



# Revisión

## Agentes etiológicos con mayor incidencia en la meningitis bacteriana

### Etiological agents with greater incidence in bacterial Meningitis

Paola Andrea Rincón Valderrama<sup>1</sup>; Yeison Adrián Mahecha Gamboa<sup>2</sup>; Jairo Rentería Maturana<sup>1</sup>; Johan Steven Díaz Trujillo<sup>2</sup>; María Paula Motta Aguirre<sup>1</sup>; María Eugenia Hernández; Yaliana Tafurt

1. Estudiante de Medicina, Séptimo Semestre, Fundación Universitaria Navarra - UNINAVARRA, Neiva - Huila.  
2. Estudiante de Medicina, Octavo Semestre, Fundación Universitaria Navarra - UNINAVARRA, Neiva - Huila.

#### Resumen

La meningitis es una enfermedad infecciosa que a nivel mundial alcanza tasas de mortalidad del 50 al 70%; 1 de cada 5 personas no reciben tratamiento oportuno, desarrollando limitaciones físicas permanentes. [1] En Colombia según lo reportado por el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) en el año 2016 se presentaron 847 casos confirmados de meningitis bacteria, de los cuales el agente causal de mayor prevalencia es *Mycobacterium Tuberculosis* con el 49.35% y con un 17.8% por *Streptococcus Pneumoniae*. Las manifestaciones clínicas pueden ser indiferenciables desde el punto de vista del microorganismo específico, éstas dependen de otros factores asociados como la edad, lugar geográfico, presencia de enfermedades subyacentes, tiempo de evolución de los síntomas, momento en que se realice el examen físico. El Objetivo de esta investigación es realizar una caracterización de los agentes etiológicos de mayor incidencia en la meningitis bacteriana.

#### Abstract

Meningitis is an infectious disease that worldwide reaches mortality rates of 50 to 70%; 1 out of 5 people do not receive timely treatment, developing permanent physical limitations. In Colombia, as reported by the National Public Health Surveillance System (SIVIGILA), in 2016 there were 847 confirmed cases of bacterial meningitis, of which the causative agent of highest prevalence is *Mycobacterium Tuberculosis* with 49.35% and with a 17.8% by *Streptococcus Pneumoniae*. The clinical manifestations can be indistinguishable from the point of view of the specific microorganism, these depend on other associated factors such as age, geographical location, presence of underlying diseases, time of evolution of the symptoms, time at which the physical examination is performed. The objective of this research is to carry out a characterization of the etiological agents of higher incidence in bacterial meningitis.

#### INTRODUCCIÓN

En el norte de Ghana, África, se realizó un estudio en 26 distritos de esta región, en donde se reportaron 1.176 casos de meningitis bacteriana entre los años 2010-2015, siendo la *Neisseria Meningitidis* y el *Streptococcus Pneumoniae* los mayores agentes causales con un 91.4% de incidencia y una tasa de mortalidad de 9.7% (114 / 1.176). [2] Un estudio observacional realizado en Finlandia, reportó 1.631 casos de meningitis, de los cuales el 78% fueron causados por el *Streptococcus Pneumoniae* y la *Neisseria Meningitidis*. Durante el periodo de estudio la tasa global de meningitis bacteriana disminuyó anualmente en un 4%; se estimó que por cada 100.000 personas descendió de 1,88 casos en 1995 a 0,70 casos en el 2014. [3] En Beijing un análisis clínico en 507 niños con meningitis bacteriana entre los años 2010-2014, confirmó 220 casos. [4] En la década de los 90, un análisis estadounidense, indicó que la tasa de meningitis disminuyó un 55%, asociado a la introducción de la vacuna contra la *Haemophilus Influenzae* tipo b; además el estudio realizado entre los años 1998 a 1999, encontró que la edad promedio afectada era de 30,3 años y durante los años 2006-2007 afectaba predominantemente a la población mayor de 41,9 años. [5]

#### Palabras Clave

Meningitis bacteriana, signos y síntomas, tratamiento.

#### Keywords

Meningitis bacterial, etiology, pathogeny, clinical manifestations, treatment.

Correspondencia: Paola Andrea Rincón Valderrama.  
Tel.: + 57 3118127019.  
E-mail: paorincon990@gmail.com

En Colombia, el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) reportó en el año 2016, alrededor de 847 casos confirmados de meningitis bacteriana, de los cuales el agente causal de mayor prevalencia fue *Mycobacterium tuberculosis* con el 49.35 %, luego *Streptococcus Pneumoniae* con un 17.8% y el 29.15% restante por otros agentes bacterianos. Del total de casos reportados en el país al SIVIGILA en 2016 el 18.7% murieron; es decir, 2 de cada 10 personas que padecieron meningitis bacteriana, fallecieron, es tal su impacto que cada año afecta de 1 a 2 millones de personas, de los cuales el 12% tienen un desenlace fatal, pese a las medidas preventivas de alto costo que implementan los organismos de control de cada país para mitigar la enfermedad. [1] [6]

Durante los últimos años, la meningitis bacteriana ha incrementado su incidencia a nivel mundial, convirtiéndose en un problema de salud pública. En Colombia; su distribución varía respecto al agente etiológico que la causa, por tal motivo, el objetivo de esta revisión es realizar una caracterización de los agentes etiológicos de mayor incidencia en la meningitis bacteriana.

## FACTORES DE VIRULENCIA Y PATOGENIA

De acuerdo con el agente etiológico, el factor de virulencia se modifica, de un microorganismo a otro; este factor explica la capacidad del patógeno para invadir el cuerpo y provocar las infecciones. Además, las bacterias como la *Neisseria Meningitidis*, utilizan los mismos factores del hospedero para su crecimiento y protección. [7] [8]

### **Streptococcus Pneumoniae**

El principal factor de virulencia del *Streptococcus Pneumoniae* es su cápsula polisacárida externa que posee en su pared, aunque existen otros factores que la hacen más patógena, siendo el más significativo, ya que las cepas encapsuladas son capaces de evadir la acción fagocitaria e inhibir la activación del complemento por su vía alterna, y degradando el fragmento c3b. [9] Posee la toxina

Pneumolisina, que destruye la membrana de los glóbulos rojos y es responsable de la alfa-hemólisis, haciendo más fácil su colonización.

Finalmente, esta bacteria, se une de forma eficiente a las células blancas, esta capacidad se conoce como adherencia y es crucial en la etapa inicial de la infección, debido a que esta interacción genera un daño en la actividad de los cilios en el epitelio respiratorio. [9]

El neumococo es un colonizador común de la nasofaringe humana [10], y a pesar de tener una baja tasa de enfermedad invasiva, presenta una prevalencia alta de colonización en millones de infecciones, provocando más de un millón de muertes al año, principalmente en individuos menores de 5 años y en ancianos. [11] Esta colonización es organizada; debido a la formación de biopelículas en el entorno de la nasofaringe. [10] Las biopelículas son comunidades de células que producen una matriz extracelular y se adhieren a las superficies abióticas o biológicas altamente estructuradas; constituyendo una característica inherente de resistencia bacteriana; su matriz; facilita la persistencia, permite la evasión de las respuestas inmunes del huésped y la difusión de las bacterias. [12] [13] La formación de biopelículas en la nasofaringe, produce una disminución de la acción del antibiótico en el tratamiento contra el *Streptococcus pneumoniae*. [14] [15] [16]

La resistencia bacteriana, se refiere a un aumento de la tolerancia a los antibacterianos, por los cambios en el genoma; tales como, mutaciones y adquisición de genes de resistencia a antibióticos; una de las resistencias descritas de mayor importancia en la década de 1970 en muchas regiones geográficas, fue la del *S. Pneumoniae* resistente a penicilina (PNSP), a partir de este descubrimiento y también de otras resistencias a diferentes antibióticos, el agente se extendió rápidamente por todo el mundo. Las tasas de PNSP superan el 50% en países o regiones, como: España, Francia y Asia, pero siguen siendo bajas (<5%) en Alemania Finlandia y Suecia. Las tasas de PNSP en los Estados Unidos y Canadá se encuentran en el rango moderado. [17] [18]



## **Mycobacterium tuberculosis**

No se conoce con claridad los principales factores de virulencia del *Mycobacterium Tuberculosis*, ya que no poseen los factores clásicos que están en otras bacterias patógenas. [19] Sin embargo, se conocen algunos componentes estructurales que generan mayor virulencia como los glicolípidos, lipoglicanos, Cord factor: componente de la pared, inhibe quimiotaxis e induce secreción de citoquinas para inhibir la fagocitosis por parte del macrófago y polisacáridos compuestos, que confieren protección y otorgan una gran ventaja ambiental al *Mycobacterium Tuberculosis*. [20]

Es de vital importancia para la morbilidad, mortalidad y progresión de la enfermedad conocer la patogenia del *M. tuberculosis*, ya que se caracteriza por ser un microorganismo ácido alcohol resistente, por la composición de su pared celular; esta capacidad, se debe a que estas bacterias evaden la entrada excesiva de protones, expulsándolos cuando las concentraciones son altas y amenazan su existencia. [21]

*Mycobacterium tuberculosis* (MTB) es un patógeno que infecta y sobrevive dentro de las células mononucleares del huésped, como, las células gigantes, células T, células B y particularmente macrófagos. [22] Esto implica el secuestro de MTB dentro de los granulomas organizados. La eliminación del microorganismo es a través de una combinación de diversos mecanismos de muerte, incluida la apoptosis de los macrófagos del huésped, la aparición de células T CD4+, que secretan IFN- $\gamma$ , que a su vez activa los macrófagos y otras células presentadoras de antígeno (APC). Aunque la respuesta inmune innata del huésped a la infección por MTB es crítica para la defensa inicial contra las bacterias, la respuesta inmune adaptativa es en última instancia necesaria para la contención de la infección en la etapa crónica de la enfermedad. [23] [24]

La reacción inflamatoria ante este microorganismo a nivel del Sistema nervioso central (SNC) es modificada por algunos cambios como: disminución significativa de células dendríticas (ocasio-

nando una menor presentación de antígenos), una deficiente expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), principalmente de tipo II y tendencia a ocasionar que las células efectoras tiendan a sufrir apoptosis. [25]

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Las manifestaciones clínicas de la meningitis bacteriana pueden ser indiferenciables, vistas desde un agente etiológico a otro, y dependen en una gran medida de diferentes factores, como la edad, lugar geográfico, presencia de enfermedades subyacentes y tiempo de evolución de los síntomas; que se deben tener en cuenta en el momento en que se realice el examen físico. Ver tabla 1. [26] [27]

La triada clásica consistente en rigidez de cuello, fiebre y cefalea o alteración del estado mental se presentan en él 50 a 95% de los casos, la cual se ve reducida a 40- 50% cuando sólo están presentes 2 manifestaciones clínicas. [28]

Es de suma importancia establecer si la meningitis tiene una presentación aguda o subaguda. La meningitis aguda es la infección más común del sistema nervioso central, es una emergencia médica, asociada con altos índices de morbilidad y mortalidad. El pronóstico mejora con un tratamiento eficaz determinado por la capacidad en reconocer el síndrome, sus características epidemiológicas, identificar los diagnósticos diferenciales, y suministrar una rápida acción terapéutica sobre el agente causal y las complicaciones asociadas. [29]

En cuanto al cuadro subagudo, febrícula, cefalea de predominio occipital, alteraciones del estado mental, afección de nervios craneales y signos de focalización, tiende a mejorar con un adecuado tratamiento. Se debe clasificar oportunamente la severidad, de acuerdo con la presentación de los signos y síntomas como: fiebre, rigidez de nuca, déficit focal, convulsiones, alteraciones de pares craneales, infección ótica o sinusal, inmunodepresión y enfermedad debilitante crónica. [28]

El diagnóstico de meningitis no es siempre concluyente debido a que los síntomas de la me-

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas dependientes del microorganismo.

Dato clínico	Microorganismo causal			
	<i>N. meningitidis</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>L. monocytogenes</i>	<i>H. influenzae</i>
Inicio	Agudo	Agudo	Agudo/Subagudo	Agudo
Fiebre	+++	+++	+++	+++
Rigidez de nuca	+++	+++	++	+++
Déficit focal	+	++	+	++
Convulsiones	+	++	++	+
Afectaciones de pares craneales, vías largas y cerebelo	-	-	++	-
Exantema petequial	+++	+	+	+
Fistula de LCR	-	+	-	++
Infección ótica o sinusal	-	++	-	++
Inmunodepresión	-	-/+	++	
Enfermedad debilitante crónica	-	++	+	-/+

LCR: líquido cefalorraquídeo. -: prácticamente inexistente. -/+: muy escaso porcentaje de casos. +: escaso porcentaje de casos. ++: moderado porcentaje de casos. +++: elevado porcentaje de casos.

**Fuente:** Allan R. Tunke, Barry J. Hartman, et al. *Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis*. [29]

ningitis como lo son: rigidez muscular y fiebre sugiere la existencia de otras infecciones sistémicas como: encefalitis, estado de choque térmico, síndrome neuroléptico maligno. [30] De aquí la importancia de los exámenes de laboratorio, que confirmen una meningitis bacteriana, la punción lumbar y el examen microbiológico del Líquido Cefalorraquídeo, son determinantes en el diagnóstico de esta infección. [31]

## TRATAMIENTO

### Tratamiento empírico

Cuando se está frente a un paciente con meningitis bacteriana aguda se debe emplear un tratamiento empírico, basado en factores como la edad y condiciones del paciente. La inflamación es una característica de la meningitis que genera una fagocitosis inefectiva, producida por ausencia de anticuerpos específicos y factores de complemento. Estas alteraciones tienden a aumentar la penetración de antibióticos; pero al realizar su acción, junto con los esteroides disminuyen dicha inflamación, y por ende también disminuyen la

permeabilidad de la barrera hematoencefálica y el efecto de los fármacos. [32] [33] [34] [35] Ver tabla 2.

### Tratamiento específico

El tratamiento específico de la meningitis bacteriana se inicia una vez se establece mediante estudios de laboratorio el agente etológico, razón por la que se debe modificar el esquema empírico, con el objetivo de establecer un adecuado tratamiento, combatir directamente el agente causal, y recuperar el estado de salud del paciente. En la siguiente tabla se muestran los antibióticos utilizados de manera específica para cada patógeno. Con el *S. Pneumoniae* se tiene en cuenta la concentración mínima inhibitoria con penicilinas. Ver tabla 3. [26] [36]

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico temprano es crucial en el pronóstico de la meningitis; su retraso se asocia con una mayor incidencia de discapacidades físicas permanentes y mortalidad. [37] [38] La mortalidad

**Tabla 2.** Recomendaciones de terapia empírica para meningitis según la edad o factores predisponentes específicos.

Factores Predispositores	Bacterias Patógenas Comunes	Tratamiento
<i>Tiempo</i>		
<1 semana	<i>Streptococcus agalctiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>klebsiella species</i> .	Ampicilin plus cefotaxime o ampicilin plus y aminoglucósidos
1-23 semanas	<i>Streptococcus Pneumoniae</i> , <i>N. Meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>H. Influenzae</i> , <i>E. Coli</i>	Vancomicina y una cefalosporina de 3ra generación (ab)
20-50 años	<i>N. Meningitidis</i> , <i>S. Pneumoniae</i>	Vancomicina y cefalosporina de 3ra generación (ab)
>50	<i>S. pneuniae</i> , <i>N. Meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , bacilos arobicos Gram-negativos	Vancomicina, ampicilina y una cefalosporina de tercera generación (ab)
<i>Trauma encefálico</i>		
<i>Fractura basilar</i>	<i>S. Neumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , grupo A B-hemolytico	Vancomicina plus y cefalosporina de tercera generación (a)
<i>Penetración traumática</i>	<i>Staphylococcus</i> coagulasa-negativa, <i>S. aureus</i> , <i>Bacilos Gram</i> negativos anaerobios (incluido <i>pseudomonas aeruginosa</i> )	Vancomicina plus,cefipime, vancomicina plus ceftazidime o vancomicina plus meropenem
<i>Pos-neurocirugía</i>	Aerobios Gram negativos, bacilos (incluidos la <i>p.aureginosa</i> ) <i>s. aureus</i> coagulasa -, <i>S. epidermidis</i>	Vancomicina plus,cefipime, vancomicina plus ceftazidime o vancomicina plus meropenem
<i>Maniobras CSF</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus Aureus</i> , Bacilos Gram Negativos aerobios (incluido <i>P. Aureginosa</i> ) <i>Propionibacterium Acnés</i> .	Vancomicina plus,cefipime, © vancomicina plus ceftazidime© o vancomicina plus meropenem©
(ab) ceftriazona o cefotaxime.		
(b) Algunos expertos agregarían Rifampicina si también se administra Dexametasona		
© En bebés y niños, la vancomicina sola es razonable Las tinciones de Gram revelan la presencia de bacilos gram-negativos.		

**Tabla 3.** Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano específico en Meningitis Bacteriana basado en el microorganismo causal y en las pruebas de susceptibilidad.

Microorganismo	Tratamiento de Elección	Tratamiento Alternativo
<i>S. pneumoniae</i> CMI penicilina < 0.1 mg/L CMI penicilina 0.1-1 mg/L CMI penicilina 2 mg/l CMI cefotaxima 0.5-1 mg/L CMI cofotaxima > 2 mg/L	Penicilina G o Ampicilina Cefalosporina 3* generación (a) Vancomicina más cefalosporina 3* generación (a) Cefotaxima a altas dosis Cefotaxima a altas dosis más vancomicina (b)	Cefalosporina 3* generación (a) Meropenem. Cefepime. Vancomicina más Rifampicina Fluoroquinolona. Meropenem
<i>Neisseria meningitidis</i> CMI penicilina <0.1 mg/L CMI penicilina 0.1-1 mg/L	Penicilina G ó Ampicilina Cefalosporina 3* Generación (a)	Cefalosporina 3*generación(a). cloranfenicol cloranfenicol, Meropenem, Fluoroquinolonas
<i>Haemophilus Influenzae</i> B-lactamasa negativo B-Lactamasa positivo	Ampicilina Cefalosporina 3* generación	Cefalosporina 3* generación (a). Cloranfenicol. Cefepime. Fluroquinolona,Meropenem Clorafenicol. Cefepime.
<i>Listeria Monocytogenes</i>	Ampicilina o penicilina G (c)	Tnmetroprim-sulfametoxazol. Meropenem
<i>Stroptococcus agalactiae</i>	Ampicilina o Penicilina G (c)	Cefalosporina 3* generación (a)
<i>Eschericha coli</i> y otras enterobacterias	Cefalosporina 3* generación	Fluroquinolonas. Meropenem. Aztreonam. Tnmetroprim-sulfametoxazol
Acinetobacter bamanill Carbapenem sensible Carbapenem resistente Carbapenem y sulbactan resistente	Meropenem Sulbactam Colistins	Sulbactam. Colistina Sulbactam más Imipenem. Impenem más Rifampicina. Sulbactam más Rifampicina

**Tabla 3. (continuación)**

<i>Staphylococcus aureus</i> Meticilin sensible	Cloxacilina Vancomicina (d)	Vancomicina. Meropenem, Tnmetoprim- sulfametoxazol, Linezolid
Meticilin resistente		
<i>S. coagulosa</i> -	Vancomicina (d)	Linezolid
<i>Enterococcus spp</i> Ampicilina sensible y resistente Ampicilina y Vancomicina resistente	Ampicilina más Gentamicina Vancomicina más gentamicina Linezolid	
(a) Cefotaxima o ceftioxona		
(b) Considerar añadir vancomicina si la CMI a cefotaxima > 2 mg/L		
(c) Considerar añadir un aminoglicosido		
Considerar añadir rifampicina		

en adultos varía de acuerdo con el microorganismo y alcanza tasas del 3-30% para la meningitis bacteriana [39] [40] La Información adicional recolectada de la historia clínica, como la duración de los síntomas, la historia sexual, consumo de drogas, viajes y antecedentes personales, de vacunación, patológicos como la tuberculosis y la procedencia, son extremadamente útiles en el examen de las posibles causas de la meningitis. [37] [41]

El diagnóstico de meningitis bacteriana se hace por estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) [42] La tomografía computarizada (CT) al igual que las imágenes de resonancia magnética (MRI), se pueden considerar como pruebas complementarias que no son específicas; pero pueden ser útiles en casos de déficits neurológicos focales, particularmente cuando se sospecha un tuberculoma o criptococoma. [43] En ausencia de trauma, alteración del estado mental o déficit neurológico focal, el uso de pruebas complementarias ayuda a esclarecer el diagnóstico aumentando los costos de salud. [37]

Las pruebas de diagnóstico estándar del fluido cerebroespinal total (CSF) incluyen: recuento de glóbulos blancos, recuento de glóbulos rojos, detección por látex de antígenos bacterianos, proteínas y glucosa en Líquido cefalorraquídeo, coloración de Gram, coloración de tinta china para *Cryptococcus neoformans*, coloración de Ziehl-Neelsen para Bacilos ácido alcohol resistentes y cultivo; y glucosa en sangre y hemocultivos, estos junto con la historia del paciente y la epidemiología constituyen un gran apoyo diagnóstico. [37] La presencia de altas concentraciones de

Proteínas y un recuento aumentado de leucocitos en sangre, son indicativos de inflamación y la disminución de la glucosa en relación de CSF/sangre es una señal del consumo de glucosa por parte de las bacterias, indicando una infección activa. [44] [45] [46] [47]

Estudios de precisión diagnóstica, de densidades de leucocitos en CSF y concentraciones de proteínas, han propuesto que el cultivo del LCR es el estándar de oro adecuado para la determinación de sensibilidad y especificidad [50]; Sin embargo, la administración de antibióticos antes de la punción lumbar puede dar lugar a cultivos de LCR negativos (falsos negativos) en los pacientes que tienen características clínicas sugestivas. [49] [50] Condiciones de la muestra, como volumen escaso o muestra inadecuada de LCR, subóptimas, problemas con medios los de cultivo, la incubación y la identificación de bacterias, pueden limitar aún más la sensibilidad del cultivo de CSF. El uso de análisis de clase latente Bayesiano (LCA) es un enfoque que aborda las limitaciones inherentes en la utilización de cultivo de LCR como el estándar de oro para el diagnóstico de ABM. Esta técnica se ha aplicado con éxito a otras enfermedades infecciosas en los países en desarrollo [48] [49] [50] [51].

Tecnologías más específicas han sido, o están en fase de desarrollo para permitir un diagnóstico más acertado en cuanto a los principales agentes etiológicos de la meningitis. Un ejemplo de una tecnología que podría ser aplicado ampliamente a la meningitis, es la del panel multiplex-PCR



(polymerase chain reaction). Estos paneles permiten la detección de múltiples patógenos, es una prueba rápida, fácil de usar y precisa. Algunos paneles se han ensayado con éxito en enfermedades respiratorias y cultivos de sangre. [52] [53] Un panel, desarrollado para sepsis, simultáneamente ha sido ensayado en pacientes con meningitis, otro panel multiplex PCR ha sido desarrollado para uso en meningitis; indicado específicamente para bacterias como *S. Pneumoniae*, *N. Meningitidis* y *H. Influenzae*, tienen una sensibilidad del 89% y una especificidad del 100%. [54] [55]

## CONCLUSIONES

La meningitis bacteriana es una infección del Sistema Nervioso Central (SNC) que alcanza una mortalidad global del 50-70% y por ende representa un problema de salud pública. Es importante indagar si la enfermedad es de inicio súbito o insidioso y establecer el tiempo de evolución; al igual que es importante clasificar la severidad de presentación de signos y síntomas. Al tratarse de una infección causada por una gran cantidad de microorganismos, la única forma certera que tiene el equipo de salud tratante, para saber cuál es el microorganismo causante es un examen de laboratorio, específicamente la punción lumbar, sin embargo para la obtención de resultados es necesario un determinado tiempo, lapso durante el cual la enfermedad puede progresar y generar deterioro físico en el paciente, que puede llegar a ser irreversible; de ahí la importancia del tratamiento terapéutico empírico y oportuno frente a la meningitis bacteriana.

Los agentes etiológicos de mayor frecuencia en la enfermedad son el *S. Pneumoniae*, *N. Meningitidis*, *H. Influenzae*, *L. Monocytogenes* y *M. Tuberculosis*, en su respectivo orden, además se interrelacionan con factores como la edad, ubicación geográfica, estado del sistema inmune e integridad de la barrera hematoencefálica.

**Financiación:** La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## REFERENCIAS

1. Abdelkader MM, Aboshanab KM, El-Ashry MA, Aboulwafa MM. Prevalence of MDR pathogens of bacterial meningitis in Egypt and new synergistic antibiotic combinations. 2017; 12(2): e0171349
2. Basil Benduri Kaburi, Chrysantus Kubio, Ernest Kenu & Donne Kofi Ameme, et al. Evaluation of bacterial meningitis surveillance data of the northern region, Ghana, 2010-2015. Pan Afr Med J. 2017; 27: 164.
3. Polkowska A, Toropainen M, Ollgren J, Lyytikäinen O, Nuorti J. Bacterial meningitis in Finland, 1995–2014: a population-based observational study. BMJ Open 2017; 7 (5): e015080
4. Guo L-Y, Zhang Z-X, Wang X, Zhang P-P, Shi W, Yao K-H, et al. Clinical and pathogenic analysis of 507 children with bacterial meningitis in Beijing, 2010-2014. Int J Infect Dis. 2016; 50:38–43
5. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1998–2007. N Engl J Med. 2011; 26;364(21):2016-25
6. Instituto Nacional de Salud de Colombia, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública; Boletín Epidemiológico semanal número 51 y 52 del 2015; boletín epidemiológico semanal número 01,40 y 52 del 2016 y boletín epidemiológico del 2017 semana número 04.
7. Martínez Isabel. [Tesis] Neisseria Meningitidis: contribución al transporte-conservación y caracterización de cepas aisladas en cuba (1982-2002), pp.9. Disponible en: [http://tesis.repo.sld.cu/19/1/isabel\\_martinez.pdf](http://tesis.repo.sld.cu/19/1/isabel_martinez.pdf)
8. Meyers LA, Levin BR, Richardson AR, Stojiljkovic I. Epidemiology, hypermutation, within-host evolution and the virulence of Neisseria meningitidis. Proc Biol Sci. 2003;22;270(1525):1667-77.
9. Prado J Valeria, Conceptos microbiológicos de Streptococcus Pneumoniae. Rev Chil Infect. 2001; 18 (1): 6 -9
10. Chao Y, Marks LR, Pettigrew MM, Hakansson AP. Streptococcus pneumoniae biofilm formation and dispersion during colonization and disease. Front Cell Infect Microbiol. 2015;13; 4:194.
11. Högberg L, Geli P, Ringberg H, Melander E, Lipsitch M, Ekdahl K. Age- and serogroup-related differences in observed durations of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant pneumococci. J Clin Microbiol. 2007; 45(3): 948–952.
12. Donlan M. Rodney, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev. 2002;15(2):167-93
13. Chole RA, Faddis BT. Anatomical evidence of microbial biofilms in tonsillar tissues: a possible mechanism

- to explain chronicity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(6):634-6
14. Oggioni MR, Trappetti C, Kadioglu A, Cassone M, Iannelli F, Ricci S, et al. Switch from planktonic to sessile life: a major event in pneumococcal pathogenesis. *Mol Microbiol.* 2006;61(5):1196-210.
  15. Waite RD, Struthers JK, Dowson CG. Spontaneous sequence duplication within an open reading frame of the pneumococcal type 3 capsule locus causes high-frequency phase variation. *Mol Microbiol.* 2001;42(5):1223-32
  16. Muñoz-Elías EJ, Marcano J, Camilli A. Isolation of *Streptococcus pneumoniae* Biofilm Mutants and Their Characterization during Nasopharyngeal Colonization. *Infect Immun.* 2008;76(11):5049-61
  17. Lynch JP, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: does antimicrobial resistance matter?; *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30(2):210-38.
  18. Wierzbowski AK, Nichol K, Laing N, Hisanaga T, Nikulin A, Karlowsky JA, et al. Macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* isolated over 6 years of Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study (CROSS) (1998–2004). *Oxford academic. J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 733–740.
  19. Smith I. *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clin Microbiol Rev.* 2003 Jul; 16(3): 463–496.
  20. Vergne I, Fratti RA, Hill PJ, Chua J, Belisle J, Deretic V. *Mycobacterium tuberculosis* Phagosome Maturation Arrest: *Mycobacterial Phosphatidylinositol Analog Phosphatidylinositol Mannoside Stimulates Early Endosomal Fusion.* *Mol Biol Cell.* Febrero de 2004. Disponible en: <http://www.molbiolcell.org/content/15/2/751.full>
  21. Omar H. Vandal, Carl F. Nathan and Sabine Ehrt, Acid Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Bacteriol.* 2009;191(15):4714-21
  22. García-Sancho Figueroa MC. Respuesta inmune a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Una revisión de la literatura. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2001; 14(2) 114-128.
  23. Mortaz E, Adcock IM, Tabarsi P, Masjedi MR, Mansouri D, Velayati AA, et al. Interaction of Pattern Recognition Receptors with *Mycobacterium Tuberculosis*. *Journal Clinical Immunology.* 2015; 35(1):1-10
  24. Van Crevel R, Ottenhoff THM, van der Meer JWM. Innate immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Apr;15(2):294-309
  25. Saavedra JS, Urrego S, Pérez A, Toro ME. Diagnosis of tuberculous meningitis. *Acta Neurológica Colombiana.* 2015;31(2),
  26. Torres M., Colmenero JD, González M. et al. Publicado por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas; Meningitis bacteriana en pacientes adultos. 2006; 7(1) Disponible en: <http://www.saei.org/documentos/biblioteca/pdf-biblioteca-25.pdf>
  27. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Oxford academic, Clin Infect Dis.* 2004; 39(9): 1267-1284
  28. Alain Viallon, Elisabeth Botelho-Nevers, Fabrice Zeni; Clinical decision rules for acute bacterial meningitis: current insights. *Open Access Emerg Med.* 2016; 8: 7–16
  29. Saavedra-Estupiñán M. Meningitis Aguda. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* 2004; 52: 38-49
  30. Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo. *Harrison: Principios de Medicina Interna*, 18 Edición año 2012, Vº 2. Pag. 3412.
  31. Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo. *Harrison: Principios de Medicina Interna*, 18 Edición año 2012, Volumen 1. Pag. 1029
  32. Chaudhuri A, Martínez-Martin P, Kennedy PG, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *European Journal Neurology.* *Eur J Neurol.* 2008;15(7):649-59
  33. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Las guías de práctica para la gestión de la meningitis bacteriana. *Oxford academic, Clinical Infectious Diseases.* 2004;39(9):1267-84.
  34. Anthony D. Harris, Eli Perencevich, Mary-Claire Roghmann, et al. Risk Factors for Piperacillin-Tazobactam-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* among Hospitalized Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46(3): 854–858
  35. Samuel Baron, Barbara H. Iglewski. *Medical Microbiology*, 4a edición, University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
  36. F. Baquero Artigao, R. Vecino López, F. Del Castillo Martín; *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica.* Hospital Infantil La Paz. Madrid; Meningitis bacteriana. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/meningitis.pdf>
  37. Ersoy Y, Yetkin F, Bayraktar MR, Ersoy Y, Yologlu S. A new diagnostic scoring for discrimination of tuberculous and bacterial meningitis on the basis of clinical and laboratory findings. *Med Princ Pract.* 2012;21(3):259-63.





38. Nathan C Bahr, David R Boulware. Methods of rapid diagnosis for the etiology of meningitis in adults. *Bio-mark Med.* 2014; 8(9): 1085–1103.
39. Michael C. Thigpen, M.D., Cynthia G. Whitney, M.D., M.P.H., Nancy E. Messonnier, M.D. Bacterial Meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med.* 2011;364(21):2016-25
40. Matthijs C. Brouwer, Allan R. Tunkel, Diederik van de Beek. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23(3): 467–492.
41. Marais S, Pepper DJ, Schutz C, Wilkinson RJ, Meintjes G. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in a high HIV prevalence setting. *PLoS One.* 2011;6(5):e20077.
42. Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, Harrison: *Principios de Medicina Interna*, 19 Edición año 2016. Volumen 2.
43. Mohan S, Jain KK, Arabi M, Shah GV. Imaging of meningitis and ventriculitis. *Neuroimaging Clinics of North America.* Elsevier Inc; 2012;22(4):557–83
44. Thwaites GE, Chau TTH, Stepniewska K, Phu NH, Chuong LV, Sinh DX, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet.* 2002;360(9342):1287-92.
45. Ray P, Badarou-Acossi G, Viallon A, Boutoille D, Arthaud M, Trystram D, et al. Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non-bacterial meningitis, in case of negative gram-stained smear. *Am J Emerg Med.* 2007;25(2):179-84.
46. Helbok R, Pongpakdee S, Yenjun S, Dent W, Beer R, Lackner P, et al. Chronic meningitis in Thailand. Clinical characteristics, laboratory data and outcome in patients with specific reference to tuberculosis and cryptococcosis. *Neuroepidemiology.* 2006;26(1):37-44.
47. Hakim JG, Gangaidzo IT, Heyderman RS, Mielke J, Mushangi E, Taziwa A, et al. Impact of HIV infection on meningitis in Harare, Zimbabwe: a prospective study of 406 predominantly adult patients. *AIDS.* 2000;14(10):1401-7.
48. Manning L, Laman M, Mare T, Hwaiwhanje I, Siba P, Davis TME. Accuracy of cerebrospinal leucocyte count, protein and culture for the diagnosis of acute bacterial meningitis: a comparative study using Bayesian latent class analysis. *Trop Med Int Health.* 2014;19(12):1520-4.
49. Direk Limmathurotsakul, Kris Jamsen, Arkhom Arayawichanont, Julie A. Simpson. Defining the true sensitivity of culture for the diagnosis of melioidosis using Bayesian latent class models. *PLoS One.* 2010; 5(8): e12485.
50. Manning L, Laman M, Rosanas-Urgell A, Turlach B, Aipit S, Bona C, et al. Rapid antigen detection tests for malaria diagnosis in severely ill Papua New Guinean children: a comparative study using Bayesian latent class models. *PLoS One.* 05 de Noviembre del 2012.
51. Ochola LB, Vounatsou P, Smith T, Mabaso MLH, Newton CRJC. The reliability of diagnostic techniques in the diagnosis and management of malaria in the absence of a gold standard. *Lancet Infect Dis. Lancet Infect Dis.* 2006;6(9):582-8.
52. Altun O, Almuhayawi M, Ullberg M, Ozenci V. Clinical evaluation of the FilmArray blood culture identification panel in identification of bacteria and yeasts from positive blood culture bottles. *J Clin Microbiol.* 2013;51(12):4130-6.
53. Ruggiero P, McMillen T, Tang Y-W, Babady NE. Evaluation of the BioFire FilmArray respiratory panel and the GenMark eSensor respiratory viral panel on lower respiratory tract specimens. *J Clin Microbiol.* 2014;52(1):288-90.
54. Rath P-M, Schoch B, Adamzik M, Steinmann E, Buer J, Steinmann J. Value of multiplex PCR using cerebrospinal fluid for the diagnosis of ventriculostomy-related meningitis in neurosurgery patients. *Infection.* 2014;42(4):621-7.
55. Conca N, Santolaya ME, Farfán MJ, Cofré F, Vergara A, Salazar L, Torres JP. Etiologic diagnosis in meningitis and encephalitis molecular biology techniques. *Rev Chil Pediatr.* 2016; 87(1):24-30