



Universidad Austral de Chile

Facultad de Ciencias
Escuela de Química y Farmacia

PROFESOR PATROCINANTE: Dra. Carola Otth L.
INSTITUTO: Microbiología Clínica
FACULTAD: Medicina

PROFESOR CO-PATROCINANTE: Dra. Maritza Navarrete C.
INSTITUTO: Microbiología Clínica
FACULTAD: Medicina

“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS Y ENCEFALITIS, EN EL HOSPITAL BASE VALDIVIA, PERÍODO 2000-2005”.

Tesis de Grado presentada como parte de los requisitos para optar al Título de Químico Farmacéutico.

CECILIA ELIZABETH CASAS MIRANDA

VALDIVIA-CHILE

2007

ÍNDICE

RESUMEN	8
SUMARY	9
INTRODUCCIÓN	10
MATERIAL Y MÉTODOS	19
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
<i>MENINGITIS</i>	24
Variables Sociodemográficas	25
Variables Médicas	31
<i>ENCEFALITIS</i>	61
Variables Sociodemográficas	61
Variables Médicas	65
<i>MENINGITIS Y ENCEFALITIS</i>	80
CONCLUSIÓN	83
BIBLIOGRAFÍA	85
ANEXO 1	90
ANEXO 2	96

ÍNDICE DE GRÁFICOS Y TABLAS

MENINGITIS

Variables Sociodemográficas

- Tabla 1:** Tendencia de la meningitis en el HBV de acuerdo al sexo de los pacientes durante los distintos años de estudio (2000-2005).....25
- Tabla 2:** Distribución porcentual de los casos de meningitis según el intervalo de edad y sexo de los pacientes en el HBV durante los años de estudio (2000-2005).....27
- Tabla 3:** Distribución porcentual de los casos de meningitis según los intervalos de edades mínimas y sexo de estos pacientes en el HBV durante los años de estudio (2000-2005).....27
- Tabla 4:** Distribución porcentual de pacientes diagnosticados con meningitis, según sexo y tipo de procedencia, (HBV 2000-2005).....29
- Tabla 5:** Distribución porcentual de los casos de meningitis en el HBV según la ciudad y el tipo de procedencia de los pacientes, durante el período de estudio 2000-2005.....30

Variables Médicas

- Tabla 6:** Distribución porcentual de los agentes causales de meningitis considerando el sexo de los pacientes (HBV 2000-2005).....33
- Tabla 7: A=** Distribución porcentual de los agentes etiológicos específicos causantes de Meningitis encontrados en los cultivos microbiológicos de LCR, en el HBV durante los años de estudio.
B= Distribución porcentual de las edades de los pacientes afectados por los dos grupos de agentes etiológicos más importantes causantes de meningitis en el HBV entre 2000 - 2005.....34
- Tabla 8:** Distribución porcentual del número de pacientes afectados por meningitis según los días de estadía (hospitalización) dentro del HBV, en el período de estudio (2000 – 2005).....49
- Tabla 9:** Distribución porcentual que describe los medicamentos que recibieron los pacientes con meningitis bacteriana durante el transcurso de la enfermedad en el HBV en el período de estudio.....53

Tabla 10: Distribución porcentual de los tipos de secuelas específicas presentadas por los pacientes que padecieron meningitis en el HBV durante los años 2000-2005.....58

ENCEFALITIS

Variables Sociodemográficas

Tabla 11: Distribución porcentual de las notificaciones de encefalitis en el HBV de acuerdo al sexo de los pacientes durante los años de estudio 2000-2005.....61

Tabla 12: Distribución porcentual de los casos encefalitis según el intervalo de edad y el sexo de los pacientes en el HBV durante los años de estudio (2000-2005).....62

Tabla 13: Distribución porcentual de los pacientes diagnosticados con encefalitis, según sexo y tipo de procedencia, (HBV 2000-2005).....63

Tabla 14: Distribución porcentual de los casos de encefalitis en el HBV según la ciudad y el tipo de procedencia de los pacientes, durante el período de estudio 2000-2005.64

Variables Médicas

Tabla 15: Distribución porcentual de los agentes causales de encefalitis considerando el sexo de los pacientes (HBV 2000-2005).67

Tabla 16: Descripción del número de pacientes y de los agentes etiológicos específicos que causaron encefalitis durante los años de estudio y que fueron identificados en cultivos microbiológicos de LCR.....68

Tabla 17: Descripción de los medicamentos que se utilizaron en los pacientes con encefalitis en el HBV, durante los años 2000-2005.....75

Tabla 18: Distribución porcentual de los datos relacionados con las secuelas de encefalitis en los pacientes hospitalizados por esta enfermedad en el HBV durante los años 2000-2005.....77

Tabla 19: Distribución porcentual de los casos encefalitis y meningitis según el intervalo de edad de los pacientes en el HBV durante los años de estudio (2000-2005).....80

Tabla 20: Valores referenciales de LCR de acuerdo a los parámetros normales y a la etiología infecciosa involucrada.....100

GRÁFICOS

- Gráfico 1:** Distribución porcentual de las patologías según el diagnóstico de egreso en los años de estudio (2000-2005), en el HBV (Hospital Base Valdivia).....23
- Gráfico 2:** Tendencia de meningitis en el HBV según sexo y años de estudio.....25
- Gráfico 3:** Distribución de los pacientes diagnosticados con meningitis, según sexo y tipo de procedencia, (HBV 2000-2005).....29
- Gráfico 4:** Tendencia según el número de pacientes que presentó meningitis y encefalitis en el HBV durante los distintos años de estudio.....81
- Gráfico 5:** Distribución de la estacionalidad (mes que fueron diagnosticadas las distintas patologías) de acuerdo al número de pacientes que presentaron meningitis y encefalitis en el HBV durante los distintos años de estudio.....82

“En algún lugar por alguna razón, algunos no recibieron ese amor que tanto necesitaban y de tanto buscar, no se dan cuenta de su hermoso y trascendental....destino.”

“Con paciencia todo se logra, sin precipitación y buscando lo mejor, lo verdaderamente mejor.”

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a Dios, por su compañía a lo largo de todo mi período académico, dándome las fuerzas necesarias para seguir adelante y lograr realizar este trabajo.

A mi profesora patrocinante Dra. Carola Otth quien con sus conocimientos, paciencia, apoyo y comprensión logró sin lugar a dudas el desarrollo y el logro de este sueño; a mi profesora co-patrocinante Dra. Maritza Navarrete quien guío este manuscrito. A Claudio Mendez profesor informante de esta tesis, por su apoyo durante el proceso de la parte práctica y estadística de este trabajo.

Agradezco a todos los profesores, amigos y familiares que hicieron posible la realización de un sueño, el convertirme en Químico Farmacéutico. Y principalmente a todos los profesores del Instituto de Farmacia, quienes colaboraron en mi formación profesional.

Finalmente agradecer al pilar fundamental de mi desarrollo: Mis padres y mis hermanos Cristian y Rodrigo, por su apoyo, comprensión, cariño y confianza incondicional depositada en mí, desde que comencé mi camino en esta hermosa carrera.

RESUMEN

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) son poco frecuentes, pueden ser agudas, subagudas o crónicas y constituyen un factor de riesgo de muerte o de morbilidad neurológica en aquellos que sobreviven.

Meningitis y encefalitis son enfermedades invasivas del SNC cuya causa principal suele ser infecciosa. Ambas se caracterizan por ser enfermedades generalmente graves que presentan diferentes complicaciones según el agente causal, provocando síntomas muchas veces similares pero con diferentes grados de evolución.

El presente estudio fue realizado en el Hospital Base Valdivia durante los años 2000-2005 siendo su objetivo principal caracterizar epidemiológicamente a la población afectada por ambas enfermedades, con el fin de aportar datos actuales que permitan desarrollar enfoques terapéuticos que ayuden a combatirlas y prevenirlas en el futuro.

Durante este estudio, la mayoría de los microorganismos causantes de meningitis fueron bacterias, la principal identificada fue *Streptococcus pneumoniae* que causó el 26% de la enfermedad. En cambio la encefalitis, se presentó como una patología de predominio viral que además de ser menos prevalente que la meningitis se caracterizó por ser más agresiva que esta última durante el estudio.

Actualmente meningitis y encefalitis, presentan en nuestro país una pobre información epidemiológica; es más, a nivel regional la información es aún más precaria, dado que ambas enfermedades son poco prevalentes.

SUMMARY

Central nervous system (SNC) infections are not very frequent, they can be acute, subacute or chronic, and always constitute a factor of risk of death or of neurological morbidity in those that survive. .

Meningitis and encephalitis are invasive diseases of SNC whose main cause usually is infectious. Both are characterized to be generally serious illnesses the CNS that present different complications according to the causal agent, causing similar symptoms but with different evolution.

This study was reformed in Hospital Base Valdivia during 2000-2005 and the main goal of this work was to characterize the population affected by both diseases epidemically, with the purpose of contribute with current data to developed therapeutic approach that help to combat and prevent them in the future.

During this study, most causing agents of meningitis were bacterial; *Streptococcus pneumoniae* was the most common one, causing 26% of the disease. On the other hand the encephalitis appeared as pathology of viral origin less prevalent than meningitis and it was shown like a more aggressive illness.

In our country, meningitis and encephalitis present poor epidemic information. At regional level the information is even poorer, because both diseases are less prevalent.

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central (SNC) es susceptible a un gran número de agentes infecciosos, los que pueden causar diversas afecciones, especialmente en áreas de estrecha relación anatómica como el cerebro y sus envolturas. En general, las infecciones del SNC son poco frecuentes pero suelen tener consecuencias graves.

Enfermedades invasivas del SNC como meningitis y encefalitis, cuyas causas pueden ser infecciosas provocadas por bacterias, virus, hongos o parásitos y no infecciosa como cáncer y vasculitis (Murray *et al.*, 1997), se caracterizan por ser enfermedades generalmente graves que tienen variadas complicaciones según el agente causal, provocando síntomas muchas veces similares pero con diferentes grados de evolución. Dependiendo de la oportuna identificación del agente etiológico involucrado, en algunos casos se puede aplicar un tratamiento rápido con medicamentos específicos (Roos *et al.*, 1991), aminorando posibles secuelas e incluso evitando la muerte (Cofré, 1991).

1. MENINGITIS

La meningitis es un proceso inflamatorio que afecta las membranas que cubren el cerebro y la médula espinal (las meninges). Puede definirse como una inflamación de las leptomeninges (piamadre y aracnoides) que afecta al LCR que ocupa el espacio subaracnoideo. Puesto que tanto las leptomeninges como el LCR se extienden por el cerebro y canal medular, el término implica siempre una afección cerebroespinal. Es de

etiología variada, siendo más frecuente la provocada por bacterias. La meningitis bacteriana con frecuencia es denominada "meningitis purulenta o piógena", mientras que la meningitis no bacteriana se denomina "meningitis aséptica" (Hamilton *et al.*, 1999), cuya causa más común es la viral.

1.2 MENINGITIS BACTERIANA

La meningitis bacteriana ha sido reconocida desde hace varios siglos como un gran síndrome en la literatura médica universal, encontrándose descripciones de la misma desde el siglo XVI. Pero fue Viesseux, en el año 1805 quien asoció esta patología a un cuadro con características epidémicas señalando la presentación de un exantema purpúrico, denominado entonces como "fiebre purpúrica maligna", reconocida actualmente como meningococcemia con compromiso del sistema nervioso central.

1.3 CLÍNICA

La meningitis bacteriana es quizás una de las más claras emergencias médicas comparándola con todas las enfermedades infecciosas, puesto que el tratamiento tardío o inadecuado incrementa el riesgo de muerte o de morbilidad neurológica en aquellos que sobreviven. La meningitis bacteriana es más frecuente en las edades extremas y entre los inmunodeprimidos, pero puede afectar a cualquier grupo de edad.

La mayoría de los casos de meningitis causados por bacterias, presentan un inicio brusco, con síntomas que incluyen cefalea, rigidez de nuca, fiebre, náuseas, vómitos, apatía e irritabilidad, que con frecuencia conducen a estupor y coma. Progresa

con rapidez y si no se trata en períodos que oscilan entre 24 y 72 horas puede conducir a la muerte (Neuman *et al.*, 2001).

1.4 ETIOLOGÍA

Muchas bacterias pueden causar meningitis, pero las más frecuentes son *Neisseria meningitidis* (meningococo), *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) y la ahora menos importante en nuestro país *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) (Cohen, 2002). En Chile *Haemophilus influenzae* fue reconocido como agente patógeno en cerca del 70% de las meningitis bacterianas en niños menores de 5 años (Wenger *et al.*, 1990). Sin embargo, la importancia como agente productor de meningitis disminuyó drásticamente en la década del 90, tras la incorporación de la vacuna conjugada (DPT-Hinflb) al programa de vacunas de países desarrollados y en vías de desarrollo como Chile (1996). En la actualidad en los países donde se incorporó esta vacuna la aparición de este agente como causante de meningitis ha sido virtualmente modesta.

Como resultado de lo anterior, el *Streptococcus pneumoniae* se ha vuelto el patógeno más común en infantes (Short *et al.*, 2000) y adultos con diagnóstico de meningitis bacteriana, etiología que es particularmente frecuente después de un trauma craneal o en la presencia de fístula de LCR, anesplenismo y alcoholismo.

Tras la identificación de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina y a otros antibióticos beta-lactámicos a finales de los 60, se ha visto un incremento de las infecciones causadas por estas cepas en las últimas décadas. Hoy en día, se muestra que la resistencia a múltiples fármacos por parte de este agente es

un fenómeno y un desafío mundial (Whitney *et al.*, 2000; Hoban *et al.*, 2001). Como consecuencia de lo anterior las terapias puestas en marcha obligan a realizar nuevas asociaciones de antibióticos para el tratamiento de la meningitis bacteriana causada por *S. pneumoniae* multi-resistente (Feigin *et al.*, 2003).

Neisseria meningitidis o meningococo, aislado en 1887 por el médico austriaco Anton Weichselbaum, es un patógeno humano exclusivo y causa la meningitis cerebroespinal epidémica o meningitis meningocócica. Ésta es una enfermedad específica, muy infecciosa, que afecta al sistema respiratorio superior y a las meninges, apareciendo con mayor frecuencia durante el primer año de vida presentándose también en niños y adultos jóvenes. La infección o enfermedad producida por este agente es de distribución mundial y se presenta en forma endémica o epidémica, y constituye una urgencia médico epidemiológica, dado la gravedad con que puede evolucionar y la necesidad de tratar oportunamente a los contactos.

El meningococo se encuentra en la nasofaringe de aproximadamente un 5% de la población. Se disemina a través de las gotitas respiratorias, el contacto cercano, y en condiciones de hacinamiento, como los dormitorios escolares o los cuarteles.

La meningitis causada por bacterias diferentes a las tres mencionadas, están generalmente limitadas a un estado clínico específico.

Estreptococos del grupo B y bacilos gram-negativos se encuentran asociados a meningitis neonatal (Tunkel *et al.*; 2001). En el adulto, la meningitis por bacilos gram-

negativos suele ser secundaria a neurocirugía o trauma, o afectar a pacientes hospitalizados, neoplásicos, o con enfermedad hepática alcohólica.

1.5 MENINGITIS ASÉPTICA (VIRAL)

Por otro lado la meningitis aséptica es una inflamación meníngea febril caracterizada por la ausencia de bacterias en el estudio microscópico y en el cultivo que, a menudo entre un 80-90% se debe a enterovirus como Coxsackie de los grupos A o B; a virus ECHO (Romero, 1999; Modlin, 1997). Esta enfermedad es, en muchas ocasiones clínicamente indistinguible de una meningitis bacteriana aguda, no contándose con un examen de laboratorio suficientemente económico, rápido y seguro que permita discriminar en los servicios de atención pública entre ambas patologías, lo que favorece la hospitalización e innecesaria indicación de antibacterianos en pacientes con meningitis viral (Rotbart *et al.*, 1999; Hamilton, 1999).

La meningitis viral es de curso menos grave que la bacteriana y se caracteriza por: provocar infecciones benignas, ser autolimitada en el tiempo y poseer una baja mortalidad. En algunos casos, puede evolucionar gravemente y causar la muerte. Generalmente afecta a niños y origina síntomas como cefaleas, fiebre elevada, vómitos y dolor en las extremidades inferiores (McCracken, 2002). En la mayoría de las meningitis virales los pacientes afectados se recuperan de manera espontánea en un período de una a dos semanas, habitualmente sin secuelas.

Los virus *Herpes simplex* tipo 1 (herpes simple o labial) y tipo 2 (herpes genital) pueden causar meningitis en niños y especialmente en bebés (Tyler, 2004). Por su parte, los virus de la varicela y el VIH también pueden producir meningitis aséptica.

Aunque es muy probable que las meningitis asépticas sean ocasionadas por virus, existen otros factores y agentes que con una frecuencia mucho menor también pueden causar esta enfermedad, donde se incluyen hongos, micobacterias (tuberculosis), infecciones cercanas al cerebro o a la médula espinal, como los abscesos epidurales y algunos medicamentos como antibióticos o antiinflamatorios.

2 ENCEFALITIS

La encefalitis por su parte desde una perspectiva patológica, es un proceso inflamatorio que afecta al tejido cerebral y que casi siempre compromete las meninges. Se producen en todas las edades, y sus causas (al igual que en la meningitis) pueden ser infecciosas y no infecciosas. Dependiendo de la causa que ocasione la encefalitis, el resultado final puede ser benigno o en ocasiones mortal.

Las encefalitis de curso agudo, en clínica, son las más frecuentes, mientras que las formas subagudas o crónicas son comunes en los pacientes inmunocomprometidos (Roos, 1999).

2.1 CLÍNICA

La importancia de ciertas características clínicas de la encefalitis cobra interés en el momento de decidir el manejo terapéutico del paciente. Según el agente que la

ocasionen pueden estar presentes signos y síntomas de inflamación meníngea pero, una de las características más importantes en el diagnóstico clínico de encefalitis es el compromiso de conciencia. En ocasiones la alteración es leve pero muchas veces hay confusión, estupor y coma, siendo estas características comunes en la etapa aguda de la enfermedad. Los signos de compromiso neurológico focal, las convulsiones, los reflejos osteotendinosos exaltados y la debilidad motora son también elementos claves a la hora del diagnóstico. Uno de los hechos sustanciales en la encefalitis es el compromiso focal de las células nerviosas lo que explica las variaciones sintomáticas.

2.2 ETIOLOGÍA

Los distintos agentes causales de encefalitis aguda provocan manifestaciones clínicas por compromiso directo o indirecto del sistema nervioso. La invasión del SNC puede ocurrir frecuentemente por vía sanguínea, a partir de diversos sitios de entrada: respiratorio (virus varicela-zoster); intestinal (enterovirus), genital (virus *Herpes simplex* tipo 2) o subcutáneo (arbovirus). Otra vía de invasión es a través de los nervios periféricos como es el caso de la rabia.

La causa más frecuente de encefalitis es la infección viral la que provoca inflamación perivascular y destrucción de la sustancia gris (Chaudhuri *et al*, 2002).

La encefalitis herpética es una de las causas más comunes y graves de encefalitis virales y está asociada al virus *Herpes simplex* tipo 1 ó 2 (VHS 1 o VHS 2) (Whitley, 2002). Aparece en forma endémica, sin estacionalidad y generalmente en pacientes inmunocomprometidos (Banfi, 2003). Cabe destacar, que es de particular

importancia poder diagnosticar la encefalitis herpética en forma temprana, debido a que existen fármacos antivirales efectivos contra este agente.

Actualmente meningitis y encefalitis, presentan en nuestro país una pobre información epidemiológica, es más, a nivel regional la información es aún más precaria. Por esta razón, es necesario realizar estudios epidemiológicos que aporten datos actuales, para conocer las tendencias y el comportamiento de cada una de estas patologías, para así preparar herramientas terapéuticas que ayuden a combatir las y prevenirlas en el futuro.

FUNDAMENTO Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

El escenario actual de las afecciones del sistema nervioso central (SNC) en nuestro país es de particular interés, debido a la complejidad de las múltiples causas que las provocan, la gran diversidad de agentes patógenos causales y el no menos importante problema de la resistencia microbiana.

Frente a este escenario, la oportunidad de realizar un análisis epidemiológico de enfermedades como meningitis y encefalitis, nos permitirá otorgar información actualizada, para que la comunidad médica y científica pueda conocer con mayor detalle la epidemiología descriptiva de estas enfermedades en la zona.

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar epidemiológicamente a la población con diagnóstico de egreso de meningitis y encefalitis en el Hospital Base Valdivia, durante el período 2000-2005.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Analizar las fichas clínicas de pacientes con diagnóstico de meningitis y encefalitis presentes en el Hospital Base Valdivia, durante los años 2000 a 2005.
- b) Describir estadísticamente las patologías de acuerdo a variables sociodemográficas como: edad, sexo y procedencia del paciente.
- c) Describir las patologías de acuerdo a variables médicas como agente etiológico involucrado, secuelas, días de hospitalización y tratamiento.
- d) Relacionar las variables sociodemográficas y médicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

En un diseño descriptivo transversal se analizaron retrospectivamente las fichas clínicas de pacientes egresados del HBV con diagnóstico de meningitis y encefalitis, en el período comprendido entre el 1 de enero del 2000 y el 31 de diciembre de 2005.

Las fichas clínicas utilizadas para realizar este estudio epidemiológico, fueron obtenidas desde la unidad de archivo de la Sección de Orientación Médico - Estadística (SOME), del Hospital Base Valdivia.

◆ ***Características del hospital, donde se realizó el estudio:***

Este estudio epidemiológico fue realizado en el Hospital Base Valdivia, este centro asistencial pertenecía a la Décima Región de los Lagos, Provincia de Valdivia y está ubicado en calle Simpson N° 850 en la Ciudad de Valdivia.

Se clasifica como un Hospital tipo 1 de alta complejidad que posee características Docente – Asistencial. Presta servicios de nivel secundario y terciario a las doce comunas de la Provincia de Valdivia, en algunas especialidades se considera de referencia supraregional, que comprende desde la novena a la duodécima regiones.

Consta de 43.000 m² construidos, dispone de 529 camas y cuenta con 14 servicios clínicos, cinco unidades de apoyo diagnóstico, diez unidades de apoyo administrativo y tres unidades dependientes de la Subdirección de Operaciones (H.B.V., 2000).

◆ **Selección de Pacientes:**

La selección de los pacientes se llevó a cabo mediante la búsqueda en la base de datos del HBV de los pacientes que presentaron diagnóstico de egreso de las patologías a estudiar. El sistema computacional arrojó una población total de 84 pacientes.

Los criterios de inclusión de los pacientes en este estudio fueron los siguientes:

- Todos los pacientes que presentaron diagnóstico de meningitis entre los años 2000 y 2005.
- Todos los pacientes que presentaron diagnóstico de encefalitis entre los años 2000 y 2005.

Los criterios de exclusión de los pacientes en el estudio fueron los siguientes:

- Todos aquellos pacientes que presentando el diagnóstico de alguna de las patologías a estudiar, pero que sus fichas clínicas a analizar se encontraban perdidas, por lo cual, no pudieron incorporarse en el estudio, siendo un total de 8.3% de fichas con esta característica, n=7.
- Aquellos pacientes que no coincidían estrictamente con el diagnóstico de meningitis o encefalitis; el total de fichas clínicas con esta condición fueron n=16 (19%).

Por tanto, el estudio quedó con un total de 61 fichas clínicas para ser estudiadas, esto debido a que sólo se incluyeron aquellos casos en que el diagnóstico de egreso fue meningitis o encefalitis.

◆ **Formulario de recolección de Datos:**

Se elaboró una ficha de recolección de datos, en ella se registró la información necesaria para el desarrollo de este trabajo. Estos datos se obtuvieron de la ficha clínica de cada paciente seleccionado para este estudio (Anexo N°1, Ficha de Recolección de Datos), en ésta se incluyeron datos de relevancia e importancia epidemiológica para el estudio de los pacientes, como: variables sociodemográficas (fecha de nacimiento, sexo, procedencia) y variables médicas (diagnóstico, mes del diagnóstico, días de hospitalización, exámenes realizados, agente etiológico involucrado, tipo de tratamiento que se indicó, evolución del paciente, resultado final y secuelas).

◆ **Descripción de variables**

En las variables sociodemográficas se consideraron:

- **Sexo:** Identidad sexual del paciente, definida como masculino o femenino.
- **Edad:** Determina el tiempo de vida del paciente la cual se expresó en años.
- **Procedencia:** Dependiendo si es urbana o rural.
- **Ciudad de procedencia:** Define la ciudad de donde proviene el paciente.
- **Año:** Define el año que fue diagnosticada y tratada la patología respectiva.

En las variables médicas se consideraron:

- **Diagnóstico:** Meningitis o encefalitis según sea el caso descrito.
- **Mes del diagnóstico:** Define el mes en que las diferentes patologías fueron diagnosticadas.
- **Días de hospitalización:** Son los días cama que tuvo el paciente.
- **Agente etiológico:** Define el origen microbiológico de las patologías (bacteria, virus, hongo u otra etiología).
- **Agente etiológico específico:** Indica el microorganismo específico que originó la patología (ejemplo: *Streptococcus pneumoniae*).
- **Tratamiento:** Definida como la terapia farmacológica o sintomática para el alivio del paciente.
- **Secuelas:** Describe Sí presentaron o No secuelas, o si el paciente no presentó datos clínicos (Sin Datos) que respalde la presencia de secuelas de algún tipo y Tipo de secuelas.

◆ **Análisis de los resultados**

Para el análisis de los resultados se utilizó el programa estadístico Epi Info 2002, versión 3.2.2. Para el resumen de los datos se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión.

Finalmente, la información obtenida será presentada en tablas y gráficos según el tipo de variable, en concordancia y coherencia con los objetivos del trabajo. Los gráficos desarrollados a partir de los resultados fueron elaborados con el programa Excel 2003 de Microsoft Office.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante los años 2000 - 2005 la Unidad de Emergencia del Hospital Base Valdivia recibió un total de 61 consultas de urgencia relacionadas estrictamente con el estudio, de los cuales el 82% (n=50) corresponde a pacientes cuyo diagnóstico de egreso fue meningitis y el 18% (n=11) restantes, presentaron el diagnóstico de encefalitis (Gráfico 1).

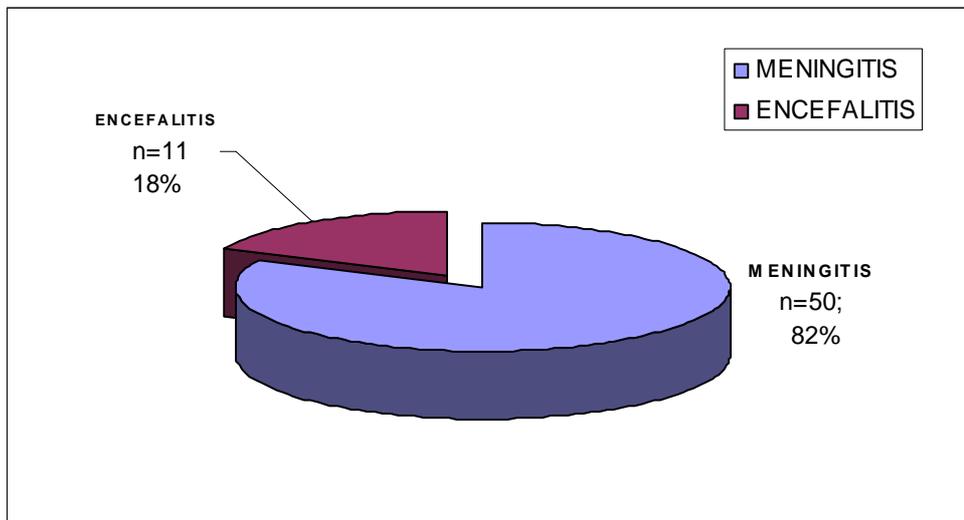


Gráfico 1: Distribución porcentual de las patologías según el diagnóstico de egreso en los años de estudio (2000-2005), en el HBV (Hospital Base Valdivia).

Con el objeto de comparar las patologías de meningitis y encefalitis, junto con relacionarlas a las variables médicas y sociodemográficas durante el período de estudio (2000 – 2005), se diseñaron tablas y gráficos correspondientes en concordancia con los objetivos del trabajo, mostrando simultáneamente los resultados y su discusión, para optimizar de esta manera el cumplimiento de los objetivos.

Para comprender y comparar el comportamiento de ambas enfermedades, comenzaremos hablando de cada patología por separado describiendo todos los aspectos que sean interesantes para el estudio y luego realizaremos una breve comparación de los aspectos más importantes a destacar en ambas patologías.

MENINGITIS

La meningitis en todos sus tipos y en especial la meningitis bacteriana aguda continúa siendo una enfermedad con altas tasas de mortalidad y morbilidad, a pesar de los avances en los cuidados intensivos intrahospitalarios y la ciencia. Sin embargo, un tratamiento antimicrobiano empírico adecuado, entregado de forma rápida, mejora las expectativas de supervivencia, especialmente en lactantes y niños.

La epidemiología de esta enfermedad en el Hospital Base Valdivia (HBV), en el transcurso de los seis años que abarcó el estudio (2000-2005), otorga una prevalencia de meningitis de 2.24 casos/100.000 habitantes, este resultado es en base a un promedio de la población de los 5 años de estudio (dato obtenido del último censo poblacional realizado en la provincia de Valdivia el año 2002 donde sólo se considerando los pacientes con meningitis que fueron atendidos en el HBV).

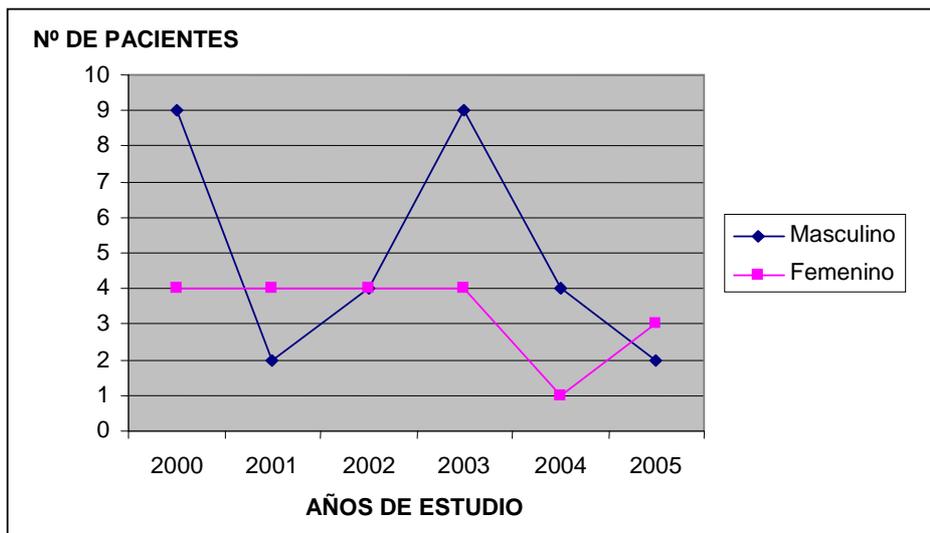
Variables Sociodemográficas

Durante los seis años que abarcó el estudio se notificaron 50 casos de meningitis en el HBV, con diferente distribución de acuerdo al sexo, siendo el 60% de estos pacientes (n=30) de sexo masculino (tabla 1 y gráfico 2).

Tabla 1: Tendencia de meningitis en el HBV de acuerdo al sexo de los pacientes durante los distintos años de estudio (2000 – 2005).

AÑOS	SEXO				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO		N	%
2000	9	30	4	20	13	26
2001	2	6,7	4	20	6	12
2002	4	13,3	4	20	8	16
2003	9	30	4	20	13	26
2004	4	13,3	1	5	5	10
2005	2	6,7	3	15	5	10
TOTAL	30	100	20	100	50	100

Gráfico 2: Tendencia de meningitis en el HBV según sexo y años de estudio.



El gráfico 2 muestra claramente dos aumentos en el número de casos de meningitis los años 2000 y 2003 en el HBV. Esto se relaciona directamente con un aumento en el número de casos masculinos reportados en dicho período de tiempo, aunque no existen estudios de años anteriores similares a éste en la zona, podemos destacar que existe diferencia en el número de casos reportados tanto masculinos como femeninos, presentándose la meningitis con mayor frecuencia en hombres que en mujeres.

Los hombres mostraron una mayor tendencia a presentar la patología durante el estudio, no está claro el por qué de esta preferencia de género, aunque se especula que habría factores genéticos inmunitarios involucrados

Por otra parte para comprender mejor la distribución de la meningitis en función de las edades y el sexo de los pacientes afectados, se ordenó el número de casos notificados según los diferentes intervalos de edad y el sexo para los pacientes en general (tabla 2).

En este estudio particularmente la meningitis es una enfermedad que se caracterizó por afectar a pacientes de extremos etáreos ya que el 60% de los niños (0 a 10 años) afectados por meningitis se encuentran en el intervalo de edad de 0 a 2 años de vida (tabla 3).

Tabla 2: Distribución porcentual de los casos meningitis según el intervalo de edad y sexo de los pacientes en el HBV durante los años de estudio (2000-2005).

EDAD (años)	SEXO				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
0 a 10	14	46,7	11	55	25	50
11 a 21	0	0	1	5	1	2
22 a 32	3	10	1	5	4	8
33 a 43	4	13,3	1	5	5	10
44 a 54	4	13,3	0	0	4	8
55 a 65	2	6,7	2	10	4	8
66 a 76	3	10	4	20	7	14
TOTAL	30	100	20	100	50	100

Tabla 3: Distribución porcentual de los casos meningitis según los intervalos de edades mínimas y sexo de estos pacientes en el HBV durante los años de estudio (2000-2005).

EDAD (años)	SEXO				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
0 a 2	8	57,1	7	63,6	15	60
2,1 a 4	4	28,6	2	18,2	6	24
4,1 a 6	0	0	0	0	0	0
6,1 a 8	2	14,3	1	9,1	3	12
8,1 a 10	0	0	1	9,1	1	4
TOTAL	14	100	11	100	25	100

La meningitis como patología en general y principalmente la meningitis bacteriana es más frecuente dentro de los primeros dos años de vida en comparación a cualquier otra edad (Baraff *et al.* 1993), estos datos son parámetros que se repiten en

este estudio. La tabla 3 muestra que los lactantes reportaron el 60% de los casos, distribuyéndose el 40% restante entre las edades de 2 a 10 años.

Este estudio, mostró que la edad media en los niños afectados por meningitis fue de un año ocho meses, número similar a otros estudios relacionados con el mismo tema, donde la media de edad es cerca de los dos años de vida (Kornelisse *et al.*, 1995).

Generalmente la meningitis bacteriana se muestra como una de las enfermedades con más alto índice de morbi-mortalidad en la población pediátrica del mundo. Durante estas dos últimas décadas en los países desarrollados han existido cambios principales en la epidemiología, cambios que han alterado principalmente la terapia empírica de la meningitis (Scheld 2002), estos cambios han ayudado y han aumentado el índice de curabilidad de esta patología por sobre el 90% en nuestro país, y por otro lado han disminuído su incidencia. Sin embargo, éstos no afectan tan radicalmente a la población neonatal, esto debido principalmente a que el factor inmunológico inmaduro en este grupo etáreo es el que más influye en la evolución y predominio de la meningitis (Unhanand *et al.*, 1995).

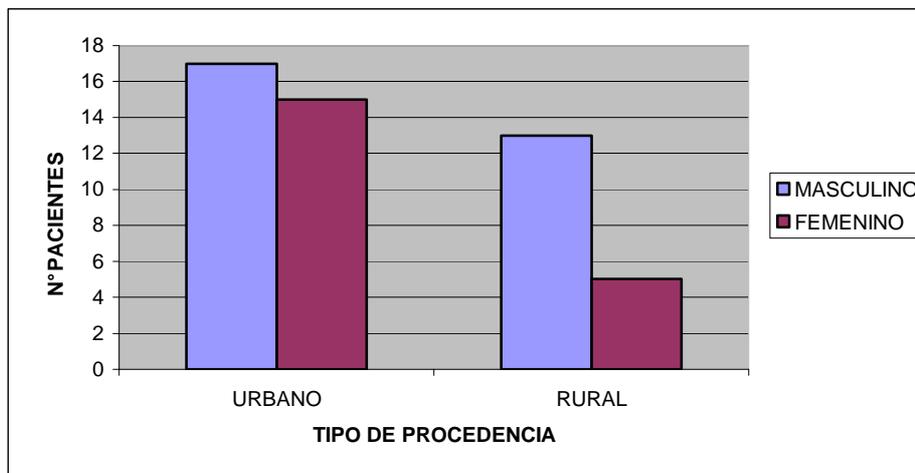
El tipo de procedencia de estos pacientes fue otro factor sociodemográfico estudiado, el resultado fue mayoritariamente urbano, teniendo un 64% (n=32) de los pacientes con meningitis una residencia de este tipo, el 36% restante (n=18) fue de

origen rural. Podemos observar que ambos sexos se distribuyen en los sectores urbano y rural de una manera desigual, (tabla 4).

Tabla 4: Distribución porcentual de pacientes diagnosticados con meningitis, según sexo y tipo de procedencia, (HBV 2000-2005).

	TIPO DE PROCEDENCIA					
	URBANO		RURAL		TOTAL	
SEXO	N	%	N	%	N	%
MASCULINO	17	53,1	13	72,2	30	60
FEMENINO	15	46,9	5	27,8	20	40
TOTAL	32	100	18	100	50	100

Gráfico 3: Distribución de los pacientes diagnosticados con meningitis, según sexo y tipo de procedencia, (HBV 2000-2005).



En este estudio, los resultados en términos generales muestran que los pacientes en su mayoría son de origen urbano, probablemente esto se deba a que son las zonas urbanas las más pobladas; considerando esto, es lógico un resultado que

muestra mayor cantidad de afectados en esta zona, siendo los hombres (n=30) nuevamente los más afectados, ya sea, tanto en zonas urbanas como rurales.

Por otra parte la localidad o ciudad de procedencia fue otro factor a considerar en este análisis, más adelante se puede observar en detalle distintas localidades pertenecientes a la provincia de Valdivia a las cuales pertenecían los afectados por meningitis (tabla 5).

Tabla 5: Distribución porcentual de los casos de meningitis en el HBV según la ciudad y el tipo de procedencia de los pacientes, durante el período de estudio 2000-2005.

CIUDAD DE PROCEDENCIA	TIPO DE PROCEDENCIA					
	URBANO		RURAL		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
VALDIVIA	24	75	1	5.6	25	50
PAILLACO	0	0	2	11.1	2	4
FUTRONO	0	0	3	16.7	3	6
PANGUIPULLI	0	0	4	22.2	4	8
RIO BUENO	1	3.1	5	27.7	6	12
LA UNIÓN	6	18.8	1	5.6	7	14
*SJM	0	0	2	11.1	2	4
LOS LAGOS	1	3.1	0	0	1	2
TOTAL	32	100	18	100	50	100

***SJM:** San José de la Mariquina

Si nos enfocamos en la tabla 5 observaremos que el 50% de los pacientes afectados por meningitis (n=25) provienen de la ciudad de Valdivia, siendo el 75% de éstos (n=24) de origen urbano, un resultado muy diferente a la mayoría de las otras

localidades, ya que presentaron un porcentaje mayor de pacientes cuya residencia era de origen rural, esto se debe principalmente a que las localidades afectadas dentro de la provincia (Futrono, Panguipulli, Río Bueno) son de una población predominantemente rural, por tanto las características de la población afectada va en directa relación con la actividad de esas zonas (urbano/rural) y con la cantidad de población presente en ellas.

Si bien todos los resultados antes descritos nos dan un indicio epidemiológico de la meningitis en lo que a términos sociodemográficos se refiere, este estudio en profundidad se basa principalmente en la epidemiología médica que envuelve a este tipo de patología, así comprenderemos esta enfermedad más allá de lo que ha sido su distribución geográfica y características poblacionales en estos seis años de estudio.

Variables Médicas

Dentro del presente estudio, las variables médicas que aquí se presentan son de vital importancia, para definir qué tipo de meningitis tratar y qué microorganismos son los que están involucrados. Este tipo de variables dan un claro argumento de qué actitud terapéutica se debe tomar, qué exámenes realizar para confirmar el diagnóstico y cómo ayudar en definitiva en forma oportuna a los pacientes que están cursando con esta patología.

Los pacientes que padecieron meningitis en el ingreso al hospital mostraron signos y manifestaciones clínicas que coincidían con el diagnóstico, ejemplo: signos

meníngeos positivos, alteración de conciencia, fiebre, cefalea, convulsiones, entre otros, estos signos permiten al médico a cargo presumir con cierta seguridad que se trata de meningitis, sin embargo, antes de estar seguro el profesional médico debe descartar otros cuadros clínicos que podrían confundirse con meningitis como: neumonía, rubéola, exantema súbito, entre otras patologías que cursan con síntomas meníngeos similares a la meningitis y que pueden llevar a un diagnóstico errado de la enfermedad.

En niños la clínica se manifiesta comúnmente con síntomas inespecíficos entre los que se destacan: decaimiento, fiebre elevada, náuseas, vómitos e inapetencia; en los lactantes se acompaña de fontanelas abultadas, llanto intenso y continuo. En este tipo de pacientes y en todos en general una exploración detenida del cuadro suele aclarar el diagnóstico, aún sin punción lumbar previa.

Los resultados microbiológicos obtenidos desde el laboratorio clínico del HBV por medio de la punción lumbar otorgaron un indicativo patógeno claro (bacteria, virus, hongos) de cada muestra analizada (según, Anexo 2: Pruebas Clínicas Básicas Aplicadas en el Diagnóstico de Meningitis).

Por tanto, del total de los casos afectados por meningitis (n=50), y de acuerdo a la tabla de valores referenciales de LCR (Anexo 2, pág. 99), obtenemos como resultado un gran número de meningitis bacterianas en comparación con otros tipos de etiologías presentes (tabla 6).

Tabla 6: Distribución porcentual de los agentes causales de meningitis considerando el sexo de los pacientes (HBV 2000-2005).

SEXO	BACTERIA		VIRUS		HONGO		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>MASCULINO</i>	26	86,7	3	10	1	3,3	30	100
<i>FEMENINO</i>	17	85	3	15	0	0	20	100
TOTAL	43	86	6	12	1	2	50	100

Agentes etiológicos principalmente involucrados fueron: bacterias 86% (n=43), virus 12% (n=6) y hongo 2% (n=1). Por otra parte, las mujeres no fueron afectadas por hongos, los varones en cambio, se mostraron afectados tanto por hongos como por los otros microorganismos que durante este estudio provocaron la meningitis.

A ningún paciente que presentó meningitis viral se le logró identificar específicamente el virus involucrado en cuestión, sólo se llegó a determinar su origen, ya que coincidía con el patrón que encabeza este tipo de infección (ver Anexo 2).

Los diferentes patógenos identificados en las muestras de LCR, en el laboratorio clínico del HBV están detallados a continuación (tabla 7).

Aún cuando en un 58% (n=29) de los casos se trataba de meningitis bacteriana el laboratorio microbiológico del HBV obtuvo CMN (Cultivo Microbiológico Negativo), no obteniendo identificación del patógeno bacteriano involucrado.

Tabla 7: A= Distribución porcentual de los agentes etiológicos específicos causantes de meningitis encontrados en los cultivos microbiológicos de LCR, en el HBV durante los años de estudio.

B= Distribución porcentual de las edades de los pacientes afectados por los dos grupos etiológicos más importantes causantes de meningitis en el HBV entre 2000 - 2005.

A			B				
AGENTE ETIOLÓGICO ESPECÍFICO	N° de pacientes	%	<i>St. Pneumoniae</i>		*CMN		
			<i>EDAD</i>	N	%	N	%
*CMN	29	58%	0 a 2	4	30,8	11	37,9
<i>St. pneumoniae</i>	13	26%	3 a 10	0	0	4	13,8
<i>St. agalactiae</i>	2	4%	11 a 21	0	0	1	3,4
<i>M. tuberculosis</i>	1	2%	22 a 32	2	15,4	1	3,4
<i>N. meningitidis</i>	1	2%	33 a 43	1	7,7	4	13,8
<i>P. aeruginosa</i>	1	2%	44 a 54	1	7,7	3	10,5
<i>St. bovis</i>	1	2%	55 a 65	2	15,4	1	3,4
<i>St. viridans</i>	1	2%	66 a 76	3	23,1	4	13,8
<i>C. neoformans</i>	1	2%	TOTAL	13	100	29	100
Total	50	100%					

* **CMN: Cultivo Microbiológico Negativo**, resultó de los análisis realizados en forma habitual dentro del laboratorio en el hospital (HBV), pero que sin embargo, no se pudo determinar el agente etiológico específico involucrado.

CMN es el mayor resultado reportado durante el estudio, si bien no está claro el por qué de estos resultado, éste podría tener una relación directa con la amplia terapéutica antibiótica que a menudo se debe realizar a los pacientes con este diagnóstico, ya que esta precoz medida en la terapia determina la buena evolución del paciente, además de aumentar notablemente el índice de curabilidad de enfermedades como: otitis, sinusitis y bronconeumonías, las cuales son enfermedades que muchas veces representan el foco de partida de una meningitis.

La exigencia de una terapia antibiótica otorgada al paciente inmediatamente después de presumir el cuadro de meningitis, dada la justificada urgencia del cuadro, puede provocar diferentes hechos clínicos como: la evolución de un LCR claro o escasamente turbio, sin gérmenes, lo que hace difícil el diagnóstico etiológico y el oportuno empleo de antibióticos o agentes terapéuticos específicos para tal microorganismo.

Luego del predominio de muestras con un CMN, observamos en la tabla 7-A que el microorganismo identificado que causó más meningitis dentro de la población estudiada fue la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, como se describe en la tabla 7-B del 100% de los pacientes afectados por esta bacteria, el 30.8% (n=4) estaba dentro del intervalo de edad de 0 a 2 años, la otra mayoría de los pacientes afectados por esta bacteria corresponde al intervalo de edad de los 66 a 76 años 23.1% (n=3); según estos resultados *Streptococcus pneumoniae* es una bacteria que en este centro asistencial durante los años de estudio privilegió la infección en extremos etáreos.

El *Streptococcus pneumoniae* es un diplococo Gram positivo, patógeno humano exclusivo, extracelular y su virulencia está asociada fundamentalmente a la presencia de cápsula, esta cápsula permite su clasificación en alrededor de 90 serotipos distintos. Las células miden 0,5 a 1,2 μm , tienen forma oval y adoptan una agrupación en pares o en cadenas cortas. Son anaerobios facultativos, catalasa negativos, solubles en sales

biliares y producen una α hemólisis en agar sangre, son susceptibles a optoquina y requieren medios enriquecidos para desarrollarse (Murray *et al.*, 1997).

Esta bacteria provoca enfermedades por su capacidad patógena particular, la cual se caracteriza por escapar de la fagocitosis y replicarse posteriormente en los tejidos, generando una respuesta inflamatoria intensa por parte del hospedero. La colonización de la nasofaringe constituye el primer paso de la infección. Alrededor del 10% de los adultos y entre un 20 al 40% de los niños sanos, están colonizados por esta bacteria (Kanra *et al.*, 1995).

Streptococcus pneumoniae es agente de enfermedades invasivas y no invasivas tanto de la población pediátrica como del adulto. Se define enfermedad invasiva como aquella en que se aísla la bacteria de líquidos estériles, por ejemplo: meningitis, neumonía, bacteremia o sepsis, peritonitis, artritis, celulitis o endocarditis; esta bacteria representa la causa más frecuente de neumonía del niño mayor y del adulto, además es uno de los agentes más frecuentes de meningitis bacteriana en niños (Quagliarello., *et al.* 1993).

Un problema en el manejo de estas infecciones se relaciona principalmente con la aparición de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina y a cefalosporinas de tercera generación, lo que ha determinado mantener un sistema de vigilancia nacional frente a la sensibilidad antimicrobiana de esta bacteria, considerando que esta sensibilidad varía de un área geográfica a otra, y que además se deberían

estudiar con más detalle los serotipos que más frecuentemente se asocian a su resistencia (Jones *et al.*, 2003).

La emergencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y a otros antimicrobianos está aumentando progresivamente y por consiguiente los costos del tratamiento de las infecciones neumocócicas. Debido a esto, *Streptococcus pneumoniae* es una bacteria objeto de vigilancia de laboratorio y de resistencia antimicrobiana, según el “Reglamento sobre Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria N° 712”; la confirmación bacteriológica se realiza en el Instituto de Salud Pública.

Existe una vacuna neumocócica conjugada, eficaz y segura en la población pediátrica (< 2 años) indicada especialmente para prevenir enfermedades invasivas (como meningitis), pero ésta incluye solamente 7 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, además es de muy alto costo.

Siguiendo el mismo orden, el patógeno identificado que le sigue en importancia al *Streptococcus pneumoniae* en este estudio por su capacidad de producir meningitis en la población estudiada es el *Streptococcus agalactiae* o estreptococo beta hemolítico perteneciente al serogrupo B, el género *Streptococcus*, como ya lo hemos visto, está compuesto por cocáceas gram positivas agrupadas en cadena. Su temperatura óptima de crecimiento es de 35° a 37°C, es una bacteria anaerobia facultativa (o sea, puede aceptar como último aceptor de electrones tanto al oxígeno como a alguna otra

molécula), produce β -hemólisis (o hemólisis completa de glóbulos rojos en agar sangre), es catalasa negativo (no desdobra el peróxido de hidrógeno).

Además se puede clasificar en serotipos en base a su polisacárido capsular, que es el principal factor de virulencia del *Streptococcus agalactiae*, y a algunos antígenos proteicos. Actualmente existen varios serotipos identificados (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, entre otros).

SGB forma parte de la microbiota comensal del tracto gastrointestinal desde donde coloniza la vagina y, a veces, el tracto urinario. La colonización genital puede ser intermitente y es un hecho importante en las embarazadas, por la posibilidad de transmisión al recién nacido. La tasa de colonización en mujeres gestantes es de 10 a 30% (Orlando, 1994).

La tasa de transmisión al recién nacido es de 50% (Fishman, 1992) y ocurre durante el parto, por medio del tracto genital materno, o en el útero, por vía ascendente, actuando como elementos favorecedores: la rotura prematura de membranas y la corioamnionitis, esto adquiere aún más importancia al considerar que cerca del 20% de las embarazadas en nuestro país son portadoras de este germen (Tunkel *et al.*, 2001).

La patogenia de esta bacteria tiene varios pasos: **1) contaminación**, en donde el germen se encuentra depositado en la superficie externa del huésped sin multiplicarse. **2) colonización**, existe multiplicación tanto en piel como en mucosas sin estimular la

respuesta inmunológica del huésped. **3) infección**, aquí el germen penetra al interior de los tejidos del huésped, desencadenando la respuesta inmunitaria.

El feto intraútero o en su pasaje a través del canal de parto, por vía aerógena o cutánea adquiere el germen tanto por el pasaje a través de las membranas intactas, debilitándolas y favoreciendo su posterior rotura o en membranas íntegras, desencadenando muchas veces el trabajo de parto de pretérmino, a su vez el líquido amniótico, si bien tiene anticuerpos, niveles de complemento y fagocitos, es un buen medio de cultivo para el *Streptococcus agalactiae* y con mayor razón una vez producida la rotura de membranas.

Dentro del estudio se presentaron dos casos que involucraron a prematuros; las alteraciones en los factores de defensa de estos pacientes en particular contribuyen a la ocurrencia de esta enfermedad, de este modo, la presencia de bajas concentraciones de anticuerpos anti-antígenos capsulares específicos, bajos niveles de factores del complemento o de sus receptores en fagocitos, favorecen la infección por *Streptococcus agalactiae*. Estas condiciones, además de una limitada reserva de neutrófilos, hacen de los recién nacidos y prematuros un grupo particularmente susceptible a la infección por *Streptococcus agalactiae*.

Afortunadamente, sólo 1-2% de los niños colonizados durante el parto desarrolla la enfermedad invasora, con una mortalidad próxima al 10%. Sin embargo, entre 15% y el 30% de los sobrevivientes de meningitis provocada por esta bacteria presentan

secuelas neurológicas importantes (Tunkel *et al.*, 2001). Los factores de riesgo que aumentan la incidencia de esta enfermedad invasora en recién nacidos son fundamentalmente: prematuridad (<37 semanas de gestación), rotura prematura de membranas (>12 horas), fiebre intraparto (>38°C), haber tenido un hijo con infección por SGB y la presencia de bacteriuria por este agente durante el embarazo. Los serotipos de *Streptococcus agalactiae* más prevalentes en infecciones invasoras en Chile son I-a, II y III, siendo el serotipo III el más importante en niños con meningitis (Hoban *et al.*, 1985).

Luego del *Streptococcus agalactiae*, el *Streptococcus viridans* fue la siguiente bacteria en importancia identificada en este estudio, ésta afectó a un niño de 8 años de edad, (n=1) 2% de la población, en los antecedentes presentes en la ficha clínica de este paciente existía una ecografía cerebral (ECO) que reveló la presencia de una hemorragia del ventrículo izquierdo, factor que aumenta la posibilidad de colonización en el LCR.

Streptococcus viridans es un estreptococo cuya característica principal es la de no ser claramente agrupable ni tipificable (ya que carece de antígenos de superficie que permita agruparlos). Es un coco Gram positivo, anaerobio y aerobio facultativo, algunos presentan cápsula. Se disponen de a pares o en cadenas. No producen esporas, son Catalasa y Oxidasa negativo.

Estos organismos son muy abundantes en la boca. Si se introducen en el torrente sanguíneo pueden causar endocarditis, particularmente en individuos con las válvulas del corazón dañadas. Como también puede estar asociado en la meningitis purulenta a cuadros de endocarditis infecciosa subaguda y/o bacteriemias.

El *Streptococcus bovis* fue otra bacteria identificada durante el estudio, afectó a una mujer de 62 años (2% de la población). *Streptococcus bovis* es un estreptococo beta-hemolítico del grupo D, (actualmente reclasificado como un enterococo), es un coco Gram positivo, anaerobio y aerobio facultativo, algunos presentan cápsula y se disponen de a pares o en cadena, no producen esporas, son catalasa y oxidasa negativo.

Esta bacteria forma parte de la flora normal existente en el intestino (hombres y animales), pudiendo inclusive colonizar boca y piel e interviene en diversos procesos patológicos como otitis, infecciones urinarias, endometritis puerperal (por infección nosocomial), meningitis y endocarditis.

Para producir meningitis, los *Streptococcus bovis* circulantes deben penetrar en las células endoteliales de los vasos de la microcirculación cerebral, que es la llamada BHE. En relación a esto se ha demostrado que *Streptococcus bovis* puede efectuar trancitosis en monocapas de células endoteliales de vasos cerebrales siendo el tipo capsular III, el que más comúnmente se aísla de cultivos causando con mayor frecuencia meningitis neonatal, destacando en este serotipo la actividad de trancitosis.

Además, el *Streptococcus bovis* es capaz de sobrevivir en forma intracelular sin multiplicarse, hasta 24 horas después de la invasión. Esta característica posee una importancia fundamental en la terapia antibacteriana, ya que los antibióticos betalactámicos, habitualmente usados contra este tipo de bacterias, actúan en la fase logarítmica de su desarrollo, por tanto, si la bacteria no está multiplicándose, el efecto de estos antibióticos no es eficiente y la bacteria queda viable durante el tiempo que permanece en el espacio intracelular.

Por otra parte, *Neisseria meningitidis* fue otro microorganismo causante de meningitis en el primer grupo etéreo con un 2% (n=1), este microorganismo fue identificado por medio de un cultivo de LCR y el afectado fue un niño de tres años.

Neisseria meningitidis forma parte del género *Neisseria*. Corresponde a cocáceas Gram negativas capsuladas, que se disponen en pares con sus lados adyacentes aplanados, lo cual le da la apariencia arriñonada o en granos de café, son inmóviles, anaerobios facultativos, oxidasa y catalasa positivo, además degradan maltosa y glucosa, siendo la temperatura óptima de su desarrollo los 35°C.

Neisseria meningitidis esta subdividida en grupos serológicos de acuerdo a la presencia de antígenos capsulares y también en serotipos e inmutotipo según las proteínas de membrana externa y lipopolisacárido respectivamente. Se han descrito 13 serogrupos, siendo los más frecuentemente aislados de enfermedades sistémicas los serogrupos A, B, C, Y y W135. El serogrupo específico encontrado en el niño de este

estudio fue el serogrupo B. además esta bacteria se caracteriza por ser un patógeno muy estricto en su crecimiento y no ser resistente a condiciones ambientales adversas.

Los meningococos afectan sólo al ser humano, siendo puerta de entrada la cavidad nasofaríngea, esta bacteria se transmite de persona a persona por inhalación de pequeñas gotas de secreción infectadas ya sea por contacto oral directo o indirecto, la colonización asintomática o portación del tracto respiratorio superior es frecuente, mostrándose la mayor parte de las infecciones en menores desde 6 meses a 3 años.

La infección se inicia en la nasofaringe, donde los meningococos se adhieren al epitelio nasal con ayuda de los pili que posee, por medio de éstos se unen a receptores específicos presentes en las células columnares no ciliadas de la nasofaringe donde pueden formar parte de la flora transitoria, o ser transportados por células epiteliales no ciliadas en vacuolas digestivas, alcanzando la circulación sanguínea; la diseminación sistémica esta mediada por la presencia de la cápsula polisacárida que protege de la fagocitosis y de la opsonización, finalmente al multiplicarse se da inicio a la bacteremia.

Neisseria meningitidis presenta un marcado tropismo por las meninges, ya que se adhieren fácilmente el endotelio cerebrovascular y lo atraviesa sin problemas, posterior a esto se desarrolla la respuesta inflamatoria.

Otra bacteria encontrada fue *Pseudomona aeruginosa* en un 2% de la población (n=1 paciente), ésta fue una niña de 5 días de edad que presentó meningitis asociada

a una hemorragia del ventrículo izquierdo que cubrió el cuerno occipital y algo del temporal, antecedentes descritos gracias a una ecografía cerebral (ECO) detallada en la ficha clínica de la paciente.

Pseudomona aeruginosa es un bacilo Gram negativo aerobio de unas 3 micras de diámetro, móvil gracias a un cilio polar, que puede penetrar en el organismo infantil por cualquiera de las puertas de entrada comunes para los bacilos Gram negativo, destacando las heridas y quemaduras. Sus fuentes de infección son el saco amniótico (vía materno-fetal), la piel del personal asistencial (manos), soluciones acuosas, fómites o maniobras instrumentales invasoras, por tanto la fuente exacta y modo de transmisión del patógeno es a menudo incierto debido a su amplia presencia en el ambiente (Tunkel, 1990).

Pseudomona aeruginosa posee características comunes a las enterobacteriáceas por su morfología y crecimiento, pero bioquímicamente es diferente (no fermenta los carbohidratos). Pueden crecer en medio anaerobio en presencia de nitratos y es capaz de vivir prolongadamente y multiplicarse en ambientes húmedos: agua, suelo, plantas y animales; se comporta por lo general como agente oportunista, causando enfermedades en pacientes debilitados, por tanto, predomina en el ámbito hospitalario, con posibles presentaciones epidémicas en unidades de neonatos, lactantes y cuidados intensivos, en las que confluyen “factores de agregación” (estancias prolongadas, escasa edad, empleo de terapias agresivas o modificadoras de la flora endógena) que condicionan un hospitalismo infeccioso.

Su tendencia a colonizar en forma de una biocapa la convierten en una bacteria impermeable a las defensas propias del huésped como: linfocitos, fagocitos, la acción ciliar del tracto respiratorio, anticuerpos y complemento. Este patógeno es naturalmente resistente a muchos antibióticos debido a las barreras de permeabilidad proporcionadas por su membrana lipopolisacáridica, las cuales le confieren defensa en contra de las diversas concentraciones terapéuticas de los antibióticos. Por otra parte, este patógeno presenta plásmidos de resistencia, los cuales se puede transferir por medio de procesos bacterianos de transducción y conjugación respectivamente (Iglewski, 2004).

La patogenia de esta bacteria se caracteriza principalmente por la capacidad de alterar los mecanismos de defensa propios del huésped, produciendo infecciones invasivas y toxicogénicas. La meningitis por *P. aeruginosa* es una infección poco frecuente pero muy grave, altamente mortal y con alto riesgo de secuelas.

Por otra parte, continuando con el estudio, un hombre de 32 años también fue tratado dentro del HBV por meningitis, pero ésta fue causada por *Mycobacterium tuberculosis*, microorganismo identificado gracias a un cultivo de LCR, (el cual resultó positivo para el bacilo de Koch).

Mycobacterium tuberculosis es el agente de la tuberculosis, enfermedad transmisible de notificación obligatoria en nuestro país. Los bacilos de la tuberculosis pertenecen a un género distinto de bacterias considerando dos características: la ácido alcohol resistencia y el crecimiento lento. Es una bacteria Gram positiva frecuentemente

incolora y aeróbica estricta. Su crecimiento está subordinado a la presencia de oxígeno y al valor del pH circundante. Es muy resistente al frío, la congelación y la desecación y por el contrario muy sensible al calor, la luz solar y la luz ultravioleta. Su multiplicación es muy lenta y ante circunstancias adversas puede entrar en estado latente, pudiendo retrasar su multiplicación desde algunos días hasta varios años. El reservorio natural del *M. tuberculosis* es el hombre, tanto el sano infectado como el enfermo.

M. tuberculosis, se multiplica en promedio cada 20 a 22 horas, muy lentamente, por lo que se requieren 4 a 6 semanas para obtener crecimiento bacteriano. Crecen en medios especiales, a temperatura de 37°C y en un rango de pH de 7 a 7.2.

Esta bacteria puede causar enfermedad en cualquier órgano del cuerpo, siendo más frecuente la infección en los pulmones, desde donde se disemina a otros órganos por vía sanguínea o linfática. Los síntomas aparecen cuando las lesiones son ya muy extensas, de forma que el diagnóstico se establece cuando la enfermedad está muy avanzada. Los síntomas que la delatan son: fiebre, sudoración, adelgazamiento, expectoración purulenta y tos.

M. tuberculosis, ingresa al alvéolo y a este nivel resiste la destrucción de los macrófagos alveolares y se multiplica, formando la lesión primaria o tubérculo, después se disemina vía ganglios regionales, entra a la circulación y puede regresar a los pulmones. La destrucción tisular es el resultado de la respuesta del hospedero mediada por una reacción de hipersensibilidad tipo IV.

La susceptibilidad del hospedero está influenciada por factores genéticos y étnicos. La resistencia adquirida es mediada por linfocitos T, los cuales destruyen los macrófagos infectados directamente o activando a dichas células por medio de citoquinas (IL-2-y gamma interferón). Los anticuerpos, al parecer, no cumplen un rol protector en la post-infección de esta bacteria.

Existió en el estudio un paciente cuya meningitis fue causada por *Cryptococcus neoformans*, el cual fue determinado gracias a un cultivo de LCR que reveló la presencia del hongo en el fluido cerebroespinal; el afectado fue un niño de 8 años que presentaba la enfermedad de Holkin, enfermedad que era tratada con quimioterapia recurrente; la presencia de esta enfermedad asociada a una terapia que autolimita su sistema inmune lo hacen especialmente susceptible a este tipo de infección. La infección por este agente es poco frecuente, sin embargo, puede ser común en pacientes inmunocomprometidos.

Cryptococcus neoformans es una levadura capsulada de 6-8 μ de diámetro, cápsula mucopolisacárida, de espesor variable, posee amplia distribución mundial y su reservorio está en el suelo vinculado a excretas de aves (palomas); además es importante destacar que luego de la pandemia del SIDA el número de afectados por criptococosis a aumentado considerablemente.

Los factores de virulencia asociados a este hongo se relacionan principalmente con la cápsula (glucuronoxilomananos), producción de manitol, síntesis de melanina,

proteasas y fosfolipasas. Su puerta de entrada es la inhalatoria, su diseminación es linfohemática y puede afectar varios sitios en el organismo donde se incluye el SNC, posee neurotropismo con lo cual causa comúnmente meningoencefalitis que cursa con un LCR claro (cristal de roca), hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia (ver Anexo 2).

Lamentablemente para este estudio los agentes identificados fueron solamente ocho; dentro de los cincuenta pacientes afectados por meningitis, sólo al 42% (n=21) se les pudo identificar específicamente el microorganismo involucrado, veinte de ellos fueron afectados por bacterias descritas en párrafos anteriores y sólo un paciente fue afectado por hongo, los 29 pacientes restantes fueron catalogados con CMN (Cultivo Microbiológico Negativo), dentro de los cuales sólo seis muestras de LCR coincidían con meningitis viral, y de ellas a ninguna se les pudo identificar el virus específico involucrado, los otros 23 pacientes restantes fueron afectados por meningitis bacteriana, a ellos tampoco se les pudo identificar la etiología específica involucrada (ver características de LCR, Pág. 35. Tabla 6: valores referenciales de LCR de acuerdo a los parámetros normales y a la etiología infecciosa involucrada).

Otro parámetro estudiado fue la estacionalidad de la enfermedad, la cual se definió en base al mes del diagnóstico que tuvo la patología (meningitis), en este estudio la estacionalidad de la meningitis se presentó mayoritariamente durante los meses de junio 16% (n=8) y julio 20% (n=10), o sea, es una enfermedad que prevalece en invierno.

También se estudió en estos pacientes el período que se mantuvieron dentro del hospital, éste fue un dato que se obtuvo en base a los días promedio de hospitalización (tabla 8).

Tabla 8: Distribución porcentual del número de pacientes afectados por meningitis según los días de estadía (hospitalización) dentro del HBV, en el período de estudio (2000 – 2005).

DIAS DE HOSPITALIZACIÓN	Nº	%
<i>1 a 15</i>	33	66%
<i>16 a 31</i>	10	20%
<i>32 a 47</i>	5	10%
<i>48 a 63</i>	1	2%
<i>80 a 95</i>	1	2%
Total	50	100%

Podemos observar, según los resultados, que la mayoría de los pacientes presentaron una estadía que fue entre 1 y 15 días, 66% (n=33), siendo los 10 a 15 días de hospitalización el período más común (con un n=25 pacientes), pero es importante destacar que existieron pacientes que estuvieron cerca de tres meses internados recibiendo terapia, la cantidad de tiempo que cada paciente estuvo hospitalizado dependió principalmente de: la gravedad con que se presentó el cuadro, del estado en que se encontraba su sistema inmune y de la edad de cada uno de ellos. Los casos de mayor estadía coincidían con un sistema inmune deprimido que los exponían a enfermedades oportunistas y a una lenta recuperación, además estos pacientes eran prematuros o de muy avanzada edad.

En términos fisiológicos generales el LCR tiene pobre actividad frente a los microorganismos que pueden afectar su integridad, esto se debe principalmente a que el fluido cerebroespinal posee una inadecuada actividad de inmunoglobulinas y del complemento. Por tanto, lograr la esterilización del LCR durante una infección depende principalmente del agente antimicrobiano que se utilice; en una primera instancia, el tratamiento debe realizarse de una manera empírica correcta, esto debido a que la meningitis es una enfermedad que si se trata de manera inadecuada o inoportuna aumenta el riesgo de muerte o de morbilidad neurológica en aquellos que sobreviven a la patología, debido a esto, se considera una emergencia clínica.

Es por eso que en términos generales la principal herramienta terapéutica recibida por estos pacientes fueron los antibióticos, esto debido principalmente a que existió dentro del estudio un gran número de pacientes afectados por diferentes tipos de meningitis bacterianas.

Por todo lo mencionado anteriormente existen principios generales que se deben considerar a la hora de determinar la terapia de un paciente del cual se sospecha meningitis, estos son:

- **Iniciar rápidamente la antibioticoterapia empírica**, ésta principalmente se basa en tratar la enfermedad de acuerdo al patógeno más probable, idealmente dentro de los 30 minutos de hecho el diagnóstico. Cuando se sospecha una meningitis bacteriana, el tratamiento se inicia luego de extraer sangre para hemocultivo. Considerando que la mayoría de las meningitis son de este tipo, los

antibacterianos son cruciales en la terapia empírica de la enfermedad; la penetración de los antibióticos hasta el LCR depende de: su liposolubilidad, del tamaño de la molécula, de su unión a proteínas plasmáticas y del grado de inflamación de las meninges.

- **Antibioticoterapia por vía parenteral.** De preferencia la administración debe ser cómoda.
- **Seleccionar antibióticos bactericidas que adquieran concentraciones terapéuticas en LCR**, un ejemplo son el metronidazol y el cloranfenicol que son liposolubles y penetran con mayor facilidad hasta el LCR. Sin embargo, las penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, fluoroquinolonas, vancomicina y rifampicina son algunos de los principales antibióticos que en condiciones normales no llegan al LCR, pero en la meningitis alcanzan niveles terapéuticos y además son activos frente a los gérmenes que con frecuencia causan la meningitis.
- Una vez identificado el germen, **adaptar el plan al mismo y su sensibilidad.**
- **Buscar y tratar el foco inicial.**
- **La duración** del tratamiento se relaciona con el germen aislado, la evolución clínica, los datos del laboratorio (leucocitosis, proteína C reactiva, entre otros) y la respuesta bacteriológica.
- **Quimioprofilaxis a los contactos** de meningitis causada por *N. meningitidis* o *H. influenzae*.

La meningitis bacteriana es hoy en día la causa más importante de meningitis en niños y adultos mayores, la meningitis viral, en cambio, es menos frecuente pero también estuvo presente en este estudio (ver tabla 6, Pág. 32), no se identificaron los virus involucrados en forma específica, pero el tratamiento para estos casos específicos de meningitis fue principalmente sintomático, por otro lado la meningitis fúngica (causada por *Cryptococcus neoformans*) fue tratada con fluconazol y anfotericina B.

Dentro de los 43 pacientes que padecieron meningitis bacteriana, un 23% (n=10) de los afectados recibió ceftriaxona (cefalosporinas de tercera generación) como único tratamiento, y el 65% (n=28) recibieron ceftriaxona pero asociado a otros medicamentos, dentro de los cuales se incluyen otros antibacterianos y corticoides (tabla 10).

Como podemos observar en la siguiente tabla, la ceftriaxona fue el principal agente terapéutico utilizado en las meningitis bacterianas reportadas durante el estudio, a continuación veremos el por qué fueron éstos (tabla 9), los medicamentos más utilizados e indicados por los profesionales médicos.

Tabla 9: Distribución porcentual que describe los medicamentos que recibieron los pacientes con meningitis bacteriana durante el transcurso de la enfermedad en el HBV en el período de estudio.

CEFTRIAXONA ASOC. A:	N	%
<i>AMPICILINA</i>	5	12
<i>CORTICOIDES</i>	9	21
<i>DEXAMETASONA /VANCOMICINA</i>	3	7
<i>PNC SOD</i>	3	7
<i>CLINDAMICINA</i>	1	2
<i>VANCOMICINA</i>	1	2
<i>β-LACTÁMICOS / CORTICOIDES</i>	5	12
<i>PNC / CAF</i>	1	2
<i>TOTAL pac. con ceftriaxona asoc.</i>	28	65

OTROS TRATAMIENTOS:	N	%
<i>PNC SOD + CORTICOIDES</i>	3	7
<i>AMPICILINA</i>	2	5
<i>SÓLO CEFTRIAXONA</i>	10	23
<i>TOTAL pac. con otros ttos.</i>	15	35

<i>TOTAL</i>	43	100
---------------------	-----------	------------

Cefalosporinas de 3ª generación: Cefotaxime y ceftriaxone son las drogas más recomendadas para el tratamiento empírico inicial de las meningitis bacterianas agudas extrahospitalarias, ya que son activas contra los gérmenes causales más frecuentes.

En los últimos años se han encontrado algunas cepas de *S. pneumoniae* que además de ser resistentes a penicilina, pueden serlo a cefalosporinas de 3ª G. Si su CIM frente a ceftriaxona es mayor a 0,5 mg/l deben administrarse altas dosis de vancomicina (2-3 g/d) asociada a ceftriaxona o cefotaxime.

Otro grupo farmacológico fueron los β -lactámicos, éstos en general son un grupo de antibacterianos que en condiciones normales difícilmente atraviesan la BHE, pero en la meningitis esta barrera ve alterada su permeabilidad, la que aumenta significativamente el paso de este tipo de drogas al cerebro, sin embargo, el ambiente rico en proteínas y una disminución del pH pueden disminuir la actividad de estos antimicrobianos.

Penicilina G o benzilpenicilina: Penicilina G o ampicilina son las drogas de elección contra las cepas sensibles de *S. pneumoniae* (CIM < 0.1 microgramo/mL). Pero no está indicada para el tratamiento empírico inicial de las meningitis bacterianas agudas ya que existen algunas cepas de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuída a la penicilina. El mecanismo de resistencia del neumococo a la penicilina es por mutaciones en las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) por lo que los inhibidores de beta-lactamasas no agregarían nada más.

En los últimos años se han descrito cepas de *Neisseria meningitidis* con sensibilidad disminuída a la penicilina (CIM 0.1 a 1 mg/l), no conociéndose la real importancia clínica de este hecho, puesto que el tratamiento con penicilina continúa siendo eficaz. Penicilina es inactiva contra un porcentaje importante de cepas de *H. influenzae* productoras de penicilinasas o con mecanismos de resistencia no enzimáticos.

Aminopenicilinas: La ampicilina se asocia al plan empírico inicial de ceftriaxona cuando se sospecha infección por *S. agalactiae* o *L. monocitogenes*.

Vancomicina: Como la resistencia a PNC (Penicilinas) y a cefalosporinas de tercera generación ha aumentado mundialmente, vancomicina es un antibiótico de alternativa que se indica empíricamente en asociación con ceftriaxona (o cefotaxime) o rifampicina cuando se aísla *S. pneumoniae* altamente resistente a penicilina y resistente a ceftriaxona ya que la combinación de vancomicina y ceftriaxona tiene efecto sinérgico.

Cuando las meninges están inflamadas vancomicina penetra en forma adecuada al LCR alcanzando grandes concentraciones (Roos, 1999) pero al igual que los betalactámicos su penetración hacia el LCR en condiciones normales es difícil, más aún es prácticamente imposible dado su alto peso molecular, por tanto, cuando la inflamación de las meninges disminuye, la penetración de vancomicina también.

Cloranfenicol: Fue muy usado en el tratamiento de meningitis por su gran penetración hacia el LCR (McCracken, 2002). Actualmente está en desuso porque hay antibióticos, como las cefalosporinas de 3ª G, carentes de efectos tóxicos, sobre todo los de tipo hematológico. Por esta razón el uso de Cloramfenicol raramente es considerado en la actualidad por países desarrollados, algunas de las razones son las siguientes:

- 1) Su metabolismo en lactantes es imprevisible, considerando que éste es uno de los grupos de más riesgo.

2) Existen múltiples interacciones que tiene con fármacos como fenitoína, rifampicina y acetaminofeno (Paracetamol).

3) Además se necesita supervisar continuamente las concentraciones en suero ya sea para evitar concentraciones tóxicas o subterapéuticas.

Sin embargo, por razones económicas el Cloramfenicol es un antibiótico de uso frecuente al inicio de la meningitis (terapia empírica) en países pobres o que están en vías de desarrollo, esto sin considerar que a pesar de su valor económico, la efectividad del Cloramfenicol en los últimos 10 años ha disminuido notablemente.

La administración de antibióticos en los cuadros de meningitis bacteriana trae consigo la destrucción del germen, hecho que se relaciona en forma directa con la liberación de estructuras altamente antigénica como es el caso de los lipopolisacáridos de las bacterias gram negativas, la respuesta desencadenada puede resultar nociva para el propio tejido del huésped, causando principalmente efectos dañinos a nivel auditivo.

Junto a lo anterior, el proceso inflamatorio que comúnmente acompaña a la meningitis bacteriana se debe al estímulo de grandes cantidades de citoquinas que son liberadas en el espacio subaracnoideo, esta respuesta inflamatoria tiene mucha importancia en la fisiopatología de la meningitis, ya que puede llevar a secuelas neurológicas importantes y también a la pérdida de audición.

Surgió entonces la inquietud de evaluar el efecto de corticoesteroides como terapia coadyuvante, ya que actuarían como reguladores de los mediadores de la inflamación, anticuerpos anticitoquinas y anticuerpos monoclonales anti-glicoproteínas de adhesión, demostrándose éxito en la terapia al reducir notablemente los efectos dañinos de esta respuesta inflamatoria en humanos y animales (Odio, 1991). A pesar de todo lo antes mencionado, es importante mencionar que el uso de corticoides como tratamiento coadyuvante en la meningitis bacteriana aguda es controvertido, incluso con la existencia de ensayos clínicos controlados y metaanálisis que apoyan el uso de estos fármacos (dexametasona por ejemplo) antes o junto con la primera dosis de antibióticos (Level *et al.*, 1988).

Sin embargo, el uso de corticoides complementarios, se asocian a una menor mortalidad, a menores pérdidas graves de audición y a menores secuelas neurológicas a largo plazo. Por tanto, el uso de corticoides en términos generales, se considera beneficioso en tratamientos de meningitis bacteriana; por tal razón en el HBV fue considerado su uso como parte de la terapia para la mayoría de los pacientes afectados por esta patología durante el estudio (Pág. 52, tabla 9).

Después de una enfermedad tan invasiva como la meningitis e incluso con una terapia adecuada y a tiempo, las secuelas pueden estar presentes y sus complicaciones pueden esperarse en todos los pacientes, pero un gran porcentaje, 38% (n=19) del total de los pacientes estudiados (n=50) que padecieron esta enfermedad, no tuvieron secuelas después de recuperarse (tabla 10).

Lamentablemente cinco (10%) de los pacientes internados en el HBV con diagnóstico de meningitis no lograron sobrevivir y el 20% de los sobrevivientes (n=10) no presentaron datos de la presencia o no de secuelas en sus respectivas fichas clínicas.

Tabla 10: Distribución porcentual de los tipos de secuelas específicas presentadas por los pacientes que padecieron meningitis en el HBV durante los años 2000-2005.

SECUELAS	N	%
<i>AUDITIVAS Y PARESIA</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
<i>VISUALES</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
<i>HIPOACUSIA DER.-VISION BORROSA-TINITUS-PARESIA MIN. HEMICUERPO DER.-HIPERREFLEXIA Y CLONUS BILAT.</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
<i>SÍNDROME FRONTAL Y NEUROPATÍA ÓPTICA</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
<i>HEMIPARESIA LEVE BILAT.</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
<i>DEFICIT NEUROPSÍCOLÓGICO</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
<i>EPILEPSIA</i>	<i>2</i>	<i>4</i>
<i>RETARDO MENTAL SEVERO</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
<i>VASCULITIS 2º</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
<i>SORDERA 7mo PAR ACUSTICO ALT. BILATERALMENTE</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
<i>RDSM 2º A MENINGITIS</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
<i>HIPOACUSIA</i>	<i>2</i>	<i>4</i>
<i>PARESIA DE PECTORAL, RODICULOPATIA C6-C7 Y SEVERA C8 DORSAL, HPOESTERESIA C8-T1 DER.</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
<i>MAREOS-CEFALEAS DE PREDOMINIO OCCIPITAL-baja agudeza visual</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
<i>MUERTE</i>	<i>5</i>	<i>10</i>
<i>SIN DATOS</i>	<i>10</i>	<i>20</i>
<i>SIN SECUELAS</i>	<i>19</i>	<i>38</i>
<i>TOTAL</i>	<i>50</i>	<i>100</i>

El 32% (n=16) de los pacientes restantes afectados por meningitis presentaron secuelas, si observamos predominan aquellas que afectan la audición, visión y

trastornos del movimiento; el uso apropiado de corticoides en la mayoría de los pacientes contribuyó en gran medida a que los resultados sean auspiciosos (38%, n=19 sin secuelas), sin olvidar que la terapia empírica es una de las grandes ventajas presentes a la hora de enfrentar esta enfermedad (Pfister *et al.*, 1993).

De un total de 16 pacientes que presentaron secuelas el 30% (n=15) fueron afectados por meningitis bacteriana, por otro lado el único paciente afectado por *Cryptococcus neoformans* presentó secuelas severas, entre la que destacó epilepsia, en cambio, los pacientes afectados por meningitis viral no presentaron ningún tipo de secuela o simplemente sus fichas clínicas no contenían datos que señalen la presencia de éstas. La meningitis que no es bacteriana, sino viral, difícilmente produce secuelas, esto se debe principalmente a que la meningitis bacteriana es una patología muy invasiva caracterizada por un estado clínico complejo, que posee un difícil tratamiento y además es de recuperación variable. Por tanto, las secuelas en la meningitis dependen de la etiología pudiendo ser graves o no, cada comportamiento dependerá de las condiciones inmunológicas del huésped, la edad y la gravedad con que se presente el cuadro.

Con estos resultados debemos destacar que la prevención para este tipo de enfermedad es un factor importante a considerar, para estos casos la inmunización es una de las armas más eficaces contra la meningitis, principalmente la producida por *Haemophilus influenzae*, lo ideal es administrar la vacuna a los 2 ó 3 meses de edad, la inmunización producto de esta vacuna conjugada se ha asociado a una reducción del

99% de los casos de enfermedades invasivas causadas por esta bacteria en los países que la han aplicado (Pomeroy *et al.*,1990).

También ha sido útil la quimioprofilaxis en mujeres de alto riesgo (con colonización vaginal y rectal prenatal debida a *Streptococcus agalactiae*), la terapia con ampicilina ha reducido en forma importante la contaminación neonatal producida en lactantes por este microorganismo.

ENCEFALITIS

La encefalitis es una enfermedad infecciosa del sistema nervioso central la cual puede diferenciarse en varios tipos. Las formas más comunes que causan encefalitis son las de origen secundario, y los resultados que aquí se presentan son un reflejo de la epidemiología que representa esta enfermedad en el HBV durante los seis años que abarcó el estudio; en base a estos resultados observaremos que desde el punto de vista sociodemográfico es menos prevalente que la meningitis y que desde el punto de vista médico produce más secuelas. Este estudio nos mostrara una mirada general (dado el número de casos) pero no menos importante de la evolución y trayectoria epidemiológica de esta enfermedad.

Variables Sociodemográficas

Se notificaron 11 casos de encefalitis en el HBV, el período de estudio fue el mismo que para la meningitis y su distribución en los diferentes años no fue equitativa, siendo el 63.6% de estos pacientes (n=7) de sexo masculino (tabla 12).

Tabla 11: Distribución porcentual de las notificaciones de encefalitis en el HBV de acuerdo al sexo de los pacientes durante los años de estudio 2000-2005.

AÑO	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
2000	1	14.3	0	0	1	9,1
2001	0	0	1	25	1	9,1
2002	1	14.3	0	0	1	9,1
2003	1	14.3	1	25	2	18,2
2004	3	42.8	1	25	4	36,3
2005	1	14.3	1	25	2	18,2
TOTAL	7	100	4	100	11	100

La encefalitis muestra una prevalencia de 0.28 casos/100.000 hab. Durante los 5 años de estudio, en base a la población promedio provincial y a los pacientes atendidos por encefalitis exclusivamente en el HBV durante este período.

La distribución según el sexo y las diferentes edades se muestran a continuación, los resultados se ordenaron de acuerdo a los intervalos de edad asignados y al número de casos reportados en el HBV (tabla 13).

Tabla 12: Distribución porcentual de los casos encefalitis según el intervalo de edad y el sexo de los pacientes en el HBV durante los años de estudio (2000-2005).

EDAD años	SEXO				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO		N	%
	N	%	N	%		
<i>0 a 1.5</i>	3	37.5	1	25	4	36.3
<i>5 a 10</i>	1	12.5	0	0	1	9.1
<i>11 a 21</i>	1	12.5	1	25	2	18.2
<i>33 a 43</i>	1	12.5	2	50	3	27.3
<i>66 a 76</i>	1	12.5	0	0	1	9.1
TOTAL	7	100	4	100	11	100

En esta tabla podemos observar que al igual como se mostró en la meningitis los niños son los más afectados por la enfermedad, siendo un 36.3% de los afectados por encefalitis (n=4), entre 0 y 1.5 años. Se sabe que los niños menores son los más expuestos a esta patología, esto se debe principalmente a la baja especialización de su sistema inmune para enfrentar cualquier enfermedad invasiva.

Observamos en este estudio que los niños de entre 1.5 y 5 años no mostraron la patología y el estrato entre 5 y 10 años fue utilizado sólo por un niño de 5 años también

podemos observar que es el género masculino (al igual que en la meningitis) el que más adquirió la enfermedad, sin embargo, no está claro el por qué los varones muestran esta tendencia.

El tipo de procedencia mayoritariamente fue rural, siendo los hombres con encefalitis los que ocuparon preferentemente este tipo de residencia en un 45.5% (n=5) (tabla 14).

Tabla 13: Distribución porcentual de los pacientes diagnosticados con encefalitis, según sexo y tipo de procedencia, (HBV 2000-2005).

	TIPO DE PROCEDENCIA					
	URBANO		RURAL		TOTAL	
SEXO	N	%	N	%	N	%
MASCULINO	2	50	5	71.5	7	63.6
FEMENINO	2	50	2	28.5	4	36.4
TOTAL	4	100	7	100	11	100

Como podemos observar, la encefalitis fue una patología poco prevalente dentro del hospital en los años de estudio, ya que fue mucho menor la cantidad de afectados por esta patología en comparación con la meningitis.

Al ser sólo once los casos de pacientes con encefalitis, realizar un análisis comparativo de la muestra es complicado, ya que es muy pequeña, por tanto analizaremos en forma particular los datos sociodemográficos y médicos de cada uno de los involucrados.

Al igual que en la meningitis, la encefalitis dentro de sus 11 casos clínicos incorpora a pacientes de distintas localidades de la provincia de Valdivia, es así como los casos pueden describirse de acuerdo a los diferentes lugares o ciudades de residencia de estos pacientes (tabla 15).

Tabla 14: Distribución porcentual de los casos de encefalitis en el HBV según la ciudad y el tipo de procedencia de los pacientes, durante el período de estudio 2000-2005.

CIUDAD DE PROCEDENCIA	TIPO DE PROCEDENCIA					
	URBANO		RURAL		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
VALDIVIA	3	75	0	0	3	27.3
PANGUIPULLI	0	0	3	42.9	3	27.3
LA UNIÓN	1	25	0	0	1	9.1
SJM	0	0	4	57.1	4	36.4
TOTAL	4	100	7	100	11	100

Si nos enfocamos en la localidad y el tipo de procedencia de los pacientes, observaremos que el 36.4% de ellos (n=4) provienen de San José de la Mariquina (SJM), siendo esta localidad posee una población de predominio rural, lo mismo sucede con Panguipulli, por otra parte, observamos que las demás localidades muestran una población que habita en el sector urbano principalmente (Valdivia y La Unión).

A continuación hablaremos de las variables médicas que presentaron los casos de encefalitis en el HBV, como nos daremos cuenta el limitado número de casos permite analizarlos con mayor detalle.

Variables Médicas

Las variables médicas, como ya hemos visto, representan el pilar diagnóstico y terapéutico de la enfermedad, sobre todo cuando se logra identificar con certeza el microorganismo involucrado.

La actitud terapéutica que se debe tomar en estos casos, hace la diferencia entre la vida y la muerte para los diferentes pacientes afectados, por otro lado, los exámenes solicitados para confirmar el diagnóstico son de vital ayuda para el personal médico a cargo y determinan definitivamente el cómo ayudar al paciente.

La encefalitis es una enfermedad de presentación clínica variable, puede ser de inicio agudo y precederse de un proceso febril inespecífico, estas manifestaciones dependen en gran medida del estado inmunológico del hospedero y de la virulencia del germen, pudiéndose presentar de manera rápida y letal o crónica y leve. Dentro de las manifestaciones más frecuentes se encuentran: cefalea global, fiebre, náuseas, vómitos, hiperestesia, dolor de cuello, espalda y extremidades, alteraciones del estado de conciencia que pueden ir de simple somnolencia a la confusión, estupor, inconciencia y coma; estas manifestaciones se presentaron en la mayoría de los pacientes que acudieron al HBV con la patología, pero también en un gran porcentaje se presentaron convulsiones (tónicas o clónicas) de inicio focal con o sin generalización, polipnea, déficit motor (disartria, paresia, hemiparesia, hipoesteresia, paresia lingual, hipotonía generalizada, entre otros), nistagmo, compromiso de los pares

craneales y también con signos de hipertensión endocraneana en el contexto de una enfermedad febril.

En lactantes se manifiesta con signos de irritabilidad y letargia, en los niños mayores de dos años se manifiestan alteraciones de la conducta y alucinaciones. Si hay compromiso del tronco cerebral se presenta compromiso de los pares craneanos, ataxia y signos piramidales. Si hay compromiso del cerebelo se evidencia ataxia y polimioclonías.

El diagnóstico de la enfermedad se basa principalmente en las manifestaciones clínicas previamente descritas y en los elementos paraclínicos como: estudio del LCR obtenido de la punción lumbar, el cual puede estar normal en los primeros estadios de la enfermedad, pero más tardíamente aparece aumento de la celularidad con predominio de células mononucleares, proteínas normales o aumentadas en la medida que haya mayor destrucción tisular, la glucosa es normal o disminuida y los cultivos o estudios para bacterias y hongos resultan ser negativos, todas estas características nos arrojan presumiblemente un resultado viral. La punción lumbar y posterior estudio del LCR es fundamental para determinar en forma definitiva el diagnóstico e identificar al posible agente causal involucrado en la patología. También el diagnóstico se apoya en neuroimágenes (TAC (Tomografía Axial Computarizada) y RMN (Resonancia Magnética Nuclear)) y electroencefalograma.

Como vemos las manifestaciones clínicas son graves y realizar un diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden tener similar presentación clínica como por ejemplo: TBC (Tuberculosis), criptococosis, toxoplasma, absceso cerebral, hemorragias intracraneales, reacciones a fármacos o meningitis.

Para definir qué tipo de agentes fueron los involucrados en la encefalitis de estos pacientes, se consideraron características específicas de la muestra de LCR obtenida de la punción lumbar; en definitiva, los parámetros estudiados en estas muestras consideran los mismos análisis que fueron tomados en cuenta en la meningitis, éstos análisis junto a otras características clínicas se encuentra detalladas en el Anexo 1 (Ficha Clínica de Recolección de Datos).

El indicativo clínico obtenido del análisis del LCR define qué tipo de origen microbiológico tiene la encefalitis. Los agentes causales para esta patología son más reducidos que en la meningitis. Es así, como del total de los casos afectados (n=11), se obtiene como resultado la tabla 16.

Tabla 15: Distribución porcentual de los agentes causales de encefalitis considerando el sexo de los pacientes (HBV 2000-2005).

	AGENTE ETIOLÓGICO							
	VIRUS		BACTERIA		SIN DET.		TOTAL	
SEXO	N	%	N	%	N	%	N	%
MASCULINO	3	37,5	2	25	3	37,5	8	100
FEMENINO	3	100	0	0	0	0	3	100
TOTAL	6	54,5	2	18,2	3	27,3	11	100

Como podemos observar en esta tabla existe una notable ventaja de etiología viral frente a otros patógenos que pueden causar encefalitis (Banfi, 2002).

Las mujeres con encefalitis no fueron afectadas por bacterias y el cultivo microbiológico del LCR señaló la identificación específica de los microorganismos involucrados, los varones en cambio por su parte, se mostraron más susceptibles que las mujeres a los diferentes organismos que pueden provocar la enfermedad.

La cantidad total de pacientes que presentaron encefalitis viral fueron seis, sin embargo, sólo a dos de ellos se les logró identificar de forma específica el virus involucrado. Los patógenos encontrados e identificados en los pacientes con encefalitis se detallan en la tabla 17.

Tabla 16: Descripción del número de pacientes y de los agentes etiológicos específicos que causaron encefalitis durante los años de estudio y que fueron identificados en cultivos microbiológicos de LCR.

AGENTE ETIOLÓGICO ESPECÍFICO	Nº	%
<i>CMN</i>	8	72,7%
<i>St pneumoniae</i>	1	9,1%
<i>Varicela zoster</i>	1	9,1%
<i>VHS</i>	1	9,1%
TOTAL	11	100%

* **CMN:** **Cultivo Microbiológico Negativo**, resultó de los análisis realizados en forma habitual dentro del laboratorio en el hospital (HBV), pero que sin embargo, no se pudo determinar el agente etiológico específico involucrado.

Como vemos en la tabla 17 la mayoría de los casos, 72% (n=8), el patógeno involucrado no fue identificado en forma específica, señalándose en esta situación el resultado como CMN (Cultivo Microbiológico Negativo).

CMN, al igual que en la meningitis, es el resultado que se presenta mayor cantidad de veces dentro del estudio. En casi la totalidad de los casos el LCR fue claro o escasamente turbio, sin gérmenes, lo que hace difícil o imposible la identificación etiológica específica de los posibles agentes involucrados.

Luego observamos que el *Streptococcus pneumoniae* es la única bacteria identificada que provocó en un paciente encefalitis, siendo este resultado un 9.1% (n=1) del total de los pacientes afectados por esta patología, esta cifra es exactamente igual a la de los pacientes afectados por *Varicela zoster* (VVZ) y *virus Herpes simplex* (VHS) respectivamente.

Las características morfológicas y patogénicas del *Streptococcus pneumoniae* fueron descritas anteriormente en la meningitis, sabemos que uno de los mayores problemas relacionados con esta bacteria es la aparición de cepas resistentes a penicilina y cefalosporinas de última generación, debido a esto, principalmente las infecciones provocadas por ella son un problema de salud pública sobre todo en aquella población más susceptible (ancianos y niños), por estas razones, la bacteria es objeto de vigilancia en nuestro país, según el "Reglamento sobre Notificación de

Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria N° 712”; siendo la confirmación bacteriológica realizada en el Instituto de Salud Pública.

Conociendo estos antecedentes, ahora nos enfocaremos en la descripción de los virus que en general son los que más producen encefalitis, específicamente en este estudio los virus Herpes simplex (VHS) y el virus Varicela zoster (VVZ).

La fisiopatología de la encefalitis viral se caracteriza por la transmisión de persona a persona o por vectores (mosquitos y artrópodos), dependiendo del agente viral involucrado. Pueden entrar por la mucosa del tracto gastrointestinal o respiratorio (Enterovirus o virus varicela zoster, respectivamente), por vía hematógica o nerviosa (VHS); tiene un período de incubación de cuatro a seis días. Se multiplican usualmente en el sitio de infección (primoinfección), y se diseminan por vía hematógica, linfática o nerviosa a múltiples órganos. Son fagocitados por macrófagos y llevados a diferentes tejidos, especialmente al reticuloendotelial, conectivo y muscular que sirven como focos secundarios para aumentar la viremia y al mismo tiempo producir inactivación del sistema retículoendotelial en su producción de anticuerpos. Si es mayor la viremia que los anticuerpos, los virus llegan rápidamente al SNC por medio de los leucocitos, atacando los plexos coroideos e invadiéndolos, produciendo una nueva multiplicación viral. La viremia en el SNC coincide con aumento de los anticuerpos circulantes y por tanto con la presentación clínica y patológica. La diseminación vía neuronal asociada a los VHS, se inicia por la mucosa nasal, en donde se ubica el nervio olfatorio que es una prolongación directa del encéfalo.

Patológicamente se ven diferentes alteraciones por afección de: los astrocitos (por su ubicación vascular-neuronal proliferan como respuesta al daño neuronal), afección de los oligodendrocitos con disminución de la mielina, lesión ependimaria (puede producir hidrocefalia), edema cerebral (puede llevar a anorexia), invasión y destrucción o “tolerancia” neuronal mostrando:

1. *Infiltrados perivasculares y parenquimatosos de mononucleares (linfocitos, células plasmáticas y macrófagos.)*
2. *Nódulos gliales.*
3. *Neuronofagia.*
4. *Cuerpos de inclusión intracelulares.*
5. *Afección de ciertas áreas de acuerdo al tipo de virus y su interacción con el receptor celular, la vía de entrada al sistema nervioso y la capacidad viral genómica.*
6. *Latencia de algunos tipos de virus.*

Durante este estudio el único paciente cuyo agente causante de encefalitis fue VHS fue un niño de siete años de edad, la comisión intrahospitalaria determinó que el PCR (Polimerasa de Reacción en Cadena) resultó falsamente negativo para VHS 1 y 2, obteniéndose por tanto, como conclusión clínica del caso una encefalitis herpética atípica.

El VHS es uno de los agentes más comunes causantes de encefalitis, es común que los pacientes afectados sean de una edad inferior a los 20 años y superior a los seis meses, siendo un número menor de casos los que afectan a pacientes mayores de 50 años; la severidad del cuadro se presenta principalmente en aquellos pacientes que no recibieron una terapia adecuada de antivirales o recibieron una dosis poco eficaz contra el virus, en estas situaciones la tasa de mortalidad supera el 70% de los casos (Whitley *et al*; 2002)

Los herpesvirus humanos pertenecen a la familia *Herpesviridae*. Se caracterizan por tener un genoma DNA lineal de doble hebra, una cápsula icosaédrica rodeada por un tegumento proteico y un manto. Sus diámetros varían de 120 a 300 nm. Se encuentran ampliamente diseminados en el mundo y tienen la capacidad de establecer latencia en los individuos infectados. Todos los herpesvirus humanos se replican en las células permisivas para cada uno de ellos y permanecen latentes en éstas u otras células. Durante la latencia, el DNA viral se encuentra en el interior del núcleo celular, pero no se detectan partículas virales; sin embargo, bajo ciertas condiciones, los virus nuevamente pueden replicarse, estableciendo una reactivación. Esta replicación en los órganos blanco puede ser asintomática. Por otra parte, los herpes virus son capaces de evadir al sistema inmune por diversos mecanismos como por ejemplo permanecer latentes en células del SNC y del propio sistema inmune.

El otro virus que fue identificado en un paciente de 21 años con encefalitis fue el VZV (virus *Varicela zoster*); este caso fue evaluado por infectología y se determinó su etiología en forma definitiva por PCR.

El virus varicella- zoster es el agente causal de la varicela y del herpes zoster, patologías que representan la primoinfección y la reactivación del VZV, respectivamente. La varicela es una enfermedad generalizada, altamente contagiosa y de curso benigno en la infancia. Se presenta generalmente en menores de 10 años, a fines del invierno e inicio de la primavera. Esta se adquiere desde un individuo con varicela o herpes zoster. El virus ingresa por vía respiratoria, multiplicándose en la mucosa del aparato respiratorio. Más tarde origina una viremia primaria, llegando al sistema retículo endotelial y luego una viremia secundaria con la cual alcanza sus órganos blanco (piel, SNC y pulmones). A partir de las lesiones en piel, el VZV ingresa a los terminales nerviosos sensitivos y establece latencia en neuronas y células satélites de ganglios que inervan la zona.

La varicela es una enfermedad de elevada morbi-mortalidad en niños mayores e inmunocomprometidos, especialmente leucémicos y con inmunodeficiencia severa. En estos pacientes la varicela progresiva se asocia a: septicemia bacteriana, neumonitis, encefalitis y hepatitis, varicela hemorrágica, varicela crónica (lesiones hiperqueratósicas), síndromes recurrentes de varicela, síndromes de reinfección, síndrome de necrosis retinal aguda y leucoencefalitis multifocal.

El diagnóstico de la varicela y del *herpes zoster* generalmente es clínico. En situaciones particulares que requieran de estudios de laboratorio como: realizar aislamiento viral en cultivo celular del contenido vesicular (el efecto citopático se observa a los 7 días y la muestra debe ser reciente), detección de antígenos virales mediante inmunofluorescencia (generalmente como técnica de confirmación del aislamiento viral) o amplificación de la polimerasa en cadena PCR (Reacción de Polimerasa en Cadena), técnica rápida y muy sensible). La detección de anticuerpos específicos (serología) por inmunofluorescencia (IF) o inmunoensayo enzimático (ELISA) es útil para descartar la susceptibilidad, por ejemplo, en una embarazada.

Otro parámetro clínico estudiado en los pacientes con encefalitis dentro del HBV, fueron los días de hospitalización, obteniéndose los días promedio que permanecieron los pacientes bajo observación clínica dentro del hospital, siendo el 63.7% (n=7) los pacientes cuyo período de residencia hospitalaria estuvo entre los 15 días promedio, un 27.3% (n=3) del total de los pacientes estuvieron entre los 32 a 47 días en el hospital y sólo un paciente estuvo 27 días hospitalizado.

Por otra parte, los principios de la terapia farmacológica para el tratamiento de la encefalitis, como para cualquier otra patología invasiva, se basa en el microorganismo más probable. Considerando que la mayoría de los casos de encefalitis fueron provocados por virus, los antivirales en este caso particular son de suma importancia en la terapia de esta enfermedad, el tratamiento de las infecciones virales que afectan al SNC en general son en su mayoría sintomáticas, sólo en aquellos casos donde se

logra detectar el virus específico en cuestión se utiliza un antiviral específico como aciclovir o derivados, para tratar los virus como: VZV y VHS, susceptibles en forma eficaz a estos quimioterapéuticos. A continuación (tabla 18), revisaremos en detalle la terapia farmacológica utilizada en los pacientes con encefalitis.

Tabla 17: Descripción de los medicamentos que se utilizaron en los pacientes con encefalitis en el HBV, durante los años 2000-2005.

TERAPIA FARMACOLÓGICA	N	%
<i>ACICLOVIR</i>	6	54.6
<i>DIAZEPAM /FENITOÍNA / FENOBARBITAL + aciclovir</i>	3	27.3
<i>CORTICOIDES (DEXAMETASONA /BETAMETASONA)+ aciclovir</i>	2	18.1
<i>TOTAL</i>	<i>11</i>	<i>100</i>

NOTA: Es importante destacar que todos los pacientes recibieron aciclovir, y que el desgloce de esta tabla está realizado en base a la terapia combinada de cada uno de los pacientes, cabe destacar que el paciente afectado por *Streptococcus pneumoniae* también fue tratado con corticoides, aciclovir y ceftriaxona. (HBV 2000-2005)

El descubrimiento y elaboración del aciclovir, aprobado en 1982, ofreció el primer tratamiento eficaz contra las infecciones por VHS y VZV en los pacientes. El aciclovir intravenoso (utilizado en la terapia de la encefalitis en el HBV 2000-2005) es superior en cuanto a eficacia y menor cantidad de efectos adversos, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. El aciclovir es el prototipo de un grupo de antivíricos que se fosforilan dentro de la célula por acción de una quinasa viral y luego por acción de las quinasas del hospedador, hasta convertirse en inhibidores de la síntesis del DNA víral.

El aciclovir (9-((2-hidroxietoxi)metil)-9H-guanina) es un análogo de la guanina acíclica que carece del grupo 3'hidroxilo en la cadena lateral. El espectro antivírico clínicamente útil del aciclovir se limita a los virus herpéticos, siendo *In vitro* más activo contra VHS-1, aproximadamente 50% menos activo contra VHS-2 y unas 10 veces menos potente contra VZV. Las concentraciones altas de aciclovir (más de 50 µg/ml) casi nunca afectan el crecimiento y proliferación de células sanas de mamífero, lo que hace al aciclovir una droga con toxicidad selectiva absoluta.

El pronóstico de las encefalitis virales, en general es bueno, pero en ocasiones se han comunicado casos mortales. Las anomalías que habitualmente se observan en el electroencefalograma (EEG) son habitualmente un reflejo de la extensión y gravedad de la afectación cerebral. También se sabe que más allá del período neonatal, la mayor parte de los pacientes con encefalitis virales se recuperan de forma completa pero, en algunas raras ocasiones pueden aparecer secuelas neurológicas estáticas e incluso la muerte. En el caso de este estudio en particular se presentaron una alta cantidad de casos con secuelas y muerte, considerando que son sólo once los casos de encefalitis presentados en el HBV durante los años 2000-2005 (tabla 19).

Tabla 18: Distribución porcentual de los datos relacionados con las secuelas de encefalitis en los pacientes hospitalizados por esta enfermedad en el HBV durante los años 2000-2005.

SECUELAS	Nº	%
SÍ	4	36.4
NO	3	27.3
MUERTE	3	27.3
SIN DATOS	1	9
Total	11	100%

Describiendo los resultados de la tabla anterior podemos decir que el paciente que no presentó datos fue un hombre de 18 años, que tuvo una estadía de dos días y luego fue trasladado a otro centro asistencial donde se continuó la terapia correspondiente, por tanto, no se obtuvieron datos del alta y egreso del mismo. Dentro de los tres pacientes que fallecieron por encefalitis se encuentran dos hombres uno de 76 años y otro de cinco meses respectivamente, el tercer paciente que falleció por la patología fue una mujer de 42 años luego de estar sólo un día en el hospital, según su expediente médico se debió a la severidad clínica del cuadro al momento de ingresar al centro asistencial. Tres de los pacientes con diagnóstico de encefalitis obtuvieron una mejoría satisfactoria, acompañado de una buena y rápida evolución de la enfermedad.

En relación a los pacientes con secuelas específicas tras la enfermedad podemos destacar que son cuatro y que presentan las siguientes secuelas:

1. Mujer de 34 años: alta miopía, tetraplegia flácida y hemiparesia doble con mayor compromiso del hemisferio inferior (EEII).
2. Niña de 7 años: hipotonía central rotación osteo tendinea (ROT) positiva en hemisferio superior (EESS) y negativa en hemisferio inferior (EEII), epilepsia.
3. Niña de 4 años: hemiparesia derecha mínima y en ocasiones coma ipsilateral (debida a un proceso desmielinizante inflamatorio).
4. Niño de 2 años: leve hemiparesia izquierda, sin recuperación del lenguaje.

Los síndromes neurológicos asociados a la encefalitis se relacionan principalmente a neuritis localizada en extremidades o incluso mielitis transversa, la neuritis en estos pacientes suele asociarse a sensaciones alteradas en los miembros inferiores, como discinesias, dolor agudo, y deterioros motores; características claramente observadas en los pacientes con secuelas por la encefalitis en este estudio. Los problemas de visión se relacionan con una necrosis retinal que se manifiesta como una secuela de la enfermedad a largo plazo, sobre todo en aquellas encefalitis producidas por el VHS).

De acuerdo a los resultados de este estudio el pronóstico y las secuelas de esta enfermedad después del egreso hospitalario no son favorables, esto se relaciona

directamente con la aparición de una discapacidad moderada que se relaciona a la presencia de secuelas en los pacientes sobrevivientes, secuelas que van desde convulsiones, problemas de memoria u orientación, hemianopsia, afasia, cambios de personalidad mayores y depresión.

Sin lugar a dudas, el pronóstico depende de la gravedad de las lesiones producidas por la enfermedad a nivel encefálico y aunque la mayoría de los pacientes pueden recuperarse completamente, existe un gran porcentaje de pacientes que pueden presentar déficit motor, intelectual, psiquiátrico, epiléptico, visual y/o auditivo (Whitley *et al.*, 2002).

MENINGITIS Y ENCEFALITIS

A modo de resumen relacionaremos y compararemos las variables más significativas de ambas patologías, con el fin de concluir parámetros epidemiológicos que definan ambas enfermedades en el período de estudio.

En cuanto a las variables sociodemográficas, la edad es un parámetro que se relaciona directamente en ambas enfermedades ya que el grupo de edad afectado con mayor frecuencia fueron los lactantes y niños, al superar ampliamente el número de casos notificados durante el estudio.

La meningitis, por su parte, mostró ser una patología que con frecuencia afecta a extremos etáreos, lactantes y niños 50% (n=25) y adultos mayores 14% (n=7). Encefalitis, en cambio, no mostró selectividad etárea ya que afectó sin diferencia a los distintos grupos de edad (tabla 20).

Tabla 19: Distribución porcentual de los casos encefalitis y meningitis según el intervalo de edad de los pacientes en el HBV durante los años de estudio (2000-2005).

	DIAGNÓSTICO					
	MENINGITIS		ENCEFALITIS		TOTAL	
EDAD	Nº	%	Nº	%	Nº	%
0 a 10	25	50	5	45,5	30	49,2
11 a 21	1	2	2	18,2	3	4,9
22 a 32	4	8	0	0	4	6,6
33 a 43	5	10	2	18,2	7	11,5
44 a 54	4	8	1	9,1	5	8,2
55 a 65	4	8	0	0	4	6,6
66 a 76	7	14	1	9,1	8	13,1
TOTAL	50	100	11	100	61	100

En relación a la frecuencia que presentaron ambas enfermedades durante los años de estudio, podemos observar que los años 2000 y 2003 se presentó un aumento en las notificaciones de meningitis, en cambio encefalitis se mostró más estable en cuanto al número de casos presentados durante los seis años de estudio, donde se describe un leve aumento durante los años 2003 – 2004.

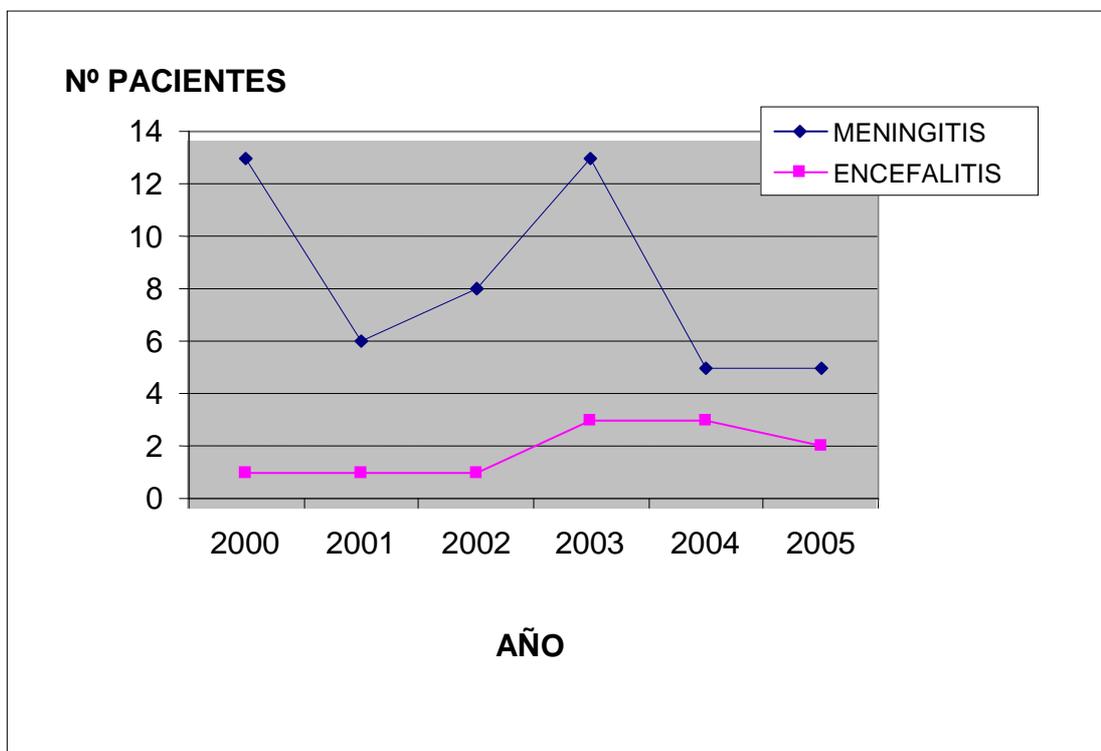


Gráfico 4: Tendencia según el número de pacientes que presentó meningitis o encefalitis en el HBV durante los distintos años de estudio.

La estacionalidad, definida como el mes en que las diferentes patologías fueron diagnosticadas, también fue un parámetro que vale la pena comparar, ya que ambas patologías presentan una prevalencia en los meses de invierno (junio-julio), con la excepción de meningitis que también presenta una mayor notificación de los casos en el mes de noviembre.

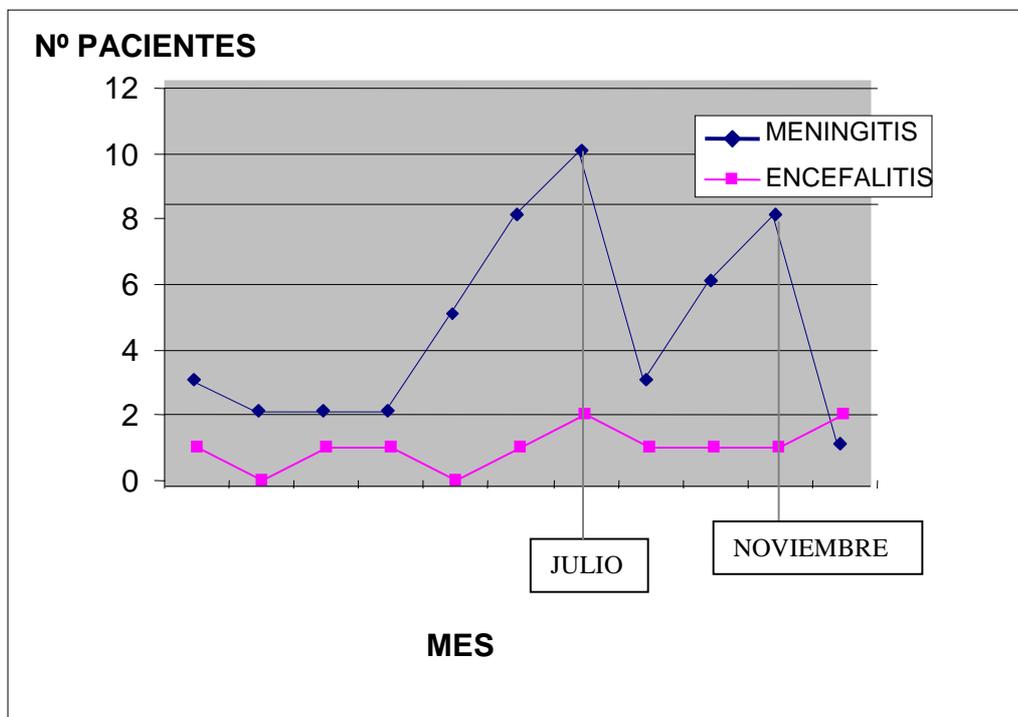


Gráfico 5: Distribución de la estacionalidad (mes que fueron diagnosticadas las distintas patologías) de acuerdo al número de pacientes que presentaron meningitis y encefalitis en el HBV durante los distintos años de estudio.

CONCLUSIÓN

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC), como meningitis y encefalitis sean éstas agudas, subagudas o crónicas, constituyen siempre un factor de riesgo, por tal razón, es importante conocerlas y analizarlas epidemiológicamente dentro de un contexto regional, que permita prevenirlas de una mejor manera en el futuro.

En este trabajo la mayoría de los microorganismos causantes de meningitis fueron bacterias, pero la más frecuente fue *Streptococcus pneumoniae* (neumococo). Independiente del microorganismo causante, la meningitis se considera siempre una emergencia clínica, razón por la cual se necesita de un tratamiento rápido y oportuno que en una primera instancia es empírico y permite al personal médico la sobrevivencia del paciente y las menores complicaciones posibles, complicaciones que pueden producir secuelas irreversibles.

Lamentablemente para este estudio, dentro de los cincuenta pacientes afectados por meningitis, sólo se identificaron ocho agentes etiológicos específicos, a 21 de ellos (42%) se les pudo identificar específicamente el microorganismo involucrado, donde 20 fueron afectados por bacterias descritas en párrafos anteriores y sólo un paciente fue afectado por hongo, los 29 pacientes restantes fueron catalogados con *CMN (Cultivo Microbiológico Negativo)*, dentro de los cuales sólo seis muestras de LCR coincidían con meningitis viral, las restantes aunque no se identificó el microorganismo fueron catalogadas como bacterianas.

La encefalitis, por su parte, se mostró como una patología más agresiva durante el estudio, ya que presentó menos pacientes afectados, pero mayor cantidad de secuelas e índice de mortalidad, VHS y VZV fueron los únicos virus identificados durante el estudio y su tratamiento se basó principalmente en el uso de antivirales como aciclovir.

En base a estos resultados observaremos que la encefalitis desde el punto de vista sociodemográfico es menos prevalente que la meningitis y que desde el punto de vista médico produce más secuelas.

BIBLIOGRAFÍA

Scheld WN. Treatment of bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4:7–16.

Banfi P, Antonio. (2003). Encefalitis: ¿Cuáles y cómo tratar? *Revista Chilena de Infectología*. 20(Supl.1): p. 28-33

Baraff Lj, Lee DI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 389.

Chaudhuri A, Kennedy P G E. (2002). Diagnosis and treatment of viral encephalitis.

Cofré J. (1991). Taller: Meningitis bacteriana aguda (parte I). *Revista Chilena de Infectología* 8: 61-73.

Cohen V, Jacob. (2002). Meningitis Bacteriana Aguda: Manejo infectológico en el 2001. *Revista Chilena de Infectología*. 19(Supl. 3): p.177-180. ISSN 0.716 - 1018

Feigin, RD, Pearlman E., Cherry JO, Demmber GJ, et al., editors: Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. Philadelphia (PA): Saunders, 2003: 443-74

Fishman RA: CSF findings in diseases of the nervous system: Bacterial meningitis. In Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 256.

- Hamilton M S, Jackson M A, Abel D. Clinical utility of polymerase chain reaction testing for enteroviral meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 533-8.
- Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, et al. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32 Suppl. 2: S81-93.
- Hoban DJ, Witwicki E, Hammond GW: Bacterial antigen detection in cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1985; 3: 373.
- Jones RN, Kehrberg E, Erwin ME, Sader H. Epidemiologic studies of emerging antimicrobial resistance in USA hospitals: report from a forty medical center surveillance of parenteral drug susceptibility. In: Program and abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy,
- Kanra GY, Ozen H, Secmeer G, Ceyhan M, Ecevit Z, Belgin E. Beneficial effects of dexamethasone in children with pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 490-494.
- Kornelisse RF, Westerbeek CML, Spoor AB, et al. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1390-1397.
- Lebel MH, et al: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children in double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988; 319: 964.

- Marton A, Gulyas M, Muñoz R, Tomasz A. Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. *J Infect Dis* 1991; 163: 542-548.
- McCracken GH Jr. Rich nations, poor nations, and bacterial meningitis. *Lancet* 2002; 360: 183.
- Modlin J F. Enterovirus infection in infants and children. *Adv Pediatr Infect Dis* 1997; 12: 155-8.
- Murray, P, Kobayashi, G. Pfaller, M. and Rosenthal, K. (1997). *Microbiología Médica*. Segunda edición Harcourt Brace de España, S.A. Madrid España
- Neuman HB, Wald ER. Bacterial meningitis in childhood at the Children's Hospital of Pittsburgh: 1988–1998. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40: 595–600.
- Odio CM, Faingezicht I, Paris M, et al: The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1525.
- Orlando, Fla., October 4-7, 1994. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1994: 87.
- Overall JJ: Is it bacterial or viral? Laboratory differentiation. *Pediatr Rev* 1993; 14: 251.

- Pfister HW, Feiden W, Einhaupl KM. Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. Results of a prospective clinical study. *Arch Neurol* 1993; 50: 575.
- Pomeroy S, Homes SJ, Dodge PR, et al. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990; 323: 1651
- Quagliarello VJ, Scheld WM. New perspectives on bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 603-610.
- Romero J R. Reverse transcription polymerase chain reaction of the enterovirus. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 1161-9.
- Roos K. (1999). Encephalitis en Marra C. *Central Nervous System Infections. Neurologic Clinics*. 17 (4): p.13-34.
- Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM: Acute bacterial meningitis in children and adults. In Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT: *Infections of the Central Nervous System*. New York, Raven Press, 1991, p 335.
- Rotbart H A, McCracken J R, Whitley R J et al. Clinical significance of enterovirus in serious summer febrile illness of children . *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 869-74.
- Short WR, Tunkel AR. Changing epidemiology of bacterial meningitis in the United States. *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2: 327-31

- Tyler, K.L., 2004. Herpes simplex virus infections of the central nervous system encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 11 (Suppl. 2), 57A–64A.
- Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM. Bacterial meningitis: recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann Intern Med* 1990;112:610-23.
- Tunkel De Kleijn ED, de Groot R, Lafeber AB, et al. Prevention of meningococcal serogroup B infections in children: a protein-based vaccine induces immunologic memory. *J Infect Dis* 2001; 184: 98–102.
- Unhanand M, Mustafa MM, McCracken GH Jr, Nelson JD. Gram-negative enteric bacillary meningitis: a twenty-one-year experience. *J Pediatr* 1993; 122: 15-21.
- Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. *J Infect Dis* 1990; 162: 1316-23
- Whitley, R.J., Gnann, J.W., 2002. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet* 359, 507–513.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler M, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* United States. *N Engl J Med* 2000; 343: 1917-24

ANEXO Nº 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. DATOS PERSONALES

Nº F.C _____ DIAGNÓSTICO: _____

EDAD _____

Sexo Masculino Femenino

Fecha de Nacimiento: _____

Lugar de residencia (localidad):

Tipo de vivienda

Urbana

Casa rural

Fecha ingreso: _____

Trabajo (especificar): _____

2. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS O ENFERMEDADES / CONDICIONES DEBILITANTES

No

Sí (especificar):

Diabetes mellitus

Trasplante de órganos

Tratamiento inmunosupresor (especificar):

Otras especificar: _____

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- Analítica general

Hemoglobina _____

Leucocitos _____

Cl _____

Na _____

K _____

Glicemia _____

Creatinina _____

BUN _____

F. Alcalina Normal Anormal (especificar):

Prot. C Reactiva Normal Anormal (especificar):

Rx Tórax

No disponible

Normal ó hallazgos no significativos

Hallazgos relacionados con la enf. actual (especificar):

TAC craneal

No disponible

Normal ó hallazgos no significativos

Hallazgos relacionados con la enf. actual (especificar):

OTRO EXAMEN _____

- LCR

Fecha: _____

Aspecto _____

- Glucosa (mmol/L)¹: _____

- Proteínas totales (g/L)⁵: _____

- Recuento de leucocitos (cél /mm³)⁵: _____

- PMN (%): _____

- Linfocitos (%): _____

- Cultivo de LCR _____

Hemocultivo _____

Latex _____

Pandy _____

Gram _____

Cl _____

5. EVOLUCIÓN

FECHA DE ALTA HOSPITALARIA: _____

Valoración a los 30 días: NO Sí

SITUACIÓN FUNCIONAL (SI PROCEDE)

- *Ausencia de síntomas* 0
- *Síntomas leves que no interfieren con las actividades habituales del paciente* 1
- *Incapacidad leve. Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas* 2
- *Incapacidad moderada. Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida e impiden una existencia completamente independiente* 3
- *Incapacidad moderada a grave. imposibilidad para la independencia pero no requiere atención continua.* 4
- *Incapacidad severa. Totalmente dependiente.* 5

SECUELAS NEUROLÓGICAS

No Sí

Déficit neuropsicológicos significativos

Epilepsia

Otras:

ANEXO Nº 2

PRUEBAS CLÍNICAS BÁSICAS APLICADAS
EN EL DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS

DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS

La punción lumbar y posterior estudio del LCR es fundamental para determinar en forma definitiva el diagnóstico de meningitis e identificar el agente causal involucrado en la patología. Por tal razón, para fines diagnósticos de la enfermedad los parámetros estudiados en las muestras de líquido cefalorraquídeo se consideran los siguientes análisis:

a) presión de apertura: Este paso no siempre es respetado en todos los casos pero es de suma importancia para el manejo clínico del paciente. El valor normal no debe sobrepasar los 180 mm H₂O en decúbito lateral. Es común observar en esta patología valores entre 200 mm H₂O y 500 mm H₂O.

b) apariencia: El L.C.R. normal es claro. La presencia de valores >200 leucocitos/mm³ y/o >400 hematíes/mm³ y/o >10⁵ UFC: de colonias bacterianas y/o elevada concentración de proteínas, enturbian el L.C.R.

La xantocromía está relacionada al color amarillento, amarillento-anaranjado en el sobrenadante luego del centrifugado. En los casos de Meningitis bacteriana aguda la elevada concentración de las mismas (proteínas > 150 mg/dl) justifican dicha apariencia.

c) glucorraquia: La concentración normal de glucosa en L.C.R es >45 mg./dl. Una concentración <40 ng/dl ocurre en el 60% de los pacientes con esta patología (*Marton et al., 1991*).

El verdadero valor de la glucorraquia se obtiene a través de la correlación con los niveles sanguíneos. Coeficientes menores a 0.31 se considera hipoglucorraquia, siendo la mayoría de las veces el causante una infección bacteriana (siempre se deben descartar otras etiologías).

d) *proteinorraquia:* Valores superiores a 50 mg/dl se le considera patológico. Cuando la punción lumbar fue de carácter traumático (presencia de hematíes), el valor debe ser corregido: 1 mg./dl de proteínas por cada 100 hematíes.

e) *Recuento de leucocitos:* Para el análisis cuidadoso del recuento de leucocitos debe procesarse la muestra adecuadamente de manera precoz. Habitualmente el valor hallado es entre 0 – 5 leucocitos por campo (mononucleares).

Valores mayores a los expuestos correlacionan con una posible patología infecciosa de tipo bacteriana (según contexto de la enfermedad), recordando que las infecciones virales cursan con un aumento de leucocitos del tipo polimorfonucleares en las primeras horas de la presentación del cuadro.

f) *Técnica de Gram:* La técnica de Gram es un elemento de suma utilidad, indispensable para establecer un tratamiento dirigido al agente etiológico recuperado en la misma. Presenta una sensibilidad del 60% al 90% (relacionado con una concentración bacteriana $>10^5$ UFC / ml.).

g) *Cultivo:* La ventaja de implementar este procedimiento sistemáticamente, se relaciona con el uso adecuado de antibióticos y la posibilidad de determinar el patrón de

la sensibilidad a los mismos. La sensibilidad ronda el 80%. Requiere no menos de 24 horas para la identificación de los gérmenes.

h) Proteína C reactiva: Es un reactante de fase aguda que también ayuda en el diagnóstico de esta patología a través de la distinción entre meningitis de origen bacteriano y las demás etiologías, ya que se observa mayores concentraciones cuando la causa es de origen bacteriano. Un resultado *negativo* prácticamente excluye dicho origen (bacteriano) con un 99% de seguridad (*Overall, 1993*).

I) PCR: Si bien existen trabajos en los cuales se ha utilizado el método para el diagnóstico de distintos gérmenes (*H. Influenzae, N. Meningitidis, etc.*) con una sensibilidad y especificidad cercana al 90%, todavía faltan ensayos a gran escala para estandarizar el método por la presencia de falsos positivos, y por la ausencia de una mayor disponibilidad debido a su costo).

Según el tipo de meningitis, el LCR va a tener una serie de alteraciones diferentes dependiendo de las distintas etiologías. Sin embargo, como su propio nombre indica, meningitis significa inflamación de las cubiertas meníngeas y esto se traduce en que existe un LCR inflamatorio. Por ello, la prueba fundamental para el diagnóstico de una meningitis es el análisis bioquímico, microbiológico, citológico y serológico del LCR con valores referenciales de acuerdo a la etiología infecciosa involucrada (Tabla 20).

Tabla 20: Valores referenciales de LCR de acuerdo a los parámetros normales y a la etiología infecciosa involucrada.

PARÁMETROS	NORMAL	VIRAL	BACTERIANA	TBC/ HONGO
ASPECTO	Agua de roca	Claro u opalescente	Turbio	Claro u opalescente
PANDY	Negativo	+ -	+++	++
PROTEÍNAS gr/lt	0.2 – 0.4	↑	↑↑↑	↑↑
GLUCOSA mg/%	½ de la glicemia	Normal > 40	↓↓ < 40	↓ < 40
CLORUROS meq/lt	118-123	Normal	Normal	↓
CÉLULAS	0-5 mononucleares	↑ centenas mononucleares	↑↑ miles polimorfonucleares	↑ centenas mononucleares

***Programa anual 2000-2001 de formación continuada acreditada para médicos de atención primaria (Madrid). ***

Neuroimágenes

La utilización de métodos tales como: Tomografía Axial Computarizada, Resonancia Nuclear Magnética, entre otros. No aportan datos relevantes para confirmar el diagnóstico de esta enfermedad. Dichos métodos son de suma utilidad en el diagnóstico de complicaciones supuradas (ejemplo: abscesos cerebrales) y la relación costo/beneficio supone no realizarlos de rutina; la utilidad radica en descartar contraindicaciones para la realización de la punción lumbar obligatoria como medio de diagnóstico de la meningitis bacteriana.