayan respondido a la cefotaxima y para casos seleccionados de alergia a betalactámicos, siempre que sean resistentes al cloramfenicol.

RESPECTO A LOS FACTORES PRONOSTICOS DE LA MENINGITIS NEUMOCOCICA.

11.- Los factores que se asociaron de forma independiente con una mayor mortalidad global fueron: la presencia de shock al ingreso (RR 8.1), la edad superior a 65 años (RR 5.0), el desarrollo de complicaciones pulmonares durante el ingreso (RR 4.6) y el que la infección hubiese tenido un foco de origen distante del SNC (RR 3.3).

12.- Los factores que se asociaron de forma independiente con una mayor mortalidad por la propia infección fueron: la presencia de shock al ingreso (RR 4.73) y el que la infección hubiese tenido un foco de origen distante del SNC (RR 4.4).

13.- En el subgrupo de pacientes con meningitis de foco de origen contiguo al SNC, sólo el desarrollo de convulsiones tras el ingreso (RR 4.9) se asoció de forma independiente con una mayor mortalidad por la propia infección.

RESPECTO A LA INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO ASOCIADO EN LA EVOLUCION DE LA MENINGITIS NEUMOCOCICA.

14.- Mediante la administración sistemática y precoz de manitol, dexametasona y difenilhidantoína, como tratamiento asociado a los antibióticos, conseguimos reducir muy significativamente la mortalidad de nuestros pacientes.

Así pues, concluimos que la utilización de dicho tratamiento asociado, parece constituir un gran avance en el manejo de los pacientes con meningitis neumocócica.

Bibliografía

BIBLIOGRAFIA

1. Ad Hoc Study Group. Tetracycline resistance in *Pneumococcus* and group A *Streptococci*. *Br Med J* 1977; 1: 131-133.
2. Ahronheim GA, Reich B, Marks MI. Penicillin-insensitive *Pneumococci*. *Am J Dis Child* 1979; 133: 187-191.
3. Alexander JD Jr, Flippin HF, Eisenberg GM. *Pneumococcal meningitis. Study of one hundred two cases.* *Arch Intern Med* 1953; 92: 440-447.
4. Alvarez S, Guarderas J, Shell CG et al. Nosocomial pneumococcal bacteremia. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1.509-1.512.
5. Anderson KC, Marauer MJ, Dajani AS. *Pneumococci relatively resistant to penicillin: a prevalence survey in children.* *J Pediatr* 1980; 97: 939-941.
6. Anhalt JP, Sabath LD, Barry AL: Special tests: bactericidal activity, activity of antimicrobics in combination, and detection of beta-lactamase production. In: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ Jr, Truant JP, eds. *Manual of clinical microbiology*, 3rd ed. Washington: American Society for Microbiology, 1980: 478-488.
7. Appelbaum PC, Scragg JN, Browen AJ et al. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet* 1977; 2: 995-997.
8. Appelbaum PC. World-wide development of antibiotic resistance in *Pneumococci*. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 367-377.
9. Armengaud M, Auvergnat JC. Bilan Toulousain des méningites purulentes de l'adulte. *Lyon Med* 1972; 18: 541-543.
10. Armitage P. *Estatistical methods in medical research.* New York: Wiley, 1971.
11. Austrian R, Gold J. *Pneumococcal bacteremia with special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia.* *Ann Intern med* 1964; 60: 759-776.
12. Austrian R. *Pneumococcal pneumonia. Diagnostic, epidemiologic, therapeutic and prophylactic considerations.* *Chest* 1986; 90: 738-143.
13. Austrian R: *Streptococcus pneumoniae (pneumococcus).* In Lennette EH, Spaulding EH, Truant JP eds.: *Manual of clinical microbiology*, American Society for Microbiology, Washington, DC; 1974: p. 109-115.
14. *Bacterial meningitis and meningococcemia-United States, 1978.* *MMWR.* 1979; 28: 277-279.

15. Baird DR, Whittle HC, Greenwood BM: Mortality from pneumococcal meningitis. *Lancet* 1976; ii: 1.364-1.365.
16. Belsey MA, Hoffpauir CW, Smith MH. Dexamethasone in the treatment of acute bacterial meningitis: the effect of study design on the interpretation of results. *Pediatrics* 1969; 44: 503-513.
17. Bohr V, Johnsen N, Paulson O: Pneumococcal meningitis: an evaluation of prognostic factors in 164 cases based on mortality and on a study of lasting sequelae. *J Infect* 1985; 10: 143-157.
18. Bolan G, Broome CV, Facklam RR et al. Pneumococcal vaccine efficacy in selected population in the United States. *Ann Intern Med* 1986; 104: 1-6.
19. Bosley GS, Elliot JA, Oxtoby MJ et al. Susceptibility of relatively penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* to newer cephalosporin antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1987; 7: 21-27.
20. Brayton RG, Stokes PE, Swartz MS, Luria DB. Effect of alcohol and various diseases on leucocyte mobilization, phagocytosis and intracellular bacterial killing. *N Engl Med J* 1970; 282: 123-128.
21. Broome CV, Fackalm RR, Allen JR, Fraser DW, Austrian R. Epidemiology of pneumococcal serotypes in the United States, 1978-1979. *J Infect Dis*. 1980;141:119-23
22. Brown Ej, Hosea SW, Frank MM. The role of the spleen in experimental pneumococcal bacteremia. *J Clin Invest*. 1981;67:975-82.
23. Bruyn GAW, Van der Meer JWM, Hermans J, Knoppert W: Pneumococcal bacteremia in adults over a 10-year period at University Hospital, Leiden. *Reviews Infect Dis* 1988; 10: 446- 450.
24. Bruyn GAW, Kremer HPH, de Marie S, Padberg GW, hermans J, van Furth R. Clinical evaluation of pneumococcal meningitis in adults over a twelve-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989; 8:695-700.
25. Bryan JP, de Silva HR, Tavares A, Rocha H, Scheld WM. Etiology and mortality of bacterial meningitis in Northeastern Brasil. *Rev Infect Dis*. 1990; 21:128-35.
26. Burman LA, Norrby R, Trollfors B. Invasive pneumococcal infections: incidence, predisposing factors, and prognosis. *Rev Infect Dis* 1985; 7:133-141.
27. Buzón LM, Guerrero A, Romero J, Santamaría JM, Bouza E. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis treated with vancimycin. *Eur J Microbiol* 1984;3:442.
28. Cadoz M, Denis F, Diop Mar I. Etude épidémiologique des cas de méningites purulentes hospitalisés à Dakar pendant la décennie 1970-1979. *Bulletin de l'organisation Mondiale de la Santé*. 1981;59:575-84.

29. Campos J, Roca i Martínez J, García-Tornel S, Morales V. Infecciones severas en pediatría causadas por neumococos resistentes a penicilina. *Enf Infec y Microbiol Clin* 1986; 4: 209-212.
30. Caputo GM, Sattler FR, Jacobs MR, Appelbaum PC. Penicillin-resistant *Pneumococcus* and meningitis. *Ann Intern Med* 1983; 98: 416-417.
31. Carratalá J, Gudiol F, Pallares R, et al. Nosocomial Penicillin-resistant pneumococcal pneumonia. Analysis of risk factors and outcome. Program and abstracts of the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlanta, Ge. 1990 (abstract 1019)
32. Carpenter RR, Petersdorf RG. The clinical spectrum of bacterial meningitis. *Am J Med* 1962; 33: 262-275.
33. Casal J. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*: serotype distribution of penicillin-resistant strains in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 222- 225.
34. Casal J, Echeitia A. Serotipos y sensibilidad a los antibióticos de los neumococos aislados en España durante un estudio multicéntrico sobre neumonías. *Med Clín (Barc)* 1983; 80: 27-29.
35. Center for Disease Control. Bacterial meningitis and meningococemia in United States, 1978, 1979; 28: 277-279.
36. Chabbert YA: Le laboratoire d'antibiotherapie dans les méningites purulentes. *Sem Hop Paris* 1967; 43: 239-242.
37. Cherubin CE, Eng RKH. Experience with the use of cefotaxime in the treatment of bacterial meningitis. *Am J Med* 1986; 80: 398- 404.
38. Cherubin CE, Marr JS, Sierra MF, Becker MA. *Listeria* and gram- negative bacillary meningitis in New York City, 1972-1979: frequent causes of meningitis in adults. *Am J Med* 1981; 71: 000-000.
39. Cox DR. *Analysis of binary data*. London : Chapman and Hall, 1970.
40. Dankner WM, Connor JD, Sawyer M, Straube R, Spector SA. Treatment of bacterial meningitis with once daily ceftriaxone therapy. *J Antimicrob Chemother*. 1988;21:637-45.
41. Davey PG, Cruikshank JK, McManus IC, Mahood B, Snow MH, Geddes AM. Bacterial meningitis- ten years experience. *J Hyg (London)* 1982;88:383-401.
42. Del Rio MA, Chrane D, Shelyon S, McCracken GH Jr, Nelson JD. Ceftriaxone versus ampicillin and chloramphenicol for treatment of bacterial meningitis in children. *Lancet* 1983; 1: 1.241- 1244.

43. DeLemos RA, Haggerty RJ. Corticosteroids as an adjunct treatment in bacterial meningitis: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 1969; 44: 30-34.
44. Devitt L, Riley I, Hansman D: Human infection caused by penicillin-insensitive *Pneumococci*. *Med J Aust* 1977; 1: 586- 588.
45. Dixon JM. *Pneumococcus* resistant to erythromycin and lincomycin. *Lancet* 1967; 1: 573.
46. Dodge PR, Hallowell D, Feign RD, Holmes SJ, Kaplan SL, Jubelirer DP, Stechenberg BW, Hirsch SK: Prospective evaluation of hearing impairment as a sequela of acute bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1984; 311: 869-874.
47. Ernst JD, Hartiala KT, Goldstein IM, Sande MA. Complement (C5)- derived chemotactic activity accounts for accumulation of polymorphonuclear leukocytes in cerebrospinal fluid of rabbits with pneumococcal meningitis. *Infect Immun.* 1984; 46: 81-86.
48. Esposito AL. Community Acquired bacteremic pneumococcal pneumonia. Effect of age on manifestations and outcome. *Arch Intern Med* 1984; 144: 945-948.
49. Evans W, Hansman D. Tetracycline-resistant *Pneumococcus*. *Lancet* 1963; 1: 451.
50. Facklam RR, Carey RB. Streptococi and Aerococci. En: Lennette EH, Ballows A, Hausler WJ, Shadomy HJ, eds. *Manual of clinical microbiology*. Washington, American Society for Microbiology, 1985; 16: 154-173.
51. Fernández-Viladrich P, Ariza J, Ruff G, Pallarés R, Gudiol F. Complicaciones infecciosas intracraneales de la otitis media del adulto. I Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sevilla, 16-19 de mayo 1984: resumen n. 176.
52. Fernández-Viladrich P, Gudiol F, Ruff G, et al. Meningitis bacteriana. Etiología y origen de 482 episodios. *Med Clin (Barc)* 1986; 86: 615-620.
53. Fernández-Viladrich P, Buenaventura I, Gudiol F, et al. Meningitis neumocócica del adulto. Estudio de 141 episodios. *Med Clin (Barc)*. 1986;87:569-574.
54. Fernández-Viladrich P, Gudiol F, Liñares J, Ruff G, Ariza J, Pallarés R. Characteristics and antibiotic therapy of adult meningitis due to penicillin-resistant pneumococci. *Am J Med*. 1988; 84:839-46.
55. Fernández-Viladrich P, Gudiol F, Liñares J et al. Evaluation of Vancomycin in the therapy of adult pneumococcal meningitis. Program and abstracts of the 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Houston, Tx. 1989 (Abstract 1116)

56. Finland M, Brown JW, Rauh AE. Treatment of pneumococcal meningitis. A study of ten cases treated with sulfanilamide alone or in various combinations with specific antipneumococcal serum and complement including six recoveries. *N Engl J Med.* 1938;218:208-13.
57. Finland M, Barnes MW : Acute bacterial meningitis at Boston City Hospital. *J Infect Dis* 1977; 3: 400-415.
58. Finland M. Increased resistance in the *Pneumococcus*. *N Engl J Med* 1971; 284: 212-214.
59. Finland M. Pneumonia and pneumococcal infections with special reference to pneumococcal pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 481-502.
60. Fisher LS, Chow AW, Yoshikawa TT, Guze LG. Cephalotin and cephaloridine therapy for bacterial meningitis. *Ann Intern Med* 1978; 82: 689-693.
61. Fishman RA. Blood-brain and CSF barriers to penicillin and related organic acids. *Arch Neurol* 1966; 15: 113-124.
62. Fishman RA. Brain Edema. *N Engl J Med.* 1975;293:706-711.
63. Fraser DW, Darby CP, Koehler RE, Jacobs CF, Feldman RA : Risk factors in bacterial meningitis: Charleston County, South Carolina. *J Infect Dis* 1973; 127: 271-277.
64. Garau J, Liñares J, Domínguez C. Chloramphenicol-resistant pneumococcal meningitis. *Lancet* 1981; 2: 147-148.
65. García-Bustos JF, Brian TC, Tomasz A. Altered peptidoglycan structure in a pneumococcal transformant resistant to penicillin. *J Bacteriol* 1988; 170: 2.143-2.147.
66. Gardner ID. The effect of aging on susceptibility to infection. *Rev Infect Dis* 1980; 2: 801-810.
67. Gartner JC, Michaels RH. Meningitis from a *Pneumococcus* moderately resistant to penicillin. *JAMA* 1979; 241: 1.707-1.709.
68. Gaston MH, Verter JI, Woods G et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 1.593-1.599.
69. Gehanno P, Wolff M, Boschi Laot MT, Vachon F. ORL et méningites à pneumocoques. A propos de 100 observations récentes. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1982; 99: 103-108.
70. Geiseler PJ, Nelson KE, Levin S, Reddi KT, Moses VK. Community-acquired purulent meningitis: a review of 1,316 cases during the antibiotic era, 1954-1976. *Rev Infect Dis* 1980; 5: 725-745.

71. George RH, Mulligan EAR, Roycoft CA, Powell AM: Multiresistant pneumococci 1981; II: 751-752.
72. Giebink GS. The pathogenesis of pneumococcal otitis media in chinchillas and the efficacy of vaccination in prophylaxis. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 342-353.
73. Gould FK, Magee JG, Ingham HR. A hospital outbreak of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect* 1987; 15: 77-79.
74. Gratten M, Naraqi S, Hansman D, High prevalence of penicillin insensitive *Pneumococci* in Port Moresby, Papua New Guinea. *Lancet* 1980; 2: 192-195.
75. Gray BM, Converse GM, Dillon HC. Epidemiologic studies of *streptococcus pneumoniae* in infants; acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis.* 1980;142:923-33.
76. Greenwood BM. Chemotactic activity of CSF in pyogenic meningitis. *J Clin Pathol.* 1978;31:213-6.
77. Gudiol F. Infecciones producidas por neumococos resistentes a la penicilina. *Rev Clin Esp.* 1989;184:147-150.
78. Gudiol F, Viladrich PF, Ariza J, Cabellos C, Ruff G, Pallares R. Adjunctive therapy for adult pneumococcal meningitis. Program and abstracts of the 30th Interscience Conference on the Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlanta, Ge. 1990 (abstract 240).
79. Gump DW. Vancomycin for treatment of bacterial meningitis. *Rev Infect Dis.* 1981;3 (Suppl): S289-92.
80. Hakenbeck R, Ellerbrok H, Briese T et al. Penicillin-binding proteins of penicillin-susceptible and resistant *Pneumococci*: immunological relatedness of altered proteins and changes in peptides carrying the β -lactam binding site.
81. Hand WL, Sannford JP. Posttraumatic bacterial meningitis. *Ann Intern Med* 1970; 72: 869-874.
82. Handwerker S, Tomasz A. Alterations in penicillin-binding proteins of clinical and laboratory isolates of pathogenic *Streptococcus pneumoniae* with low levels of penicillin resistance. *J Infect Dis* 1986; 153: 83-89.
83. Hanneberger PK, Galaid EI, Marr JS: The descriptive epidemiology of pneumococcal meningitis in New York City. *Am J Epidem* 1983; 117: 484-491.
84. Hansman D, Bullen MM. A resistant *Pneumococcus*. *Lancet* 1967; 277: 264-265.
85. Hansman D. Chloramphenicol-resistant *Pneumococci* in West Africa. *Lancet* 1978; 1: 1.102-1.103.

86. Hansman D, Glasgow H, Sturt J, Devitt L, Douglas R. Increased resistance to penicillin of *Pneumococci* isolated from man. *N Engl J Med* 1971; 284: 175-177.
87. Hawley HB, Gump DW, Burlington VT: Vancomycin therapy of bacterial meningitis. *Am J Child* 1973; 126: 261-264.
88. Hays DM, Ternberg JL, Chen TT et al. Postesplenectomy sepsis and other complications following staging laparotomy for Hodgkin's disease in children. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 628- 632.
89. Henderson FN, Gilligan PH, Kimberly W, Goff D. Nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant *Pneumococci* by children in group day care. *J Infect Dis* 1988; 157: 256-263.
90. Hieber JP, Nelson JD: A Pharmacologic evaluation of penicillin in children with purulent meningitis. *N Engl J Med* 1977; 297: 410-413.
91. Hodges GR, Perkins RL. Acute bacterial meningitis: an analysis of factors influencing prognosis. *Am J Med Sci* 1975; 270: 427- 440.
92. Hook III EW, Horton CA, Schalberg DR. Failure of intensive care unit support to influence mortality from pneumococcal bacteremia. *JAMA* 1983; 249: 1.055-1.057.
93. Howes VJ, Mitchell RG. Meningitis due to relatively penicillin- resistant *Pneumococcus*. *Br Med J* 1976; 1: 996.
94. Hyslop NE Jr, Montgomery WW. Diagnosis and management of meningitis associated with cerebrospinal fluid leaks. En: Remington JS, Swartz MN, ed. *Current clinical topics in infectious diseases: 3*. Nueva York, McGraw-Hill Book Comp 1982; 254-285.
95. Igarashi M, Gilmartin RC, Gerald B, Wilburn F, Jabbour JT. Cerebral arteritis and bacterial meningitis. *Arch Neurol*. 1984;41: 531-5.
96. Istre GR, Humphreys JT, Albrecht KD, Thornsberry C, Swenson JM, Hopkins RS. Chloramphenicol and penicillin resistance in *Pneumococci* isolated from blood and cerebrospinal fluid: a prevalence study in metropolitan Denver. *J Clin Microbiol* 1983; 17: 472-475.
97. Istre G, Tarpay M, Anderson M et al. Invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* in an area with a high rate of relative penicillin resistance. *J Infect Dis* 1987; 56: 732-735.
98. Iyer PV, Kahler JH, Jacobs NM: Penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *Pediatrics* 1978; 157-158.
99. Jackson MA, Shelton S, Nelson JD McCracken GH Jr: Relatively penicillin-resistant pneumococcal infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3: 129-132.

100. Jacobs MP, Mithal Y, Robins-Browne RM, Gaspar MN, Koornhof HJ. Antimicrobial susceptibility testing of *Pneumococci*: determination of Kirby-Bauer breakpoints for penicillin G, erythromycin, clindamycin, tetracycline, chloramphenicol and rifampin. *J Antimicrob Chemother* 1979; 16: 190-197.
101. Jacobs MP, Robins Browne RM, Gaspar MN, Koornhof HJ. Antimicrobial susceptibility testing of *Pneumococci*. *J Antimicrob Chemother* 1980; 6: 53-64.
102. Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM et al. Emergence of multiply-resistant *Pneumococci*. *N Engl J Med* 1978; 299: 735-39.
103. Jacobs RF, Wells TG, Steele RW, Yamauchi T. A prospective randomized comparison of cefotaxime versus ampicillin and chloramphenicol for bacterial meningitis in children. *J Pediatr* 1985; 107: 129-133.
104. Johnson M, Alvin A. A 12 year review of acute bacterial meningitis in Stockholm. *Scand J Infect Dis* 1971; 3: 141-150.
105. Jolley ME, Stroupe SD, Schwenger KS, et al.: Fluorescence polarization immunoassay. III. An automated system for therapeutic drug determination. *Clin Chem* 1981; 27: 1.575- 1.579.
106. Kadurugamuwa JL, Hengstler B, Tuomanen E, Sande MA, Zak O. Effect of a cyclo-oxygenase inhibitor on the course and outcome of experimental meningitis in rabbits. Program and abstracts of the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New York, NY. 1987 (Abstract 619).
107. Kaplan SL, Feigin RD. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in children with bacterial meningitis. *J Pediatr.* 1978;92: 758-61.
108. Kaplan SL. Dexamethasone for children with bacterial meningitis. Should it be routine therapy? (edit). *AJDC.* 1989;143: 290-92.
109. Kislak JW. Type 6 *Pneumococcus* resistant to erythromycin and lincomycin. *N Engl J Med* 1967; 276: 852.
110. Klein JE. The epidemiology of pneumococcal disease in infants and children. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 246-253.
111. Klugman KP, Koornhof HJ. Bacteriemic pneumonia caused by penicillin-resistant *Pneumococci*. *N Engl J Med* 1988; 318: 123- 124.
112. Klugman KP, Koornhof HJ, Kuhnle V. Clinical and nasopharyngeal isolates of unusual multiply-resistant *Pneumococci*. *Am J Dis Child* 1986; 140: 1.186-1.190.
113. Klugman KP, Koornhof HJ, Wasas A, Storey K and Gilbertson. Carriage of penicillin resistant *Pneumococci*. *Arch Dis Child* 1986; 61: 377-381.
114. Klugman KP. *Pneumococcal* resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3:171-196.

115. Korzeniowski OM, Carvalho EM Jr, Rocha H, Sande MA. Evaluation of cefamandole therapy of patients with bacterial meningitis. *J Infect Dis* 1978; 137: S169-S179.
116. Koskela M, Leinonen M, Häivä V et al. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 45-50.
117. Krause KL, Stager C, Gentry LO. Prevalence of penicillin-resistant *Pneumococci* in Houston, Texas. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 210-213.
118. Landesman SH, Corrado ML, Shah PM, Armengaud M, Barza M, Cherubin CE. The current and historical roles of the cephalosporin antibiotics in the treatment of meningitis with special emphasis on their use in gram-negative bacillary meningitis. *Am J Med* 1981; 71: 000-000.
119. Landesman SH, Cummings M, Gruarin A et al. Susceptibility of multiply antibiotic resistant *Pneumococci* to the beta-lactam drugs and rosaramicin. *Antimicrob Agents Chemother* 1981. 19: 657-677.
120. Latorre C, Juncosa T, Santfeliu I: Antibiotic resistance and serotypes of 100 *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in a children's hospital in Barcelona, Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 357-359.
121. Laxer RM, Marks MI. Pneumococcal meningitis in children. *Am J Dis Child* 1977; 131: 850-853.
122. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: results of two double-blind, placebo controlled trials. *N Eng J Med* 1988; 319:964-971.
123. Lebel MH, Hoyt MJ, Wagner DC, Rollin NK, Finitzo T, McCracken GH. Magnetic resonance imaging and dexamethasone therapy for bacterial meningitis. *AJDC* 1989; 143: 301-306.
124. Lecaillon JB, Rouan MC, Souppart C, Fevre N, Juge F: Determination of cefsulidine, cefotiam, cephalaxine, cefotaxime, desacetylcefotaxime, cefuroxime and cefroxadin in plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1982; 228: 257-267.
125. Lee PC, Wetheral BL. Cross-reaction between *Streptococcus pneumoniae* and group C Streptococcal latex reagent. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 152-153.
126. Leinonen M, Säkkinen A, Kallioski R et al. Antibody response to 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in preschool age children. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 39-44.

127. Lepper MH, Dowling HF. Treatment of pneumococcal meningitis with penicillin plus Aureomycin. Studies including observations on an apparent antagonism between penicillin and Aureomycin. *Arch Intern Med* 1951; 88: 489-494.
128. Lin TY, Chrane DF, Nelson JD, McCracken GH Jr. Seven days of ceftriaxone therapy is as effective as ten days' treatment for bacterial meningitis. *JAMA* 1985; 253: 3.559-3.563.
129. Liñares J, Garau J, Domínguez C, Pérez JL. Antibiotic resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* from patients with community acquired pneumococcal disease. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 545-547.
130. Liñares J, Pérez JL, Garau J, Martín R. Cotrimoxazole resistance in *Pneumococci*. *Eur J Clin Microbiol* 1983; 2: 473- 474.
131. Liñares J, Pérez JL, Garau J, Murgui L, Martín R: Comparative susceptibilities of penicillin-resistant *Pneumococci* to co-trimoxazole, vancomycin, rifampin and fourteen beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13: 353-359.
132. Mañá J, Gastón F, Loncá M, Soriano E, García San Miguel J. Meningitis por neumococo moderadamente resistente a la penicilina: presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Med Clín (Barc)* 1985; 84: 697-699.
133. McCracken GH. Management of bacterial meningitis in infants and children: current status and future prospects. *Am J Med* 1984;76 (5A): 215-23.
134. McCracken GH, Sakata Y. Antimicrobial therapy of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* strains with different susceptibilities to penicillin. *Antimicrob agents Chemother* 1985; 27: 141-145.
135. McCracken GH, Lebel MH. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in infants and children (edit). *AJDC* 1989;143:287-89
136. Michel J, Dickman D, Greenberg Z, Rabinowitz B. Serotype distribution of penicillin-resistant *Pneumococci* and their susceptibilities to seven antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 397-400.
137. Mirelis B, Coll P, Ausina V, Nolla J. Estudio de la sensibilidad del género *Streptococcus* a 9 antibióticos. *Med Clín (Barc)* 1985; 84: 769-771.
138. Montefiore D, Alausa OK, Sobayo E. Pyogenic meningitis in Ibadán, Nigeria. A 15 month prospective study. *Scand J Infect Dis* 1978;10:113-7.
139. Mustafa M, Ramilo O, Saenz-Llorens X, Mertsola J, McCracken GH. Role of tumor necrosis factor in experimental and clinical bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8: 907-8.
140. Naraqi S, Kirkpatrick G, Kabins S. Relapsing pneumococcal meningitis: Isolation of an organism with decreased susceptibility to penicillin G. *J Pediatr* 1974; 85: 671-673.

141. Norrby R. Penetration of antimicrobial agents into cerebrospinal fluid: Pharmacokinetics and clinical aspects. In: Wood JH, ed. *Neurobiology of cerebrospinal fluid*. New York: Plenum Press 1980; 449-463.
142. O'Callaghan CH, Morris A, Kirby SM, Shingler AH: Novel method for detection of beta-lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate. *Antimicrob Agents Chemother* 1972; 1: 283-288.
143. Olsson RA, Kirby JC, Romansky MJ. Pneumococcal meningitis in the adult. Clinical, therapeutic, and prognostic aspects in forty-three patients. *Annals Int Med* 1961; 55: 545-549.
144. Oppenheim B, Koornhof HJ, Austrian R. Antibiotic-resistant pneumococcal disease in children at Baragwanath hospital, Johannesburg. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 520-524.
145. Pallares R, Gudiol F, Liñares J et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant *Pneumococci*. *N Engl J Med* 1987; 317: 18-22.
146. Pallares R, Gudiol F, Liñares F, Viladrich PF. Bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med*. 1988;318:124.
147. Pardridge WM, Olendorf WH, Cancilla P, Frank HJ. Blood-Brain Barrier: interface between internal medicine and the brain. *Ann Intern Med*. 1986;105:82-95.
148. Paredes A, Taber LH, Yow MD, Clark D, Nathan W: Prolonged pneumococcal meningitis due to an organism with increased resistance to penicillin. *Pediatrics* 1976; 58: 378-381.
149. Peltola H. Meningococcal disease: still with us. *Rev Infect Dis*. 1983;5:71-91.
150. Penicillin-resistant *Pneumococci*. *Lancet* 1988; 1: 1.142-1.143.
151. Percival A, Armstrong EC, Turner GC. Increased incidence of tetracycline-resistant *Pneumococci* in Liverpool in 1968. *Lancet* 1969; 1: 998-1.000.
152. Pérez A, León C, Del Valle O, Caballero E, León MA: Meningitis por neumococo resistente a la penicilina. *Med Clin (Barc)*. 1985; 84: 712.
153. Pérez JL, Liñares J, Bosch J, López de Goicoechea MJ, Martín R. *Streptococcus pneumoniae*: sensibilidad antibiótica en portadores infantiles del área barcelonesa. *Gas Sanit (Ajunt Barc)* 1984; 13: 6-9.
154. Perlino CA. Laboratory diagnosis of pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect. dis* 1984; 150: 139-143.

155. Quagliariello VJ, Long WJ, Scheld WM. Human interleukin-1 modulates blood-brain barrier injury "in vivo". Program and abstracts of the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New York, NY. 1987 (Abstract 614).
156. Quagliariello VJ, Long WJ, Scheld WM. Morphologic alterations of the blood-brain barrier with experimental meningitis in the rat. Temporal sequence and role of encapsulation. *J Clin Invest.* 1986; 77: 1.084-1.095.
157. Quentin C, Cardoso-Mendes I, Schue P, Janvier G, Bebear C: Pneumococque multirésistant aux antibiotiques: une nouvelle observation. *Presse med* 1985; 14: 489.
158. Radetsky MS, Johansen TL, Lauer BA, et al.: Multiply resistant *Pneumococcus* causing meningitis: its epidemiology within a day-care center. *Lancet* 1981; II: 771-773.
159. Ramilo O, Mustafa M, Saenz-Llorens X et al. Role of Interleukin 1-beta in meningeal inflammation. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:909-10.
160. Richter RW, Brust JCM: Pneumococcal meningitis at Harlem hospital. *New York State J Med* 1971; 71: 2.747-2.754.
161. Riley ID, Alpers MP, Gratten H et al. Pneumococcal vaccine prevents death from acute lower-respiratory-tract infections in Papua New Guinean children. *Lancet* 1986; 2: 877-881.
162. Riley ID, Douglas RM. An epidemiologic approach to pneumococcal disease. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 233-246.
163. Ripley-Petzold ML, Scott G, Jhun SK et al. The contribution of pneumococcal cell wall to the pathogenesis of experimental otitis media. *J Infect Dis* 1988; 157: 245-255.
164. Roberts R. *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Nueva York, Jhon Wiley & Sons, 1985; 161: 1.142- 1.151.
165. Robins-Brown RM, Gaspar MN, Ward JL et al. Resistance mechanism of multiply resistant *Pneumococci*: antibiotic degradation studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15: 470-474.
166. Ruben FL, Norden CW, Korica Y. Pneumococcal bacteremia at a medical/surgical hospital for adults between 1975 and 1980. *Am J Med* 1984; 77: 1.091-1.094.
167. Ryan JL, Pachner A, Andriole VT, Root RK: Enterococcal meningitis: combined vancomycin and rifampin therapy. *Am J Med* 1980; 68: 449-451.

168. Saah AJ, Mallonee JP, Tarpay M, Thornsberry CT, Roberts MA, Rhoades ER: *Relative Resistance to penicillin in the Pneumococcus: a prevalence and case-control study.* JAMA 1980; 243: 1.824-1.827.
- 169 Saballs P, Barrufet P, Force Ll, García A, Verdaguer A, Drobnic L. *Meningitis bacterianas recidivantes: a propósito de 21 pacientes con 64 brotes.* Med Clin (Barc) 1983; 81: 385-388.
170. Sánchez C, Garau J, Fernández-Viladrich P, Nogueras A, Liñares J. *La listeriosis del adulto: epidemiología, clínica, pronóstico y tratamiento.* Med Clin (Barc) 1983; 80: 196-200.
171. Sande MA, Overton JW. *In vivo antagonism between gentamicin and chloramphenicol in neutropenic mice.* J Infect Dis 1973; 128: 247-250.
172. Sande MA, Scheld WM, McCracken GH Jr and the Meningitis Study Group. *Report of a workshop: pathophysiology of bacterial meningitis- implications for new management strategies.* Pediatr Infect Dis J 1987; 6: 1.143-1.171.
173. Sande MA, Täuber MG, Scheld WM, MCCracken GH Jr and the Meningitis Study Group. *Report of a Second Workshop: Pathophysiology of Bacterial meningitis.* Pediatr Infect Dis J. 1989;8:901-933.
174. Sande MA, Sherertz RJ, Zak O, Dacey RG, Bodine JA, Strausbaugh LJ: *Factors influencing the penetration of antimicrobial agents into the cerebrospinal fluid of experimental animals.* Scand J Infect Dis 1978; Suppl 14, 160-163.
175. Sande MA, Sherertz RJ, Zak O, Strausbaugh LJ. *Cephalosporin antibiotics in Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae meningitis in rabbits.* J Infect Dis ;978; 137: S161- S168.
176. Sangster G, Murdoch JM, Gray JA. *Bacterial meningitis 1940-1979.* J Infect 1982;5:245-55.
177. Schaad UB, Nelson JD, McCracken GH. *Recrudescence and relapse in bacterial meningitis of childhood.* Pediatrics 1981; 67: 188- 195.
178. Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A, et al. *A comparison of Ceftriaxone and Cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children.* N Engl J Med. 1990; 322:141-47.
179. Schaedler RW, Choppin PW, Zabriskie JH. *Pneumonia caused by tetracycline-resistant Pneumococci.* N Engl J Med 1964; 270: 127-129.
180. Scheld WM. *Bacterial meningitis in the patient at risk: intrinsic risk factors and host defense mechanisms.* Am J Med 1984; 76: 193-207.
181. Scheld WM, Dacey RG, Winn HR, Welsh JE, Jane JA, Sande MA. *Cerebrospinal fluid outflow resistance in rabbits with experimental meningitis.* J Clin Invest. 1980; 66: 243-253.

182. Scheld WM, Sande MA. Bactericidal versus bacteriostatic antibiotic therapy of experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *J Clin Invest.* 1983;71:411-9.
183. Scheld WM, Quagliarello VJ, Lesse AJ. Selected aspects of the pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. In: Williamson JD, Burnie J, eds. *Bacterial meningitis.* London: Academic Press; 1987: 1-28.
184. Scheld WM. Drug delivery to the Central Nervous System: General principles and relevance to therapy for infections of the CNS. *Rev Infect Dis.* 1989;11 (suppl 7): S1669-S1690.
185. Schlech WF, Ward JI, Band JD, Hightower A, Fraser DW, Broome CV: Bacterial meningitis in the United States, 1978 through 1981. The National Bacterial Meningitis Surveillance Study. *JAMA* 1985; 253: 1.749-1.754.
186. Shanholtzer CJ, Peterson LR. False susceptible penicillin G MICs for *Streptococcus pneumoniae* with a commercial microdilution system. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 626-629.
187. Schlesselman JJ. *Case-control studies: design, conduct, analysis.* New York: Oxford University Press, 1982.
188. Simberkoff MS, Lukaszewski M, Cross A, et al: Antibiotic-resistant isolates of *Streptococcus pneumoniae* from clinical specimens: a cluster of serotype 19A organisms in Brooklyn, New York. *J Infect Dis* 1986; 153: 78-82.
189. Simberkoff MS, Moldover NH, Rahal JJ Jr. Absence of detectable bactericidal and opsonic activities in normal and infected human cerebrospinal fluid. *J Lab Clin Med* 1980; 95: 362-372.
190. Simon GL, Smith RH, Sande M. Emergence of Rifampin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* during combination therapy with vancomycin and rifampin: a report of two cases. *Rev Infect Dis* 1983; 5 (Suppl 3): S507-8.
191. Smart LE, Platt DJ, Timbury MC. A comparison of the distribution of pneumococcal types in systemic disease and the upper respiratory tract in adults and children. *Epidem Inf* 1987; 98: 203-209.
192. Smith AL: Neurologic sequelae of meningitis. *N Engl J Med* 1988; 319: 1.012-1.024.
193. Spanjaard L, Bol P, Ekker W, Zanen HC: The incidence of bacterial meningitis in the Netherlands; comparison of three registration systems, 1977-82. *J Infect* 1985; 11: 259-268.
194. Spector R, Lorenzo AV. Inhibition of penicillin transport from the cerebrospinal fluid after intracisternal inoculation of bacteria. *J Clin Invest* 1974; 54: 316-325.

195. Sutherland GE, Palitang EG, Marr JJ, Luedke SL. Sterilization of Omayá reservoir by instillation of Vancomycin. *Am J Med.* 1981;71:1068-1070.
196. Swartz MN: Bacterial meningitis. More involved than the meninges. *N Engl J Med* 1984; 311: 912-914.
197. Swartz MN, Dodge PR: Bacterial meningitis. A review of selected aspects. *N Eng J Med* 1965; 272: 725-731, 779-785, 842-847, 898- 902, 954-960, 1.003-1.010.
198. Syrogiannopoulos GA, Nelson JD, McCracken GH. Subdural collections of fluid in accute bacterial meningitis: a review of 136 cases. *Pediatr Infect Dis* 1986; 1985 5: 343-352.
199. Syrogiannopoulos GA, Olsen KD, Reisch JS, McCracken GH Jr. Dexamethasone in the treatment of experimental *Haemophilus influenzae* type B meningitis. *J Infect Dis* 1987; 155: 213-219.
200. Tarpay MM, Welch DF, Salari H et al. In vitro activity of antibiotics commonly used in the treatment of otitis media against *Streptococcus pneumoniae* isolated with different susceptibilities to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 145-147.
201. Täuber MG, Borschberg U, Sande MA. Influence of granulocytes on brain edema, intracranial pressure, and cerebrospinal fluid concentration of lactate and protein in experimental meningitis. *J Infect Dis.* 1988; 157: 456-464.
202. Täuber MG, Khayam-Bashi H, Sande MA. Effects of ampicilin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis.* 1985; 151: 528-534.
203. Täuber MG, Sande MA. Principles in the treatment of bacterial meningitis. *Am J Med* 1984; 76: 224-230.
204. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Kheim J, Chabal S, Winn HR. A randomized, double blind study of phenytoin for the prevention of posttraumatic seizures. *N Engl J Med.* 1990;323:497-502.
205. Tomasz A, Saukkonen K. The nature of the cell wall derived inflammatory components of pneumococci. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8: 902-3.
206. Tomasz A. Mode of action of beta lactam antibiotics: a microbiologist's view. In: Demain A, ed. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 67/I. New York: Springer-Verlag; 1983: 15-93.
207. Tugwell P, Greenwood BM, Warrell DA. Pneumococcal meningitis: a clinical and laboratory study. *Quarterly J Med* 1976; 65: 583- 601.
208. Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM. Bacterial Meningitis : recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann Intern Med.* 1990;112:610-623.

209. Tuomanen E, Hengstler B, Rich R, Bray MA, Zak O, Tomasz A: Nonsteroidal anti-inflammatory agents in the therapy for experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1987; 155: 985-990.
210. Tuomanen E, Hengstler B, Zak O, Tomasz A. The role of complement in inflammation during experimental pneumococcal meningitis. *Microb Pathogen* 1986; 1: 15-32.
211. Tuomanen E, Liu H, Hengstler B, Zak O, Tomasz A. The induction of the meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. *J Infect Dis* 1985; 151: 859-868.
212. Tuomanen E. Molecular mechanisms of antiinflammation in experimental pneumococcal meningitis. *Ped Infect Dis J* 1987; 6: 1.146-1.149.
213. Tuomanen E, Tomasz A, Hengstler B, Zak O. The relative role of bacterial cell wall and capsule in the induction of inflammation in pneumococcal meningitis. *J Infect Dis.* 1985; 151: 535-540.
214. Tuomanen E, Wright SD. Reduction of inflammation, tissue damage and mortality in bacterial meningitis in rabbits treated with monoclonal antibodies against adhesion-promoting receptors of leukocytes. *J Exp Med* 1989;170;959-68.
215. Tuomanen E, Baruch A. New antibodies as adjunctive therapies for Gram-positive bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8: 923-28.
216. Tureen JH, Stella FB, Clyman RI, Mauray F, Sande MA. Effect of indomethacin on brain water content, cerebrospinal fluid white blood cell response and prostaglandin E2 levels in cerebrospinal fluid in experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 1.151-1.153.
217. Tureen J. Cerebral blood flow and metabolism in experimental meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:917-8.
218. Turner GC. Tetracycline-resistant *Pneumococci* in a general hospital. *Lancet* 1963; 2: 1.292-1.295.
219. Tweardy DJ, Jacobs MR, Speck WT. Susceptibility of penicillin-resistant *Pneumococci* to eighteen antimicrobials: Implications for treatment of meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12:133-139.
220. Ugolini V, Pacifico A, Smitherman TC, Mckowiak PA. Pneumococcal endocarditis update: analysis of 10 cases diagnosed between 1974 and 1984. *Am Heart J* 1986; 112: 813-819.
- 221 Wamola IA, Mirza NB, Nsanzumuhire H: Penicillin-resistant pneumococcal meningitis in Kenyatta National Hospital, Nairobi, Kenya. *East Afr Med J* 1981; 58: 12-17.

222. Wara DW. Host defense against *Streptococcus pneumoniae*: the role of the spleen. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 299-309.
223. Ward J. Antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*: Clinical and epidemiologic aspects. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 254-267.
224. Ward JL, Moellering RC. Susceptibility of *Pneumococci* to 14 beta-lactam agents: comparison of strains resistant, intermediate-resistant, and susceptible to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 20: 204-207.
225. Waring GW, Weinstein L. Treatment of pneumococcal meningitis. *Am J Med* 1948; 5: 402-418.
226. Washington IJA, ed. *Cumitech. Blood Cultures II*. Washington DC: American Society for Microbiology, June 1982.
227. Washington JA, Sutter VL. Dilution susceptibility test: agar and macrobroth dilution procedures. En: Lenette EH, Balows A, Hausler WJ, Truant JP ed. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington DC. American Society for Microbiology 1980; 453-458.
228. Watanakunakorn C, Glotzbecker C. Susceptibility of recent clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* to 17 antibiotics. *J Antimicrob. Chemother* 1980; 6: 83-89.
229. Weiss W, Figueroa W, Shapiro W, Flippin HF: Prognostic factors in pneumococcal meningitis. *Arch Int Med* 1967; 120: 517-524.
230. Zigelboim T, Tomasz A. Multiple antibiotic resistance in South Africa strain of *Streptococcus pneumoniae*: Mechanism of resistance β -lactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 267- 276.

Apéndice

PROCOLO MENINGITIS BACTERIANAS

- 1- N° IDENTIFICACION..... !_!_!_!
- 2- ETIOLOGIA..... !_!_!
- NOMBRE.....
- 3- N° HISTORIA..... !_!_!_!_!_!
- 4- EDAD..... !_!_!
- 5- SEXO.....Varón 1 !_! Hembra 2 !_!
- 6- FECHA DE INGRESO..... !_!_! !_!_! !_!_!
- 7- ADQUISICION.....Extrahospitalaria 1 !_!
- Intrahospitalaria propio hospital 2 !_!
- Intrahospitalaria otro hospital 3 !_!
- 8- ENFERMEDAD DE BASE (1)..... !_!_!
- 9- ENFERMEDAD DE BASE (2)..... !_!_!
- 10- ENFERMEDAD DE BASE (3)..... !_!_!
- 11- MENINGITIS RECURRENTE..... NO 1 !_! SI 2 !_!
-
- 12- ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS..... NO 1 !_! SI 2 !_!
- 13- FACTORES PREDISPONENTES (1)..... !_!_!
- 14- FACTORES PREDISPONENTES (2)..... !_!_!
- No tiene..... 1 !_! Drenaje ventri. ext. 13 !_!
- Trauma. craneal abie 2 !_! Foco urinario..... 14 !_!
- Trauma. craneal ce.. 3 !_! Foco intraabdominal. 15 !_!
- Fistula probable.... 4 !_! Neumonía y otros pul 16 !_!
- Fistula demostrada.. 5 !_! Endocarditis..... 17 !_!
- Sinusitis crónica... 6 !_! Cutáneo-mucoso..... 18 !_!
- Sinusitis aguda..... 7 !_! Infec. herida quirúr 19 !_!
- Otomastoiditis cro.. 8 !_! Absceso epi-subdural 20 !_!
- Otitis media aguda.. 9 !_! Absceso cerebral.... 21 !_!
- Intervención ORL... 10 !_! Post-punción lumbar. 22 !_!
- Intervención NCR... 11 !_! Post-punción Omayá.. 23 !_!
- Shunt..... 12 !_! Otros..... 24 !_!
- 15- TRATAMIENTO ANTIBIOTICO PREVIO..... NO 1 !_! SI 2 !_!
-
- RESUMEN HISTORIA CLINICA.....
-
-
-
-
-

CLINICA

16- DURACION ENFERMEDAD.....	<12 h. 1 !_!	12-48 h. 2 !_!	2-4 d. 3 !_!	>4 d. 4 !_!	!_!
17- CATARRO VIAS RESPIRATORIAS.....	NO 1 !_!	SI 2 !_!			!_!
18- ODINOFAGIA.....	NO 1 !_!	SI 2 !_!			!_!
19- FIEBRE ≥38.....	NO 1 !_!	SI 2 !_!			!_!
20- FIEBRE UCIAS ≥38.....	NO 1 !_!	SI 2 !_!			!_!
21- ESCALOFRIOS.....	NO 1 !_!	SI 2 !_!			!_!
22- HIPOTENSION.....	NO 1 !_!	Hipotensión 2 !_!	Shock..... 3 !_!		!_!
23- CEFALEA.....	NO 1 !_!	SI 2 !_!			!_!
24- FARINGITIS.....	NO 1 !_!	Amigdalitis 2 !_!	A. pultacea 3 !_!		!_!
25- RIGIDEZ DE NUCA.....	NO 1 !_!	SI 2 !_!			!_!
26- NAUSEAS-VOMITOS.....	NO 1 !_!	SI 2 !_!			!_!
27- LESIONES CUTANEAS					!_!
	No tiene 1 !_!	Equimosis 4 !_!			
	Máculo-papulas 2 !_!	Vesículo-pústulas 5 !_!			
	Petequias 3 !_!				

AFECTACION NEUROLOGICA

28- CONCIENCIA.....	Alerta..... 1 !_!	Obnubilación..... 2 !_!	Coma responde dolor 3 !_!	Coma arreactivo.... 4 !_!	!_!
29- FOCALIDAD PARES					!_!
	NO 1 !_!	VIII.. 4 !_!			
	VI 2 !_!	III... 5 !_!			
	VII 3 !_!	Varios 6 !_!			
30- HEMIPARESIA					!_!
	NO..... 1 !_!	Aparición 24-72 h. 4 !_!			
	Aparece antes tto. 2 !_!	Aparición 72 h.-ls. 5 !_!			
	Aparece 1 ^a 24 h... 3 !_!	Aparición >1 s.... 6 !_!			
31- CONVULSIONES					!_!
	NO..... 1 !_!	Aparición 24-72 h. 4 !_!			
	Aparece antes tto. 2 !_!	Aparición 72 h.-ls. 5 !_!			
	Aparece 1 ^a 24 h... 3 !_!	Aparición >1 s.... 6 !_!			
32- EDEMA DE PAPILA.....	NO 1 !_!	SI 2 !_!			!_!
33- OTRA AFECTACION NEUROLOGICA.....	NO 1 !_!	SI 2 !_!			!_!

BACTERIOLOGIA

34- HEMOCULTIVO.....	No realizado	0	1	1	1	1
	Negativo....	1	1	1		
	Positivo....	2	1	1		
35- FROTIS FARINGEO.....	No realizado	0	1	1	1	1
	Negativo....	1	1	1		
	Positivo....	2	1	1		
36- CULTIVO OTORREA.....	No realizado	0	1	1	1	1
	Negativo....	1	1	1		
	Positivo....	2	1	1		
37- OTROS CULTIVOS.....						
	No realizado	0	1	1	1	1
	Negativo....	1	1	1		
	Positivo....	2	1	1		
38- C.I.M.	0.03	1	1	1	2	7
	0.06	2	1	1	4	8
	0.12	3	1	1	8	9
	0.25	4	1	1	16	10
	0.50	5	1	1	32	11
	1	6	1	1	64	12
39- C.B.M.....	0.03	1	1	1	2	7
	0.06	2	1	1	4	8
	0.12	3	1	1	8	9
	0.25	4	1	1	16	10
	0.50	5	1	1	32	11
	1	6	1	1	64	12
40- LCR (1) ASPECTO..	Claro.....	1	1	1	Turbio...	3
	Opalescente.	2	1	1	Purulento	4
					Hemorrágico	5
41- LCR (1) PRESION.....						
42- LCR (1) CELULAS.....						
43- LCR (1) FORMULA (% SEGMENTADOS).....						
44- HIPOGLICORRAQUIA (1).....	NO	1	1	1	SI	2
45- LCR (1) PROTEINAS.....	<1 g.	1	1	1	5-10 g.	3
	1-5 g.	2	1	1	>10 g.	4
46- LCR (1) GRAM.....	Negativo.....	1	1	1		
	Positivo.....	2	1	1		
	Error interpretación.	3	1	1		
47- LCR (1) CULTIVO.....	Negativo	1	1	1	Positivo	2
48- LCR (2) DIA.....						
49- LCR (2) ASPECTO..	Claro.....	1	1	1	Turbio...	3
	Opalescente.	2	1	1	Purulento	4
					Hemorrágico	5
50- LCR (2) PRESION.....						
51- LCR (2) CELULAS.....						
52- LCR (2) FORMULA (% SEGMENTADOS).....						

53-	HIPOGLICORRAQUIA (2).....	NO 1 !_!	SI 2 !_!	!_!
54-	LCR (2) PROTEINAS.....	<1 g. 1 !_!	5-10 g. 3 !_!	!_!
		1-5 g. 2 !_!	>10 g. 4 !_!	
55-	LCR (2) GRAM.....	Negativo.....	1 !_!	!_!
		Positivo.....	2 !_!	
		Error interpretación.	3 !_!	
56-	LCR (2) CULTIVO.....	Negativo 1 !_!	Positivo 2 !_!	!_!
57-	DOSIS ANTIBIOTICO (mgrs.).....			!_! !_! !_!
58-	HORAS POST-DOSIS ANTIBIOTICO (2).....			!_! !_!
59-	NIVELES ANTIBIOTICO LCR (2).....			!_! !_!
60-	NIVELES ANTIBIOTICO SUERO (2).....			!_! !_!
61-	PODERES BACTERICIDAS LCR (2).....			!_! !_! !_!
62-	PODERES BACTERICIDAS SUERO (2).....			!_! !_! !_!
63-	LCR (3) DIA.....			!_! !_!
64-	LCR (3) ASPECTO..	Claro..... 1 !_!	Turbio. 3 !_!	!_!
		Opalescente. 2 !_!	Purulento 4 !_!	
			Hemorrágico 5 !_!	
65-	LCR (3) PRESION.....			!_! !_!
66-	LCR (3) CELULAS.....			!_! !_! !_! !_!
67-	LCR (3) FORMULA (% SEGMENTADOS).....			!_! !_!
68-	HIPOGLICORRAQUIA (3).....	NO 1 !_!	SI 2 !_!	!_!
69-	LCR (3) PROTEINAS.....	<1 g. 1 !_!	5-10 g. 3 !_!	!_!
		1-5 g. 2 !_!	>10 g. 4 !_!	
70-	LCR (3) GRAM.....	Negativo.....	1 !_!	!_!
		Positivo.....	2 !_!	
		Error interpretación.	3 !_!	
71-	LCR (3) CULTIVO.....	Negativo 1 !_!	Positivo 2 !_!	!_!
72-	DOSIS ANTIBIOTICO (mgrs.).....			!_! !_! !_! !_!
73-	HORAS POST-DOSIS ANTIBIOTICO (3).....			!_! !_!
74-	NIVELES ANTIBIOTICO LCR (3).....			!_! !_!
75-	NIVELES ANTIBIOTICO SUERO (3).....			!_! !_!
76-	PODERES BACTERICIDAS LCR (3).....			!_! !_! !_!
77-	PODERES BACTERICIDAS SUERO (3).....			!_! !_! !_!

ANALITICA GENERAL

78-	LEUCOCITOS... <1.000.....	1 !_!	5.000-10.000	3 !_!	!_!
		1.000-5.000	2 !_!	10.000-15.000	4 !_!
				>15.000	5 !_!
	FORMULA.....				
79-	HEMOGLOBINA.....				!_! !_!
80-	PLAQUETAS.....	< 100.000.....	1 !_!	!_!	
		100.000-300.000.	2 !_!		
		>300.000.....	3 !_!		

81- QUICK.....	<70 1 !_!	>70 2 !_!	!_!
82- NATREMIA.....	Hiponatremia. 1 !_!		!_!
	Normal..... 2 !_!		
	Hipernatremia 3 !_!		
83- KALIEMIA.....	Hipokaliemia. 1 !_!		!_!
	Normal..... 2 !_!		
	Hiperkaliemia 3 !_!		
84- EQUILIBRIO ACIDO-BASE			!_!
Normal.....	1 !_!	Alcalosis metabóli. 4 !_!	
Acidosis metaból.	2 !_!	Alcalosis respirat. 5 !_!	
Acidosis respira.	3 !_!		

RADIOLOGIA

85- TAC CRANEAL (INGRESO)			!_!
Normal.....	1 !_!	Infarto..... 5 !_!	
Edema cerebral.....	2 !_!	Hemorragia..... 6 !_!	
Cerebritis-absceso.	3 !_!	Patología antig. 7 !_!	
Hidrocefalia.....	4 !_!		
86- TAC CRANEAL EVOLUCION (DIA).....			!_!_!
87- TAC CRANEAL EVOLUCION			!_!
Normal.....	1 !_!	Infarto..... 5 !_!	
Edema cerebral.....	2 !_!	Hemorragia..... 6 !_!	
Cerebritia-absceso.	3 !_!	Patología antig. 7 !_!	
Hidrocefalia.....	4 !_!		

TRATAMIENTO

88- ANTIBIOTICO.....			!_!_!
Dosis (mgrs./Kg./dia).....			
ANTIBIOGRAMA.....			
.....			
.....			
89- DURACION (DIAS).....			!_!_!
90- TRATAMIENTO CORTICOIDES.....	NO 1 !_!	SI 2 !_!	!_!
Dosis/Duración.....	DEXAMETASONA + MANITOL 3 !_!		
91- TRATAMIENTO ANTICOMICIAL.....	NO 1 !_!	SI 2 !_!	!_!
Dosis/Duración.....			
92- PROFILAXIS ANTICOMICIAL.....	NO 1 !_!	SI 2 !_!	!_!
Dosis/Duración.....			
93- HEPARINA.....	NO 1 !_!	SI 2 !_!	!_!
Dosis/Duración.....			
94- VENTILACION MECANICA.....	NO 1 !_!	SI 2 !_!	!_!

EVOLUCION Y COMPLICACIONES

.....			
.....			
.....			
.....			
95- MEJORIA CONCIENCIA (DIAS).....			!_!_!
96- DESCENSO TEMPERATURA < 38 (DIAS).....			!_!_!
97- REAPARICION FIEBRE > 38..... NO 1 !_!	SI 2 !_!		!_!
98- ARTRITIS..... NO 1 !_!	SI 2 !_!		!_!
99- PERICARDITIS..... NO 1 !_!	SI 2 !_!		!_!
100- MIOCARDITIS-INSUFICIEN: CARD. NO 1 !_!	SI 2 !_!		!_!
101- COMPLICACIONES BRONCOPULMONA. NO 1 !_!	SI 2 !_!		!_!
102- INSUF. RENAL (Crea > 150/2 v.) NO 1 !_!	SI 2 !_!		!_!
103- DETERIORO FUNCION HEPATICA... NO 1 !_!	SI 2 !_!		!_!
(Eleva. 2 v. FA o ALT/AST etc)			
104- CID..... NO 1 !_!	SI 2 !_!		!_!
105- SIHAD..... NO 1 !_!	SI 2 !_!		!_!
106- HERPES..... NO 1 !_!	SI 2 !_!		!_!
107- GASTROINTESTINALES..... NO 1 !_!	SI 2 !_!		!_!
108- INFECCION URINARIA NOSOCOMIAL NO 1 !_!	SI 2 !_!		!_!
109- FLEBITIS..... NO 1 !_!	SI 2 !_!		!_!
110- TEJ. BLANDOS-OSTEOARTICULAR.. NO 1 !_!	SI 2 !_!		!_!
111- DIAS TOTALES DE INGRESO.....			!_!_!
(Desde meningitis hasta el alta)			
112- CONTROL CONSULTAS EXTERNAS (Días hasta último control)			!_!_!_!
113- SECUELAS			!_!
NO..... 1 !_!	Vias largas..... 6 !_!		
Necrosis cutan. 2 !_!	Trastorno caracter.. 7 !_!		
Epilepsia..... 3 !_!	Hidrocefalia + shunt 8 !_!		
Pares craneales 4 !_!	Combinación..... 9 !_!		
Sordera..... 5 !_!			
114- RECAIDA..... NO 1 !_!	SI 2 !_!		!_!
115- MORTALIDAD..... NO 1 !_!			!_!
Causa neurol. precoz 2 !_!	Causa sepsis pre. 4 !_!		
Causa neurol. tardia 3 !_!	Causa no neurolo-		
	gica tardía..... 5 !_!		

COMENTARIOS Y RESUMEN FINAL.....

.....

.....

.....

.....

