

## MENINGITIS BACTERIANA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN MAYORES DE 60 AÑOS

LUIS A. MORA MORA, MICKE E. DE ARCO ESPINOSA, JAVIER PLUMET, FEDERICO MICHELI

*Servicio de Neurología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina,  
Universidad de Buenos Aires, Argentina*

**Resumen** La meningitis bacteriana aguda tiene una mortalidad mundial de 135 000 casos/año. En Argentina la incidencia anual en los últimos 12 años fue 5.5/100 000 habitantes. Aproximadamente el 20% de los pacientes presentan secuelas neurológicas que son más frecuentes en mayores de 60 años. Nuestro objetivo fue determinar las características clínicas, las etiologías más frecuentes y la evolución de mayores de 60 años con meningitis atendidos en el Hospital de Clínicas José de San Martín. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas desde el año 2003 al 2013, donde se utilizaron como criterios de inclusión pacientes mayores de 60 años, con clínica sugestiva de meningitis bacteriana aguda, adquirida en la comunidad, con diagnóstico microbiológico de LCR o con alta sospecha de meningitis bacteriana (pleocitosis > 2000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, proteínas > 220 mg/dl, glucorraquia < 34 mg/dl, índice glucorraquia/glucemia < 0.23). Se excluyeron los casos de meningitis TBC, nosocomiales, postquirúrgicos y otras meningitis no bacterianas. Se seleccionaron 69 pacientes, 45 (65%) mujeres, la edad promedio fue de 78 ± 10.6 años. Solo el 40% presentó la tríada clínica clásica de la meningitis (rigidez de nuca, fiebre y alteración del sensorio). El 52% desarrolló gérmenes en el LCR, siendo el más frecuente el *Streptococcus pneumoniae* presente en el 47% de los casos. La letalidad fue del 41%. Todos los casos por *Staphylococcus aureus* meticilino-sensible fallecieron. Solo 24 (35%) ingresaron a terapia intensiva. Las principales secuelas presentadas fueron déficit motor (12%) y pérdida de audición (5%).

**Palabras clave:** meningitis bacteriana, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*

**Abstract** *Community acquired bacterial meningitis in patients over 60.* Acute bacterial meningitis has a global mortality rate of 135 000 cases per year. In Argentina over the last 12 years, the annual incidence rate has been 5.5/100 000. About 20% of patients present neurological sequelae, which are more common in patients aged 60 or older. Our objective here is to determine the clinical characteristics, the most common causes and to measure evolution in patients over 60 years old diagnosed with meningitis and treated at the *Hospital de Clínicas José de San Martín*. This is a retrospective study based on a review of medical records from 2003 to 2013 that takes into account patients older than 60 who were diagnosed with acute bacterial meningitis acquired in the community by a microbiological diagnosis of CSF or those included due to a high suspicion of bacterial meningitis (pleocytosis > 2000 cells/mm<sup>3</sup>, proteins > 220 mg/dl, glycorrhachia < 34 mg/dl, glycorrhachia/glucose index < 0.23). Cases of TB meningitis, nosocomial, postoperative and other nonbacterial meningitis were excluded. Sixty nine patients were included, 45 (65%) were women with an average age of 78 ± 10.6 years. Only 40% had the triad of classical meningitis symptoms (stiff neck, fever and altered mental status). In 52% of the patients germs developed in the CSF, the most frequent being *Streptococcus pneumoniae* present in 47% of cases. Lethality rate was 41%, all of them by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. Only 24 (35%) cases were admitted into intensive care. The main sequelae present were motor disorders (12%) and hearing loss (5%).

**Key words:** bacterial meningitis, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*

La meningitis es la inflamación de las meninges y el espacio subaracnoideo con afección del líquido cefalorraquídeo (LCR). Aunque los niños y adolescentes son las víctimas más vulnerables, los mayores de 60 años

son muy susceptibles a las infecciones meníngeas. Los principales causantes de meningitis bacteriana aguda (MBA) adquirida en la comunidad son el *Streptococcus pneumoniae* en aproximadamente el 70% de los casos, *Listeria monocytogenes* en 20%, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* en 4%<sup>1</sup>.

La MBA tiene una incidencia mundial estimada de 1.2 millones de casos al año, de los cuales 135 000 mueren<sup>2</sup>. En la Argentina la tasa anual en los últimos 12 años fue de 5.5 casos por 100 000 habitantes, y durante el año 2012,

Recibido: 16-III-2015

Aceptado: 23-X-2015

**Dirección postal:** Dr. Federico Micheli, División Neurología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina

e-mail: fmconsultorio@fibertel.com.ar

según el total de notificaciones al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud, se notificaron 312 casos, de ellos 105 mayores de 65 años para todo el país y 18 casos en la ciudad autónoma de Buenos Aires<sup>3,4</sup>.

La tríada clínica clásica de la MBA es fiebre, rigidez de nuca y alteración del sensorio, aunque un número considerable de pacientes no tienen estos síntomas y la mayoría solo presentan 2 de ellos<sup>5,6</sup>.

Las infecciones neurológicas tienen implicancias graves, que pueden dejar secuelas irreversibles e incapacidad definitiva y constituyen una de las 10 primeras causas de mortalidad de origen infeccioso a nivel mundial. Hasta el 30% de los pacientes presentan algún tipo de secuela neurológica y la letalidad o la posibilidad de secuelas depende en gran medida del patógeno causante y de la edad del paciente, siendo muy alta en los grupos etarios extremos de la vida<sup>6,7</sup>. La supervivencia depende fundamentalmente de la detección precoz para instaurar inmediatamente el tratamiento específico. Dado que el cuadro es muy grave, no se puede esperar a los resultados del cultivo del LCR, que puede tardar varios días, por lo que se suele establecer el tratamiento antibiótico según la bacteria que con mayor probabilidad esté causando el cuadro, basándose en la edad del paciente. La MBA no tratada es mortal en casi todos los casos y aunque la mortalidad disminuyó durante las últimas décadas, aun con tratamiento, llega hasta un 22% en adultos mayores de 65 años<sup>7</sup>. El objetivo del presente estudio es establecer las características clínicas y epidemiológicas de la MBA en este grupo etario en nuestro hospital.

## Materiales y métodos

El presente es un estudio descriptivo retrospectivo que evalúa las características clínico-epidemiológicas de MBA en pacientes que fueron atendidos en el Hospital Escuela José de San Martín (HCJSM) dependiente de la Universidad de Buenos Aires, durante el periodo del 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2013.

Se efectuó una revisión de historias clínicas de acuerdo a los diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición (CIE-10<sup>8</sup>), a partir de la base de datos del servicio de estadística del HCJSM. Se incluyeron todas las historias clínicas que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico clínico de MBA adquirida en la comunidad en mayores de 60 años y cultivos positivos en LCR. Se incluyeron también los casos con LCR estériles pero con alta sospecha de meningitis, que cumplían criterios de inflamación meníngea cuando uno o más de los siguientes parámetros estaba presente: concentración de glucosa por debajo de 34 mg/dl, índice de glucorraquia/glucemia < 0,23, concentración de proteína por encima de 220 mg/dl o recuento de leucocitos por encima de 2000/mm<sup>3,8-10</sup>. También se definió como meningitis aséptica aquellos casos en los cuales no hubo rescate de gérmenes, pero tuvieron clínica compatible con meningitis<sup>11,12</sup>.

Se excluyeron los casos de meningitis tuberculosa, nosocomiales, postquirúrgicas y no bacterianas.

Se diseñó un formulario estandarizado en el cual se registraron las siguientes variables: sexo, edad, días de interna-

ción, síntomas previos al momento de la consulta, examen físico, factores asociados al cuidado de la salud, comorbilidades, antecedente de antibióticos recibidos en la última semana, análisis de laboratorio al ingreso, LCR y cultivos, neuroimágenes, tratamiento, complicaciones, secuelas y letalidad.

Se definió el diagnóstico de MBA confirmada a todos los pacientes con cuadro clínico que presentara dos o más de los siguientes signos y síntomas sugestivos de meningitis: fiebre, cefalea, somnolencia, alteraciones del sensorio, crisis convulsivas, vómitos, rigidez de nuca y signos de Kernig y/o Brudzinski o cultivo positivo para los gérmenes causales.

Los casos de MBA fueron definidos como probables cuando el LCR tenía criterios de inflamación meníngea, sin detección de gérmenes pero con clínica sugestiva de meningitis.

Se estableció la distribución de frecuencias, cálculo de promedio, valor mínimo, valor máximo, media aritmética, desviación estándar, letalidad y mortalidad

El análisis de datos y el procesamiento estadístico se efectuaron con el programa estadístico "SPSS versión 22 (SPSS Inc. Chicago, IL)"<sup>13</sup>.

## Resultados

Durante el periodo de realización del estudio fueron internados 115 288 personas de diversos grupos etarios debido a diferentes enfermedades; de ellas, 384 correspondieron a pacientes de 60 y más años con sospecha de meningitis. Un total de 69 casos cumplieron con los criterios de inclusión, con edad media de  $78 \pm 10.6$  (60-98) años, predominando las mujeres con 45 (65%) casos con una relación 1.8:1 con respecto a los varones.

Durante el periodo estudiado de 2003 a 2013, se diagnosticaron 6 casos de MBA por 10 000 internados. El valor más alto fue en 2005 con 11 casos por 10 000 pacientes (Fig. 1). En 2006 y 2009 se presentó igual número (9) y descendió en el último año a 2 casos.

De acuerdo con los registros de las historias clínicas, la duración media de los síntomas antes del ingreso fue de 5 días en 49 (71%) de los pacientes. Se encontraron 33 pacientes (48%) con MBA probable y 36 (52%) con MBA confirmada. Los signos y síntomas clínicos de MBA confirmada y probable se muestran en la Tabla 1. Se encontró foco infeccioso previo en 42 pacientes (60%),

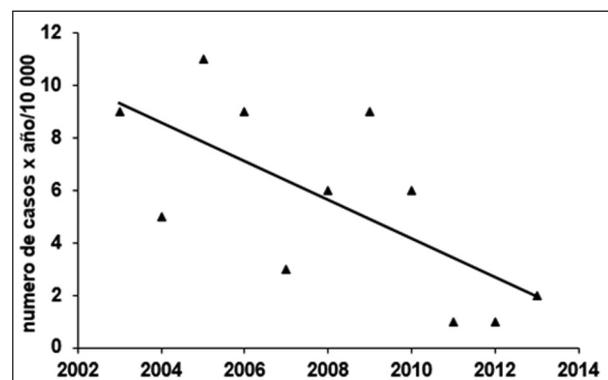


Fig. 1.— Casos/10 000 internados por año de MBA en pacientes mayores de 60 años. HCJSM, 2003 al 2013

TABLA 1.— Signos y síntomas más frecuentes de meningitis bacteriana aguda (MBA) confirmada y probable

Signos y síntomas	MBA confirmada n = 35	MBA probable n = 34
Signos meníngeos		
Rigidez de nuca	19	17
Kernig	6	9
Brudzinski	4	8
Otros signos		
Déficit motor	5	3
Oftalmoparesia	2	—
Afasia	3	—
Síntomas		
Alteración de estado de conciencia	32	30
Fiebre	22	21
Cefalea	7	10
Convulsión	6	9
Vómito	6	4
Triada de MBA*	14	14

\*Triada de MBA: fiebre, rigidez de nuca y alteración del estado de conciencia

siendo las principales causas la infección de piel y tejidos blandos en 10 (14%), respiratorio en 9 (13%), seguido de otitis media y sinusitis en 8 (12%), foco urinario en 7 (10%); en 6 (9%) se observaron 2 o más focos infecciosos de los mencionados. Se observó síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en 47 (68%) casos<sup>14, 15</sup>.

Se detectaron comorbilidades como inmuno depresión en 21 (30%) casos, internación en geriátricos en 13 (18%), internación previa en el último mes en 10 (14%) y utilización de catéteres incluyendo sondas vesicales en 6 (8%). El sitio de internación fue sala general en 45 (65%).

El análisis de sangre al ingreso mostró leucocitosis en 49 (71%) con un promedio de  $14760 \pm 9500/\text{mm}^3$ , hiponatremia en 24 (35%), hipocalcemia en 9 (13%) y la glucemia promedio fue de  $150 \text{ mg} \pm 85/\text{dl}$ . El trastorno del estado ácido básico de mayor frecuencia fue la alcalosis respiratoria en 23 casos (33%). En el 20% de los casos se halló alteración de las pruebas de coagulación, alteraciones del tiempo de protrombina en 20 (37%) y tiempo parcial de tromboplastina en 14 (26%), quienes además presentaban signos de SIRS.

Los hallazgos de LCR fueron en 27 (39%) aspecto cristal de roca, en 20 (29%) turbio, en 9 (13%) xantocrómico y sin registro encontrados en 13 (19%); pleocitosis con un promedio de  $1057 (5-20\ 000)$  células, con predominio de neutrófilos en 76% (3-100), las proteínas con valores medios de  $173 \text{ mg/dl}$  (2-1098) con hiperproteinorraquia en 51 (74%), la glucorraquia de 41 (1-154) con hipoglucoorraquia ( $< 34 \text{ mg/dl}$ ) en 26 (38%) e índice de glucorraquia/glucemia  $< 0.23$  en 41 (59%). (Tabla 2).

El cultivo de *Streptococcus pneumoniae* (SPn) se observó en 47%, mientras que la *Listeria monocytogenes* (LM), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Staphylococcus aureus metilino-sensible* (SAMS) y *Staphylococcus metilino-resistente* (SAMR) presentaron una distribución igual a 3 (8%) casos cada uno. Otros gérmenes incluyeron el *Streptococcus viridans* 2 (5%), *Staphylococcus coagulasa negativa* 2 (5%) y en un solo caso (3%) se cultivó *Neisseria meningitidis*. La identificación virológica no pudo ser realizada dado que en el centro de investigación se carece de metodología de PCR para este fin. Se realizó un análisis de los resultados según los principales gérmenes aislados como se muestra en la Tabla 2. El 39% tuvo hemocultivos positivos y de los 36 cultivos de LCR que fueron positivos, 53% tuvo crecimiento del mismo germen tanto en sangre como en LCR. Para los casos de *Staphylococcus aureus metilino-sensible* todos tuvieron relevancia microbiológica en los dos tipos de muestras y para el *Staphylococcus aureus metilino-resistente* fueron en dos casos de tres. Del total de cultivos de LCR negativos, solo 6 (17%) habían recibido tratamiento antibiótico previo durante la última semana debido a otros focos infecciosos, principalmente respiratorios, urinarios y cutáneos. De los cultivos en LCR positivos se observó que los gérmenes eran sensibles a penicilina en 29 (80%) casos. Todos los pacientes recibieron como tratamiento antimicrobiano empírico inicial ceftriaxona asociado a ampicilina y el 40% recibió dexametasona.

A todos se les realizó una tomografía computarizada de cerebro (TC) sin contraste al ingreso, encontrándose anormal en el 20% de los casos. Algunos hallazgos observados fueron hidrocefalia, isquemia y realce meníngeo en 6% cada uno.

Las complicaciones principales encontradas fueron: insuficiencia respiratoria en 5 casos, convulsiones en 5, sepsis en 2, hiponatremia e insuficiencia renal aguda un caso cada uno.

En relación con el egreso de los pacientes, el tiempo de internación fue de 2 a 102 días, con un promedio de 20 días y una letalidad de 41% (28 casos), con una media de  $19 \pm 16$  días (2-77). La tasa de mortalidad encontrada fue de 24 casos por cada 100 000 pacientes ingresados en el periodo de estudio. En el presente estudio la letalidad observada por SPn fue de 6/17; para otros gérmenes fue menor el número de casos. (Tabla 2).

De los 24 (35%) casos ingresados a la unidad de terapia intensiva fallecieron 15/24, y de los 45 ingresados a sala general 13/45.

El número de pacientes fallecidos, con internación previa antes del ingreso fue 5, residentes en geriátrico 6, presencia de catéteres recientes 1 y con inmunodepresión que incluyó antecedentes oncológicos y que recibían medicamentos antineoplásicos o corticoides fue de 9 (Tabla 3).

TABLA 2.— Características clínicas y epidemiológicas de la MBA adquirida en la comunidad en pacientes mayores de 60 años según los principales gérmenes aislados

Características	SP n	LM n	SAMS n	SAMR n
Gérmenes* aislados en LCR (Positivos)	17	3	3	3
Sexo				
Femenino	10	3	1	2
Masculino	7	-	2	1
Sitio de Internación:				
Sala General	8	2	-	1
UTI**	8	1	3	2
Antibiótico recibido en la última semana	10	3	1	3
Foco infeccioso previo	11	1	3	2
Piel y tejidos blandos	2	-	2	-
Respiratorio	2	1	-	-
ORL***	4	-	-	-
Estudio de LCR <sup>§</sup>				
Pleocitosis (> 5 cél/mm <sup>3</sup> )	17	3	3	3
Hiperproteínoorraquia(>50 mg/dl)	13	2	3	2
Índice Glucemia/glucoorraquia <0.23	17	3	2	1
Complicaciones:				
Insuficiencia respiratoria	3	-	1	1
Convulsiones	3	1	-	1
Sepsis	2	-	1	-
Letalidad	6	1	3	2

\*Gérmenes aislados: SPn *Streptococcus pneumoniae*, LM *Listeria monocytogenes*, SAMS *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, SAMR *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. \*\*UTI: Unidad de terapia intensiva. \*\*\*ORL: otorrinolaringológico, LCR<sup>§</sup>: Líquido cefalorraquídeo.

TABLA 3.— Comparación de letalidad en casos de MBA adquirida en la comunidad en pacientes mayores de 60 años con factores asociados al cuidado de la salud

Factores asociados al cuidado de la salud	n = 50	Falleció
Internación en el último mes	10	5
Residente en geriátrico	13	6
Catéteres recientes	6	1
Inmunodepresión	21	9

## Discusión

Los Centros de Control y Prevención (CDC) en EE.UU. evaluaron la vigilancia epidemiológica de la meningitis en una población de aproximadamente 17 millones de habitantes desde 1998 hasta 2003, encontrando que la tasa de mortalidad era más alta entre los adultos mayores de 65 años (28% comparado con 15% en la población general). La vacuna antineumocócica conjugada (PCV7) fue introducida en el año 2000 y en los resultados se ob-

servó que la incidencia de meningitis descendió de 1.9 a 1.5 casos por 100 000, en el mismo periodo de estudio<sup>16</sup>. En nuestro estudio no se obtuvieron datos de vacunación. En los últimos 10 años, como hallazgo importante se encontró aumento significativo de los casos en nuestro hospital hasta el año 2005 con descenso progresivo en los años siguientes.

En la meningitis aguda con evolución de horas a días y menor a 4 semanas, la mayoría de los casos son de etiología bacteriana o viral, aunque estos últimos con menor frecuencia<sup>11</sup>. En el año 2005 hubo un incremento de meningoencefalitis en Argentina, informándose una incidencia de 10.0/100 000 habitantes<sup>2</sup>. Los autores no pudieron encontrar estudios de las MBA en mayores de 60 años de edad en nuestra población, lo que originó el presente trabajo.

La incidencia del SPn se mantiene alta (47%); Thigpen y col., en un estudio de vigilancia epidemiológica, observaron que el patógeno más común fue el SPn (70%) en mayores de 65 años<sup>7</sup>.

Los antibióticos recibidos antes del ingreso por otras causas infecciosas, tienden a tener efectos mínimos sobre los resultados de citología y química; así un germen, con

la posible excepción de meningococo<sup>17, 18</sup>, todavía puede ser cultivado del LCR en la mayoría de los pacientes hasta varias horas después de la administración de antibióticos.

Se encontró en este estudio que el 40% de casos presentaron la tríada de MBA, similar a lo observado por Diederik y col. en un estudio de 696 casos, que fue del 44%<sup>19</sup>. Además de los hallazgos clásicos, las convulsiones se producen en aproximadamente el 20-30% de los casos y se asocian con un peor pronóstico<sup>20-22</sup>. En nuestro estudio, 15 (22%) casos presentaron convulsiones y de estos fallecieron ocho.

Algunos antecedentes asociados al cuidado de la salud pueden ser causa de morbilidad y letalidad<sup>23</sup>. En este estudio la letalidad verificada en pacientes con factores asociados al cuidado de la salud no demostró incremento comparada con casos sin estos factores (Tabla 3).

Los pacientes con sospecha de meningitis también deben ser interrogados sobre otros factores predisponentes. La frecuencia de focos infecciosos subyacentes en pacientes con MBA se ilustra en una serie de 696 pacientes de países de África subsahariana. Casi la mitad tenía una condición predisponente incluyendo otitis o sinusitis (25%), neumonía (12%)<sup>19, 24</sup>. En este estudio, los pacientes presentaban foco infeccioso previo como otitis y sinusitis (12%) e infecciones respiratorias (13%).

El estudio con imágenes es importante en la evaluación de la meningitis en busca de hallazgos anormales. Hasbun y col., en un estudio prospectivo de 301 pacientes con sospecha de meningitis, sometidos a tomografía computarizada, encontraron que el 24% tenía un hallazgo anormal<sup>25</sup>, similar a lo encontrado en nuestro estudio.

El 30% desarrolla secuelas a largo plazo que incluyen pérdida de audición y otros déficits focales neurológicos<sup>4, 19</sup>. Nuestro estudio no logró establecer secuelas por falta de seguimiento, aunque se encontró en los 41 sobrevivientes de este estudio déficit motor en cinco e hipoacusia en dos, durante la internación.

La meningitis por SPn se asocia a una mortalidad superior al 10%<sup>26, 27</sup>. En nuestro estudio se observó una letalidad mayor en relación con la bibliografía.

Aproximadamente la mitad de los pacientes recibieron corticoides al inicio del tratamiento. La administración intravenosa temprana de dexametasona ha demostrado disminuir la morbimortalidad en pacientes con MBA. La mortalidad de meningitis por neumococo disminuyó de 30% a 20% después del inicio de dexametasona y redujo la tasa de pérdida de audición de 22% a 12% (Brouwer y col.)<sup>20</sup>.

Se recomienda el manejo inicial en unidad de terapia intensiva, a fin de reconocer cambios en el estado de conciencia, insuficiencia respiratoria, estado electrolítico, vigilar nuevos signos neurológicos, evaluar la posibilidad de crisis convulsivas, al igual que en los casos que requieran cuidado en estado crítico como sépsis<sup>4, 28</sup>.

En conclusión, los resultados obtenidos por este trabajo ponen en evidencia algunos aspectos epidemiológicos y clínicos que aportan un análisis de la situación de la meningitis en población mayor de 60 años. La letalidad es alta, aun sin factores asociados al cuidado de la salud, donde no se encontró relación. El germen con mayor letalidad corresponde al SAMS que alcanzó 3/3. Al ser el SPn el germen prevalente se debe ampliar la cobertura de la vacuna antineumocócica que es obligatoria en esta población en riesgo.

**Agradecimientos:** A la Dra. Cristina Pecci y las neurólogas Gabriela Raina y María G. Cersósimo por su colaboración y valioso apoyo para la realización de este trabajo. (Servicio de Neurología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina).

Al Servicio de estadística del Hospital de Clínicas José de San Martín, por su colaboración en la recolección de datos.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Hussein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 360-8.
- Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister HW. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury. *J Infect Dis* 2002; 186 Suppl 2: S225.
- Comité Nacional de Infectología/Sociedad Argentina de Pediatría, 2006. Meningitis bacterianas y enfermedad meningocócica. En: <http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/menig06.pdf>; consultado el 20/06/2015.
- Boletín del Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Ministerio de Salud de la Nación. Agrupamiento de causas de mortalidad por división político territorial de residencia, edad y sexo. Rep. Argentina. Año 2012. En: <http://www.deis.gov.ar/Publicaciones/Resultados-Busqueda.asp?i01=B>; consultado el 25/06/2015.
- Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 21-8.
- van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EFM. Community acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006; 354: 44-53.
- Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998 a 2007. *N Engl J Med* 2011; 364: 2016-25.
- Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 467-92.
- Spanos A, Harrell FE, Durack, DT. Differential diagnosis of acute meningitis, an analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA* 1989; 262: 2700-7.
- Chang WN, Lu Ch, Huang CR, et al. Changing epidemiology of adult bacterial meningitis in southern Taiwan: a hospital-based study. *Infection* 2008; 36: 15-22.
- Bartt R. Acute bacterial and viral meningitis. *Continuum (Minneapolis)* 2012; 18: 1255-70.
- Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006; 66: 75-80.
- SPSS version 22 (SPSS Inc. Chicago, IL). IBM SPSS

- Statistics 22 Core System User's. USA. En: [http://www.sussex.ac.uk/its/pdfs/SPSS\\_Statistics\\_Base\\_22.pdf](http://www.sussex.ac.uk/its/pdfs/SPSS_Statistics_Base_22.pdf); consultado el 20/06/2015.
14. Bone R, Balk R, Cerra F, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
  15. Annane D, Bellissant E, Cavallion JM. Septic Shock. *Lancet* 2005; 365: 63-78.
  16. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis* 2007; 196: 1346-54.
  17. Talan, DA, Hoffman, JR, Yoshikawa, TT, Overturf, GD. Role of empiric antibiotics prior to lumbar puncture in suspected bacterial meningitis: State of the art. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 365-7.
  18. Blazer S, Berant M, Alon U. Bacterial meningitis: Effect of antibiotic treatment on cerebrospinal fluid. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 386-7.
  19. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 1849-59.
  20. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD004405.
  21. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The *rational clinical examination*. Does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* 1999; 282: 175-81.
  22. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Arthritis in adults with community-acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 64.
  23. Friedman C, Newson W. *Conceptos básicos*. Federación Internacional de Control de Infecciones. *International Federation of Infection Control*, 2da edición. UK: IFIC, 2011, p 29-43.
  24. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults – spectrum of complications and prognosis factors in a series of 87 cases. *Brain* 2003; 126: 1015-25.
  25. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001; 345: 1727-33.
  26. Moore PS, Hierholzer J, De Witt W, et al. Meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa: A model for the epidemic process. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 515-25.
  27. Tique V, Alvis N, Parodi R, Bustos A, Mattar S. Meningitis Agudas en Córdoba, Colombia 2002-2004. *Rev Salud Pública* 2006; 8: 33-46.
  28. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Hyponatraemia in adults with community-acquired bacterial meningitis. *QJMed* 2007; 100:37-40.

-----

*Tampoco la memoria es comprensible sin un acercamiento matemático. El dato fundamental radica en la relación numérica entre el tiempo de la vida vivida y el tiempo de la vida almacenada en la memoria. Nunca hemos intentado calcular esta relación y, por otra parte, no disponemos de ningún medio técnico para hacerlo; no obstante, sin grandes riesgos de equivocarme, puedo suponer que la memoria no conserva sino una millonésima, una milmillonésima, o sea una parcela muy ínfima, de la vida vivida. Esto también forma parte de la esencia misma del hombre.*

Milan Kundera. La ignorancia. Buenos Aires: Fabula Tusquets, 2004, p 127