

# Meningitis Neumococica en adultos.

Benitez, M\*, Corrales, J.L. Popescu, B.

## Resumen

Se analizan 30 episodios de meningitis por *Streptococcus pneumoniae* ocurridos en 28 pacientes, en un período de tiempo comprendido entre 1989 y 1998. La edad media de los pacientes fue de 41 años, el 32% presentó enfermedades o condiciones clínicas subyacentes, entre la que se destacó la diabetes mellitus; en el 46% se constataron focos infecciosos que sirvieron como puerta de entrada para el compromiso del espacio meníngeo que en orden de frecuencia fueron: otitis media aguda, mastoiditis, sinusitis, fístula pericraneal y neumonía. El tiempo promedio de evolución de los síntomas desde su inicio hasta el diagnóstico fue de 36 hs. El 90% de los pacientes presentó fiebre e irritación meníngea. A su ingreso, en el 48% se evidenció deterioro del estado de conciencia y en el 23% signos de foco neurológico. Tomografía axial computada de cerebro se realizó en el 53% de la serie. La rentabilidad del Gram y cultivo del LCR fue del 80 y 75% respectivamente y el de los hemocultivos 60%. El 100% de las cepas de neumococos aisladas fueron sensibles a la penicilina. La mortalidad fue del 28% y las secuelas neurológicas se observaron en el 13%. La inmunización no se realizó en ninguno a pesar de que presentaban indicaciones precisas de la misma.

## Introducción

El *Streptococcus pneumoniae* es uno de los principales agentes etiológicos de meningitis bacteriana (1) que posee un perfil distintivo entre las otras formas de meningitis por la gravedad de su sintomatología, por los grupos de edad que afecta, especialmente niños y adultos con desórdenes inmunológicos y por su elevada morbimortalidad situación que permanece sin grandes cambios a pesar del mayor conocimiento sobre la fisiopatología de esta entidad infectológica, de la incorporación de nuevas técnicas de laboratorio y de contar con antibióticos de alta eficacia.

A pesar del interés que le confiere su frecuencia y gravedad, pocas publicaciones se han realizado en nuestro país sobre el análisis epidemiológico en pacientes adultos.

Consideramos de interés aportar nuestra experiencia de 30 episodios estudiados en un hospital en los que hemos analizado preferentemente el perfil clínico de esta patología además de revisar aspectos del tratamiento e inmuno-profilaxis.

## Material y métodos

Se analizaron retrospectivamente historias clínicas con diagnóstico de meningitis bacteriana extrahospitalaria que ingresaron al servicio de Clínica Médica y Terapia Intensiva del Hospital Escuela Gral. José F. de San Martín en el lapso de tiempo comprendido entre 1 de Enero de 1989 y 31 de Diciembre de 1998.

El diagnóstico se basó en la combinación de hallazgos clínicos y bacteriológicos (cultivos de líquido cefalorraquídeo LCR positivo para *Streptococcus pneumoniae* o cultivo de LCR negativo con pleocitosis neutrofílica más técnica de látex y/o hemocultivos positivos para neumococos).

En el período arriba mencionado se encontraron 60 historias clínicas con diagnóstico de meningitis bacteriana. *Streptococcus pneumoniae* fue el germen responsable de 30 episodios de meningitis ocurridos en 28 pacientes (50%) Neisseria meningitis en el 25%, meningitis purulenta sin germen 14% y por bacterias gram negativas en el 1%.

Los datos analizados fueron: sexo, edad, síntomas de inicio de la enfermedad, evolución, enfermedad o condiciones subyacentes, estudios por imágenes: Tomografía axial computada (TAC) características citoquímicas de LCR: (recuento leucocitario total y diferencial, determinación de las cifras de proteínas y glucosa), estudios microbiológicos: (cultivos y látex de LCR y hemocultivos) tratamiento antibiótico y terapia ayudante administradas.

Focos de origen: se definen como los focos iniciales desde donde la infección se extendió a los espacios meníngeos. 1) otitis media aguda (OMA), diagnosticada por clínica y el examen otoscópico. 2) fístula pericraneal (FP): su existencia se considera en pacientes con antecedentes de traumatismo craneal y con evidencia de rino-otitidis, 3) neumonía (N), diagnosticada por clínica y radiología, 4) sinusitis (SN) diagnosticada por clínica y evidencia radiológica de velamiento de los senos o engrosamiento de la mucosa y estudios bacteriológicos.

Estudio bacteriológico: El sedimento resultante de la centrifugación del LCR se sembró en agar sangre y se le realizó una tinción de Gram. La placa de agar sangre se incubó en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5-10%. Los hemocultivos se realizaron según técnicas convencionales. El *Streptococcus pneumoniae* fue identificado por las características de las colonias, tinción de Gram, catalasa, sensibilidad a la optoquina y ocasionalmente solubilidad en bilis.

La sensibilidad se determinó sistemáticamente por el método de difusión en agar utilizando disco de 1Ug de

(\*) Servicio de Medicina Interna Hospital Escuela Gral. José F. de San Martín. Corrientes.

oxacilina (Kirby-Bauer). Se consideraron sensibles las cepas con un halo de inhibición superior a 20 mm.

## Resultados

De los 28 pacientes estudiados el 57% fue de sexo masculino y el 43% femenino. La edad media fue de 41 años (17-71 años). El 32% presentó enfermedades o condiciones clínicas subyacentes: 6 eran diabéticos, otros 3 presentaron alcoholismo, cáncer de esófago y antecedente de esplenectomía. En 14 pacientes (46%) se constató focos infecciosos que sirvieron como puerta de entrada para el compromiso del espacio meníngeo: 6 presentaron OMA y en 2 hubo extensión del proceso a mastoides, 4 presentaron SN maxilar y esfenoidal, 2 tenían N y 2 presentaban FP posterior a traumatismo craneo facial ocurrido 5 y 8 años previos al desarrollo de meningitis aguda; con rinorraquia intermitente y recidiva, por lo cual necesitaron corrección quirúrgica. El tiempo promedio de los síntomas clínicos previo a la internación y diagnóstico fue de 36 Hs; fiebre, cefalea y vómitos alimentarios fueron reportados en el 90% de los pacientes, al examen físico se constataron signos meníngeos en el 70% de la serie, 14 (48%) presentaron trastornos del sensorio, 8 ingresaron en coma necesitando internación en unidad de terapia intensiva (UTI) desde el inicio y otros 2 internados en clínica médica, luego de 48 hs de tratamiento tuvieron deterioro severo del estado neurológico por lo cual fueron derivados a UTI.

En 16 pacientes (53%) se realizó TAC; en 6 se evidenciaron lesiones isquémicas únicas o múltiples, 5 presentaron edema difuso, tres de los cuales tenían desviación leve de la línea media y en otros 5 no se evidenciaron lesiones. Signos de foco neurológico al ingreso lo presentaron 7 pacientes: 4 con hemiparesia y 3 con afectación del III y VI par; 3 pacientes dentro de las primeras 24 hs de internación presentaron convulsiones tónico clónicas generalizadas, 8 (27%) fallecieron. Los resultados bacteriológicos, citológicos y citomicroscópicos se realizaron en la totalidad de los enfermos; el rendimiento del Gram fue de 80% (24), el cultivo de LCR arrojó crecimiento de *Streptococcus pneumoniae* en 22 pacientes (75%) y los hemocultivos tuvieron una rentabilidad del 60% (22). Todas las cepas fueron sensibles a penicilina; la técnica de látex se realizó sólo en 6 pacientes.

El perfil citoquímico del LCR fué el siguiente: hipoglucorraquia (niveles menores de 40 mg/dl) se halló en el 75% del total de pacientes. Recuento leucocitario de LCR superior a 2000 leucocitos presentó el 77% y por debajo de 1.000 el 23%. El nivel de proteína por encima de 70 mg/dl se detectó en el 80%.

Respecto a tratamiento antibiótico 16 episodios fueron tratados con penicilina en alta dosis (300.000 unidades/ Kg /día), 14 recibieron cefalosporinas de tercera generación: ceftriaxona o cefotaxime y en 12 pacientes se utilizaron manitol y corticoides con el objetivo de disminuir el edema cerebral.

## Discusión

En la literatura médica se considera que el *Streptococcus pneumoniae* ocupa el segundo lugar por frecuencia y sigue a la *Neisseria meningitidis* como agente responsable de meningitis aguda adquirida en la comunidad. En nuestro hospital se observó la situación inversa, el neumococo fue el principal agente responsable de ésta infección.

*Neisseria meningitidis* fue responsable del 25% del total de los casos, pese a haber padecido en el año 1996 un brote epidémico de meningitis a meningococo grupo C. (2)

Las personas con alto riesgo de adquirir meningitis por neumococos incluyen aquellas mayores de 50 años, máxime si presentan condiciones o enfermedades que ocasionen deterioro del sistema inmunológico, entre las que se destacan diabetes, esplenectomía, alcoholismos y enfermedades oncológicas.

La edad media de nuestros pacientes fue de 41 años, cifra levemente inferior a la publicada en otras series (3-4). Este resultado se debe a que el 50% de la población se encontraba por debajo de los 50 años y la edad máxima fue 71 años.

Otras condiciones clínicas predisponentes citadas con frecuencia en la literatura como ser alcoholismo, esplenectomía y enfermedades oncológicas fueron poco frecuentes en esta serie (4).

En concordancia con la literatura, el 46% de los enfermos presentó focos primarios de infección entre las que se destacaron: la OMA (6 pacientes) seguida en frecuencia por SN (4 pacientes) N y FP (2 pacientes).

La OMA es poco frecuente en la edad adulta, en este grupo etario se la considera como una infección seria, máxime si hay extensión a las celdillas mastoides, situación que se observó en 2 de los 6 pacientes. El neumococo invade el espacio meníngeo desde estas infecciones vecinas por diseminación venosa retrograda. Los niveles bajos en complemento, la ausencia de un sistema linfático y de neutrofilos en el LCR determinan en el huésped una resistencia disminuida a las infecciones haciendo de ella un área favorable para la multiplicación bacteriana.

A diferencia de otras publicaciones (5) la frecuencia de fístula pericraneal ha sido baja en nuestra población (6%) pero en ambos casos se correlacionó con una constante de esta entidad: el antecedente de traumatismo craneo facial, la recidiva de los episodios de meningitis y la necesidad de corrección quirúrgica de la brecha anatómica.

La evolución de los síntomas antes de la internación tuvo un carácter agudo y el diagnóstico oportuno se realizó con prontitud por el hallazgo de síntomas de irritación meníngea en el 90% de los pacientes asociado a la presencia de fiebre; 3 pacientes no tuvieron fiebre al momento del ingreso y el cuadro clínico ostensible fue el déficit neurológico, en uno de ellos la presencia de convulsiones fue la única manifestación de compromiso neurológico y lo presentó el paciente más año de la serie. Se debe tener presente que en personas que

se encuentran en los extremos de la vida y en pacientes inmunocomprometidos los signos meníngeos y fiebre (frecuentes en pacientes jóvenes e inmunocompetentes) están ausentes y síntomas neurológicos como hipersomnolia, obnubilación y convulsiones son los que obligan a descartar la infección meníngea de origen bacteriano. (6-7)

Disminución del nivel de conciencia presentaron 14 pacientes (48%), de los cuales 8 estaban en coma y tres de ellos tenían focos neurológicos.

La presencia de episodios convulsivos tónico-clónicos generalizados dentro de las primeras 48 hs de internación y tratamiento se dio en el 10% de los enfermos y estuvo en directa relación con el aumento de la presión intracraneal reflejado por signos y síntomas clínicos como edema de papila, bradicardia y deterioro neurológico.

La TAC es útil para evaluar el daño estructural cerebral en pacientes que presentan severo deterioro neurológico y signos de foco en el momento del diagnóstico o en los que se instala ésta condición durante la evolución de la enfermedad. En nuestra serie, 70% de los 16 pacientes a quienes se

les realizó este estudio por imagen, demostraron anomalías y que en orden de frecuencia se destacaron: lesiones isquémicas únicas o múltiples y edema cerebral difuso, resultantes de vasculitis de los vasos cerebrales, fenómenos que se ven con gran frecuencia en la meningitis por neumococos y que en menor frecuencia se describen en otras formas de meningitis.

La mortalidad fue del 28% y los factores asociados a una mala evolución clínica están graficados en la figura 1. Estos son similares a los publicados por otros autores (8), entre los que se destacan: edad, preexistencia de enfermedad subyacente, disminución del nivel de conciencia, convulsiones, bacteremia y baja concentración de glucosa y alto contenido de proteína en el LCR.

Las secuelas neurológicas inmediatas observadas en 3 pacientes fueron: parálisis del III y VI par y hemiplejía.

En cuanto a los resultados bacteriológicos, observamos que la rentabilidad de la tinción de Gram en la MN es elevada y similar al rendimiento del cultivo del LCR.

Edad Sexo	Enfermedad Subyacente	Foco	Glasgow Foco neurológico	TAC	LCR	Hemocultivo	Evolución
68 M	DT	OMA	8/15	Edema difuso	Gb 14.000 Prot. 5.6 g/dl Gluc 76 mg/dl Gluc. 470 mg/dl	Positivo	Obito 48 hs
71 M	DT	N	10/15 Convulsiones múltiples	Isquemias Prot. 120 mg/dl Gluc. 30 mg/dl Gluc. 370 mg/dl	Gb 900 N	Positivo	Obito 48hs
59 M	Cáncer de Esófago	CVAS	12/15 Hemiparesia	Isquemias múltiples	Gb 23.000 90% N Prot. 180 mg/dl Gluc. 10 mg/dl	Positivo	Obito 72 hs
50 F		OMA	10/15 Hemiparesia	Normal	Gb 7.800 85% N Prot. 315mg/dl Gluc. No dosable	Positivo	Obito 5to día
44 F		CVAS	8/15 Convulsiones	No	Gb 600 80% N Prot. 180mg/dl Gluc 10 mg/dl	Positivo	Obito 48hs
56 F		N	8/15 Hemiparesia	Edema severo	Gb 3.400 75% N Prot. 250mg/dl Gluc. 10 mg/dl	Negativo	Obito 24 hs
56 F		CVAS	11/15 Convulsiones	No	Gb 10.000 89% N Prot. 350 mg/dl Gluc. 50mg/dl	Negativo	Obito 72 hs
64 F		OMA	10/15	Edema isquemia múltiples.	Gb 120 cel Prot. 250 mg/dl Gluc. 10 mg/dl	Positivo	Obito 72 hs

DT: Diabetes, N: Neumonía, OMA: Otitis media aguda, CVAS: Catarro de la vía aérea superior

Figura 1: factores de riesgos asociados a los 8 pacientes fallecidos de la serie.

El porcentaje de hemocultivos positivos también ha sido elevado (60%), pero en nuestra serie ha contribuido escasamente al diagnóstico etiológico de la MN, pero enfatizamos que es de buena práctica la realización de los mismos porque estos pueden ser útiles para llegar al diagnóstico definitivo cuando el cultivo del LCR es negativo, situación que observamos en 2 de nuestros pacientes.

Es de destacar que la totalidad de las cepas de neumococos aisladas en nuestros pacientes fueron sensibles a la oxacilina.

En la literatura se reconoce que el surgimiento de cepas resistentes a la penicilina y a otros antibióticos betalactámicos como las cefalosporinas de tercera generación están asociados a una peor evolución clínica y a mayor mortalidad (9).

Según la concentración inhibitoria mínima (CIM), la resistencia a la penicilina y a otros antibióticos se clasifica en cepas susceptibles: (CIM < a 0,06 Ug/ml) resistencia intermedia (CIM de 0.1 a 1.0 Ug/ml.) y resistencia elevada (CIM > 2 Ug/ml).

En la Argentina la resistencia estimada en forma global es del 20% variando según el área geográfica entre el 5 y 15%, (10) esta situación nos obliga a permanecer en alerta en nuestro medio sobre la posibilidad del surgimiento de cepas resistentes y por ende se debe determinar el patrón de sensibilidad de todas las cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas a partir de muestras representativas. En nuestro país el porcentaje de cepas resistentes a las cefalosporinas de tercera generación es inferior al 1 % de todas las muestras obtenidas en infecciones invasivas.

En esta serie, la utilización de la técnica de látex ha sido escasa por una cuestión de disponibilidad, pero debería ser implementada por su rápida, fácil realización y por su sensibilidad frente al *Streptococcus pneumoniae* que es del 60 al 80% (6)

El tratamiento antibiótico de elección para la MN, teniendo presente el antecedente de la aparición de cepas de neumococos resistente a la penicilina en nuestro país son las cefalosporinas de tercera generación. Este esquema se mantendrá hasta la identificación del patógeno y los resultados de sensibilidad.

Con respecto al tratamiento instituido en nuestro hospital, a pesar del patrón de sensibilidad, en el 40% de la serie se mantuvo la indicación de cefalosporina de tercera generación principalmente ceftriaxona, y considerando que los principales factores para mantener este esquema fueron: la facilidad de administración, (por vía endovenosa o intramuscular cada doce horas) evitando así la realización de vía venosa central que se necesita para administrar grandes dosis de penicilina y la de completar el tratamiento domiciliario en los pacientes con buena evolución.

En pacientes adultos con MN el rol de la terapia con glucocorticoides es controvertido a pesar que diversos trabajos clínicos y experimentales han demostrado su utilidad en

reducir la producción de citoquinas y la severidad del proceso inflamatorio en el LCR y las secuelas neurológicas (11-12).

En ausencia de datos disponibles que argumenten la contraindicación de su uso en pacientes adultos parece razonable considerar su indicación en aquellos que tengan alta concentración de bacterias en el LCR, marcada alteración de la conciencia ó incremento en la presión intracraneal documentados por evaluación clínica y estudios radiológicos como TAC o RMN. La dosis recomendada de dexametasona a administrar 30 minutos previos al tratamiento antibiótico es de 0.15 mg /Kg c/ 6 hs durante 4 días (13).

A pesar que desde el año 1983 la vacuna antineumocócica esta disponible; que contiene los 23 polisacáridos capsulares de las cepas que más frecuentemente ocasionan enfermedades invasivas y su eficacia ha sido demostrada en múltiples trabajos (14 -15) donde se determinó que la misma reduce entre el 50 y 70% las infecciones severas, tanto en adultos sanos como en huéspedes inmunocomprometidos, ningún paciente de esta serie recibió la misma a pesar que tenían indicaciones precisas para la inmunización, como ser: adultos mayores de 65 años, pacientes con enfermedades crónicas, inmunocomprometidos y portadores de fístula pericraneal; por lo cual enfatizamos que estos pacientes deben ser vacunados antes de que se le otorgue el alta hospitalaria.

## Conclusiones

En nuestro hospital, *Streptococcus pneumoniae* fue el principal agente causal de meningitis bacteriana con un perfil distintivo entre otros tipos de meningitis bacteriana por presentar factores predisponentes como son los antecedentes de infecciones primaria y secundaria, por la población étnica que afecta, la utilidad de los exámenes complementarios entre los que se destacan la rentabilidad del Gram y cultivo del LCR y la de los hemocultivos, por la utilidad que tiene la TAC que evidencian lesiones también casi privativas de este tipo de meningitis, por el aspecto del tratamiento en el cual se destaca la utilidad de los antibióticos y por la posibilidad de disminuir la tasa de morbilidad y mortalidad elevada, inherentes a la meningitis por neumococos, a través de una inmunización adecuada particularmente en la población de alto riesgo.

## Bibliografía

- 1) Philips Elizabeth J., Simor Andrew. E. Bacterial meningitis in children and adults Postgraduate Medicine 1998; 103:102-17
- 2) Temporado Cookson Susan., Corrales José L., Lotero José O. Disco fever. Epidemic Meningococcal Disease in Northeastern Argentine Associated with Disco Patronage. JID1998; 178: 266-269
- 1) Durand Marlene L., Calderwood Stephen B., David, J; Weber, M.P., Miller Samuel O., Southwick Frederick S. Acute Bacterial meningitis in adults A review of 493 Episodes. N. Engl J Med 1993; 328: 21-8

- 
- 4) Fernández Viladrich,P., Gudiol,Buenaventura F., Gallofre, M., Rufi G., Buti M. et colab Meningitis neumococica del adulto. Estudio de 141 Episodios. Med Clin (Barc) 1986; 87: 569-74
  - 5) Aisa, M.L, Esteban, A. Villuendas, C., Lopez, C., Moles B. y Marco M.L. Meningitis neumocócica. Revisión de seis años. Med Clin Enf.Infec y Microbiol.Clin. 1991; 9: 277-81.
  - 6) Tunkel Allan R., W. Scheld Michael. Meningitis Aguda en: Mandell Bennett Dolin: Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica. 4ª edición. Editorial Médica Panamericana 1997; Pag 935-59
  - 7) Tunkel Allan R.,Scheld, W. Michael. Acute bacterial meningitis. Lancet 1995; 446:1675-80.
  - 8) Stnanek Ronald j., Mufson Maurice A. A 20 -Year Epidemiological Study of Pneumococcal Meningitis. Clin Infect Dis. 1999, 28 6: 1265-72.
  - 9) Bradley Jhon S., Scheld, W. Michael. The challenge of Penicillin - Resistant Streptococcus penumoniae Meningitis. Current Antibiotic Therapy en the 1990s. Clin Infect Dis 1997,24 (Supl 2) S213-23.
  - 10) Casellas, José M. Neumococos penicilino resistente en Stamboulia Daniel. Infectologia para la práctica diaria II. Edición FUNCEI 1996; pag.73-93
  - 11) Quagliarello Vincent., Scheld W. Michael, Franklin H. Epstein; Editor. Bacterial meningitis: pathogenesis pathophysiology, and progress. N Engl J Med 1992, 327: 864-72.
  - 12) Urs.B Schaad, Sheldon L.,Kaplan U George H, McCrachen Jr. Steroid Therapy for Bacterial Meningitis. Clin Infect Dis 1995; 20 3:685-90.
  - 13) Quagliarello Vincent J., Scheld Michael, Alastair J., Wood, J. Treatment of bacterial meningitis. N.Engl J Med 1997, 326:708-14.
  - 14) Sisk J.E, Moskoowitz A., Whangw J. Cost-Effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. JAMA 1997; 278:1333-39.
  - 15) Sims Richard V., Steinmann William C. McConville, John H. King, Linda R., Zwick Wayne C. The clinical Effectiveness of Pneumococcal Vaccine in the Elderly. Ann Intern Med. 1988, 108: 653-57.