

**Universidad CEU Cardenal Herrera**

**Facultad en Ciencias de la Salud**



**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LAS  
MENINGITIS INFECCIOSAS  
Y DE UNA EPIDEMIA, EN UN  
DEPARTAMENTO SANITARIO**

**TESIS DOCTORAL DE:**

M<sup>a</sup> Lirios Juliá Sanchis

**DIRIGIDA POR:**

Dr. Antonio Guerrero Espejo

**Tutorizada por:**

Dra. Alicia C. López Castellano

Valencia 2009



**Universidad CEU Cardenal Herrera**

Departamento de Fisiología,  
Farmacología y Toxicología

**Hospital Universitario de la  
Ribera**

Investigación y Docencia  
Departamento de Salud de La  
Ribera

**D. Antonio Guerrero Espejo**, Consultor de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de La Ribera

**CERTIFICO:**

Que la presente Tesis Doctoral realizada por **D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Lirios Juliá Sanchis**, que lleva por título: “**Estudio epidemiológico de las meningitis infecciosas y de una epidemia, en un departamento sanitario**”, ha sido desarrollada bajo mi dirección, y que reúne, a mi criterio, méritos suficientes para que su autora pueda obtener con ella el **Grado de Doctora en Farmacia** por la **Universidad CEU Cardenal Herrera**.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Moncada, a 7 de Abril de 2009.

**Fdo:**

Dr. Antonio Guerrero Espejo





**Universidad CEU Cardenal Herrera**  
Departamento de Fisiología,  
Farmacología y Toxicología



**Hospital Universitario de la Ribera**  
Investigación y Docencia  
Departamento de Salud de La Ribera

**D<sup>a</sup>. Alicia C. López Castellano**, Directora del Departamento de Fisiología, Farmacología y Toxicología de la Universidad CEU Cardenal Herrera

**CERTIFICO:**

Que la presente Tesis Doctoral realizada por **D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Lirios Juliá Sanchis**, que lleva por título: “**Estudio epidemiológico de las meningitis infecciosas y de una epidemia, en un departamento sanitario**”, ha sido realizada bajo mi tutela, habiendo sido revisada y estando conforme con su presentación para que su autora pueda obtener con ella el **Grado de Doctora en Farmacia** por la **Universidad CEU Cardenal Herrera**.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Moncada, a 7 de Abril de 2009.

**Fdo:**

Dra. Alicia C. López Castellano





## **AGRADECIMIENTOS**

Al llegar al final de este camino, uno hace balance y se da cuenta de las muchas y buenas personas con las que se ha cruzado durante el mismo. Camino que comenzó hace unos pocos años, en la primavera del 2004, momento en el que inicié mi formación especializada en el Hospital Universitario de La Ribera, y con ella, empecé mi andadura en este tema de investigación cuyo fruto es la tesis doctoral que a continuación se presenta.

Quiero primero agradecer a todos mis compañeros y amigos del Hospital, a Sara Esteve, Carmen Valdecabres, Juan Orts, Mario Ortuño, Javier Lirón, Victoria Domínguez, Ángel Zúñiga, Antonio Burgos, Isabel Aleixandre, Juan María De la Cámara, María Cuenca, Flor Gimeno, y otras muchas personas, y muy especialmente a Pedro L. Estela Burriel, Javier Colomina Rodríguez y Santiago Bonanad Boix, toda su ayuda y apoyo moral durante estos cuatro años de formación, y todos los buenos momentos, que han sido muchos, que he compartido junto a ellos.

También quiero compartir este trabajo con todos mis compañeros del Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva a los que tuve oportunidad de conocer durante un rotatorio externo. Fue un periodo corto, en el que aprendí muchas cosas, pero lo que es más importante, me permitió conocer a grandes compañeros y amigos. Agradecer, por tanto, a Castells, a Paco, a Charo, a la directora de laboratorio D<sup>a</sup> Edecia Ochoa, y muy especialmente a Enrique Rodríguez y a Octavi Calatayud, todos los buenos momentos que he pasado junto a ellos.

Otro hospital en el que tuve ocasión de trabajar fue el Hospital Virgen de Los Lirios de Alcoy. Agradecer, por tanto, a todos mis compañeros del Hospital el haberme hecho sentir como en casa durante ese tiempo, pero muy especialmente a D. José F. Sastre Pascual, por su gran amabilidad y comprensión en momentos decisivos e importantes no solamente de mi vida.

A la Dra. Alicia C. López Castellano, por su gentileza por tutorizar este trabajo.

Me he dejado para el final a la persona que ha dirigido esta tesis. Agradecimientos al Dr. D. Antonio Guerrero Espejo por su ayuda en la dirección de esta tesis doctoral, lo que ha permitido alcanzar este importante objetivo académico y personal; por su entusiasmo por la investigación, que ha sabido transmitirme durante todo este tiempo, y por darme ánimos en los momentos más difíciles en los que me he sentido sumergida en un océano de información, ayudándome a emerger y a convertir una selva de datos en el jardín que a continuación se presenta.



*Muy floja y mediocre será la obra  
cuyo autor no haya empleado para tejerla  
fibras del corazón y hebras del cerebro.*

**(D. Santiago Ramón y Cajal)**



**Para mi familia, por su apoyo moral  
y por el sacrificio que han hecho por mí.**



## ÍNDICE GENERAL

Índice	I
Abreviaturas	III
Resumen	V

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1. ASPECTOS GENERALES	3
1.2. ANATOMÍA Y FUNCIÓN DE LAS MENINGES	4
1.3. VÍAS DE INFECCIÓN	5
1.4. CLASIFICACIÓN DE LAS MENINGITIS	5
1.4.1. Meningitis bacterianas	5
1.4.2. Meningitis asépticas	14
1.4.3. Meningitis fúngica	18
1.4.4. Meningitis parasitaria	19
1.5. CONJUNTO MÍNIMO BÁSICO DE DATOS	20
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>23</b>
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>27</b>
3.1. OBJETIVO GENERAL	29
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
<b>4. PACIENTES Y MÉTODOS</b>	<b>31</b>
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	33
4.2. LUGAR DEL ESTUDIO	33
4.3. DEFINICIÓN DE CASO	36
4.3.1. Criterios de inclusión	36
4.3.2. Criterios de exclusión	37
4.4. ESTUDIO DE LA EPIDEMIA DE MENINGITIS ASÉPTICA	37
4.5. REGISTRO Y ANÁLISIS DE LAS VARIABLES	38

<b>5. RESULTADOS</b>	<b>41</b>
<b>5.1. DIAGNÓSTICOS DE MENINGITIS INFECCIOSA</b>	<b>43</b>
5.1.1. Visión general	43
5.1.2. Visión desde el Hospital: las meningitis como causa de ingreso	56
5.1.3. Visión desde el Departamento Sanitario: incidencia en el área geográfica	75
<b>5.2. AGENTES ETIOLÓGICOS</b>	<b>101</b>
5.2.1. Meningitis víricas	101
5.2.2. Meningitis bacterianas	102
5.2.3. Distribución por edad de los agentes etiológicos mayoritarios	103
<b>5.3. EPIDEMIA DE MENINGITIS ASÉPTICA</b>	<b>104</b>
5.3.1. Descripción general	104
5.3.2. Descripción de la epidemia	106
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>111</b>
<b>6.1. COMENTARIOS GENERALES A RESULTADOS</b>	<b>113</b>
<b>6.2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b>	<b>115</b>
<b>6.3. IMPORTANCIA ACTUAL DE LAS MENINGITIS</b>	<b>117</b>
6.3.1. Meningitis bacterianas	118
6.3.2. Meningitis asépticas	127
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>139</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>143</b>

**ABREVIATURAS**

AEP	Asociación Española de Pediatría
CCAA	Comunidades Autónomas
CDC	Centers for Diseases Control and Prevention
CIE 9-MC	Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión, Modificación Clínica
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
CMV	Citomegalovirus
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
DOCV	Diario Oficial de la Comunidad Valenciana
EDO	Enfermedad de Declaración Obligatoria
EI	Enfermedad Infecciosa
ELISA	Enzimoimmunoanálisis
EVNP	Enterovirus no polio
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
IF	Inmunofluorescencia
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
OMS	Organización Mundial de la Salud
REMI	Revista Electrónica de Medicina Intensiva
RT-PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa, Transcriptasa Reversa
SIAS	Sistema Integrado de Ayuda Asistencial
SIDA	Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida
SNC	Sistema Nervioso Central
TBC	Tuberculosis
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
USA	Estados Unidos de América
VCML	Virus de la coriomeningitis linfocítica
VCN7V	Vacuna antineumocócica conjugada heptavalente
VEB	Virus de Epstein Barr
VHH	Virus herpes humanos
VHS	Virus herpes simple
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VVZ	Virus varicela zoster

WNV

West Nile Virus (Virus del Nilo Occidental)

## **RESUMEN**

### *Fundamento y objetivo*

La meningitis es una infección del sistema nervioso central que se encuentra entre uno de los más importantes problemas médicos, debido a que su pronto diagnóstico y tratamiento son cruciales para salvar vidas. A lo largo de las últimas décadas se han producido importantes cambios epidemiológicos en la infección meníngea, debidos a los cambios sanitarios, científicos, y sociales que hacen que sea necesario llevar a cabo una recogida sistemática, y análisis epidemiológico de dicha infección. Datos clínicos y microbiológicos permitirían conocer la incidencia real de esta enfermedad, pero otras fuentes de datos como los obtenidos a través del conjunto mínimo básico de datos del Hospital han revelado su importancia como fuentes de información de la salud. El objetivo de este trabajo fue analizar las características epidemiológicas y microbiológicas de las meningitis diagnosticadas en un departamento de salud, incluyendo una epidemia de meningitis aséptica en niños.

### *Material y Métodos*

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, de población ingresada en el Hospital Universitario de La Ribera cuyo diagnóstico principal o secundario al alta fue codificado de acuerdo al CIE 9-MC, como una meningitis infecciosa, desde enero de 1999 a diciembre de 2006, a través de los datos contenidos en el conjunto mínimo básico de datos. Ello permitió el estudio de todos los casos de meningitis infecciosa diagnosticados a lo largo de los 8 años de estudio, y, además, permitió el análisis de un brote de meningitis aséptica que tuvo lugar en los meses de otoño del último año. Las fuentes de información fueron los datos establecidos por el CMBD complementados con los datos existentes en la historia clínica informatizada de atención especializada (SIAS), además de los datos del Servicio de Microbiología del Hospital. Se excluyeron algunos errores de codificación detectados al revisar la historia clínica y también a aquellos pacientes que reingresaban en cortos espacios de tiempo por el mismo proceso. Se estudió la etiología y epidemiología de una epidemia de meningitis aséptica.

### *Resultados*

Se detectó un total de 292 registros de pacientes cuyo diagnóstico principal o secundario al alta fue codificado según CIE 9-MC como meningitis infecciosa. La mediana de edad

fue de 13,0 años (P<sub>25</sub> 4; P<sub>75</sub> 49 años), y el 66,1% de todos ellos fueron varones. Más de la mitad de los diagnósticos de meningitis infecciosa detectados durante los 8 años de estudio correspondió a meningitis vírica, siendo la población pediátrica la mayormente afectada. Un total de 12 personas por cada 100.000 habitantes y año requirieron ingreso hospitalario por meningitis. La mayor tasa de letalidad ocurrió entre población mayor de 64 años de edad y en población masculina.

La epidemia de meningitis aséptica ocurrida entre noviembre y diciembre de 2006 implicó al menos a 44 pacientes pediátricos, con una media de edad de 5,5 años, y siendo varones el 72% de los casos. La estancia media de hospitalización fue de 3,1 días, evolucionando favorablemente todos los pacientes y no registrándose secuelas ni casos de fallecimiento. La detección de Echovirus-30 en el LCR de pacientes afectados junto con la presentación epidémica, permitió determinar la etiología de este único brote detectado en el Departamento de Salud en estudio.

### Conclusiones

Las meningitis asépticas fueron las responsables de las dos terceras partes de los ingresos por meningitis infecciosa y la tasa de ingresos, fue mayor durante el cuarto trimestre del año. La población infantil fue la que presentó el mayor número de ingresos por meningitis infecciosa, con un riesgo relativo a padecer esta enfermedad que superó en 10 y cerca de 8 veces al de adultos y mayores, respectivamente. Para la población masculina este riesgo relativo fue dos veces superior al de las mujeres. La mortalidad intrahospitalaria por meningitis fue superior en los mayores de 64 años y población masculina, siendo las meningitis bacterianas las asociadas con el mayor número de éxitos.

# **INTRODUCCIÓN**



## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. ASPECTOS GENERALES**

El diagnóstico de una infección que compromete el Sistema Nervioso Central (SNC) es de importancia crítica. La meningitis consiste en la inflamación de las meninges, la cual puede ser producida por agentes infecciosos, sustancias químicas, infiltración neoplásica o trastornos inflamatorios de origen desconocido. La meningoencefalitis consiste en un proceso inflamatorio que afecta al cerebro (encefalitis) y meninges (meningitis), producido a menudo por organismos patógenos que invaden al SNC, y ocasionalmente por toxinas, trastornos autoinmunes, y otras condiciones.

La consecuencia de la inflamación meníngea es la alteración citológica y bioquímica del LCR y la producción de una serie de síntomas y signos que se conoce como síndrome meníngeo. Dicho síndrome ocurre como consecuencia de un incremento de la presión y/o del volumen del LCR, independientemente de que su origen sea inflamatorio o no. Si su origen es no inflamatorio se denomina meningismo. El meningismo consiste en un síndrome meníngeo, de origen no inflamatorio, que cursa con un LCR normal desde el punto de vista citológico y químico. La meningitis y el meningismo son indistinguibles clínicamente; sólo se diferencian por el resultado del análisis citoquímico del LCR.

En el lenguaje habitual, el término meningitis hace referencia de forma mayoritaria a las de causa infecciosa, bacteriana y vírica predominantemente. La meningitis y otras enfermedades invasoras bacterianas son procesos de extremada gravedad que en ocasiones, a pesar de un tratamiento correcto, pueden ocasionar el fallecimiento o secuelas permanentes en las personas que las padecen. El diagnóstico y tratamiento precoz son factores fundamentales en su desenlace, por lo que es importante la actitud de alerta de los profesionales sanitarios.

Pocas infecciones pueden causar la inquietud familiar, médica y social que tiene lugar cuando hace su aparición un brote de meningitis en una comunidad.

Son diversos los microorganismos capaces de producir estas enfermedades, teniendo cada uno de ellos un patrón clínico y epidemiológico propio, si bien con presentaciones clínicas similares.

Desde el punto de vista socio-epidemiológico, la meningitis tiene dos diferentes comportamientos tanto en su etiología como en su distribución, morbilidad y letalidad. La meningitis viral o aséptica, con manifestaciones clínicas menos severas, responde principalmente en su distribución a hábitos personales, factores educativos y estilos de vida, siendo principalmente los enterovirus sus agentes etiológicos. La meningitis de origen bacteriano causada principalmente por *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*, representa la forma más letal de la enfermedad, y tanto su distribución, morbilidad y mortalidad están determinadas por las condiciones económicas y sociales de los países y comunidades más pobres del mundo, en donde la vacunación para su prevención como los medicamentos para su control están muy limitados por el nivel de desarrollo económico.

## 1.2. ANATOMÍA Y FUNCIÓN DE LAS MENINGES

### 1.2.1. Anatomía.

Las meninges son las membranas que envuelven y protegen al Sistema Nervioso Central (SNC) y lo separan de la cubierta ósea. Debido al papel vital y esencial del SNC que cumplen en los procesos reguladores del organismo, el cerebro y la médula espinal poseen dos cubiertas protectoras: una externa, ósea, y una interna formada por membranas llamadas meninges. Meninges es un término común que incluye tres estratos distintos que rodean el cerebro y la médula espinal:

Duramadre. Es la capa membranosa más externa y gruesa, adherida al periostio. Entre la duramadre y el periostio existe un espacio virtual denominado *espacio epidural*.

Aracnoides. Es la capa intermedia. Se encuentra unida a la duramadre, pero sin estar fijada a la misma, permitiendo así la existencia entre ellas de un espacio potencial llamado *espacio subdural*. Entre aracnoides y piamadre se localiza el espacio subaracnoideo. Por él circula el LCR.

Piamadre. Se trata de la capa membranosa más interna. La piamadre y la aracnoides se denominan en conjunto **leptomeninges**.

### 1.2.2. Función.

Las meninges, aparte de función protectora desarrollan una función circulatoria, pues las venas y arterias localizadas en la superficie del SNC se encuentran situadas en el espacio subaracnoideo. Por otra parte, dentro de la duramadre existen unos vasos

sanguíneos, anchos y de baja presión, que forman parte de la vía de retorno de la sangre venosa cerebral. Son los llamados *senos duros*.

### 1.3. VÍAS DE INFECCIÓN

Los microorganismos pueden ingresar en el SNC por varias vías primarias:

- Diseminación hemática: seguida por la entrada al espacio subaracnoideo a través del plexo coroideo o de otros vasos sanguíneos del cerebro. Ésta es la vía de infección más frecuente del SNC.
- Diseminación directa a partir de un foco de vecindad, ótico, sinusal o a través de una fístula post-traumática o post-quirúrgica de la base del cráneo en comunicación con las fosas nasales, en las que el microorganismo, generalmente el neumococo, penetra desde la nasofaringe. Estas meningitis suelen ser recidivantes mientras persiste la fístula. En pacientes con hipertensión endocraneal se colocan catéteres de drenaje del LCR internos (*shunt* de derivación) o externos (drenaje ventricular o lumbar). Tras la colonización bacteriana de uno de estos catéteres se pueden producir meningitis o ventriculitis desde ese punto de partida.
- Defectos anatómicos en las estructuras del SNC: los defectos anatómicos consecuencia de una operación, un traumatismo o anomalías congénitas pueden permitir el ingreso fácil y rápido de los microorganismos en el SNC.
- Viaje por los nervios que ingresan en el cerebro (vía intraneural directa): es la vía menos frecuente de infección del SNC causada por microorganismos como el virus de la rabia, que viaja por los nervios sensitivos periféricos, y los herpesvirus (herpes simple y herpes zoster).

### 1.4. CLASIFICACIÓN DE LAS MENINGITIS

#### 1.4.1. Meningitis bacterianas

La meningitis bacteriana sigue siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad, que exige un tratamiento urgente y eficaz, incluyendo el tratamiento antibiótico y medidas generales de soporte del paciente grave. Es en los países y comunidades más pobres del mundo donde su morbilidad alcanza los niveles más altos (*Scarborough M, 2008; Arturo Morales Bedoya, 2006*). La anamnesis y la exploración

del paciente permiten confirmar el síndrome meníngeo, valorar el nivel de conciencia y la existencia de posibles déficits neurológicos y revelar algún foco de infección que oriente la etiología. Los datos más importantes a tener en cuenta son: la existencia de algún antecedente epidemiológico o de odinofagia, que pueden orientar hacia enfermedad meningocócica; el haber recibido algún antibiótico que pudiera negativizar los cultivos; la rapidez de instauración; la existencia de focos primarios de infección, como otitis media aguda, o antecedentes de traumatismo craneal o facial que pueden orientar hacia la meningitis neumocócica; la existencia de focalidad neurológica, etc.

Las meningitis bacterianas más frecuentes son las agudas, causadas por microorganismos piógenos. Como es bien sabido los microorganismos causales más frecuentes de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad son *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, si bien este último prácticamente ha desaparecido en muchos países desde el uso generalizado de la vacuna de polisacárido conjugado.

Sin embargo, en otros lugares como en Hong Kong, los agentes etiológicos responsables de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad, difieren de los que se aíslan en Europa o USA. En un estudio realizado por Hui AC et al, los cuatro agentes más comunes responsables de meningitis bacteriana fueron *Mycobacteria tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus suis* y *Klebsiella pneumoniae*. *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* fueron patógenos raros (Hui AC, 2005).

Otros patógenos como *Streptococcus* del grupo B causan la mayoría de meningitis bacterianas en neonatos en países desarrollados. Los coliformes son los segundos patógenos más frecuentes en esta población, sobre todo *Escherichia coli*. En muchos países en vías de desarrollo *E. coli* y otras enterobacterias como *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Salmonella* son la principal causa de meningitis en neonatos. En Taiwán los patógenos más prevalentes de meningitis bacteriana en niños de entre 1 mes y 1 año de edad, fueron *Salmonella* species (patógeno inusual en los países industrializados), *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* y *Haemophilus influenzae* (Chang CJ, 2004).

En Uganda la segunda causa más común de meningitis bacteriana pediátrica fue la ocasionada por *Salmonella* spp tras *Streptococcus pneumoniae* que fue la principal

causa de meningitis bacteriana tras la introducción de la vacuna conjugada frente a Hib (Iriso R, 2008).

También las meningitis causadas por *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* ocurren en pacientes con enfermedades de base como cirrosis hepática o diabetes mellitus. Otros bacilos gram negativos como *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter spp.* pueden aparecer principalmente como complicación de cirugía craneal o espinal. También como complicación de procedimientos neuroquirúrgicos puede ocurrir meningitis por estafilococos coagulasa negativa o *Staphylococcus aureus*, este último, aunque con menor frecuencia, puede ser también de origen extrahospitalario, como complicación de una sepsis o endocarditis estafilocócica. Por último, meningitis por *Listeria monocytogenes* suele ocurrir en pacientes con enfermedades de base, tratamientos inmunosupresores y/o pacientes de edad avanzada.

#### **1.4.1.1. Enfermedad por *Neisseria meningitidis*:**

Tras más de 200 años desde que Viesseux describiera las manifestaciones clínicas de la enfermedad meningocócica; más de 100 desde que Weichelbaum descubriera su agente causal (*Neisseria meningitidis*), y más de 50 de era antibiótica, esta enfermedad continúa de plena actualidad tanto por su persistencia a nivel mundial, con grandes epidemias en algunos países subdesarrollados, especialmente los que constituyen la Sabana subsahariana, y con pequeños brotes epidémicos en los países industrializados, y por el impacto social que continúa teniendo una enfermedad que puede matar en menos de 24 horas a individuos previamente sanos de cualquier edad (P. Fernández Viladrich, 1997).

En España se dispone de datos de incidencia de enfermedad meningocócica a través de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) desde el año 1901, aunque se basaban en criterio de sospecha clínica hasta 1997, año en que se adoptan las definiciones de caso de todas las enfermedades sometidas a vigilancia (Brines J, 2002).

*Neisseria meningitidis* o meningococo es la causa principal de meningitis bacteriana, tanto en casos esporádicos como en forma endémica y epidémica, en la gran mayoría de países.

En España, *Neisseria meningitidis* es el microorganismo más prevalente implicado en meningitis bacteriana pediátrica en niños de edad superior a los tres meses y es una importante causa de mortalidad y morbilidad en este país (Latorre C, 2000).

Esta enfermedad causada por *Neisseria meningitidis* tiene una presentación endemo-epidémica, aunque las epidemias son más frecuentes en países en vías de desarrollo que en los industrializados. Las cepas pertenecientes a los serogrupos A, B y C son las responsables del 80%-90% de los casos de enfermedad meningocócica en el mundo; los serogrupos Y y W135 son los causantes del 10%-20% restante.

El comportamiento epidemiológico de la infección meningocócica está asociado estrechamente al grupo dominante de *Neisseria meningitidis*: el serogrupo A causa importantes epidemias en el llamado “cinturón de la meningitis” de África Central y otras áreas del mundo en desarrollo; el serogrupo B, responsable de la infección en muchos países desarrollados en las últimas décadas, suele relacionarse con una mayor presencia de casos esporádicos y, por último, el serogrupo C, cuya incidencia ha ido aumentando en algunos países a los inicios de la década de los 90, produce sobre todo brotes y ocasionalmente epidemias.

En Estados Unidos la enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* tiene una incidencia anual de 1 caso por 100.000 habitantes. El serogrupo B de *Neisseria* es el que presenta la mayor incidencia de enfermedad en los niños pequeños. Sin embargo, son los adolescentes y adultos más jóvenes los que presentan las más altas tasas de incidencia de enfermedad meningocócica y las más altas tasas de letalidad entre la población. El 70-80% de estas infecciones están causadas por los serogrupos C, Y y W-135 (Kimmel SR, 2005; Harrison LH, 2008).

*Neisseria meningitidis* es una causa principal de meningitis bacteriana y sepsis en los Estados Unidos, Europa y muchas otras partes del mundo, incluyendo lugares del África sub-Sahariana (conocido como el cinturón africano de la meningitis). Hay más de 500.000 casos de enfermedad meningocócica cada año con una cifra estimada de 135.000 muertes en todo el mundo. Aproximadamente el 10-15% de los supervivientes experimentan morbilidad significativa en forma de secuelas neurológicas, incluyendo pérdida de audición, trastornos del habla, retraso mental, parálisis. La enfermedad está

causada normalmente por los serogrupos A, B, C, Y o W135. El uso de vacunas conjugadas ha tenido un impacto significativo en la enfermedad meningocócica (Zimmer SM, 2004; Conterno LO, 2006; Sharip A, 2006).

En un estudio prospectivo realizado en Turquía para determinar la etiología de meningitis bacteriana en población de entre 1 mes y 17 años de edad, *Neisseria meningitidis* fue el patógeno más frecuente con un 56,5% de los casos, seguido por *Streptococcus pneumoniae* con un 22,5%. El serogrupo W135 de *Neisseria* fue el predominante (Ceyhan M, 2008).

La meningitis meningocócica es endémica en África subsahariana, desde Senegal hasta Etiopía. El clima seco de estas regiones y los hábitos sociales (familias numerosas que se hacían en espacios reducidos para vivir), los desplazamientos poblacionales por motivos religiosos (peregrinaciones) y comerciales (mercados y ferias) favorecen las epidemias de modo cíclico. En los años 2006 y 2007 se observó un importante aumento de casos de meningitis meningocócica en África subsahariana. En el año 2007, se diagnosticaron 54.676 casos, el 49% en Burkina Faso, con un porcentaje de defunciones del 7,4% (4.000 óbitos) (F.J. Carod-Artal, 2008).

En el cinturón africano de la meningitis sobrevienen recurrentes epidemias causadas por el serogrupo A de *Neisseria meningitidis*, sin embargo durante el año 2002, Burkina Faso documentó el primer gran brote epidémico de enfermedad meningocócica por el serogrupo W135 (Raghunathan PL, 2006). Durante el periodo 2002-2003 se observó en Burkina Faso una incidencia anual de meningitis meningocócica en la población de 1 mes – 67 años de edad, de 19 casos por 100.000. El 72% fueron debidos a *Neisseria meningitidis* serogrupo W135 (Parent du Châtelet I, 2005).

Otros brotes por *Neisseria meningitidis* en el Cinturón africano han sido publicados. En la provincia de Gauteng (Sud-África), se observó un incremento de enfermedad meningocócica por el serogrupo W135 de *Neisseria*, en un estudio realizado entre 2000-2005. La media de edad de los pacientes fue de 5 años. La mayor tasa de incidencia ocurrió en población de edad <1 año, incrementándose de 5,1 casos por 100.000 en 2003 a 21,5 casos por 100.000 en 2005. La tasa de letalidad se duplicó de 11% en 2003 a 22% en 2005 (von Gottberg A, 2008).

En Nueva Delhi, un brote de meningitis meningocócica que persistió durante dos periodos (abril-julio 2005) y (enero-marzo 2006) fue atribuido al serogrupo A de *Neisseria meningitidis* (Nair D, 2008).

En Polonia durante los años 1994-2006 se observó una incidencia anual de meningitis meningocócica que varió entre 0,2 y 0,5 por 100.000 habitantes. La media de edad fue de 4 años, siendo el 73% de los casos de edad inferior a 18 años. El mayor número de casos estuvo ocasionado por el serogrupo B de *Neisseria*, pero se observó una tendencia creciente en la proporción de casos por el serogrupo C (Gryniewicz O, 2007).

#### **1.4.1.2. Enfermedad por *Haemophilus influenzae*:**

*Haemophilus influenzae* es una bacteria que coloniza habitualmente la rinofaringe de los niños y jóvenes de forma asintomática. La capacidad de invasión y multiplicación está estrechamente relacionada con el estado inmunitario del huésped y con el polisacárido capsular de la bacteria que es el responsable de su virulencia, siendo el serotipo b el responsable del 90-95% de la enfermedad invasora (Goicoechea M, 2002).

El aislamiento de este microorganismo en los niños mayores y los adultos debe señalar la presencia de ciertas alteraciones subyacentes, tales como sinusitis, otitis media, epiglotitis, neumonía, diabetes mellitus, alcoholismo, esplenectomía o estados asplénicos, traumatismo craneoencefálico con fuga de LCR y deficiencia inmunológica (Tunkel AR, 2005).

Se ha observado una notable reducción de la incidencia de infecciones invasoras por *H. influenzae* tipo b en Estados Unidos y Europa Occidental. Esta disminución de la infección se atribuye al uso extendido de vacunas conjugadas contra este patógeno que se han autorizado para su uso sistemático en todos los niños desde los 2 meses de edad.

Recientemente, *Haemophilus influenzae* tipo b, una causa común de meningitis en el mundo, ha desaparecido virtualmente en los países desarrollados, reflejando de este modo el enorme éxito de la vacunación frente a este patógeno. Lamentablemente, Hib sigue siendo una importante causa de meningitis en los países con escasos recursos (Yogev R, 2005; Pelkonen T, 2008; Bröker M, 2008; Lagunju IA, 2008; Roca A, 2008).

Más de 600.000 niños mueren cada año en los países en vías de desarrollo por neumonía o meningitis causadas por *Haemophilus influenza* tipo b (Verez-Bencomo V, 2004). Según datos del Centers for Disease Control and Prevention, *Haemophilus influenza* tipo b provoca 3 millones de casos de meningitis y neumonía severa, y aproximadamente 386.000 muertes cada año en el mundo, en niños de edad inferior a 5 años (CDC, 2008 a). Otros dos estudios realizados por grupos de investigadores en Atlanta concluyen que Hib todavía causa un sustancial número de muertes en niños en países en vías de desarrollo, y que este microorganismo persiste como la principal causa de meningitis y neumonía en población infantil en estos países (Feikin DR, 2004; Martin M, 2004). Los datos publicados por Feikin DR, muestran resultados de 11 países en África, Oriente Medio y Asia, en los cuales las tasas de meningitis por Hib varían sustancialmente de unos lugares a otros, así esta tasa oscila desde >50 casos por 100.000 niños de edad >5 años en Ghana y Uganda, a <15 por 100.000 en Irán, Jordania y Uzbekistán. En un estudio realizado en Bangladesh durante los años 1999-2003, *Haemophilus influenza* tipo b fue el responsable del 80,8% de las infecciones que ocasionaron neumonía, meningitis y septicemia en niños menores de 5 años de edad. Este estudio concluye que Hib es la principal causa de infección bacteriana invasiva en niños (Rahman M, 2008). También en Mongolia, en la población de Ulaanbaatar, en un estudio realizado durante 2002-2005 para la vigilancia de meningitis bacteriana en niños de entre 2 meses y 5 años de edad, Hib fue la principal causa de meningitis bacteriana infantil con una tasa media de incidencia anual de casos confirmados de 28 por 100.000 niños, y de casos probables de 40 por 100.000 niños (Mendsaikhan J, 2009).

En Japón, *H. influenzae* fue el patógeno más común causante de meningitis bacteriana pediátrica entre los años 2005-2006, seguido por *S. pneumoniae*. Ambos predominaron en la población de más de 4 meses de edad (Sunakawa K, 2008). En un estudio publicado en Australia, la incidencia anual de meningitis por Hib en tres países insulares del Pacífico, fue de 70-84 casos por cada 100.000 niños de edad <5 años (Russell FM, 2003).

Las tasas de incidencia por meningitis causada por Hib se asemejan a las observadas en los países Europeos antes de la introducción de la vacuna conjugada frente a este patógeno, como concluye un trabajo realizado por Minz S *et al* en la India (Minz S, 2008).

#### **1.4.1.3. Enfermedad por *Streptococcus pneumoniae*:**

Dicho patógeno es la principal causa de otitis, sinusitis, neumonía y meningitis en todo el mundo (CDC 2007). Pueden observarse infecciones graves por neumococo en los pacientes con algunas enfermedades subyacentes (esplenectomía o estados asplénicos, mieloma múltiple, hipogammaglobulinemia, alcoholismo, desnutrición, enfermedad renal o hepática grave, tumores malignos y diabetes mellitus). *Streptococcus pneumoniae* es el agente etiológico más frecuente de meningitis en los pacientes que han sufrido una fractura basilar del cráneo con fuga de LCR (Tunkel AR, 2005).

La meningitis y otras enfermedades invasoras por neumococo tienen una mayor frecuencia en la primera infancia, especialmente hasta los 2 años de edad, para posteriormente disminuir esta frecuencia durante la adolescencia y la juventud y volver a elevarla a partir de los 70 años. Los estudios realizados en niños con otitis media aguda reconocen a *S. pneumoniae* como el agente etiológico causal responsable de hasta el 30-50% de los episodios de origen bacteriano de las mismas, siendo más frecuente en los tres primeros años de vida y volviendo a recobrar importancia a los 5-6 años coincidiendo con la escolarización; se considera que a los 7 años más de un 90% de los niños han padecido una otitis, en muchos casos de manera recurrente (Brines J, 2002).

En España, *Streptococcus pneumoniae*, es la causa bacteriana más comúnmente informada de bacteriemia y neumonía bacteriémica y la segunda causa más frecuente de meningitis (Bernaola Iturbe E, 2002). Dicho patógeno es una importante causa de meningitis y septicemia en la infancia, asociado con altas tasas de letalidad y secuelas neurológicas (Díez-Domingo J, 2002; Casado Flores J, 2002 a; Casado Flores J, 2002 b; Domínguez A, 2002; Mencía Bartolomé S, 2000; Goicoechea-Sáez M, 2003 a; Mantese OC, 2002).

La introducción y difusión de vacunas conjugadas frente a las más comunes y resistentes especies de *Streptococcus pneumoniae*, está reduciendo la incidencia de la enfermedad invasora, incluyendo meningitis, en aquellos países que aplican programas de vacunación general.

Las recomendaciones internacionales sobre el uso de la vacuna neumocócica son muy heterogéneas. En España, la vacuna heptavalente frente a *S. pneumoniae* (VCN7V)

constituida por los serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), se comercializó en el año 2002. En este país la vacuna antineumocócica está financiada por el sistema sanitario público para la utilización en grupos de riesgo: pacientes inmunocompetentes con enfermedades crónicas cardiovasculares o respiratorias, diabetes o pérdida de LCR. Pacientes inmunodeprimidos: asplenia, leucemias, linfomas, síndrome nefrótico, anemia de células falciformes o transplantes de órganos. Personas VIH (+) asintomáticas o sintomáticas. Desde su comercialización en este país los niños sanos menores de 24 meses comienzan a ser vacunados por indicación de sus pediatras de una forma progresiva, en especial tras su inclusión en el año 2003 en el Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría (*AEP*). La vacuna desde su comercialización ha sido sufragada completamente por los padres de los niños sanos.

Estados Unidos introdujo la vacuna conjugada neumocócica heptavalente en su calendario vacunal en el año 2000 recomendándola para todos los niños sanos menores de 5 años de edad (*CDC, 2005 b; CDC, 2008 b*).

En España, hasta finales de los años 90, la escasez de datos disponibles hacía suponer que la incidencia de meningitis y de otras formas de enfermedad invasiva neumocócica era baja (*Casado Flores J, 2002 b*). Sin embargo existía una gran variabilidad en la incidencia de esta enfermedad, por no tratarse de una enfermedad de declaración obligatoria y no existir datos oficiales sobre su incidencia, características clínicas, mortalidad, serotipos, etc (*Casado Flores J, 2002 a*).

En un estudio realizado por Pérez A *et al*, pone de manifiesto que el incremento en el número de exámenes complementarios, entre ellos los hemocultivos, realizados a niños con fiebre sin foco hace que exista un aumento de los diagnósticos etiológicos de diversas enfermedades como la bacteriemia oculta, la neumonía bacteriémica. Del análisis de estos datos comparativos se concluye que debido al mayor número de hemocultivos realizados en Navarra con respecto a Mallorca, la posibilidad de que en Navarra se identifique una bacteriemia o neumonía es 11 veces y 2,5 veces mayor que en Mallorca y sin embargo la posibilidad de diagnosticar una meningitis neumocócica es similar (*Pérez A, 2008*). Este estudio corrobora la idea de que la intensidad de la búsqueda, es decir la mayor vigilancia de la enfermedad influye decisivamente en la incidencia de la enfermedad.

Otros estudios también demuestran que los datos de enfermedad invasiva neumocócica en los países europeos son muy heterogéneos. Así lo expone un estudio realizado por Pebody RG *et al* en el año 2006, en el que la tasa de incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en Europa varía de 0,4 a 20 por cada 100.000 habitantes en la población general. Este estudio concluye que existen diferencias en cuanto a los sistemas de vigilancia y que algunos países carecen de estos sistemas (Pebody RG, 2006). En España, y concretamente en la Comunidad Valenciana, hasta el año 2006, no se incluyó en la vigilancia epidemiológica, la enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* (DOCV 22 Noviembre 2006).

#### **1.4.2. Meningitis asépticas**

El término de meningitis aséptica describe un proceso inflamatorio de las meninges en el que el líquido cefalorraquídeo (LCR) es de aspecto claro, presenta pleocitosis de predominio linfocitario, aumento moderado de proteínas y ausencia de microorganismos en la tinción de Gram y en los cultivos bacterianos comúnmente utilizados (Iglesias G, 1998). Puede estar causada por distintos agentes, si bien en muchos casos no se llega a conocer la etiología. Suele asociarse con infecciones virales y por lo general es una infección autolimitada.

La meningitis aséptica tiene como causa más frecuente los virus. Se estima que en Estados Unidos se producen entre 26.000 y 42.000 hospitalizaciones por meningitis vírica cada año. Los enterovirus son la causa más común de meningitis aséptica (CDC, 2003; Archimbaud C, 2009). En Estados Unidos el número anual de infecciones del SNC por agentes virales es muy superior al producido por bacterias, levaduras, hongos o protozoos (Romero JR, 2003).

##### **1.4.2.1. Enterovirus:**

Los enterovirus explican el 85%-95% de todos los casos de meningitis aséptica en los que se identifica el agente patógeno (Tunkel AR, 2005).

Desde la introducción de la vacuna de la parotiditis, son los enterovirus no polio (EVNP) que incluyen los virus *Coxsackie* A y B, ECHO y los enterovirus “numerados”, la causa más frecuente de meningitis viral.

Los serotipos individuales de enterovirus tienen diferentes patrones temporales de circulación, a menudo asociados con diferentes manifestaciones clínicas cuya gravedad va desde enfermedad febril leve, hasta síndromes severos que incluyen meningitis aséptica, encefalitis, enfermedad enteroviral sistémica neonatal, y poliomielitis parálítica (CDC, 2006 a; CDC, 2002; Khetsuriani N, 2006).

Echovirus 30 es uno de los serotipos de enterovirus identificados con más frecuencia en España (Trallero G, 2000; Valdezate S, 1998; Rubio G, 1998) y el enterovirus más comúnmente asociado con meningitis aséptica en este país (Cabrerizo M, 2008). Otros serotipos como echovirus 9, 6 y 4 junto con echovirus 30 son aislados con frecuencia en España (Pérez C, 2003). En Estados Unidos los 5 serotipos más comúnmente registrados son (echovirus 9, 11, 30 y 6, y coxsackievirus B5) (Khetsuriani N, 2006).

Habitualmente son infecciones que presentan un curso agudo, benigno y con buen pronóstico, aunque la imposibilidad de descartar con certeza una meningitis bacteriana hace que muchos de los casos sean ingresados y reciban antibioterapia intravenosa hasta conocer la negatividad de los cultivos bacterianos.

El reservorio de los enterovirus humanos es exclusivamente humano. Los virus se hallan presentes en el tracto intestinal, por lo que es frecuente detectarlos en aguas residuales y terrenos húmedos. Aunque el mecanismo de transmisión más frecuente es el interhumano por vía entérica, algunos serotipos causantes de enfermedad respiratoria o conjuntival se transmiten a través de secreciones de esas zonas (Modlin JF, 2000).

Los niños son la población más vulnerable probablemente por la ausencia de contacto anterior, alcanzándose las tasas más elevadas de infección durante los primeros meses de vida. Debido a la amplia distribución de los enterovirus, un segundo pico de incidencia suele acontecer durante la edad escolar. De esta manera, los niños constituyen los principales transmisores de la infección, especialmente en el ámbito familiar y escolar (Dagan R, 1996).

Los enterovirus tienen una distribución mundial variable según la estación climática, región, edad y situación socioeconómica. Las infecciones se dan a lo largo de todo el año, pero en zonas de clima templado, las mayores tasas se producen en la época más

calurosa (verano-otoño). En España, generalmente las infecciones enterovirales (entre ellas la meningitis) se presentan de forma epidémica en los meses cálidos, aunque también se han descrito brotes en otoño-invierno (*López Alcalá MI, 1997; Rubio G, 1998; Juliá ML, 2009*).

El carácter estacional de los enterovirus se puede explicar porque las altas temperaturas podrían favorecer la presencia en las aguas de una mayor cantidad de enterovirus en el medio ambiente. Además, también pueden tener importancia las ropas más cortas y ligeras durante el verano que podrían favorecer la contaminación fecal.

#### **1.4.2.2. Virus Herpes:**

Los virus herpes que incluyen los virus del herpes simple (VHS) tipo 1 y 2, el virus de la varicela zóster (VVZ), los Citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein Barr (VEB) y los virus herpes humanos (VHH) 6, 7 y 8 también pueden producir complicaciones neurológicas. De forma global, el virus del herpes simple justifica el 0,5 al 3% de todos los casos de meningitis aséptica (*Tunkel AR, 2005*).

#### **1.4.2.3. Otros virus**

##### **1.4.2.3.1. Virus de la parotiditis**

El virus de la parotiditis es una de las causas más frecuentes de meningitis aséptica y encefalitis en las poblaciones no inmunizadas. La meningitis es la manifestación neurológica más frecuente de la infección por este virus y normalmente es un proceso benigno y autolimitado. El virus de la parotiditis puede ocasionar meningitis hasta en un 10% de los casos, normalmente entre el cuarto y décimo día tras la infección de las glándulas parótidas (*F. de Ory Manchón, 2008*).

Las campañas de vacunación han reducido drásticamente el número de casos de meningitis debidos a este microorganismo desde la segunda mitad de los años 90 en España (*Jiménez-Caballero PE, 2005*). Desde la implementación del virus de la parotiditis en el calendario de vacunaciones sistemáticas, los enterovirus han llegado a ser la causa más común de meningitis vírica (*Pérez C, 2003; F. de Ory Manchón, 2008*). En otros países como Polonia, sin embargo, el agente etiológico que se detectó con mayor frecuencia en niños con meningitis vírica entre los años 2003-2005 fue el virus

de la parotiditis con un 77,6% de los casos (*Oldak E, 2006*).

#### **1.4.2.3.2. Virus de la inmunodeficiencia humana**

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede atravesar las meninges precozmente y persistir en el SNC después de la infección inicial. El compromiso del sistema nervioso en pacientes infectados por VIH es frecuente. Este virus es un virus neurotrópico que ingresa en el SNC transportado dentro del macrófago y causa diversos síndromes neurológicos. A medida que aumenta en forma progresiva la inmunodepresión en los individuos infectados por el VIH, el SNC se transforma en un blanco para los patógenos oportunistas, como citomegalovirus, que pueden producir meningitis o encefalitis, o ambos trastornos.

#### **1.4.2.3.3. Arbovirus**

Los Arbovirus son transmitidos por artrópodos, especialmente mosquitos y garrapatas, cuya distribución varía según clima y regiones geográficas. Los arbovirus producen enfermedades en humanos, entre ellas, enfermedades del sistema nervioso central, cuya gravedad va desde meningitis aséptica leve hasta encefalitis con coma, parálisis y muerte (*Arturo Morales Bedoya, 2006*). Debido a su asociación con el artrópodo vector, estas infecciones tienen una incidencia estacional, preferentemente durante los meses de verano, la época de mayor actividad del vector.

En España el único arbovirus nativo es el virus Toscana que ocasiona meningitis aséptica benigna (*Sánchez-Seco MP, 2005; J.C. García-Moncó, 2008*). Este virus se distribuye por todos los países mediterráneos, incluyendo España, donde se aisló por primera vez en 1988 en pacientes con meningitis linfocitaria. En los últimos años se ha descrito este virus como agente importante en la producción de meningitis aséptica, en las regiones españolas en las que existe el vector (*Phlebotomus perniciosus*): centro y sur de la península, y costa mediterránea, y en otras áreas endémicas como Italia, Chipre y Portugal (*Mendoza-Montero J, 1998; Echevarría JM, 2003; Navarro JM, 2004; Valassina M, 2003; Charrel RN, 2005*).

Otro arbovirus es el virus del Nilo Occidental (WNV, West Nile Virus), especie del género Flavivirus cuyo reservorio son las aves. En el verano del año 1999 se produjo en Estados Unidos la primera epidemia en el hemisferio occidental de meningitis y encefalitis por el virus del Nilo Occidental (*Nash D, 2001; Mostashari F, 2001; Weiss D, 2001; Herrington JE Jr, 2003*). Desde su introducción en Norte América en el año

1999, este virus ha provocado una considerable morbilidad y mortalidad, además de haber producido desde entonces cerca de 20.000 casos de infección sintomática confirmada en los Estados Unidos y de ser actualmente la causa más común de encefalitis vírica epidémica en este país (Davis LE, 2006; Sejvar JJ, 2007; Davis LE, 2008; Hayes EB, 2005).

#### **1.4.2.3.4. Virus de la coriomeningitis linfocítica**

Igualmente se ha reconocido el virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) como productor de meningitis aséptica, aunque se observa rara vez como agente etiológico. Es un virus perteneciente a la familia Arenaviridae, género arenavirus cuyo reservorio natural es el roedor *Mus musculus*. El ser humano puede infectarse a través de la exposición a orina, sangre, heces o saliva de estos roedores. La transmisión de persona a persona puede ocurrir mediante el transplante de órganos sólidos de donantes infectados o a través de la transmisión materno-fetal. La infección por este virus es a menudo asintomática pero puede ocasionar meningitis aséptica, encefalitis, y graves defectos congénitos entre otros (CDC, 2006 b; CDC, 2008, c; Bonthius DJ, 2007). En Estados Unidos se han reportado varios casos de transmisión de dicho virus a través del transplante de órganos sólidos ocasionando la muerte de los receptores (CDC, 2005 a; CDC, 2006 b; Amman BR, 2007; Fischer SA, 2006; CDC, 2008, c). En España, apenas se han registrado datos de infección por este virus mediante estudios serológicos (Lledó L, 2003).

#### **1.4.3. Meningitis fúngica**

La infección por *Cryptococcus neoformans* es la micosis sistémica que afecta con mayor frecuencia el SNC; su incidencia ha aumentado netamente desde la aparición del SIDA, siendo una de las enfermedades que definen este síndrome. La enfermedad representa una reactivación de la infección primaria y causa una meningitis crónica basal junto a la presencia de numerosos agregados de microorganismos distribuidos por el parénquima cerebral, con escasa reacción inflamatoria.

En ausencia de infección por VIH, la meningitis criptocócica se presenta casi siempre en pacientes con linfoma, leucemia, tratamiento prolongado con glucocorticoides u otras situaciones que alteren la inmunidad celular. También puede, en ocasiones, presentarse

en pacientes con enfermedades crónicas, como diabetes mellitus o cirrosis hepática e incluso sin enfermedad subyacente alguna. Los síntomas más frecuentes son fiebre y cefalea. También puede existir rigidez de nuca y papiledema.

Habitualmente el cuadro se instaura de forma subaguda, a lo largo de varias semanas. En raras ocasiones puede presentarse de forma aguda, con fiebre alta y síndrome meníngeo, mientras que en otras puede ser extremadamente indolente. Finalmente, en otros casos la forma de presentación consiste en una hidrocefalia de causa desconocida.

Un estudio realizado en Brasil cuyo objetivo fue evaluar la epidemiología de la meningitis criptocócica en Río de Janeiro desde el año 1994 hasta 2004. Un total de 696 casos fueron detectados con una incidencia media de 0,45 por 100.000 habitantes. Los pacientes fueron predominantemente hombres con una media de edad de 35,9 años. El SIDA fue prácticamente la única enfermedad subyacente, encontrándose en un 61,2% de los casos. La tasa de letalidad fue de 51,8%. SIDA es la principal condición predisponente para meningitis criptocócica (*Leimann BC, 2008*).

En Mali la media de edad de pacientes con meningitis criptocócica fue de 34 años. La tasa de letalidad del 58,8%. Oumar AA concluye que *Cryptococcus* constituye un agente etiológico frecuente de meningoencefalitis durante las manifestaciones del SIDA (*Oumar AA, 2008*).

#### **1.4.4. Meningitis parasitaria**

Los parásitos pueden causar meningoencefalitis, abscesos cerebrales u otras infecciones del SNC por medio de dos vías. En forma directa desde la mucosa nasal, como la ameba de vida libre *Naegleria fowleri* (*CDC, 2008 d*) en el que el microorganismo se adquiere al nadar o bucear en estanques y lagos naturales de agua dulce estancada llegando al cerebro a través del nervio olfativo; o por diseminación hemática. La toxoplasmosis, causada por un parásito que se desarrolla en el espacio intracelular y destruye el parénquima cerebral, es una enfermedad frecuente del SNC en los pacientes infectados por VIH y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Meningoencefalitis por toxoplasma fue una de las primeras infecciones oportunistas descritas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Muchos pacientes en África

son diagnosticados de VIH sólo tras desarrollar infecciones oportunistas tales como la meningoencefalitis por toxoplasma (*Dedicoat M, 2006*).

### **1.5 CONJUNTO MÍNIMO BÁSICO DE DATOS**

El uso del Conjunto Mínimo de Datos Básicos (CMBD) ha revelado su importancia como fuente de información de la salud incluyendo el campo de enfermedades infecciosas. El CMBD es un conjunto de variables obtenidas en el momento del alta, que recoge datos administrativos, clínicos, demográficos y proporciona datos sobre el paciente, su entorno, la institución que lo atiende y su proceso asistencial. Las variables de carácter médico (diagnóstico principal, otros diagnósticos, procedimiento quirúrgico y otros procedimientos diagnósticos terapéuticos) son las que tienen mayor interés para ser utilizadas como instrumento en la evaluación de la actividad médica y se codifican según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9). Su uso es obligado en el conjunto de los hospitales del sistema público de salud. Al ser el CMBD un sistema homologado a nivel regional y nacional, permite disponer de información uniforme y comparable entre los diferentes hospitales lo cual permite comparar la eficiencia y la calidad de hospitales y servicios hospitalarios, aportando información útil para la toma de decisiones de gestión y sobre el manejo de los pacientes. Otra utilidad secundaria es su posible uso en estudios epidemiológicos (estimación de la incidencia de algunas enfermedades, etc).

El CMBD es el prototipo de base de datos clínico-administrativa y recoge homogéneamente información al alta de todos los episodios de hospitalización. Su origen puede situarse en la creación del *Uniform Hospital Discharge Data Set* (UDS.) en 1972 por el *National Committee on Vital and Health Statistics* en Estados Unidos. Algunas Comunidades Autónomas disponen de CMBD, más o menos parcialmente, desde la segunda mitad de los 80, pero sólo desde inicios de los 90 se tienen coberturas importantes, con todavía muy escasa información de centros privados (*Librero J, 1998*).

En la Comunidad Valenciana, la Orden de 8 de octubre de 1992 de la Conselleria de Sanidad y Consumo es la que regula el conjunto mínimo básico de datos a utilizar en la información hospitalaria (*DOCV 28 Octubre 1992*). Esta Orden en su artículo primero, establece la obligatoriedad para todos los centros sanitarios públicos y privados de la

Comunidad Valenciana, de recoger un conjunto mínimo básico de datos para todos los pacientes que habiendo sido atendidos en los mismos, hayan producido al menos una estancia.

En su artículo segundo se establecen los ítems de los cuales está compuesto el CMBD:

1. Identificación del hospital mediante código del centro.
2. Identificación del paciente. El paciente se identificará por el número de historia clínica.
3. Número de asistencia. Este ítem hará referencia al número de ingreso correlativo al año en curso.
4. Fecha de nacimiento.
5. Sexo.
6. Residencia habitual. Lugar donde reside la mayor parte del año o lugar donde estuviera empadronado.
7. Financiación de la asistencia prestada. Se recogerá la entidad responsable de financiar la hospitalización del paciente.
8. Fecha de ingreso.
9. Servicio de ingreso.
10. Circunstancias del ingreso. Se recogerán en este apartado los ingresos urgentes y los ingresos programados.
11. Diagnóstico principal. El diagnóstico principal es el proceso patológico responsable del ingreso del paciente.
12. Otros diagnósticos son aquellos procesos patológicos que no son el principal y que coexisten con el mismo en el momento del ingreso o que se desarrollan a lo largo de la estancia hospitalaria.
13. Código E. Este identifica las causas externas que han provocado el diagnóstico principal o los otros diagnósticos.
14. Procedimientos quirúrgicos y obstétricos. Son todos aquellos procedimientos en los que es utilizado quirófano o sala de partos.
15. Otros procedimientos, sean diagnósticos o terapéuticos, en los que intervengan recursos especializados.
16. Fecha de intervención.
17. Fecha de alta.
18. Circunstancias del alta. Se deberá especificar si el alta es con destino al domicilio, a otro centro, alta voluntaria o éxitus.

19. Identificación del servicio responsable del alta. Se hará mediante código que identifique el servicio bajo la responsabilidad del cual se firma el alta hospitalaria.
20. Peso al nacimiento de los recién nacidos.
21. Sexo de los recién nacidos.

En su artículo tercero establece que todos los diagnósticos y procedimientos serán codificados mediante la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena edición, Modificación Clínica (CIE 9-MC) o sucesivas modificaciones que de la misma vayan apareciendo de forma oficial.

El uso del conjunto mínimo básico de datos ha revelado su importancia como fuentes de información de la salud incluyendo el campo de enfermedades infecciosas. Sin embargo, diversos trabajos, especialmente en Estados Unidos, pero también en España, han puesto en evidencia problemas de calidad en estos datos, dificultades para su mejora y las limitaciones que se derivan para evaluar la calidad o la eficiencia de los hospitales.

# **JUSTIFICACIÓN**



## **2. JUSTIFICACIÓN:**

La enfermedad infecciosa persiste en la actualidad como una de las principales causas de mortalidad y morbilidad. Su naturaleza dinámica justifica el estudio epidemiológico de las mismas. Si bien se han realizado diversos estudios epidemiológicos para conocer la incidencia real de la patología infecciosa, como causa de ingreso hospitalario, la mayor parte de los mismos, se han centrado en etiologías concretas, como la meningitis meningocócica, sin que se haya logrado conocer una estimación global de los diagnósticos hospitalarios de meningitis en países desarrollados. Desde el año 1901, se tienen datos referentes a enfermedad meningocócica, pero son muy pocos los datos referentes a infección meníngea no meningocócica en los sistemas de vigilancia epidemiológica.

La meningitis es una infección del Sistema Nervioso Central que se encuentra entre uno de los más importantes problemas médicos, debido a que su pronto diagnóstico y tratamiento son cruciales para salvar vidas.

A lo largo de las últimas décadas se han producido importantes cambios epidemiológicos en la infección meníngea, debidos a los cambios sanitarios, científicos, y sociales que hacen que sea necesario llevar a cabo una recogida sistemática, y análisis epidemiológico de dicha infección. Existe poca experiencia en el estudio de epidemias de meningitis asépticas.

Datos clínicos y microbiológicos permitirían conocer la incidencia real de esta enfermedad, pero otras fuentes de datos como los obtenidos a través del conjunto mínimo básico de datos del Hospital han revelado su importancia como fuentes de información de la salud, permitiendo una aproximación al conocimiento de la epidemiología de la infección meníngea.

En definitiva, es aconsejable actualizar los datos de morbi-mortalidad de las meningitis en un área geográfica desde la perspectiva de la atención sanitaria especializada.



## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

#### **HIPÓTESIS**

El riesgo de padecer una meningitis infecciosa y de muerte secundaria varía en función del tipo de meningitis, edad y sexo.

Las meningitis, y especialmente las asépticas, continúan representando una significativa morbilidad.

#### **OBJETIVOS**

##### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Conocer la etiología y morbi-mortalidad de las meningitis diagnosticadas en un área geográfica de la Comunidad Valenciana.

##### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Describir la distribución por grupos de edad y sexo de los diferentes tipos de meningitis.
- b) Analizar la tasa de ingresos en el periodo de estudio observando su distribución estacional.
- c) Analizar la frecuencia relativa según grupos de edad y sexo de los diferentes tipos de meningitis.
- d) Analizar la tasa de letalidad por diferentes tipos de meningitis según grupos de edad y sexo. Y, por último
- e) Analizar las características epidemiológicas de una epidemia de meningitis aséptica detectada en un departamento de salud durante el periodo de estudio.



## **PACIENTES Y MÉTODOS**



## **4. PACIENTES Y MÉTODOS**

### **4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se ha realizado un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, de población ingresada en el Hospital Universitario de La Ribera cuyo diagnóstico principal o secundario al alta fue codificado de acuerdo al CIE 9-MC, como una meningitis infecciosa, durante un periodo de estudio de 8 años, desde enero de 1999 a diciembre de 2006, a través de los datos contenidos en el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) de los pacientes cuya fecha de alta hospitalaria fuese anterior al 1 de enero del 2007.

### **4.2. LUGAR DEL ESTUDIO**

El Departamento de Salud de La Ribera, incluye atención especializada (Hospital Universitario de La Ribera) y atención primaria. Se trata de una institución de titularidad y financiación pública con gestión privada. Está situada en el sur de la provincia de Valencia. Satisface la demanda de atención sanitaria generada en la comarca de La Ribera de la Comunidad Valenciana que abarca una población de unos 230.000 habitantes distribuida en más de 40 localidades, con una media de camas de 262. El tamaño medio del hospital permite una mayor y más fácil comunicación interpersonal que en los grandes hospitales docentes.

La institución cuenta con todos los servicios sanitarios especializados salvo transplantes, quemados y cuidados intensivos de neonatología. El Hospital está altamente informatizado y el soporte físico de la historia clínica se encuentra en formato electrónico. Su elevado grado de informatización permite una rápida transmisión de la información (resultados de laboratorio, imágenes radiológicas, opiniones médicas, etc.).

El Hospital Universitario de La Ribera es el hospital de referencia del Departamento de Salud de La Ribera de la Comunidad Valencia (figura 1). Se encuentra situado en la localidad Alzira y atiende a toda la población de la comarca de la Ribera Alta (1011 Km<sup>2</sup> de superficie) en la provincia de Valencia. Esta zona geográfica está cerca del mar, con una altitud media de 14 metros sobre el nivel del mar, y se encuentra atravesada por el río Júcar y diversos afluentes. El clima es de tipo mediterráneo, con una brusca transición del estiaje estival a las abundantes lluvias otoñales, que producen frecuentes inundaciones.



Figura 1. Departamento de Salud de La Ribera

El área dependiente del Hospital engloba a unos 233.854 habitantes (con 34.309 niños menores de 14 años), lo que representa un 5,7% de la población de la Comunidad Valenciana. La densidad de población del área es unos 200 hab/Km<sup>2</sup> y el 77% vive en municipios de más de 10.000 habitantes. El porcentaje de hombres es inferior (49,2%) al de mujeres (50,8%), n= 115.056 hombres vs n= 118.798 mujeres.

La población asignada al Hospital aumentó en unos 30.000 habitantes a lo largo de los años al igual que lo hizo el número de ingresos hospitalarios, desde su apertura en enero de 1999 hasta el año 2006 como queda reflejado en las figuras 2 y 3:

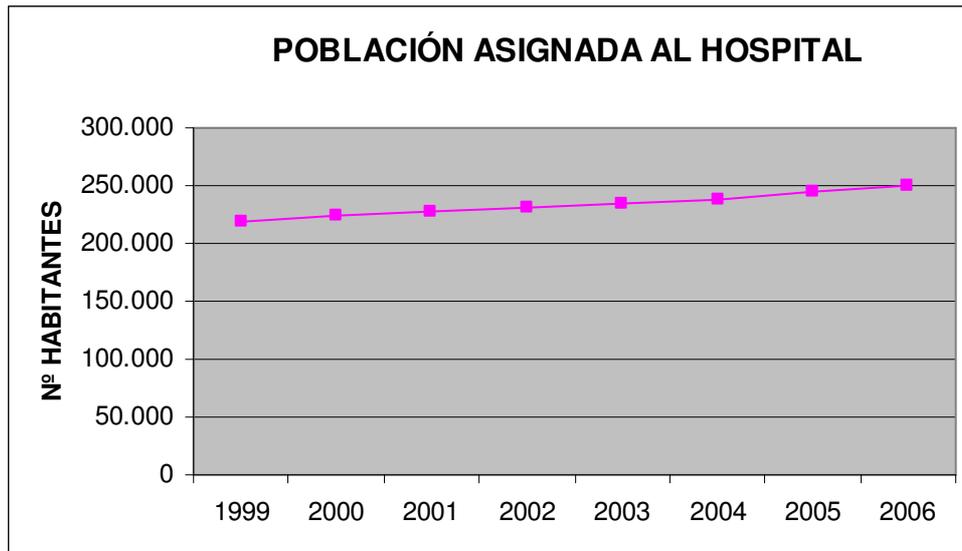


Figura 2. Evolución del número de habitantes asignados al Departamento de Salud de La Ribera desde 1999 hasta 2006

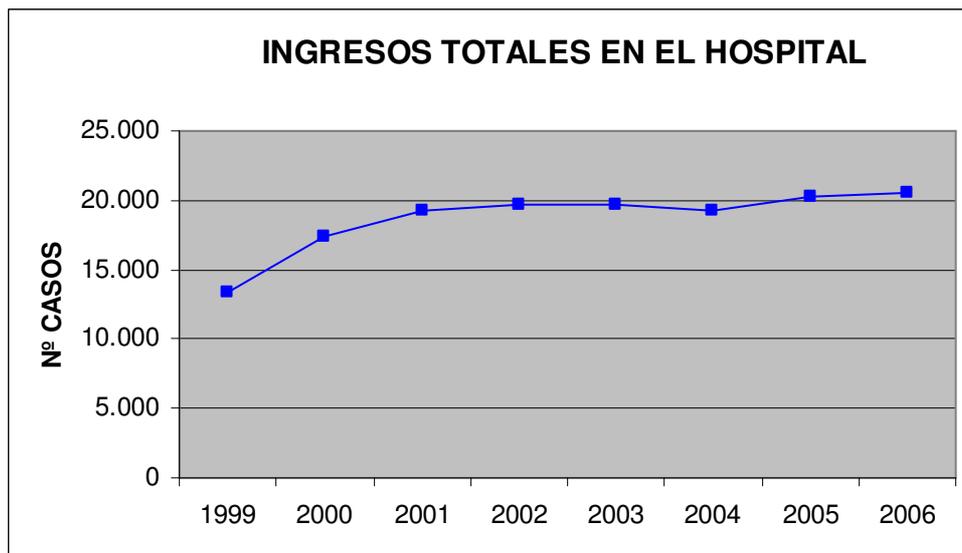


Figura 3. Evolución de los ingresos hospitalarios desde 1999 hasta 2006

Desde 1999 hasta 2006, el total de ingresos hospitalarios ha sido de 149.419 ingresos de pacientes pertenecientes tanto al área como de fuera del área sanitaria dependiente del Hospital. Del total de ingresos acontecidos durante el periodo de estudio, 19.718 ingresos (13,2%) (área+ no área) correspondieron a pacientes cuyo **diagnóstico principal al alta** fue codificado según CIE 9MC como enfermedad infecciosa.

### **4.3 DEFINICIÓN DE CASO**

#### **4.3.1. Criterios de inclusión**

El criterio de inclusión en el estudio fue la aceptación de la codificación del CMBD de aquellos pacientes ingresados en el Hospital Universitario de La Ribera durante los años 1999-2006 y cuyo diagnóstico principal o secundario al alta fue codificado de acuerdo al CIE 9-MC, como una meningitis infecciosa.

Ello permitió el estudio de todos los casos de meningitis infecciosa diagnosticados a lo largo de los 8 años de estudio, y, además, permitió el análisis de una epidemia de meningitis aséptica que tuvo lugar en los meses de otoño del último año.

Se seleccionó a cualquier paciente cuyo proceso nosológico fuera codificado de acuerdo con la CIE 9-MC con alguno de los códigos que hacen referencia a meningitis infecciosa, procedentes del Capítulo 1 “Enfermedades Infecciosas y Parasitarias (001-139)”, y del Capítulo 6 “Enfermedades del Sistema Nervioso y de los Órganos de los Sentidos (320-389)”.

- **Capítulo 1 “Enfermedades Infecciosas y Parasitarias (001-139)”**: enfermedades infecciosas intestinales (001-009); tuberculosis (010-018); enfermedades bacterianas zoonóticas (020-027); otras enfermedades bacterianas (030-041); poliomielitis y otras enfermedades virales del sistema nervioso central no transmitidas por artrópodos (045-049); enfermedades virales acompañadas de exantema (050-057); enfermedades virales portadas por artrópodos (060-066); otras enfermedades debidas a virus y a Chlamydiae (070-079); rickettsiosis y otras enfermedades portadas por artrópodos (080-088); sífilis y otras enfermedades venéreas (090-099); otras enfermedades espiroquetales (100-104); micosis (110-118); helmintiasis (120-129); otras enfermedades infecciosas y parasitarias (130-136).

- **Capítulo 6 “Enfermedades del Sistema Nervioso y de los Órganos de los Sentidos (320-389)”**: enfermedades inflamatorias del Sistema Nervioso Central (320-326).

El código 036.2 “meningococemia” se incluyó puesto que el 70%-90% de los pacientes con sepsis meningocócica cursan con meningitis (*CDC “Meningococcal Disease”; REMI, Revista Electrónica de Medicina Intensiva*). Según la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas el diagnóstico definitivo de meningitis bacteriana requiere el aislamiento del patógeno del LCR o de la sangre, entre otros lugares (*Overturf GD, 2005*).

Otro de los códigos que se incluyó en el estudio en tan solo un paciente fue el 079.99 “infección viral inespecífica” que aunque no hace referencia a meningitis infecciosa, fue el diagnóstico principal de uno de los niños pertenecientes al brote de meningitis aséptica.

#### **4.3.2. Criterios de exclusión**

Se excluyeron algunos errores de codificación detectados al revisar la historia clínica.

Uno de los errores de codificación que se detectó al revisar las historias clínicas de los pacientes fue la codificación de la meningitis linfocítica que apareció codificada como coriomeningitis linfocítica. La coriomeningitis linfocítica está ocasionada por el virus de la coriomeningitis linfocítica que se observa raras veces y que está relacionado con el contacto de los seres humanos con roedores o sus excreciones. Todos estos pacientes presentaban diagnóstico de meningitis linfocítica en su historia clínica, por lo que se llevó a cabo la recodificación de estos casos, quedando, por tanto, como meningitis linfocítica (código CIE 9-MC, 049.0).

Se excluyeron a aquellos pacientes que reingresaban en cortos espacios de tiempo por el mismo proceso (se eliminaron los ingresos sucesivos). Aquellos pacientes con más de un episodio se contabilizaron como pacientes diferentes siempre y cuando el diagnóstico al alta no tuviera la misma codificación, y en el caso en que el periodo entre episodios fuese superior a los tres meses.

#### **4.4 ESTUDIO DE LA EPIDEMIA DE MENINGITIS ASÉPTICA**

Al detectarse en noviembre del 2006 un incremento del número de casos de meningitis asépticas, se puso en marcha un protocolo de estudio etiológico y epidemiológico.

Se llevó a cabo la revisión de las historias clínicas de todos aquellos niños y niñas menores de 14 años en los que habiéndose realizado punción lumbar para la extracción de LCR, se solicitó descartar una infección del sistema nervioso central. Se revisaron aquellos casos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: a) niño o niña con síndrome meníngeo que requiriese ingreso hospitalario; b) pleocitosis en el LCR; y c) cultivos bacterianos de LCR negativos.

La recogida de datos se realizó de forma sistemática a través de la historia clínica informatizada del Hospital. Se obtuvieron datos referentes a edad, sexo, y estancia hospitalaria, entre otros. Se realizó también una encuesta epidemiológica a través del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica entre casos y familiares que incluyó información acerca de la zona de residencia, colegio, composición del núcleo familiar, relación con otros casos, desplazamientos fuera de la ciudad y consumo de alimentos.

Se amplió el estudio etiológico de laboratorio realizado a los pacientes incluyendo detección de DNA de la familia de herpesvirus (herpes simple, varicela-zoster, Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, y otros herpesvirus humanos); análisis mediante RT-PCR para enterovirus (*Palacios G, 2002*); estudio de micobacterias, hongos, parásitos, así como etiologías víricas infrecuentes en España (parotiditis, y arbovirus como el virus Toscana y el virus del Nilo Occidental). Se realizó análisis filogenético de las cepas.

#### **4.5 REGISTRO Y ANÁLISIS DE LAS VARIABLES**

La recogida de datos se hizo de forma automatizada empleando una aplicación informática a través de los registros citados. Posteriormente se depuraron los datos eliminando algunos errores de codificación.

Las fuentes de información fueron los datos establecidos por el CMBD complementados con los datos existentes en la historia clínica informatizada de atención especializada (SIAS), además de los datos del Servicio de Microbiología del Hospital.

Las variables principales fueron los diagnósticos de meningitis infecciosa detectados a través del sistema de codificación de la CIE 9-MC y las sociodemográficas (edad, sexo y año de ingreso).

Los datos se archivaron en tablas de Excel donde se crearon campos para la identificación del paciente y episodio de ingreso, edad, sexo, lugar de residencia, fecha de ingreso y alta, codificación y código de la CIE 9-MC, entre otros.

La recogida de datos se realizó de forma retrospectiva de las siguientes fuentes:

- La recogida de datos se realizó de forma sistemática a través de la historia clínica informatizada del Hospital (SIAS).
- Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de La Ribera.

Los datos de identificación microbiológica se obtuvieron de aquellos pacientes en los que se cursó estudio de L.C.R. por el Servicio de Microbiología.

Para el almacenamiento de la información se usaron los siguientes programas: Windows XP, Microsoft Office Word 2003, Microsoft Office Excel 2003.

Para la organización y resumen de los datos se empleó una estadística descriptiva utilizando Microsoft Office Excel 2003 y el programa SPSS 12.0 para Windows, siendo ésta tanto numérica, mediante el cálculo de porcentajes, medias y tasas, como gráfica mediante tablas, diagramas de barras, de cajas, de líneas y de sectores.

Para el análisis estadístico comparativo se utilizó el programa SPSS 12.0 para Windows. El análisis estadístico se basó en contrastes de homogeneidad por medio del test Chi-cuadrado de Pearson con el nivel de significación usual de  $p = 0,05$ . Cuando no se verificaron las hipótesis de aplicación del test Chi-cuadrado se utilizó en su lugar el test exacto de Fisher. El contraste de igualdad de medias se efectuó por medio del test T de

Student para medias independientes también con el nivel usual de significación. Cuando no se verificaron las hipótesis de aplicación del test T de Student se utilizó en su lugar el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

Se consideró que la población de La Ribera atendida en el Hospital era una población dinámica estable de 233.854 habitantes. Dicha cifra se obtuvo a partir de la población anual media asignada por la Conselleria de Sanidad teniendo en cuenta los datos del censo.

Los datos se manejaron desde tres perspectivas diferentes:

- En la primera se analizaron la totalidad de los diagnósticos de meningitis infecciosa detectados durante el periodo de estudio siendo estos, tanto de causa principal como secundaria, y de pacientes procedentes del área como de fuera del área. De esta forma se pudo obtener una visión global de todos los diagnósticos de meningitis infecciosa que se producen en el Departamento Sanitario en estudio.

- En la siguiente se analizaron los datos desde el punto de vista del Hospital teniendo en cuenta tan sólo los diagnósticos principales de meningitis infecciosa de pacientes procedentes tanto del área como de fuera de ella. De esta forma se pudo hacer un análisis de los ingresos hospitalarios que se producen por meningitis infecciosa.

- Y una tercera forma fue desde el punto de vista del Departamento Sanitario, y para ello se analizaron los datos de los pacientes tanto con diagnóstico principal como con diagnóstico secundario de meningitis infecciosa, pertenecientes todos ellos a la población asignada al Hospital. De esta manera se obtuvo una visión de las meningitis infecciosas que acontecen en la población perteneciente al Departamento.

Los datos de fuentes del Servicio de Microbiología permitieron el estudio de los agentes etiológicos responsables de ingreso hospitalario de los pacientes con sospecha de meningitis infecciosa.

## **RESULTADOS**



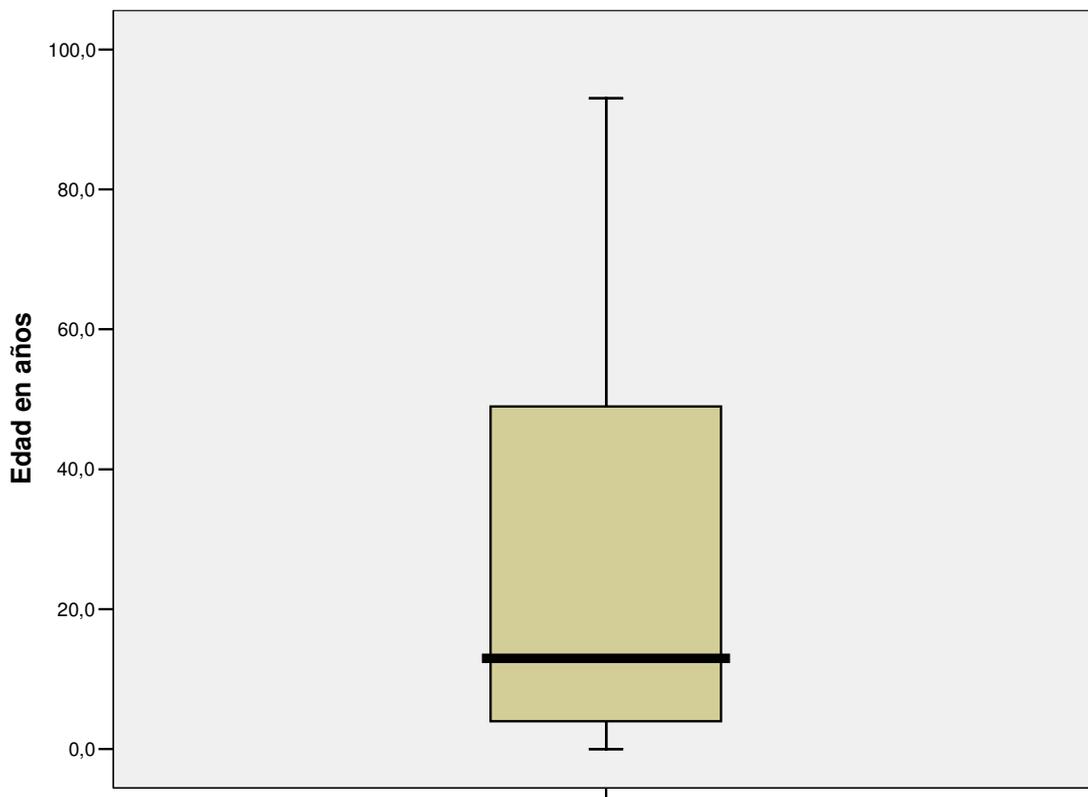
## 5. RESULTADOS

### 5.1. DIAGNÓSTICOS DE MENINGITIS INFECCIOSA

#### 5.1.1. Visión general

##### 5.1.1.1. Distribución por grupos etarios y género:

Durante el periodo de estudio (1999-2006) se detectaron un total de 292 registros de pacientes cuyo diagnóstico principal o secundario al alta fue codificado según CIE 9-MC como meningitis infecciosa. La media de edad fue de 26,9 años (rango 0-93 años) (IC 95% 23,8 – 29,9 años), con una mediana de 13,0 años (P<sub>25</sub> 4,0; P<sub>75</sub> 49,0), siendo el 66,1% de todos ellos, varones. En el siguiente diagrama de cajas se observa la distribución de la edad del total de casos registrados durante el periodo de estudio.



*Figura 4. Distribución de la población general por edad*

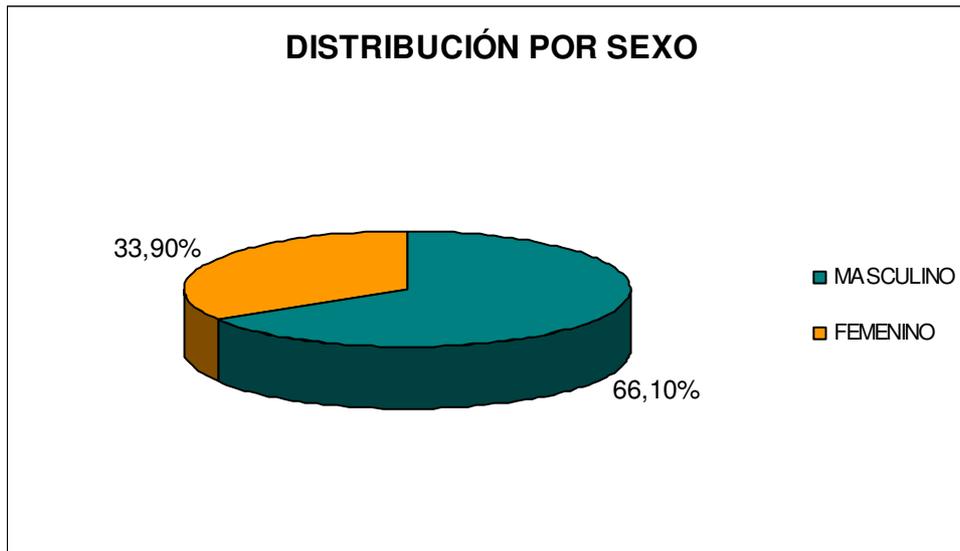


Figura 5. Distribución de las meningitis infecciosas según género

Del total de registros, 147 (50,4%) correspondieron a pacientes pediátricos (0 – 13 años), 102 (34,9%) a adultos (14 – 64 años) y 42 (14,4%) correspondieron a mayores de 64. Tan solo en un paciente se desconocía la edad.

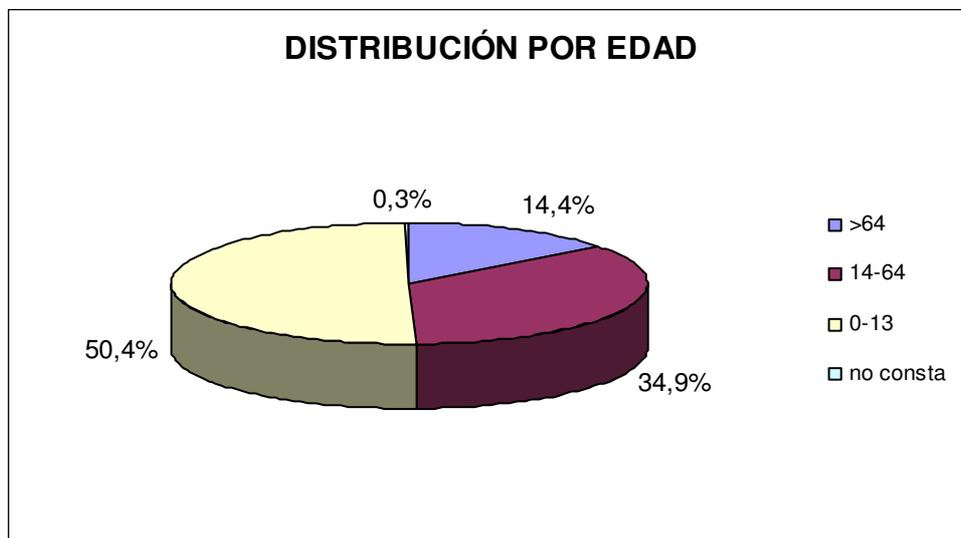


Figura 6. Distribución de las meningitis infecciosas según edad

### 5.1.1.2. Distribución general de los diagnósticos de meningitis infecciosa:

En la tabla I puede verse la distribución del total de diagnósticos de meningitis infecciosa:

<b>Diagnósticos meningitis infecciosa en los 8 años de estudio n=292</b>			
	<b>D. principal n=231 (79,1%)</b>	<b>D. secundario n=61 (20,9%)</b>	<b>Total</b>
área	n= 221 (95,7%)	n=46 (75,4%)	<b>n=267 (91,4%)</b>
no área	n=10 (4,3%)	n=15 (24,6%)	<b>n=25 (8,6%)</b>
<b>Total</b>	<b>n=231 (100%)</b>	<b>n=61 (100%)</b>	<b>n=292 (100%)</b>

Tabla I. Distribución general de los diagnósticos de meningitis

De los 292 registros detectados durante el periodo de estudio, el 91,4% (n= 267) del total correspondieron a pacientes pertenecientes al Departamento de Salud de estudio.

Hubo un predominio de los casos de meningitis infecciosa como diagnóstico principal al alta hospitalaria frente a los casos codificados como diagnóstico secundario, 79,1% frente a 20,9%.

La figura 7 refleja la totalidad de los casos registrados durante los 8 años de estudio codificados como diagnóstico principal o secundario de meningitis infecciosa, subdividido entre población del área de estudio y población perteneciente a otras áreas.

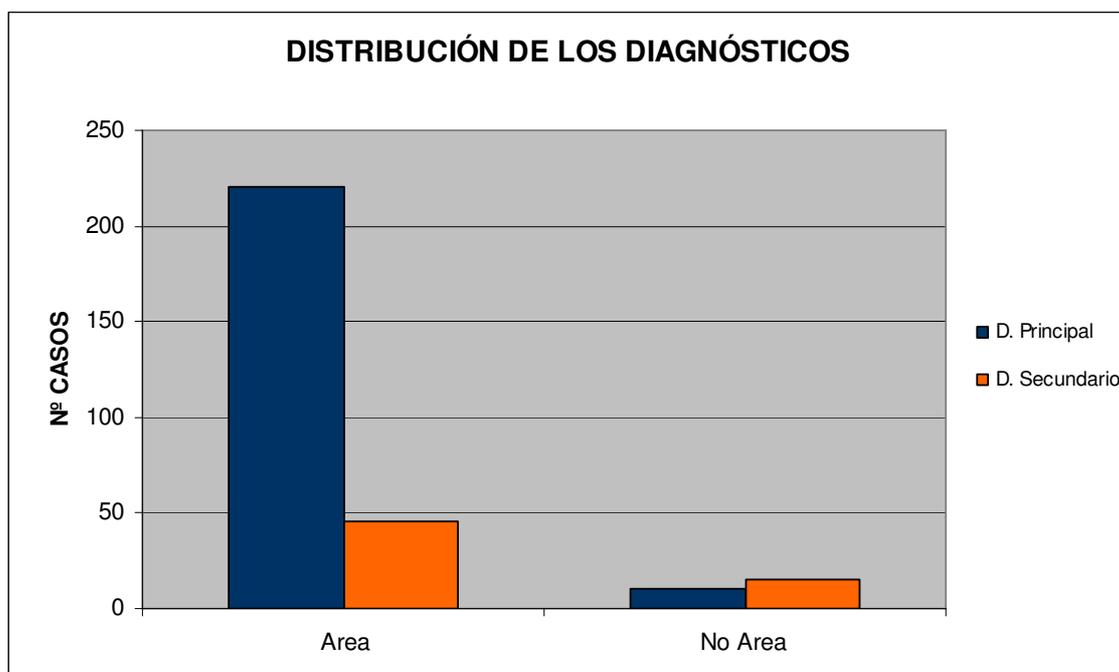


Figura 7. Distribución general de los diagnósticos de meningitis

La distribución de la totalidad de los diagnósticos de meningitis infecciosa (diagnóstico principal y diagnóstico secundario) a lo largo de los 8 años de estudio procedentes tanto de pacientes del área como de fuera del área queda reflejada en la figura 8.

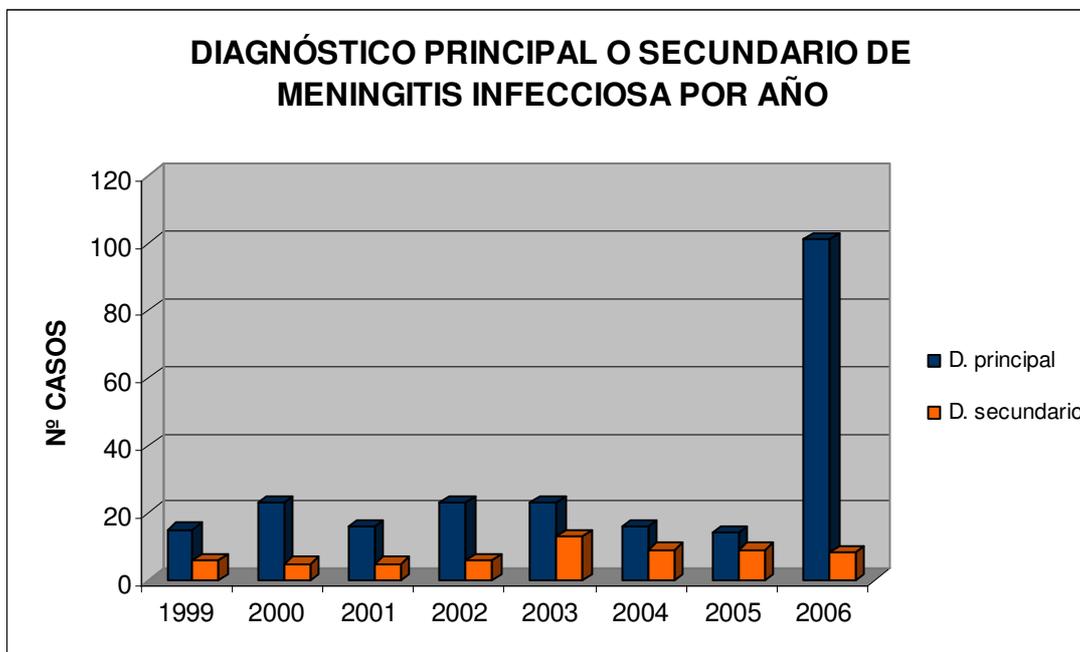


Figura 8. Distribución de los diagnósticos de meningitis a lo largo de los años

Como puede observarse en el gráfico anterior, en el año 2006 hubo un aumento significativo respecto a años anteriores en el número de diagnósticos de meningitis infecciosa. Esto se debió a la aparición de un brote de meningitis aséptica que afectó a un gran número de niños y niñas de la población durante los meses de otoño de ese mismo año. Este brote se tratará con mayor detenimiento en el punto 5.3 que lleva por título “EPIDEMIA DE MENINGITIS ASÉPTICA”

En la tabla II aparece la distribución por rangos de edad y por sexo de los 292 registros de pacientes pertenecientes o no a la población asignada al Hospital cuyo diagnóstico principal o secundario al alta fue codificado según CIE 9-MC como meningitis infecciosa.

La población pediátrica fue la predominante en el número de diagnósticos de meningitis infecciosa como causa principal al alta hospitalaria con más del 60% de los casos. Los diagnósticos secundarios de meningitis infecciosa fueron predominantes en la población adulta.

Las dos terceras partes del total de los diagnósticos registrados durante los 8 años de estudio correspondieron a la población masculina.

		<b>Total Diagnósticos: 292</b>											
		<b>Diagnóstico principal n=231 (79,1%)</b>						<b>Diagnóstico secundario n=61 (20,9%)</b>					
		<b>área n=221 (95,7%)</b>			<b>no área n=10 (4,3%)</b>			<b>área n=46 (75,4%)</b>			<b>no área n=15 (24,6%)</b>		
		<b>0-13</b>	<b>14-64</b>	<b>&gt;64</b>	<b>0-13</b>	<b>14-64</b>	<b>&gt;64</b>	<b>0-13</b>	<b>14-64</b>	<b>&gt;64</b>	<b>0-13</b>	<b>14-64</b>	<b>&gt;64</b>
Sexo	Masculino <b>n=193 (66,1%)</b>	n=93	n=43	n=10	n=6	n=1	n=1	n=0	n=17	n=12	n=1	n=9	n=0
	Femenino <b>n=99 (33,9%)</b>	n=45	n=18	n=12	n=0	n=1	n=1	n=2	n=10	n=5	n=0	n=3	n=1
<b>Total N=292 (100%)</b>		<b>n=138 (62,4%)</b>	<b>n=61 (27,6%)</b>	<b>n=22 (9,9%)</b>	<b>n=6 (60%)</b>	<b>n=2 (20%)</b>	<b>n=2 (20%)</b>	<b>n=2 (4,3%)</b>	<b>n=27 (58,7%)</b>	<b>n=17 (37,0%)</b>	<b>n=1 (6,7%)</b>	<b>n=12 (80%)</b>	<b>n=1 (6,7%)</b>

*Tabla II. Distribución por rangos de edad y sexo de los diagnósticos de meningitis infecciosa*

### 5.1.1.3. Total de diagnósticos de meningitis infecciosa:

Los 292 registros están distribuidos en 21 códigos CIE 9-MC, que se relacionan a continuación. En la figura 9 se representan todos los diagnósticos de meningitis infecciosa tanto como causa principal al alta hospitalaria o como causa secundaria.

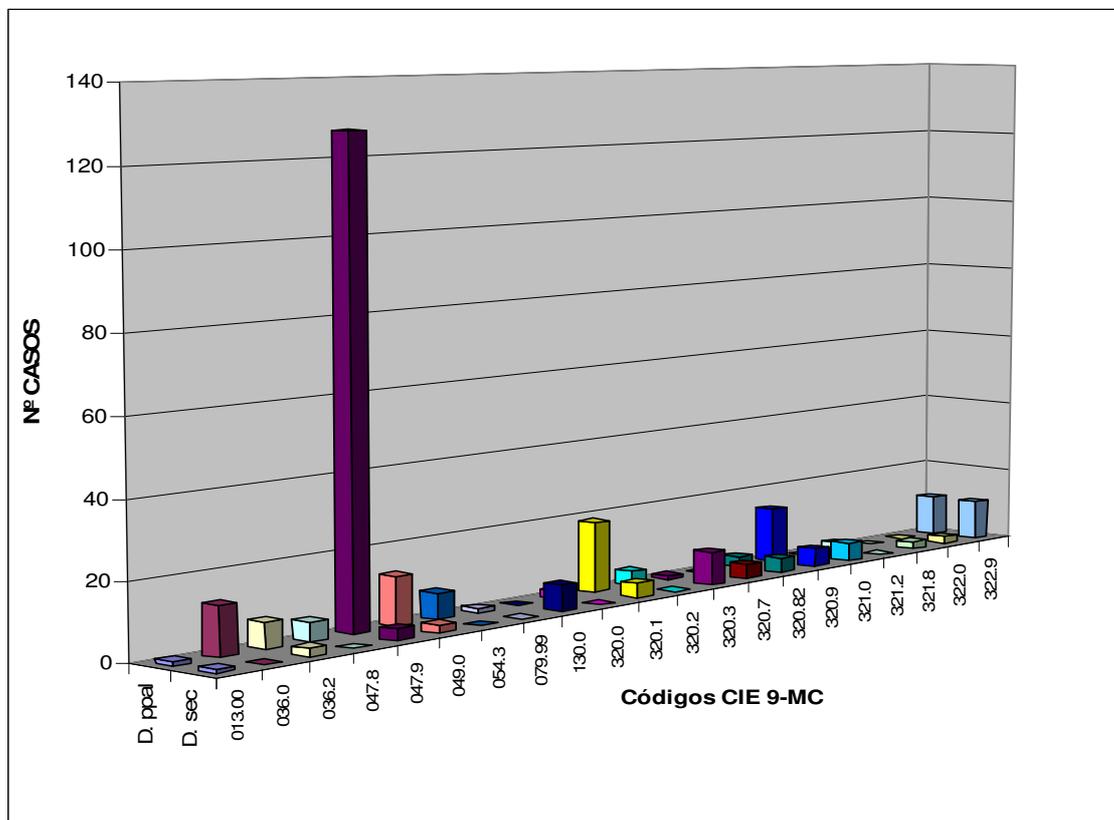


Figura 9. Total de diagnósticos de meningitis infecciosa

Códigos CIE 9-MC en página 51.

En el gráfico anterior se representan el total de registros detectados en los 8 años de estudio en frecuencia absoluta, subdivididos en diagnóstico principal (D. ppal) o secundario (D. sec) al alta hospitalaria.

La meningitis vírica sin especificar fue el diagnóstico mayoritario con una gran diferencia respecto a los demás diagnósticos, seguida por la meningitis neumocócica. Ambos fueron predominantes como diagnósticos principales al alta hospitalaria. El diagnóstico de meningitis meningocócica se detectó únicamente como causa principal de meningitis, mientras que la meningitis criptocócica y la meningoencefalitis por toxoplasmosis se detectaron como causa de meningitis secundaria. La meningitis linfocítica y la meningoencefalitis herpética también fueron registros importantes de meningitis como causa principal, al igual que la meningococemia y la meningitis por bacteria no especificada.

#### 5.1.1.4. Total de diagnósticos por grupos etarios:

Si los registros de meningitis infecciosa como causa principal o secundaria al alta hospitalaria se desglosan por grupos etarios, se obtiene el siguiente gráfico:

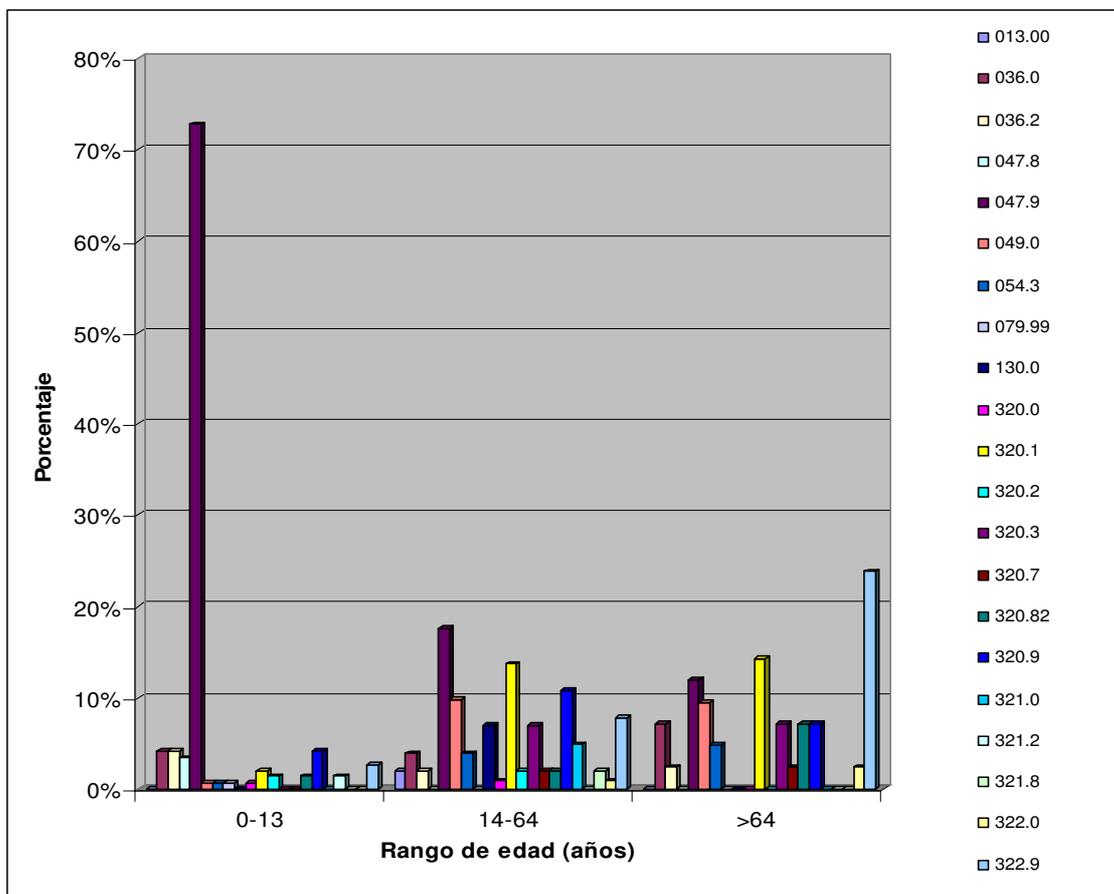


Figura 10. Total diagnósticos de meningitis infecciosa por grupos etarios

Códigos CIE 9-MC en página 51.

En la figura 10 se representan el total de registros detectados en los 8 años de estudio en frecuencia relativa para cada una de las poblaciones de pacientes (población pediátrica con un total de 147 registros, población adulta con 102 registros y población mayor con 42 registros).

Para la población pediátrica, la meningitis vírica sin especificar fue el diagnóstico mayoritario registrado durante el estudio seguido por la meningitis meningocócica y meningococemia.

Para la población adulta de entre 14 y 64 años de edad, la meningitis vírica sin especificar fue, al igual que para la población pediátrica, la mayoritaria, seguida esta vez por la meningitis neumocócica.

Para la población de mayores de 64 años, la meningitis neumocócica y la meningitis no especificada fueron los registros mayoritarios.

### 5.1.1.5. Total de diagnósticos por género:

Para el grupo de hombres y de mujeres los registros de meningitis como causa principal o secundaria al alta hospitalaria se representan en la figura 11:

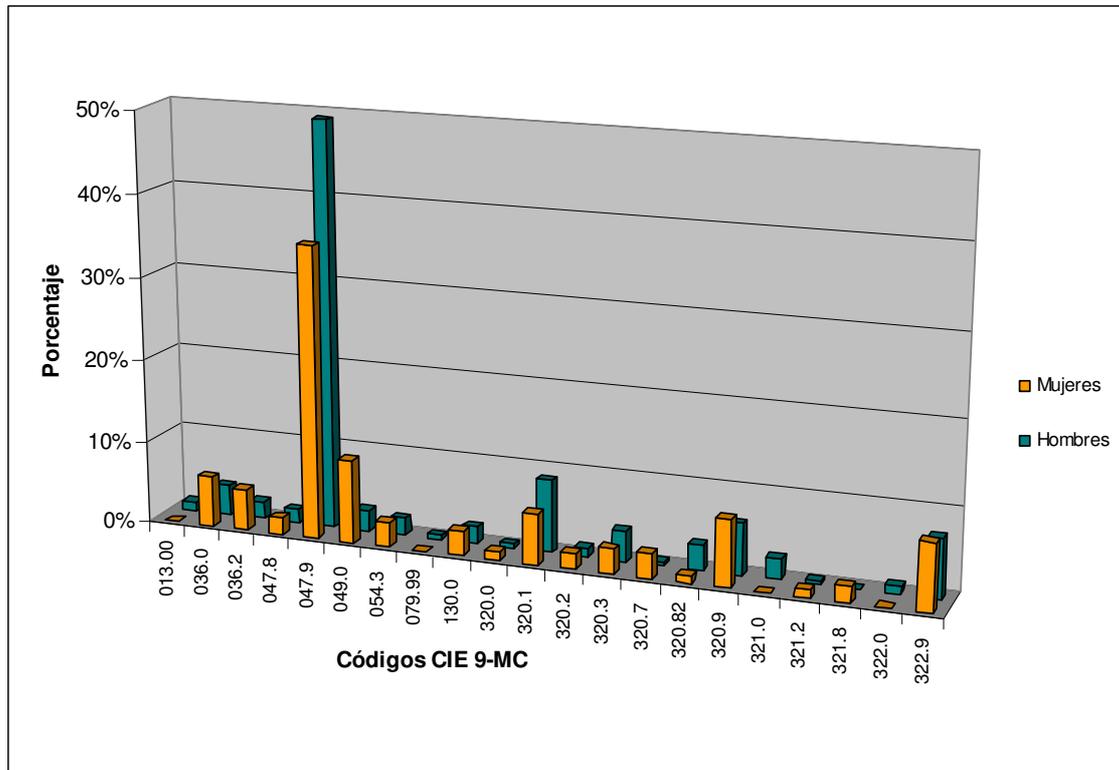


Figura 11. Total diagnósticos de meningitis infecciosa por género

013.00	MENINGITIS TBC-NEOM
036.0	MENINGITIS MENINGOCOCICA
036.2	MENINGOCOCEMIA
047.8	OTRA MENINGITIS VIRICA ESPECIFICADA
047.9	MENINGITIS VIRICA SIN ESPECIFICAR
049.0	MENINGITIS LINFOCITICA
054.3	MENINGOENCEFALITIS HERPETICA
079.99	INFECCION VIRAL INESPECIFICA
130.0	MENINGOENCEFALITIS DEBIDA A TOXOPLASMOSIS
320.0	MENINGITIS POR HEMOPHILUS
320.1	MENINGITIS NEUMOCOCICA
320.2	MENINGITIS ESTREPTOCOCICA
320.3	MENINGITIS ESTAFILOCOCCICA
320.7	MENINGITIS EN OTRAS ENFERMED. BACTERIANAS CLAS. OTR. CONCEP.
320.82	MENINGITIS DEBIDA A BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS CLASIF. OTRO C.
320.9	MENINGITIS POR BACTERIA NO ESPECIFICADA
321.0	MENINGITIS CRIPTOCOCICA
321.2	MENINGITIS DEBIDA A VIRUS NO CLASIFICADOS BAJO OTROS CONCEPT
321.8	MENINGITIS POR OTROS ORGANISM NO BACTERIANOS CLAS. OTR. CONC.
322.0	MENINGITIS NO PIOGENICA
322.9	MENINGITIS NO ESPECIFICADA

En la figura 11 se representan el total de registros detectados en los 8 años de estudio en frecuencia relativa para cada una de las poblaciones de pacientes (población masculina 193 registros, población femenina 99 registros).

En general la población masculina fue la mayoritaria en el número de registros de meningitis infecciosa detectados a lo largo del periodo de estudio.

Se observa un predominio de los varones sobre las mujeres en los casos de meningitis vírica sin especificar y meningitis neumocócica. Las mujeres, sin embargo, predominan más en los casos de meningitis meningocócica y meningococemia, y en meningitis linfocítica y meningoencefalitis herpética sobre la población masculina.

#### 5.1.1.6. Agrupación de las meningitis infecciosas:

Estos 21 códigos CIE, se pueden clasificar en 5 grupos en función de si hacen referencia a una meningitis vírica, meningitis bacteriana, meningitis fúngica, meningitis parasitaria o meningitis no especificada. De tal forma que al agruparlas se obtiene lo siguiente:

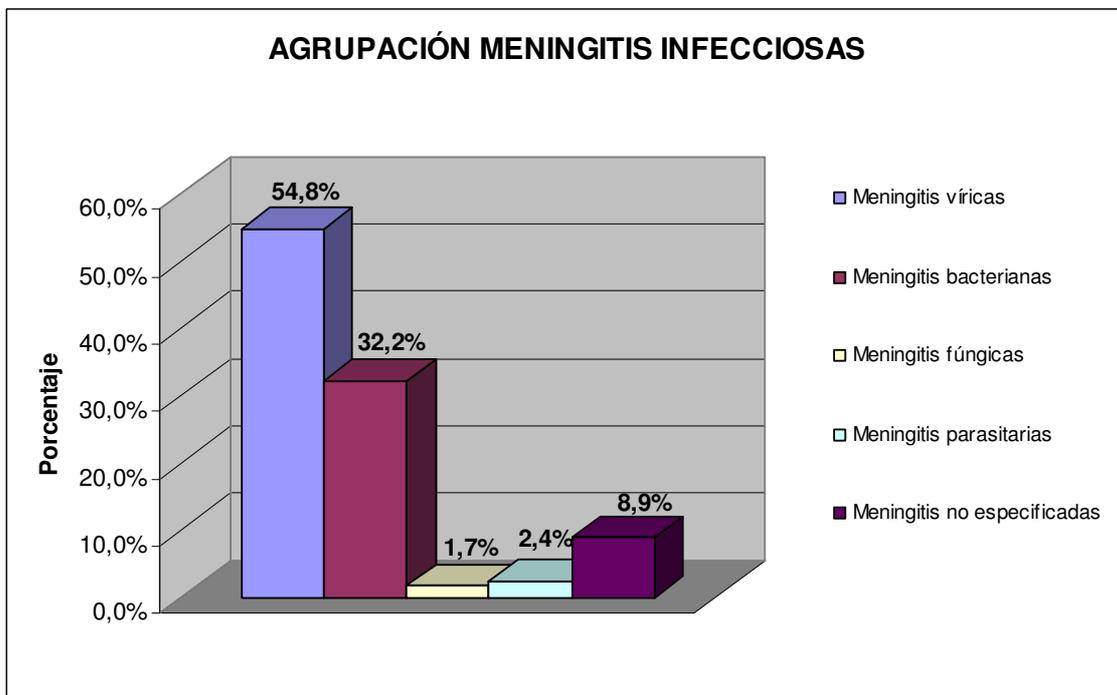


Figura 12. Agrupación de meningitis infecciosas

Donde **meningitis vírica** incluye los códigos (049.0 meningitis linfocítica; 079.99 infección viral inespecífica; 321.2 meningitis debida a virus no clasificados bajo otros concept.; 047.9 meningitis vírica sin especificar; 047.8 otra meningitis vírica especificada; 054.3 meningoencefalitis herpética).

La **meningitis bacteriana** incluye los códigos (320.82 meningitis debida a bacterias gram negativas clasif otro c; 320.7 meningitis en otras enfermed bacterianas clas otr concep; 320.3 meningitis estafilocócica; 320.2 meningitis estreptocócica; 036.0 meningitis meningocócica; 320.1 meningitis neumocócica; 320.9 meningitis por bacteria no especificada; 320.0 meningitis por haemophilus; 013.00 meningitis TBC-NEOM; 036.2 meningococemia).

**Meningitis fúngica** incluye (321.0 meningitis criptocócica).

**Meningitis parasitaria** (130.0 meningoencefalitis debida a toxoplasmosis).

**Meningitis no especificada** incluye los códigos (322.9 meningitis no especificada; 322.0 meningitis no piogénica; 321.8 meningitis por otros organism no bacterianos clas otr conc).

Más de la mitad de los diagnósticos de meningitis infecciosa detectados durante los 8 años de estudio corresponden a meningitis vírica con un 54,8% del total, seguida por meningitis bacteriana con un 32,2%.

En el siguiente diagrama de cajas (figura 13) se puede observar la distribución de la edad en los diferentes grupos de meningitis. Pueden observarse las diferencias de edad entre el grupo de meningitis víricas, las cuales afectan principalmente a la población infantil, respecto al resto de meningitis, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en todos los casos ( $p < 0,05$ ).

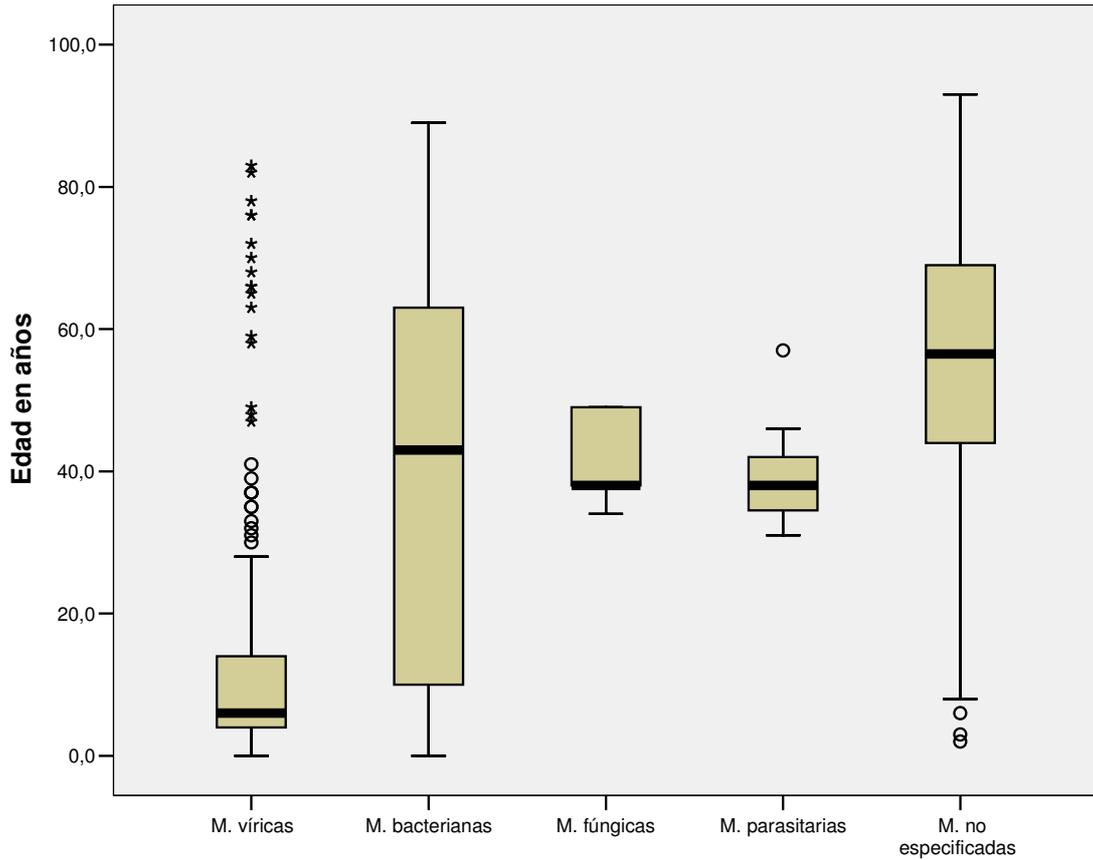


Figura 13. Agrupación de meningitis infecciosas según edad

Estos 5 grupos se pueden subdividir a su vez en función de si corresponden a meningitis infecciosas como causa principal o secundaria al alta hospitalaria.

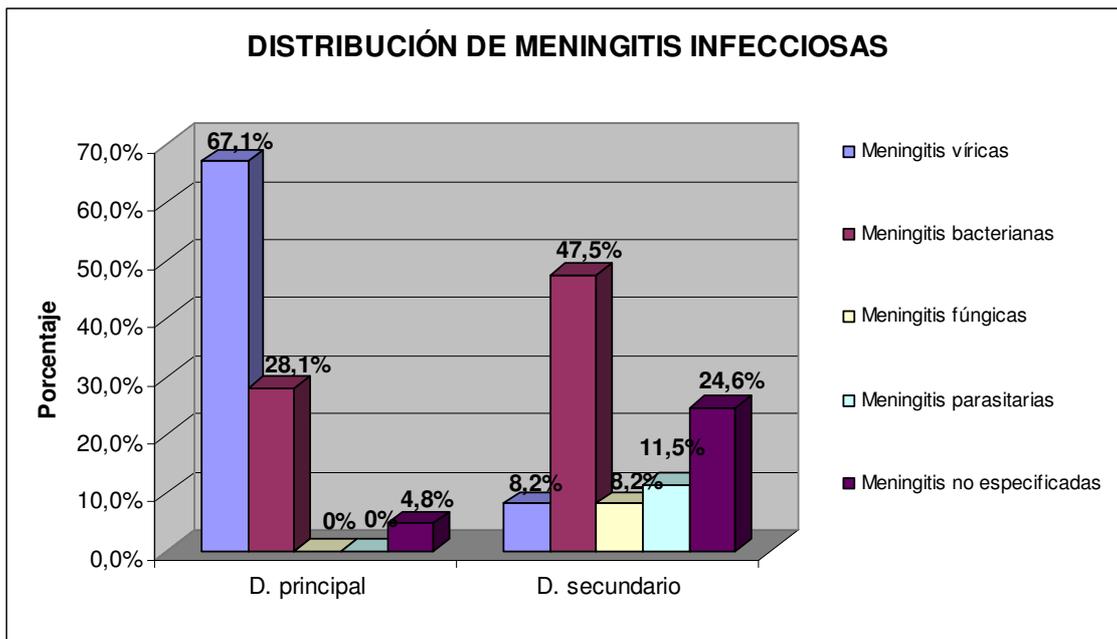


Figura 14. Agrupación de meningitis infecciosas según diagnóstico

En la figura 14 están representadas las frecuencias relativas de cada uno de los 5 grupos de meningitis en función del total de diagnósticos para cada subgrupo (D. principal 231 registros, D. secundario 61 registros).

De tal forma que la meningitis vírica es la predominante en el grupo de meningitis infecciosas como causa principal al alta hospitalaria con un 67,1%, seguida por la meningitis bacteriana, con un 28,1%, siendo esta última la predominante como causa de meningitis secundaria con un 47,5%. Tanto la meningitis fúngica como la meningoencefalitis parasitaria son causas de diagnóstico secundario de meningitis infecciosa al alta hospitalaria, siendo nula su aparición como causa principal de meningitis.

### 5.1.2. Visión desde el Hospital: las meningitis como causa de ingreso

#### 5.1.2.1. Distribución general de los diagnósticos principales de meningitis infecciosa:

Durante los 8 años de estudio, se detectaron 231 casos cuyo diagnóstico principal al alta hospitalaria fue codificado por el CIE 9-MC como meningitis infecciosa, pertenecientes tanto al área de estudio como a otras áreas de salud. Al tratarse de casos con meningitis infecciosa como diagnóstico principal al alta hospitalaria, se considera que la causa de ingreso hospitalario es la propia meningitis infecciosa. Por tanto, en lo sucesivo se hablará de causa de ingreso hospitalario.

En la tabla III aparece la distribución por rangos de edad y por sexo.

	Diagnóstico principal n=231						Total
	área n=221 (95,7%)			no área n=10 (4,3%)			
Rango de edad	0-13	14-64	>64	0-13	14-64	>64	
Sexo Masc	n=93	n=43	n=10	n=6	n=1	n=1	n=154 (66,7%)
Fem	n=45	n=18	n=12	n=0	n=1	n=1	n=77 (33,3%)
<b>Total</b>	<b>n=138</b> (62,4%)	<b>n=61</b> (27,6%)	<b>n=22</b> (9,9%)	<b>n=6</b> (60%)	<b>n=2</b> (20%)	<b>n=2</b> (20%)	<b>n=231</b> (100%)

Tabla III. Distribución por rangos de edad y sexo de las meningitis infecciosas como diagnóstico principal

El 95,7% de los ingresos hospitalarios por meningitis infecciosa ocurrieron en población procedente del área de estudio, siendo la población pediátrica la mayoritaria en el número de ingresos por meningitis infecciosa con más del 60% de los casos.

Las dos terceras partes de los ingresos por meningitis infecciosa ocurrieron en población masculina.

### 5.1.2.2. Distribución anual y por estaciones del año de los ingresos hospitalarios por meningitis infecciosa:

La distribución anual de los 231 ingresos por meningitis infecciosa registrados en los 8 años de estudio, se refleja en la figura 15:

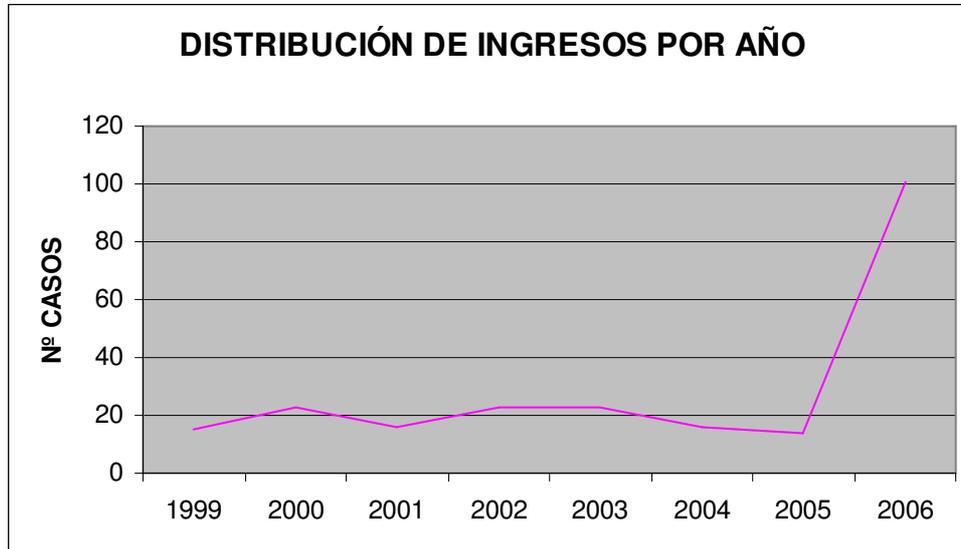


Figura 15. Distribución anual de los ingresos por meningitis infecciosa

El año 2006 fue el año con el mayor número de ingresos hospitalarios por meningitis infecciosa, a consecuencia de una epidemia de meningitis aséptica acontecida en los meses de otoño de ese mismo año. Como se ha comentado anteriormente, esta epidemia se tratará en el punto 5.3. En la figura 16 se puede observar la distribución de los ingresos hospitalarios por meningitis infecciosa según las estaciones del año:

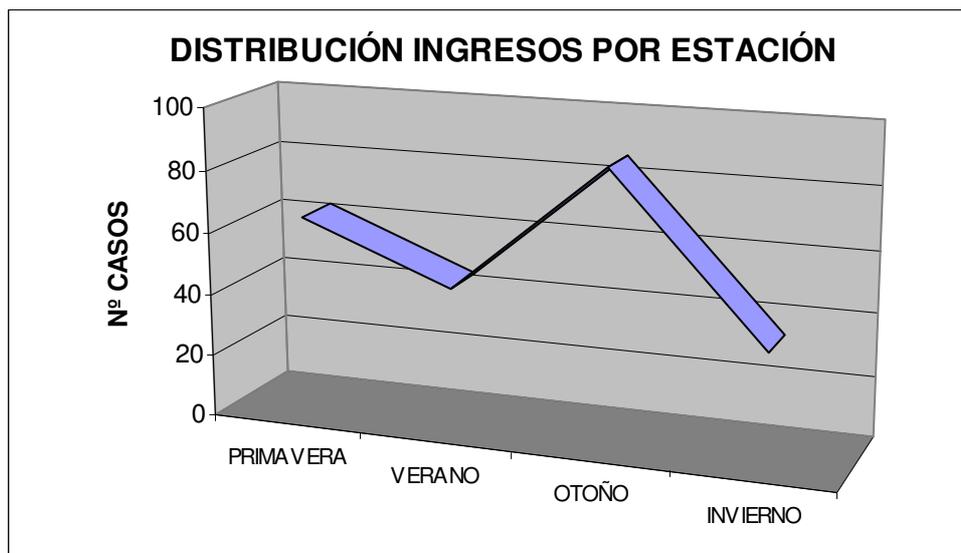


Figura 16. Distribución de los ingresos por meningitis según estaciones del año

### 5.1.2.3. Causas de ingreso por meningitis infecciosa, global:

Los diagnósticos de los 231 ingresos hospitalarios por meningitis infecciosa se representan en el gráfico siguiente:

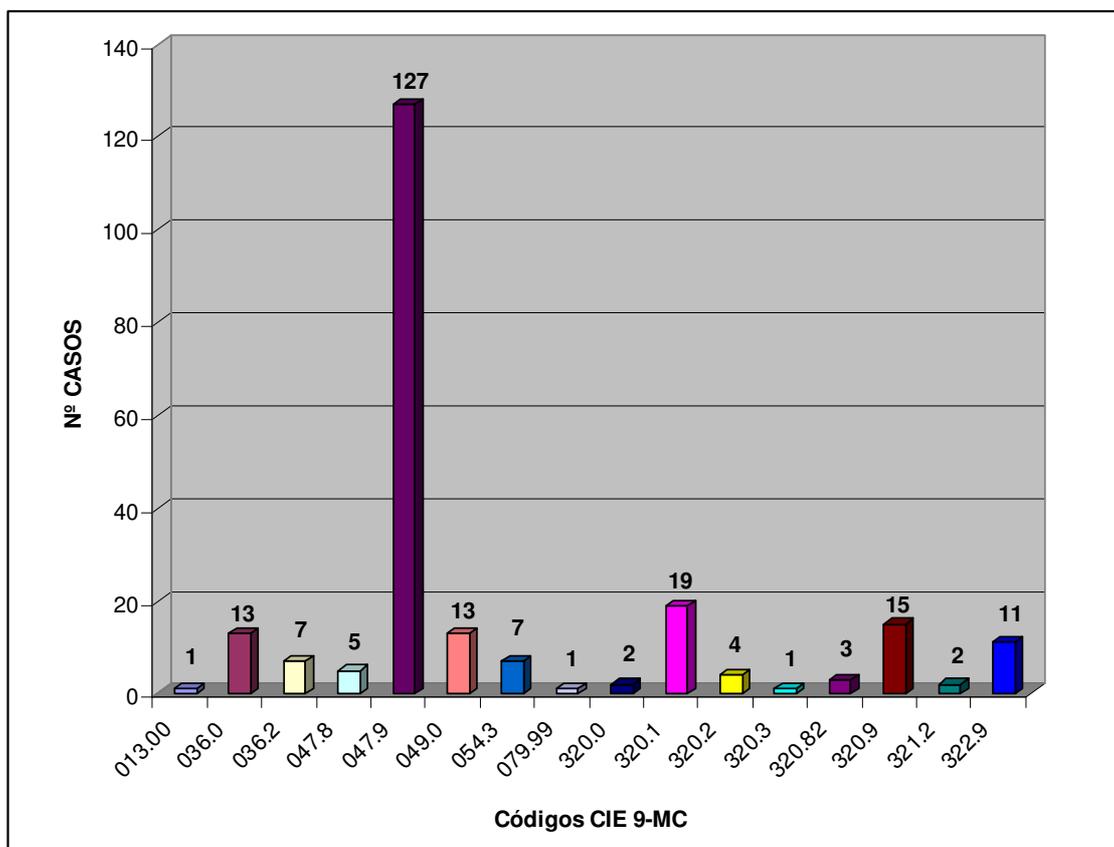


Figura 17. Causas de ingreso por meningitis infecciosa

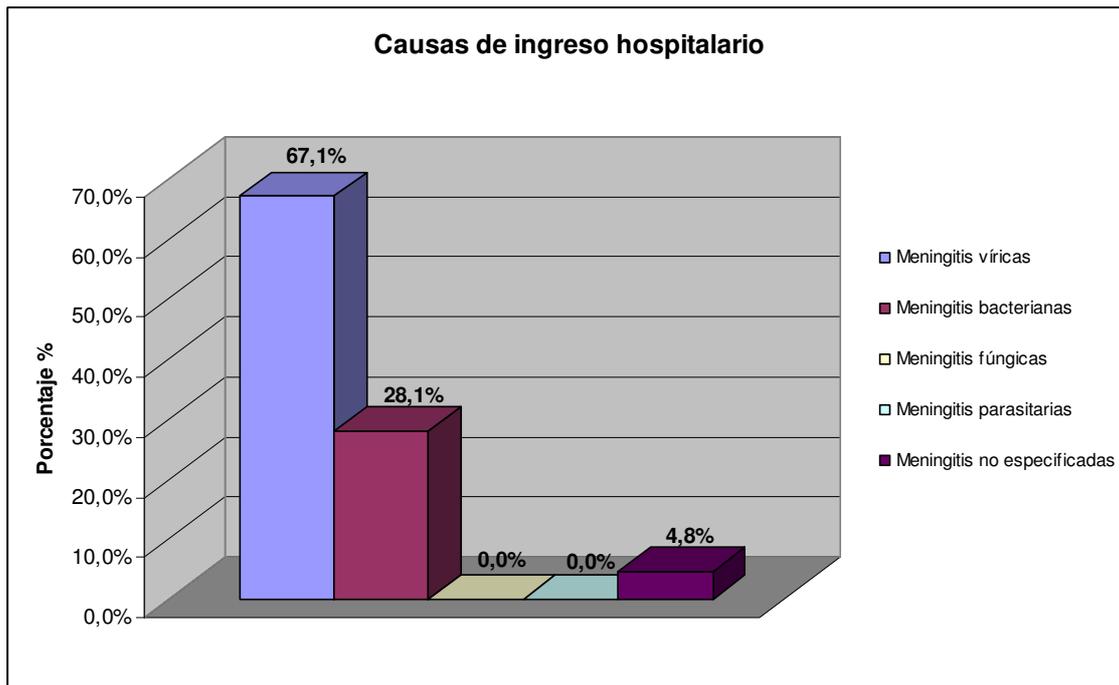
Códigos CIE 9-MC en página 61.

En la figura 17 se representan el total de registros detectados en los 8 años de estudio como causa de ingreso hospitalario, en frecuencia absoluta.

La meningitis vírica sin especificar es la causa principal de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa con un total de 127 registros; esta cifra representa un 54,9% del total de meningitis infecciosas como causa de ingreso hospitalario, seguida por la meningitis neumocócica (n=19), que supone un 8,2% de los casos.

Estas causas de ingreso hospitalario se pueden agrupar en cinco grupos en función de si hacen referencia a una meningitis vírica, meningitis bacteriana, meningitis fúngica, meningitis parasitaria o meningitis no especificada.

De tal forma que se obtiene el siguiente gráfico:



*Figura 18. Causas de ingreso según tipos de meningitis*

Más de las dos terceras partes de los ingresos hospitalarios por meningitis infecciosa se deben a meningitis víricas, con un 67,1% del total de ingresos, seguida por la meningitis bacteriana. Las meningitis fúngicas y las meningitis parasitarias no son causa de ingreso hospitalario.

#### **5.1.2.4. Causas de ingreso por meningitis infecciosa según grupos etarios:**

Si los registros de meningitis infecciosa como causa principal de ingreso hospitalario se desglosan por grupos etarios (figura 19), se observa que en el grupo pediátrico la causa principal de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa es la correspondiente a meningitis vírica sin especificar, seguida por meningitis meningocócica y meningococemia.

Para el grupo de los adultos de entre 14 y 64 años de edad, la meningitis vírica sin especificar es la predominante al igual que para la población pediátrica, seguida esta vez por la meningitis neumocócica como segunda causa de ingreso entre población adulta.

Para la población mayor, la meningitis neumocócica y la meningitis no especificada son las principales causas de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa.

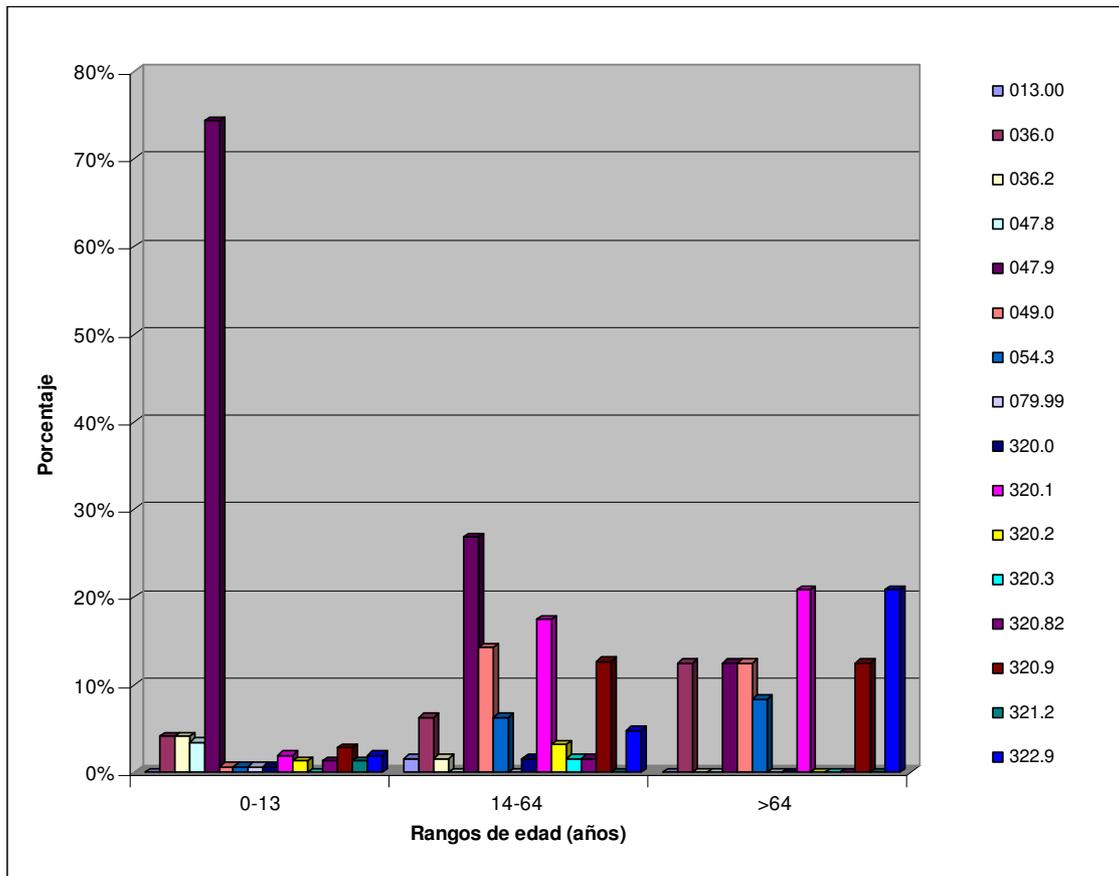


Figura 19. Causas de ingreso por meningitis infecciosa según grupos etarios  
Códigos CIE 9-MC en página 61.

#### 5.1.2.5. Causas de ingreso por meningitis infecciosa según género:

Para el grupo de hombres y de mujeres las causas de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa se representan en la figura 20.

Se observa un predominio en el grupo de hombres frente al de mujeres cuya causa de ingreso hospitalario es una meningitis infecciosa, especialmente en los casos de meningitis vírica sin especificar y meningitis neumocócica que son las dos causas principales de ingreso hospitalario por meningitis.

En el grupo de mujeres predominan los casos de meningitis linfocítica, meningoencefalitis herpética y meningitis meningocócica como causa de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa sobre la población masculina.

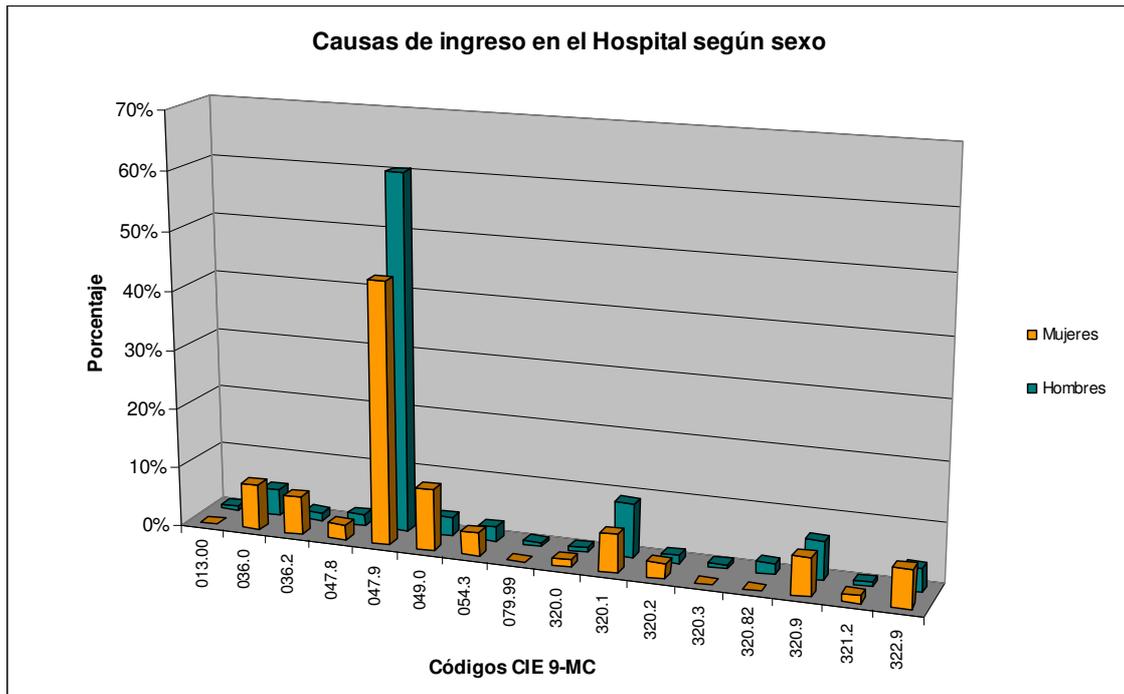


Figura 20. Causas de ingreso por meningitis infecciosa según género

013.00	MENINGITIS TBC-NEOM
036.0	MENINGITIS MENINGOCOCICA
036.2	MENINGOCOCEMIA
047.8	OTRA MENINGITIS VIRICA ESPECIFICADA
047.9	MENINGITIS VIRICA SIN ESPECIFICAR
049.0	MENINGITIS LINFOCITICA
054.3	MENINGOENCEFALITIS HERPETICA
079.99	INFECCION VIRAL INESPECIFICA
320.0	MENINGITIS POR HEMOPHILUS
320.1	MENINGITIS NEUMOCOCICA
320.2	MENINGITIS ESTREPTOCOCICA
320.3	MENINGITIS ESTAFILOCOCCICA
320.82	MENINGITIS DEBIDA A BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS CLASIF. OTRO C.
320.9	MENINGITIS POR BACTERIA NO ESPECIFICADA
321.2	MENINGITIS DEBIDA A VIRUS NO CLASIFICADOS BAJO OTROS CONCEPT
322.9	MENINGITIS NO ESPECIFICADA

#### **5.1.2.6. Tasas de ingreso por meningitis infecciosa:**

Durante los 8 años de estudio se registraron un total de 149.419 ingresos hospitalarios, de los cuales el 13,2% (n= 19.718) se produjeron a consecuencia de una enfermedad infecciosa (E.I).

En la Tabla IV se representan las tasas de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa teniendo en cuenta el número de ingresos totales acontecidos durante los 8 años, y el número de ingresos por E.I. durante el mismo periodo. En la columna de la derecha se representan el número de ingresos en valor absoluto de cada una de las causas de ingreso por meningitis infecciosas registradas durante el estudio.

Durante el periodo de estudio se registraron un total de 231 ingresos hospitalarios por meningitis infecciosa.

Teniendo en cuenta estos datos la tasa de ingreso hospitalaria por meningitis infecciosa por año y 10.000 ingresos es:

$$(231 \times 10.000) / (149.419 \times 8) = 1,93$$

Es decir, aproximadamente 2 de cada 10.000 ingresos que se producen al año, se deben a una meningitis infecciosa.

Si se tiene en cuenta el número total de ingresos por enfermedad infecciosa (E.I) durante los 8 años de estudio la tasa es de:

$$(231 \times 10.000) / (19.718 \times 8) = 14,64$$

Por tanto, aproximadamente 15 de cada 10.000 ingresos que se producen por E.I. al año, se deben a una meningitis infecciosa.

La meningitis vírica sin especificar y la meningitis neumocócica son las que presentan las mayores tasas de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa.

CIE	Tasa de ingreso/10.000 ingresos totales y año	Tasa de ingreso/10.000 ingresos E.I. y año	Nº ingresos por meningitis
<b>Nº Ingresos</b>	<b>149.419</b>	<b>19.718</b>	
013.00 Meningitis TBC-NEOM	0,01	0,06	1
036.0 Meningitis meningocócica	0,11	0,82	13
036.2 Meningococemia	0,06	0,44	7
047.8 Otra meningitis vírica especificada	0,04	0,32	5
047.9 Meningitis vírica sin especificar	<b>1,06</b>	<b>8,05</b>	127
049.0 Meningitis linfocítica	0,11	0,82	13
054.3 Meningoencefalitis herpética	0,06	0,44	7
079.99 Infección viral inespecífica	0,01	0,06	1
320.0 Meningitis por Hemophilus	0,02	0,13	2
320.1 Meningitis neumocócica	<b>0,16</b>	<b>1,20</b>	19
320.2 Meningitis estreptocócica	0,03	0,25	4
320.3 Meningitis estafilocócica	0,01	0,06	1
320.82 Meningitis debida a bacterias gram-negativas clasif otro c	0,02	0,19	3
320.9 Meningitis por bacteria no especificada	0,12	0,95	15
321.2 Meningitis debida a virus no clasificados bajo otros concept	0,02	0,13	2
322.9 Meningitis no especificada	0,09	0,69	11
<b>Total</b>	<b>1,93</b>	<b>14,64</b>	<b>231</b>

*Tabla IV. Tasas de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa*

En la figura 21 se representan las tasas de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa por cada 10.000 ingresos y año. En la columna de la izquierda se ha tenido en cuenta el total de ingresos hospitalarios acontecidos durante los 8 años de estudio (n=149.419 ingresos), mientras que la columna de la derecha hace referencia al total de ingresos por enfermedad infecciosa ocurridos durante el mismo periodo (n=19.718 ingresos).

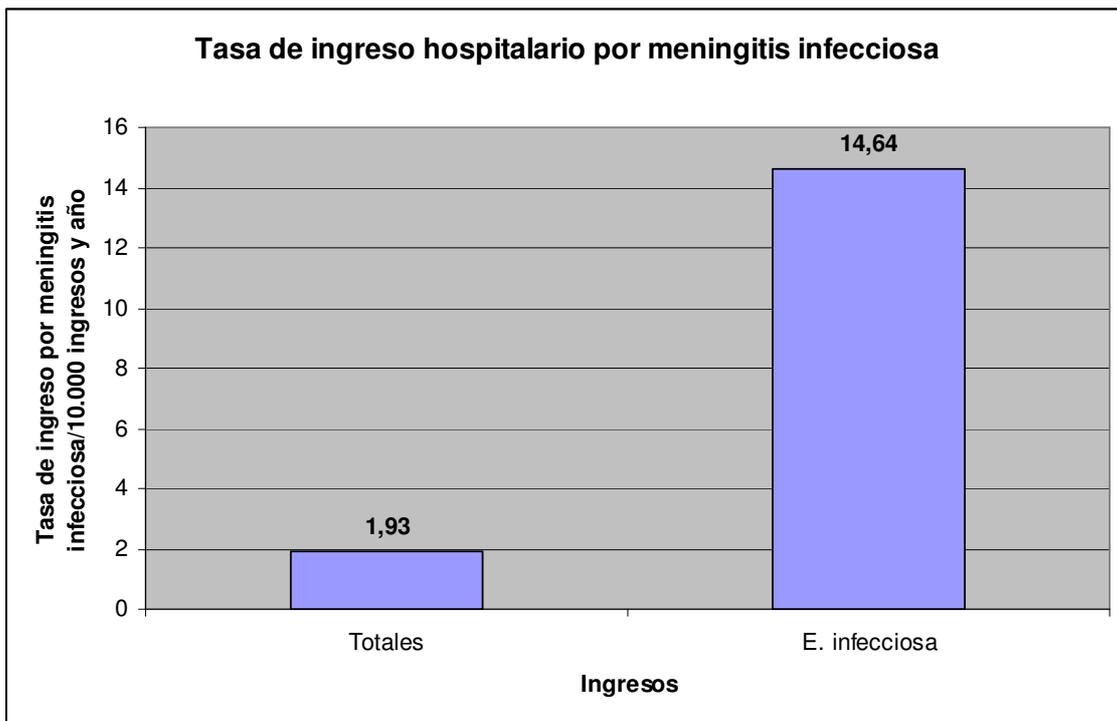


Figura 21. Tasas de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa

Si se agrupan los 231 casos de meningitis infecciosa como causa de ingreso hospitalario registrados durante los 8 años de estudio, en dos grandes bloques según si se trata de meningitis de causa vírica o bacteriana se obtiene lo siguiente:

En la Tabla V se representan los casos de meningitis infecciosa subdivididos en meningitis víricas y meningitis bacterianas. En esta tabla no se han incluido los 11 casos de “Meningitis no especificada (322.9)” al no poder clasificarlos en ninguno de estos dos grandes grupos.

Se registraron un total de 155 casos de meningitis vírica y 65 casos de meningitis bacteriana.

La mayor tasa de ingreso por meningitis infecciosa que ocurre anualmente por cada 10.000 ingresos hospitalarios le corresponde a la meningitis vírica, con una tasa que duplica en cualquier caso a la tasa de ingresos por meningitis bacteriana.

Por cada 10.000 ingresos hospitalarios que ocurren anualmente, se produce un ingreso por meningitis vírica y 0,5 por meningitis bacteriana.

Por cada 10.000 ingresos por E.I que ocurren anualmente, cerca de 10 ingresos se deben a una meningitis vírica y 4 a una meningitis bacteriana.

	CIE	Tasa de ingreso/10.000 ingresos totales y año	Tasa de ingreso/10.000 ingresos E.I. y año	N° ingresos por meningitis
	N° Ingresos	149.419	19.718	
MENINGITIS VÍRICA	047.8 Otra meningitis vírica especificada	0,04	0,32	5
	047.9 Meningitis vírica sin especificar	<b>1,06</b>	<b>8,05</b>	127
	049.0 Meningitis linfocítica	0,11	0,82	13
	054.3 Meningoencefalitis herpética	0,06	0,44	7
	079.99 Infección viral inespecífica	0,01	0,06	1
	321.2 Meningitis debida a virus no clasificados bajo otros concept	0,02	0,13	2
	<b>Total</b>	<b>1,30</b>	<b>9,83</b>	<b>155</b>
MENINGITIS BACTERIANA	013.00 Meningitis TBC-NEOM	0,01	0,06	1
	036.0 Meningitis meningocócica	0,11	0,82	13
	036.2 Meningococemia	0,06	0,44	7
	320.0 Meningitis por Hemophilus	0,02	0,13	2
	320.1 Meningitis neumocócica	<b>0,16</b>	<b>1,20</b>	19
	320.2 Meningitis estreptocócica	0,03	0,25	4
	320.3 Meningitis estafilocócica	0,01	0,06	1
	320.82 Meningitis debida a bacterias gram-negativas clasif otro c	0,02	0,19	3
	320.9 Meningitis por bacteria no especificada	0,12	0,95	15
<b>Total</b>	<b>0,54</b>	<b>4,12</b>	<b>65</b>	

Tabla V. Tasas de ingreso hospitalario según tipo de meningitis

El código 322.9 “Meningitis no especificada” que presenta un total de 11 casos, no se ha incluido en la tabla anterior por no pertenecer ni al grupo de meningitis víricas ni al de bacterianas.

En el siguiente gráfico se representan las tasas de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa por cada 10.000 ingresos y año según si se trata de meningitis víricas o meningitis bacterianas. A la izquierda del gráfico se ha tenido en cuenta el total de ingresos hospitalarios acontecidos durante los 8 años de estudio (n=149.419 ingresos), mientras que la parte derecha del gráfico hace referencia al total de ingresos por enfermedad infecciosa ocurridos durante el mismo periodo (n=19.718 ingresos).

Como puede observarse, la tasa de ingresos por meningitis vírica duplica en cualquier caso la tasa de ingresos por meningitis bacteriana.

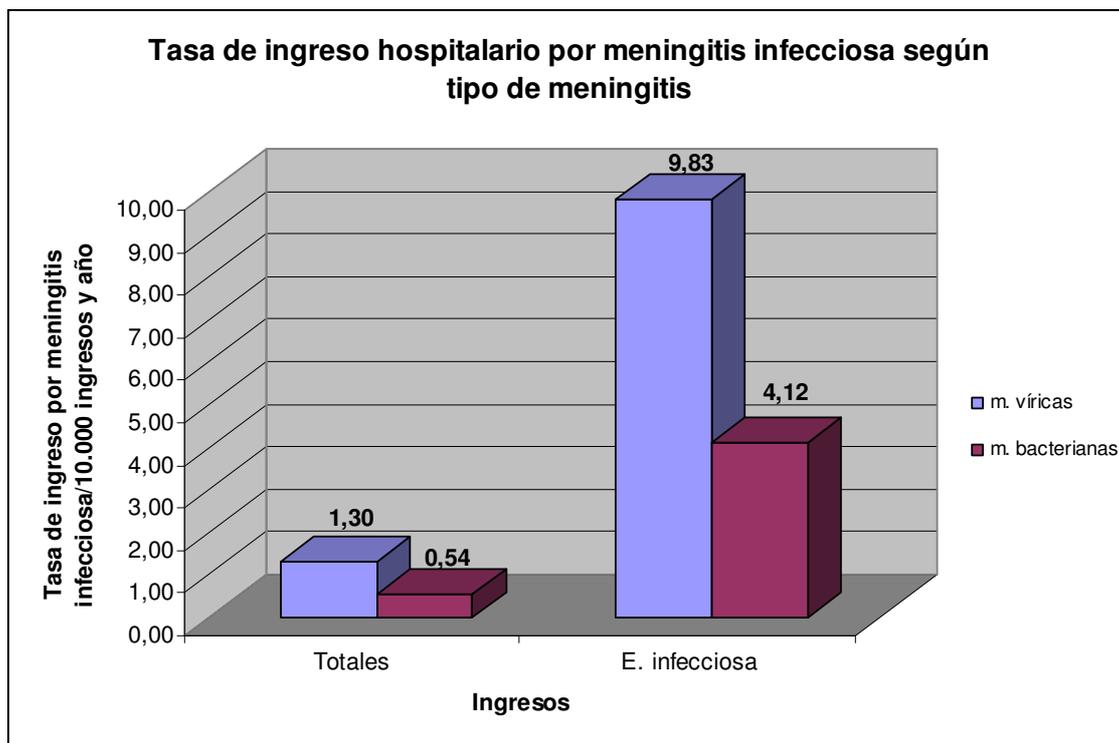


Figura 22. Tasas de ingreso hospitalario según tipo de meningitis

#### 5.1.2.7. Frecuencia de ingresos hospitalarios según tipos de meningitis:

Durante el periodo de estudio se registraron un total de 231 ingresos hospitalarios por meningitis infecciosa.

La frecuencia de meningitis infecciosa en función de la edad y el sexo de los pacientes, según se trate de meningitis vírica o meningitis bacteriana, se refleja en las siguientes tablas:

En estas tablas no se han tenido en cuenta los 11 casos de “Meningitis no especificada (322.9)” al no pertenecer a ninguno de estos dos grandes grupos.

Rango de edad	Nº de ingresos por meningitis infecciosa	Nº de ingresos meningitis víricas	Frecuencia relativa m. vírica %	Nº de ingresos meningitis bacterianas	Frecuencia relativa m. bacteriana %
0-13	144	117	81,3	24	16,7
14-64	63	30	47,6	30	47,6
>64	24	8	33,3	11	45,8
<b>Total</b>	<b>231</b>	<b>155</b>	<b>67,1</b>	<b>65</b>	<b>28,1</b>

Tabla VI. Frecuencia de ingresos por meningitis infecciosa según grupos etarios

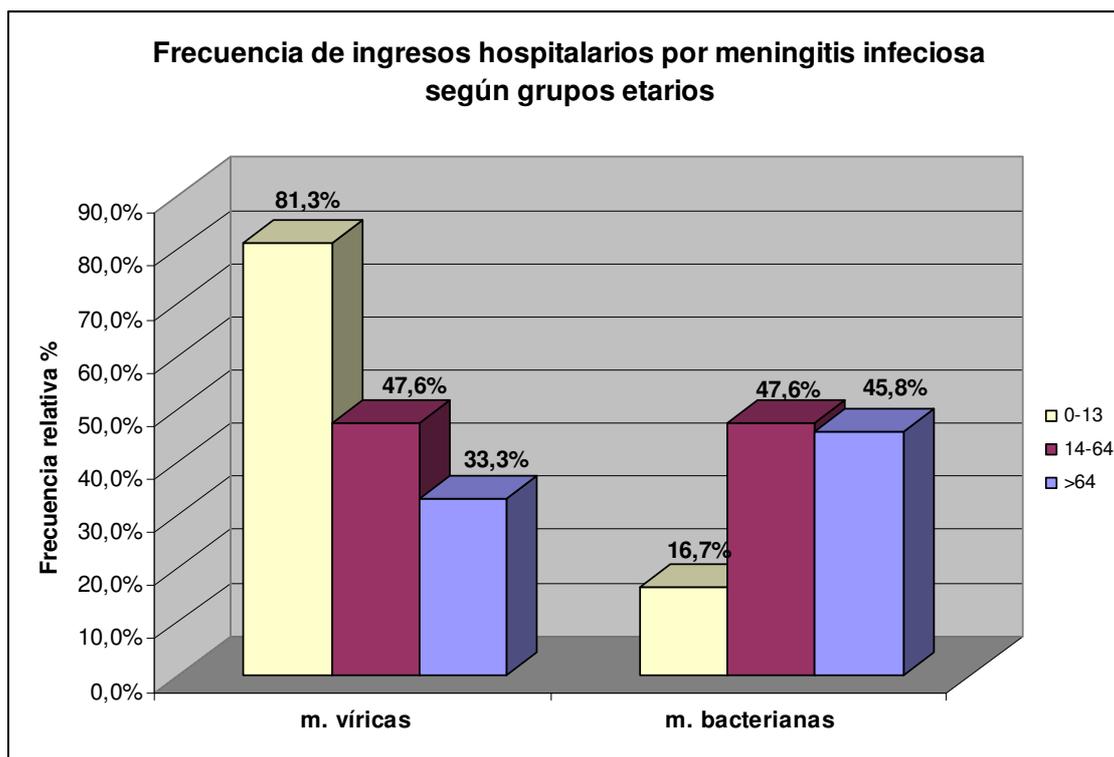


Figura 23. Frecuencia de ingresos por meningitis infecciosa según grupos etarios

Según los datos anteriores, por cada 100 pacientes que ingresan por una meningitis infecciosa en el Hospital, 67 lo hacen por una meningitis vírica y 28 por una meningitis bacteriana.

Si se atiende a los grupos de población en función de la edad, la población pediátrica es la que presenta la mayor frecuencia relativa de ingresos por meningitis vírica con una diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo de población de adultos y de mayores ( $p < 0,05$ ). En el caso de meningitis bacterianas, es la población de adultos la que presenta la mayor frecuencia de ingresos por dicha patología.

Según la Tabla VI, por cada 100 niños que ingresan por una meningitis infecciosa en el Hospital, 81 lo hacen por una meningitis vírica y 17 por una meningitis bacteriana. Para la población de adultos estas cifras son inferiores en lo que respecta a los ingresos por meningitis víricas, sin embargo en las meningitis bacterianas, la población adulta presenta las mayores cifras de ingreso hospitalario.

Si se atiende a la población según género, se obtiene lo siguiente:

Sexo	Nº de ingresos por meningitis infecciosa	Nº de ingresos meningitis víricas	Frecuencia relativa m. vírica %	Nº de ingresos meningitis bacterianas	Frecuencia relativa m. bacteriana %
Hombres	154	107	69,5	41	26,6
Mujeres	77	48	62,3	24	31,2
<b>Total</b>	<b>231</b>	<b>155</b>	<b>67,1</b>	<b>65</b>	<b>28,1</b>

Tabla VII. Frecuencia de ingresos por meningitis infecciosa según género

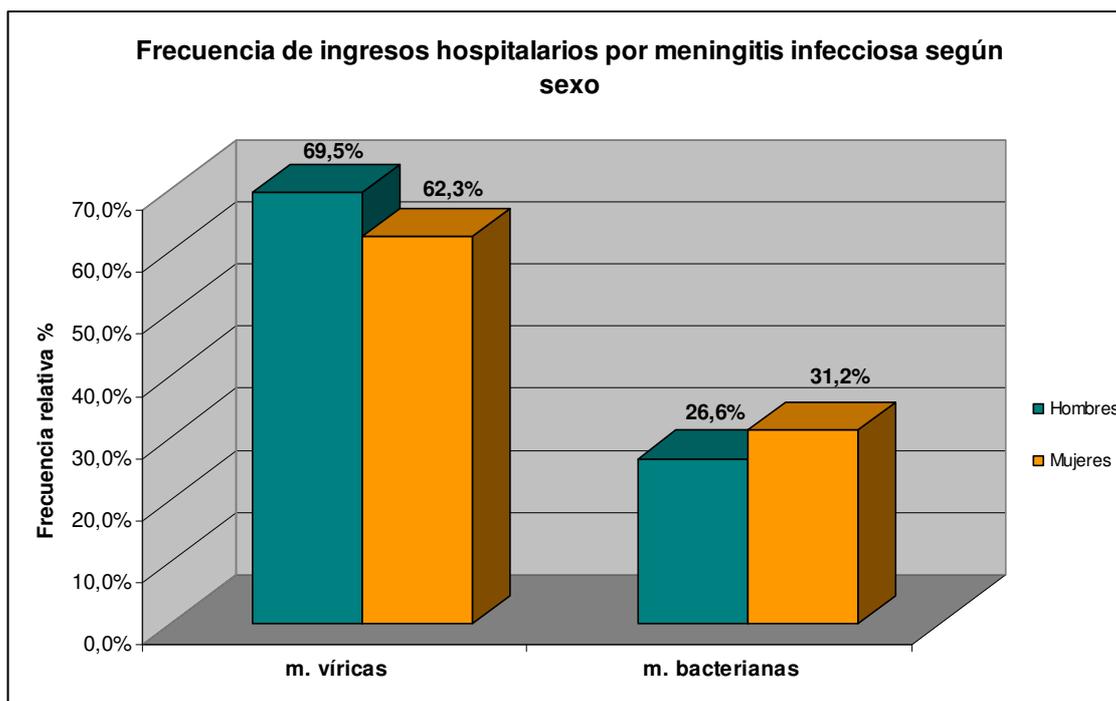


Figura 24. Frecuencia de ingresos por meningitis infecciosa según género

Si se atiende al género, la frecuencia relativa de ingresos por meningitis infecciosas, tanto víricas como bacterianas son muy similares en ambos grupos, como puede observarse, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos ( $p=0,39$ ).

En la Tabla VII se observa que por cada 100 hombres que ingresan por una meningitis infecciosa, cerca de 69 lo hacen por una meningitis vírica y 26 por una meningitis bacteriana.

Por cada 100 mujeres que ingresan por una meningitis infecciosa, 62 lo hacen por una meningitis vírica y 31 por una meningitis bacteriana.

### 5.1.2.8. Tasas de letalidad por meningitis infecciosa:

En las siguientes tablas se representan por rangos de edad y sexo, los casos de muerte registrados durante los 8 años de estudio de los pacientes con diagnóstico principal de meningitis infecciosa pertenecientes tanto al departamento sanitario en estudio como a otras áreas. Por tanto se incluyen todos aquellos casos que habiendo ingresado en el Hospital por una meningitis infecciosa, mueren a consecuencia de esta patología.

Rango de edad	Nº de ingresos por m. infecciosa	Muertes	Tasa de letalidad % por año
0-13	144	0	0,00
14-64	63	5	0,99
>64	24	4	2,08
<b>Total</b>	<b>231</b>	<b>9</b>	<b>0,49</b>

Tabla VIII. Tasas de letalidad por meningitis infecciosa según grupos etarios

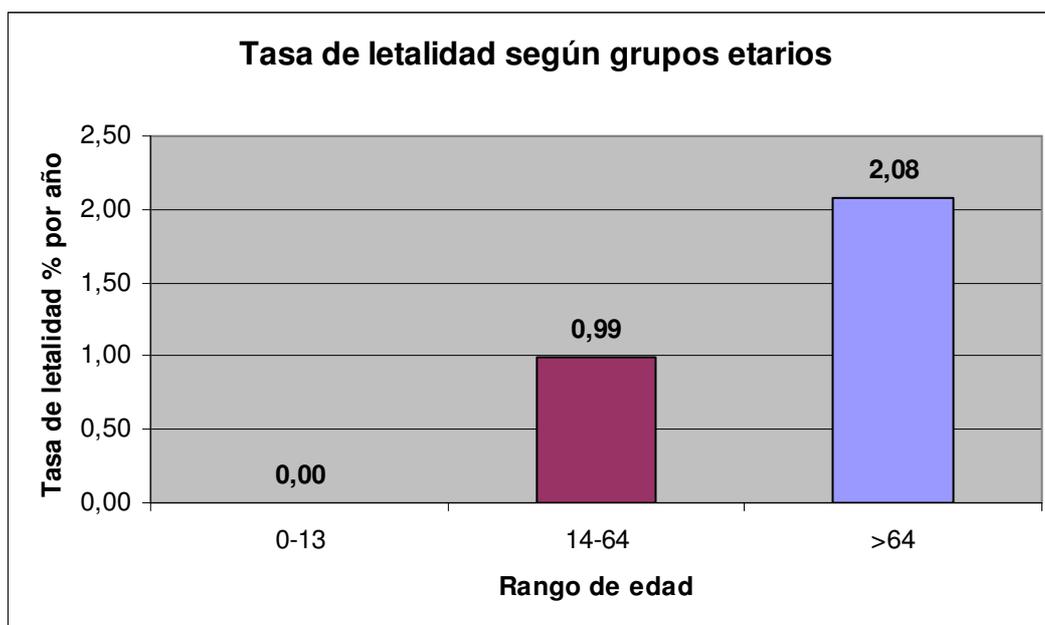


Figura 25. Tasas de letalidad por meningitis infecciosa según grupos etarios

Como puede observarse en la tabla anterior, el número de muertes a lo largo de los 8 años de estudio a consecuencia de una meningitis infecciosa ascendió a 9 casos. La mayor tasa de letalidad ocurrió entre población mayor de 64 años de edad, con un riesgo dos veces superior que el grupo de adultos de entre 14 y 64 años, pero no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,253$ ).

Por cada 100 pacientes de edad superior a 64 años que ingresan en el Hospital cada año por una meningitis infecciosa, dos de ellos mueren a consecuencia de esta patología. Para el grupo de los adultos de entre 14 y 64 años, por cada 100 adultos que ingresan cada año por meningitis infecciosa, uno muere. Como se comentará más adelante, una de las limitaciones del estudio es que el Hospital carece de UCI pediátrica, lo que representa un sesgo en los casos de meningitis infecciosa en población pediátrica y en su posible evolución a éxitus. Por ello, la tasa de letalidad en esta población es nula.

Si se atiende a la población según género, se obtiene lo siguiente:

Sexo	Nº de ingresos por m. infecciosa.	Muertes	Tasa de letalidad % por año
Hombres	154	7	0,57
Mujeres	77	2	0,32
<b>Total</b>	<b>231</b>	<b>9</b>	<b>0,49</b>

Tabla IX. Tasas de letalidad por meningitis infecciosa según género

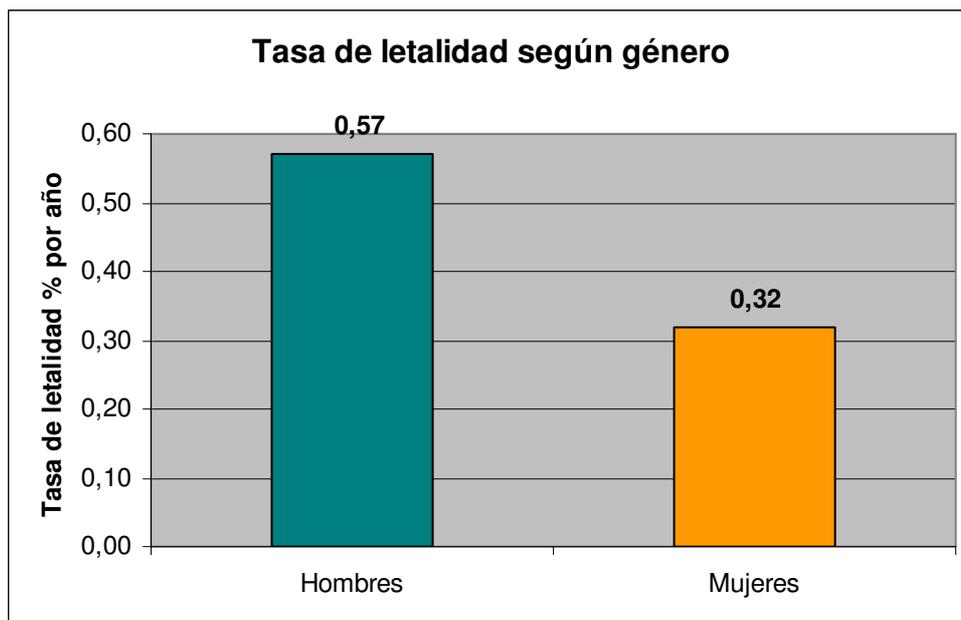


Figura 26. Tasas de letalidad por meningitis infecciosa según género

Como puede observarse en la tabla anterior, la tasa de letalidad es dos veces superior en hombres que en mujeres, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,476$ ).

Por cada 100 hombres que ingresan cada año por meningitis infecciosa, 0,6 mueren a consecuencia de esta patología. En el caso de las mujeres la tasa de letalidad es la mitad que en el grupo de varones con un valor de 0,3.

Por tanto, el riesgo de fallecer a consecuencia de una meningitis infecciosa es dos veces superior en hombres que en mujeres.

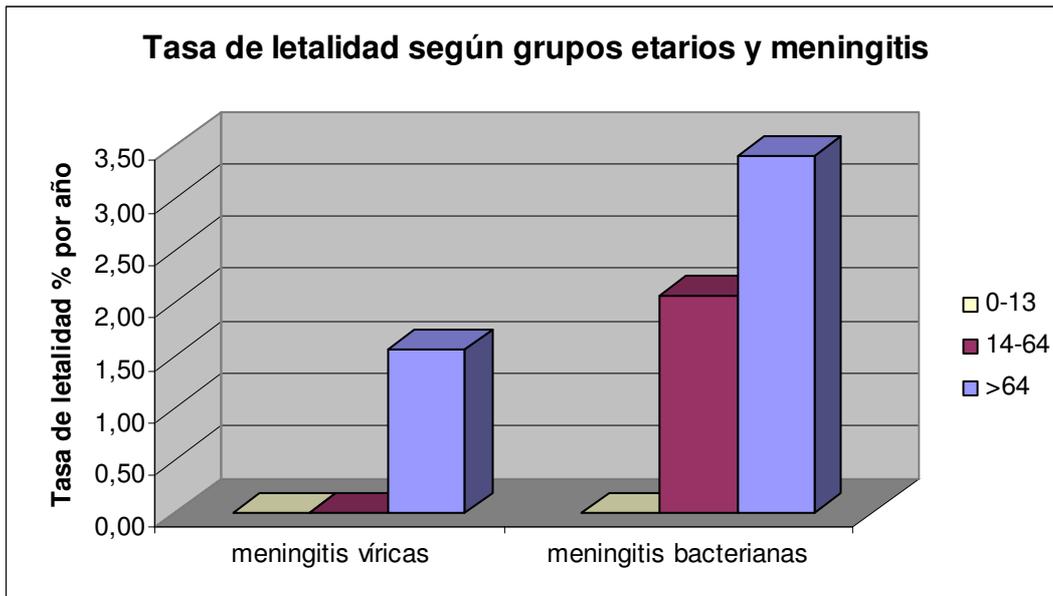
#### 5.1.2.9. Agrupación de las meningitis infecciosas (tasas de letalidad):

En las siguientes tablas se representan por rangos de edad y sexo, los casos de muerte registrados entre la población con diagnóstico principal de meningitis infecciosa pertenecientes tanto al Departamento sanitario en estudio como a otras áreas, pero esta vez agrupados en función de si la meningitis es de origen vírico o bacteriano.

Los 11 casos codificados con el código CIE 9-MC “322.9 Meningitis no especificada”, no se han incluido por no pertenecer a ninguno de los dos grandes bloques (meningitis víricas y meningitis bacterianas). En cualquier caso, no se registró ningún caso de muerte por meningitis con este código.

Rango de edad	Nº de ingresos meningitis víricas	Muertes	Tasa de letalidad % por año	Nº de ingresos meningitis bacterianas	Muertes	Tasa de letalidad % por año
0-13	117	0	<b>0,00</b>	24	0	<b>0,00</b>
14-64	30	0	<b>0,00</b>	30	5	<b>2,08</b>
>64	8	1	<b>1,56</b>	11	3	<b>3,41</b>
<b>Total</b>	<b>155</b>	<b>1</b>	<b>0,08</b>	<b>65</b>	<b>8</b>	<b>1,54</b>

Tabla X. Tasas de letalidad según tipos de meningitis por grupos etarios



*Figura 27. Tasas de letalidad según tipos de meningitis por grupos etarios*

Como puede observarse en la tabla anterior, la tasa de letalidad es superior en la meningitis bacteriana respecto a la meningitis vírica ( $p < 0,05$ ), con una tasa de 1,5 por cada 100 pacientes que ingresan en el Hospital por meningitis bacteriana cada año, en comparación con el 0,08 por cada 100 pacientes que ingresan cada año en el Hospital por meningitis vírica.

Para el grupo de edad más avanzada, la tasa de letalidad es mayor tanto en las meningitis víricas como en las meningitis bacterianas, respecto al grupo de adultos. Por cada 100 pacientes de edad superior a 64 años que ingresan por una meningitis bacteriana cada año, 3 de ellos mueren. Por cada 100 adultos de entre 14 y 64 años que ingresan por una meningitis bacteriana cada año, dos mueren.

Si se atiende a la población según género, se obtiene lo siguiente:

Sexo	Nº de ingresos meningitis víricas	Muertes	Tasa de letalidad % por año	Nº de ingresos meningitis bacterianas	Muertes	Tasa de letalidad % por año
Hombres	107	0	0,00	41	7	2,13
Mujeres	48	1	0,26	24	1	0,52
<b>Total</b>	<b>155</b>	<b>1</b>	<b>0,08</b>	<b>65</b>	<b>8</b>	<b>1,54</b>

Tabla XI. Tasas de letalidad según tipos de meningitis por género

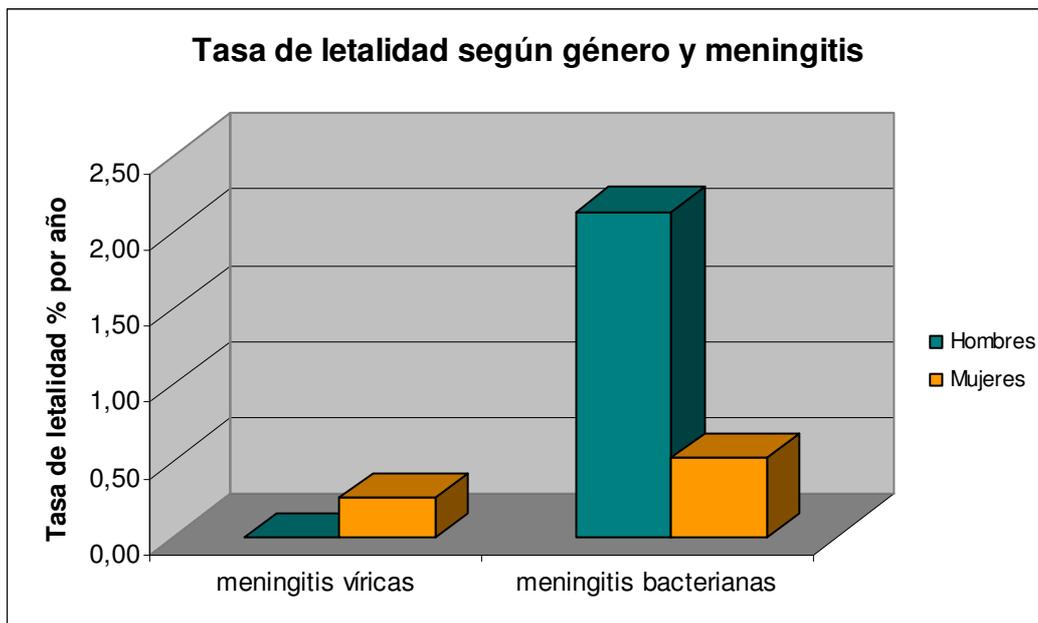


Figura 28. Tasas de letalidad según tipos de meningitis por género

El grupo masculino presenta la mayor tasa de letalidad en meningitis bacteriana respecto al grupo de mujeres, sin embargo, en meningitis vírica, es el grupo de mujeres el que presenta la mayor tasa de letalidad. En este grupo de población, se registró un fallecimiento por meningitis vírica a lo largo del periodo de estudio, cosa que no ocurrió en el grupo de hombres, por lo que su letalidad por dicha meningitis es cero.

### 5.1.3. Visión desde el Departamento Sanitario: incidencia en el área geográfica

#### 5.1.3.1. Distribución general de los diagnósticos de meningitis infecciosa:

Durante los 8 años de estudio, se detectaron 267 casos cuyo diagnóstico principal o secundario al alta hospitalaria fue codificado por la CIE 9-MC como meningitis infecciosa, pertenecientes todos ellos al Departamento de Salud en estudio.

En la tabla XII aparece la distribución por rangos de edad y por sexo:

	Total Diagnósticos pacientes del área n=267						Total
	Diagnóstico principal n=221 (82,8%)			Diagnóstico secundario n=46 (17,2%)			
Rango de edad	0-13	14-64	>64	0-13	14-64	>64	
Sexo Masculino	n=93	n=43	n=10	n=0	n=17	n=12	n=175 (65,5%)
Femenino	n=45	n=18	n=12	n=2	n=10	n=5	n=92 (34,5%)
<b>Total</b>	<b>n=138 (62,4%)</b>	<b>n=61 (27,6%)</b>	<b>n=22 (9,9%)</b>	<b>n=2 (4,3%)</b>	<b>n=27 (58,7%)</b>	<b>n=17 (36,9%)</b>	<b>n=267 (100%)</b>

Tabla XII. Distribución por rangos de edad y sexo de las meningitis infecciosas como diagnóstico principal y secundario

Del total de diagnósticos de meningitis infecciosa registrados a lo largo de los 8 años de estudio, de pacientes procedentes todos ellos del área, el 82,8% (n=221) correspondieron a casos de meningitis infecciosa como causa de ingreso hospitalario. La población pediátrica fue la predominante en este grupo ( $p < 0,05$ ) con respecto al resto de grupos de edad, con más de un 60% de los casos.

Los casos de meningitis infecciosa como diagnóstico secundario al alta hospitalaria se produjeron predominantemente en el grupo de población adulto de entre 14 y 64 años de edad con más de la mitad de los casos.

Las dos terceras partes de los diagnósticos de meningitis infecciosa en la población asignada al Hospital ocurrieron en varones.

### **5.1.3.2. Tasas de diagnóstico de meningitis infecciosa entre la población perteneciente al departamento sanitario:**

Si se tiene en cuenta la distribución de los diagnósticos de meningitis infecciosa tanto como causa principal al alta hospitalaria como causa secundaria, en función de la edad y el sexo, en la población perteneciente al Departamento de Salud en estudio se obtiene lo siguiente:

En la tabla XIII se encuentran reflejadas las tasas de diagnóstico de meningitis infecciosa según rangos de edad. A lo largo de los 8 años de estudio se registraron un total de 267 diagnósticos de meningitis infecciosa en pacientes pertenecientes todos ellos al Departamento sanitario.

Teniendo en cuenta una población media asignada en el área de 233.854 habitantes, la tasa de diagnósticos de meningitis infecciosa tanto como causa principal como causa secundaria al alta hospitalaria que se producen cada año en la población asignada al Hospital es de:

$$(267 \times 100.000) / (233.854 \times 8) = 14,27$$

En el Departamento de Salud en estudio se producen cada año por cada 100.000 habitantes, 14 diagnósticos de meningitis infecciosa.

Como puede observarse en la figura 29, la población pediátrica es la predominante en el número de diagnósticos de meningitis infecciosa como diagnóstico principal al alta hospitalaria que se producen cada año.

Durante el periodo de estudio se registraron un total de 138 pacientes pediátricos con diagnóstico principal de meningitis infecciosa. La población pediátrica asignada al Hospital es de 34.309 niños y niñas. Por tanto, la tasa de diagnósticos de meningitis infecciosa como causa principal al alta hospitalaria en este grupo de población representa un valor de 50 diagnósticos por cada 100.000 niños y año.

A la población pediátrica, le sigue la población mayor de 64, con una tasa de aproximadamente 7 diagnósticos de meningitis infecciosa por cada 100.000 mayores y año, teniendo este último grupo de población, un número de habitantes asignados al Hospital de 41.716 y habiéndose registrado en los 8 años de estudio un total de 22 diagnósticos de meningitis infecciosa como causa principal.

Como diagnóstico secundario, es la población mayor de 64 años la predominante, con una tasa de 5 diagnósticos por cada 100.000 mayores y año, habiéndose registrado un total de 17 casos. Le sigue la población de adultos entre 14 y 64 años, cuya población asignada al hospital es de 157.829 y en la cual se han registrado 27 casos de diagnóstico de meningitis infecciosa como causa secundaria en los 8 años de estudio, con una tasa de 2 diagnósticos por cada 100.000 adultos y año.

Por tanto, según estos datos el mayor número de diagnósticos de meningitis infecciosa como causa principal al alta hospitalaria que se producen cada año en la población perteneciente al Hospital, ocurren en las edades extremas de la vida.

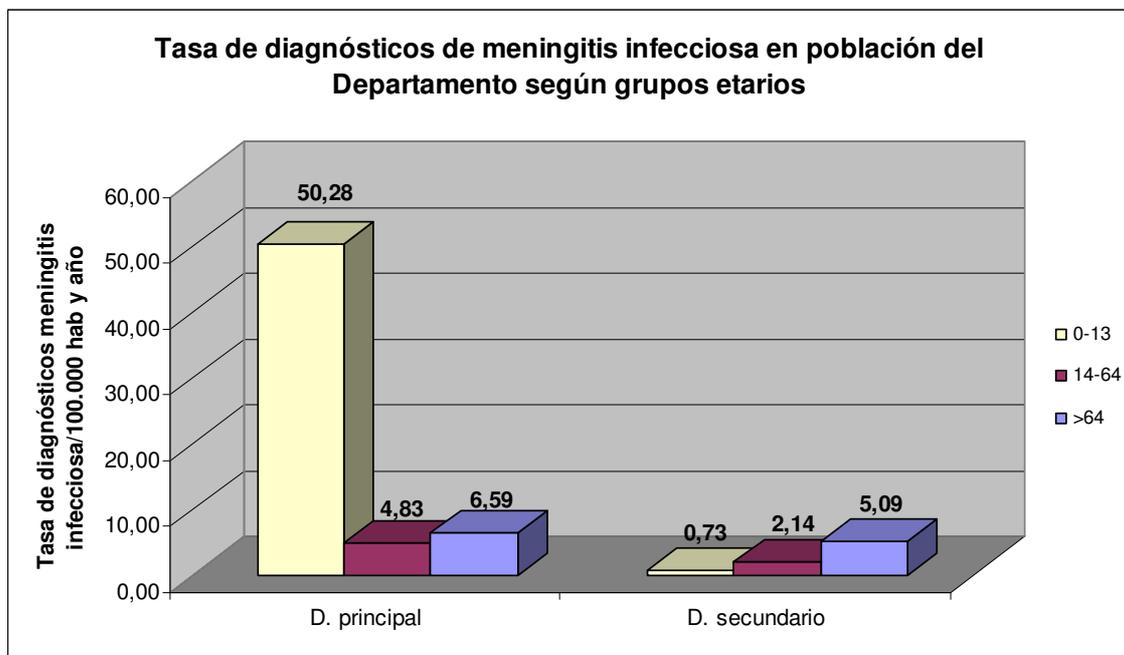


Figura 29. Tasas de diagnóstico de meningitis infecciosa según grupos etarios

Según los datos anteriores, el riesgo relativo de un paciente pediátrico a ser diagnosticado de meningitis infecciosa como diagnóstico principal al alta hospitalaria, es 10 veces superior al riesgo en adultos, y cerca de 8 veces superior al de mayores de 64 años.

Si se atiende al género (tabla XIV, figura 30), en la población masculina es donde se producen el mayor número de diagnósticos de meningitis infecciosa por cada 100.000 habitantes y año. La población masculina asignada al Hospital es de 115.056, y durante el periodo de estudio se registraron un total de 146 casos en varones, con diagnóstico de meningitis infecciosa como causa principal. Por tanto, la tasa de diagnósticos de meningitis infecciosa como causa principal al alta hospitalaria en población masculina es de 16 diagnósticos por cada 100.000 hombres y año.

En el grupo de las mujeres, se registraron un total de 75 casos de diagnóstico de meningitis infecciosa. La población de mujeres en el área es superior a la de varones con un número de habitantes de 118.798 mujeres. En mujeres, la tasa de diagnósticos de meningitis infecciosa como causa principal es la mitad que en los hombres, 8 casos por cada 100.000 mujeres y año.

Como diagnóstico secundario al alta, es también la población masculina la predominante con una tasa de 3 diagnósticos de meningitis infecciosa por cada 100.000 hombres cada año.

Por tanto, el mayor número de diagnósticos de meningitis infecciosa que se producen cada año en la población perteneciente al Hospital, ocurre en población masculina, con un riesgo dos veces superior al de la población femenina.

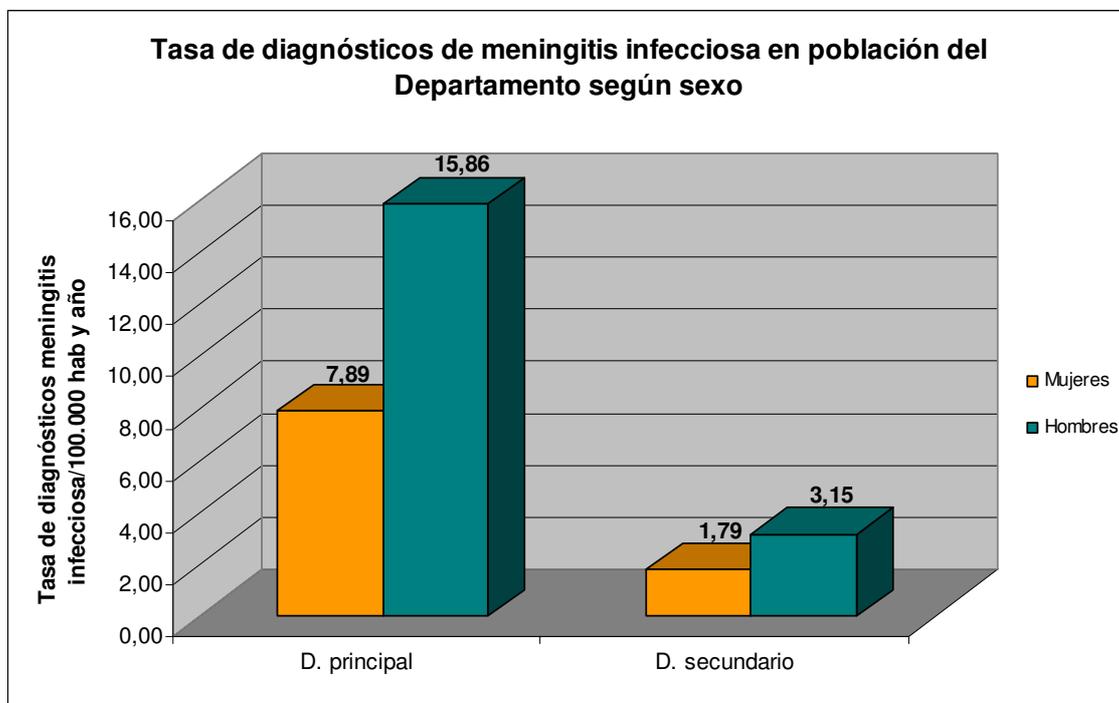


Figura 30. Tasas de diagnóstico de meningitis infecciosa según género

CIE	Tasa de diagnósticos de meningitis infecciosa/100.000 hab y año											
Diagnóstico	D. principal				D. secundario				Total Diagnósticos			
Rango edad	0-13	14-64	>64	Total	0-13	14-64	>64	Total	0-13	14-64	>64	Total
Población	34.309	157.829	41.716	233.854	34.309	157.829	41.716	233.854	34.309	157.829	41.716	233.854
<b>Total</b>	<b>(n=138)</b> <b>50,28</b>	<b>(n=61)</b> <b>4,83</b>	<b>(n=22)</b> <b>6,59</b>	<b>(n=221)</b> <b>11,81</b>	<b>(n=2)</b> <b>0,73</b>	<b>(n=27)</b> <b>2,14</b>	<b>(n=17)</b> <b>5,09</b>	<b>(n=46)</b> <b>2,46</b>	<b>(n=140)</b> <b>51,01</b>	<b>(n=88)</b> <b>6,97</b>	<b>(n=39)</b> <b>11,69</b>	<b>(n=267)</b> <b>14,27</b>

Tabla XIII. Tasas de diagnóstico de meningitis infecciosa según grupos etarios

CIE	Tasa de diagnósticos de meningitis infecciosa/100.000 hab y año								
Diagnóstico	D. principal			D. secundario			Total Diagnósticos		
Rango edad	Mujeres	Hombres	Total	Mujeres	Hombres	Total	Mujeres	Hombres	Total
Población	118.798	115.056	233854	118.798	115.056	233854	118.798	115.056	233854
<b>Total</b>	<b>(n=75)</b> <b>7,89</b>	<b>(n=146)</b> <b>15,86</b>	<b>(n=221)</b> <b>11,81</b>	<b>(n=17)</b> <b>1,79</b>	<b>(n=29)</b> <b>3,15</b>	<b>(n=46)</b> <b>2,46</b>	<b>(n=92)</b> <b>9,68</b>	<b>(n=175)</b> <b>19,01</b>	<b>(n=267)</b> <b>14,27</b>

Tabla XIV. Tasas de diagnóstico de meningitis infecciosa según género

**5.1.3.3. Tasas de ingreso por meningitis infecciosa entre la población perteneciente al Departamento sanitario:**

Atendiendo únicamente a los casos de meningitis infecciosa como diagnóstico principal al alta hospitalaria de la población asignada al Departamento sanitario en estudio, se obtienen los siguientes datos en relación a la tasa de ingresos hospitalarios en función de la edad y el sexo (tabla XV).

A lo largo de los 8 años de estudio se detectaron un total de 221 casos cuyo diagnóstico principal al alta hospitalaria fue una meningitis infecciosa. Teniendo en cuenta una población media asignada en el área de 233.854 habitantes, la tasa de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa por cada 100.000 habitantes y año es de:

$$(221 \times 100.000) / (233.854 \times 8) = 11,81$$

En el Departamento de Salud en estudio, por cada 100.000 habitantes y año se producen 12 ingresos hospitalarios por meningitis infecciosa.

La causa mayoritaria se debe a la meningitis vírica sin especificar con una tasa de 6,4 casos por cada 100.000 habitantes y año seguida por la meningitis neumocócica con una tasa de aproximadamente 1.

De los 221 casos cuyo diagnóstico principal al alta hospitalaria fue una meningitis infecciosa, un total de 138 registros correspondían a población pediátrica. Teniendo en cuenta la población pediátrica censada en el área que es de 34.309 niños, la tasa de ingreso por meningitis infecciosa, por cada 100.000 niños y año es de 50.

En el Departamento de Salud, por cada 100.000 niños pertenecientes al área ingresan cada año 50 por meningitis infecciosa.

Para el grupo de población de adultos de entre 14 y 64 años de edad, se registraron un total de 61 casos. Siendo la población censada para este grupo de 157.829 habitantes, la tasa de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa por cada 100.000 adultos y año es próxima a 5.

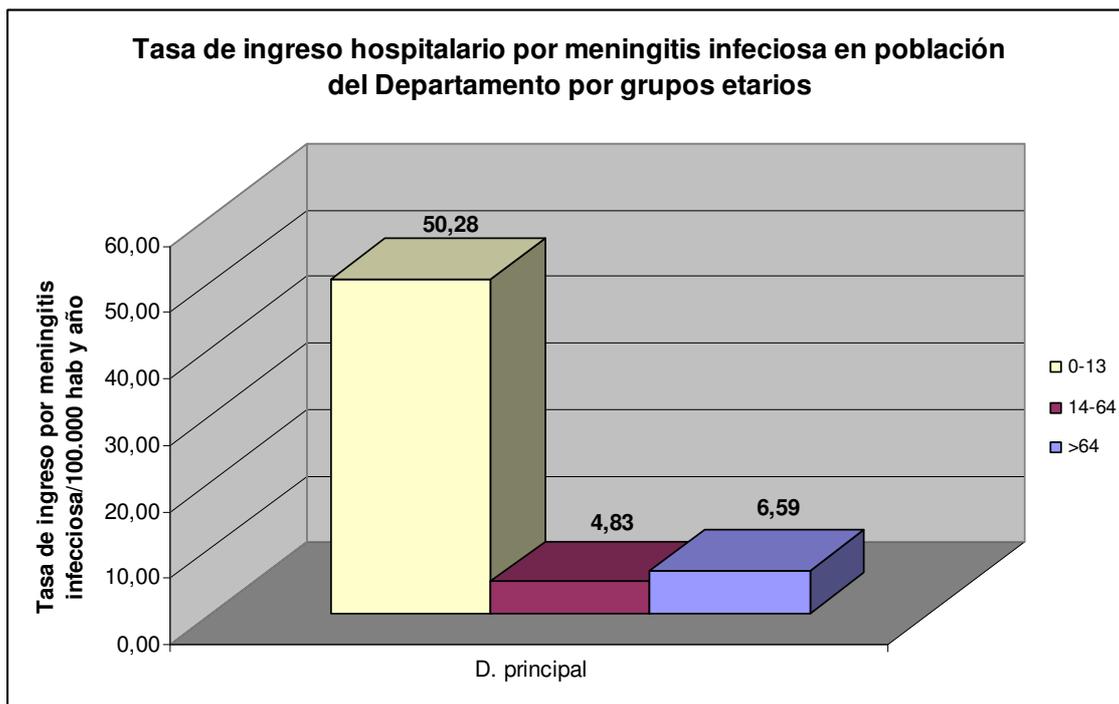
En el Departamento de Salud, por cada 100.000 adultos pertenecientes al área ingresan cada año 5 por meningitis infecciosa.

Para el grupo de población de mayores de 64 años, se detectaron un total de 22 casos. Teniendo en cuenta una población asignada al Hospital de 41.716 habitantes, la tasa de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa por cada 100.000 mayores y año es cercana a 7.

En el Departamento de Salud, por cada 100.000 mayores pertenecientes al área ingresan cada año 7 por meningitis infecciosa.

En la figura 31 se observa que el grupo de población pediátrica es la predominante en el número de ingresos hospitalarios por meningitis infecciosa seguido por la población mayor de 64 años.

Las mayores tasas de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa que se producen cada año en el Departamento de Salud en estudio, se producen en las edades extremas de la vida.



*Figura 31. Tasas de ingreso por meningitis infecciosa en población del departamento según grupos etarios*

En la figura 32 se observa que para la población pediátrica la causa mayoritaria de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa es la meningitis vírica sin filiar con una tasa de aproximadamente 37 casos por cada 100.000 niños y año, seguida por la meningitis meningocócica y meningococemia con tasas de 2.

Para la población de adultos de entre 14 y 64 años de edad, las causas principales de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa son la meningitis vírica sin filiar seguida por la meningitis neumocócica, con tasas de 1,27 y 0,87, respectivamente.

Y para la población de mayores de 64 años, la meningitis neumocócica y la meningitis no especificada son las causas principales de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa con una tasa de 1,19 en ambos casos.

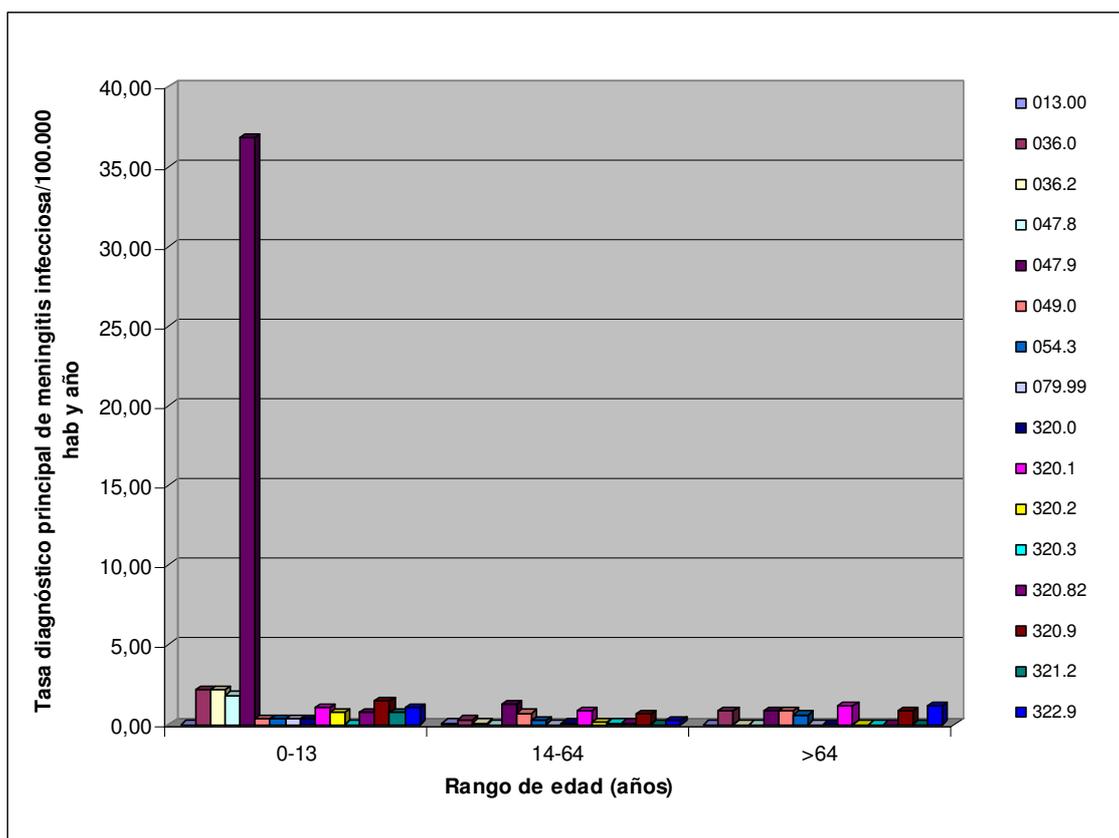
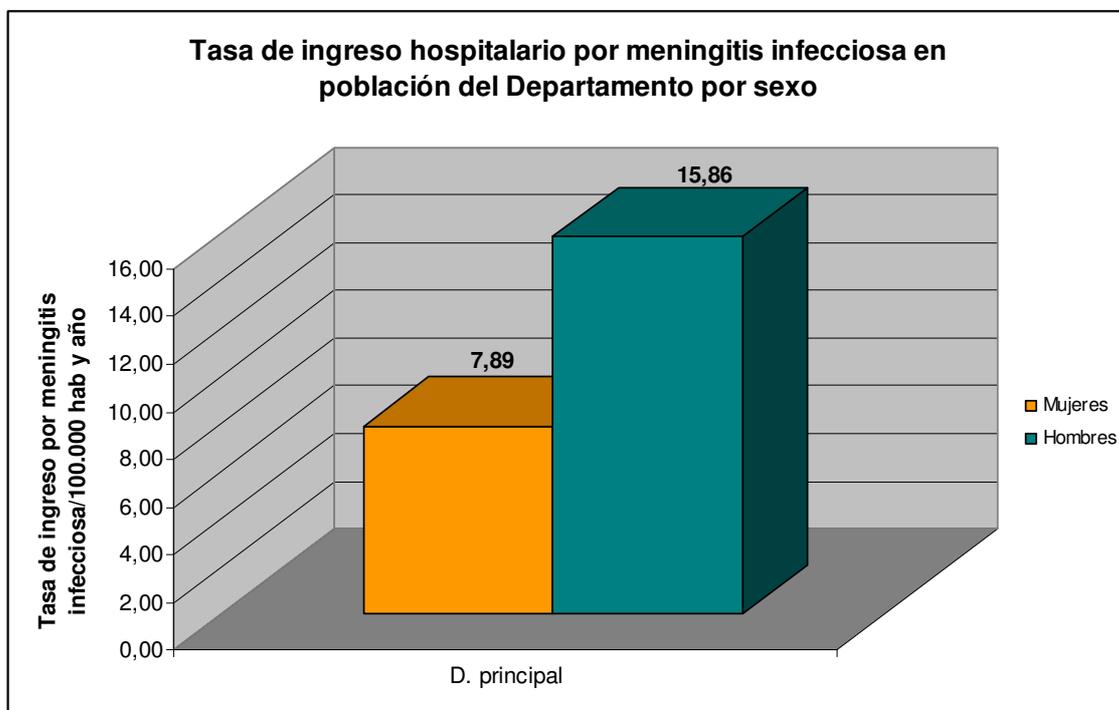


Figura 32. Tasas de diagnóstico principal de meningitis infecciosa en población del departamento según grupos etarios  
Códigos CIE 9-MC en página 83.

013.00	MENINGITIS TBC-NEOM
036.0	MENINGITIS MENINGOCOCICA
036.2	MENINGOCOCEMIA
047.8	OTRA MENINGITIS VIRICA ESPECIFICADA
047.9	MENINGITIS VIRICA SIN ESPECIFICAR
049.0	MENINGITIS LINFOCITICA
054.3	MENINGOENCEFALITIS HERPETICA
079.99	INFECCION VIRAL INESPECIFICA
320.0	MENINGITIS POR HEMOPHILUS
320.1	MENINGITIS NEUMOCOCICA
320.2	MENINGITIS ESTREPTOCOCICA
320.3	MENINGITIS ESTAFILOCOCCICA
320.82	MENINGITIS DEBIDA A BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS CLASIF. OTRO C.
320.9	MENINGITIS POR BACTERIA NO ESPECIFICADA
321.2	MENINGITIS DEBIDA A VIRUS NO CLASIFICADOS BAJO OTROS CONCEPT
322.9	MENINGITIS NO ESPECIFICADA

Si se atiende al género de la población perteneciente al Departamento sanitario, es la población masculina la que tiene mayor tasa de ingresos hospitalarios por meningitis infecciosa con un valor cercano a 16 ingresos por cada 100.000 varones y año (figura 33). Para el grupo de las mujeres este valor se reduce a la mitad, con una tasa de 8 ingresos por meningitis infecciosa por cada 100.000 mujeres y año.



*Figura 33. Tasas de ingreso por meningitis infecciosa en población del departamento según género*

En ambos grupos predominan los ingresos por meningitis vírica sin especificar como causa principal de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa, con tasas aproximadas de 9 para los hombres y 3 para las mujeres por cada 100.000 y año (figura 34). Para el grupo masculino la segunda causa de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa es la meningitis neumocócica, mientras que para las mujeres la meningitis linfocítica es la segunda causa de ingreso por meningitis infecciosa, con tasas de 1,41 y 0,84 respectivamente.

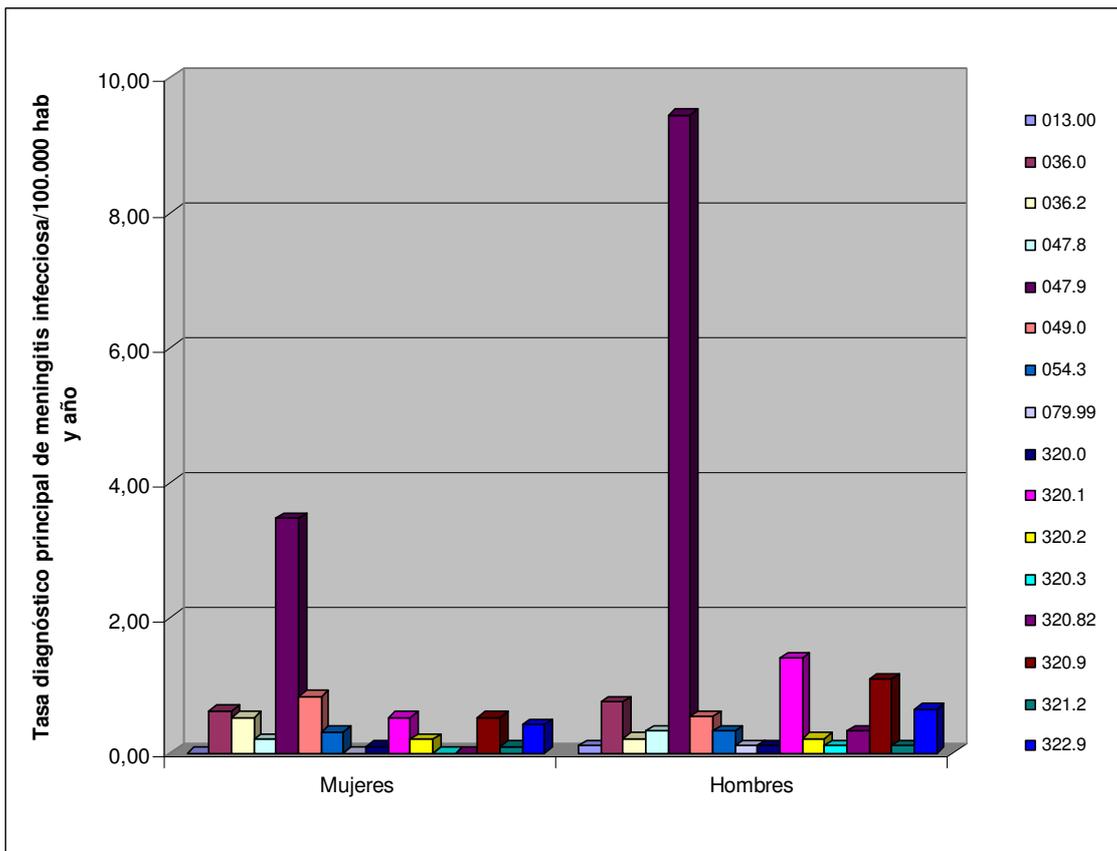


Figura 34. Tasas de diagnóstico principal de meningitis infecciosa en población del departamento según género

Códigos CIE 9-MC en página 83.

CIE	Tasa de ingreso por meningitis infecciosa/100.000 hab y año						
	0-13	14-64	>64	Total	Mujeres	Hombres	Total
<b>Población</b>	<b>34.309</b>	<b>157.829</b>	<b>41.716</b>	<b>233.854</b>	<b>118.798</b>	<b>115.056</b>	<b>233854</b>
013.00 Meningitis TBC-NEOM	(n=0) 0	(n=1) 0,08	(n=0) 0	(n=1) 0,05	(n=0) 0	(n=1) 0,11	(n=1) 0,05
036.0 Meningitis meningocócica	(n=6) <b>2,19</b>	(n=4) 0,32	(n=3) 0,89	(n=13) 0,69	(n=6) 0,63	(n=7) 0,76	(n=13) 0,69
036.2 Meningococemia	(n=6) <b>2,19</b>	(n=1) 0,08	(n=0) 0	(n=7) 0,37	(n=5) 0,53	(n=2) 0,22	(n=7) 0,37
047.8 Otra meningitis vírica especificada	(n=5) 1,82	(n=0) 0	(n=0) 0	(n=5) 0,27	(n=2) 0,21	(n=3) 0,33	(n=5) 0,27
047.9 Meningitis vírica sin especificar	(n=101) <b>36,79</b>	(n=16) <b>1,27</b>	(n=3) 0,89	(n=120) <b>6,41</b>	(n=33) <b>3,47</b>	(n=87) <b>9,45</b>	(n=120) <b>6,41</b>
049.0 Meningitis linfocítica	(n=1) 0,36	(n=9) 0,71	(n=3) 0,89	(n=13) 0,69	(n=8) <b>0,84</b>	(n=5) 0,54	(n=13) 0,69
054.3 Meningoencefalitis herpética	(n=1) 0,36	(n=3) 0,24	(n=2) 0,59	(n=6) 0,32	(n=3) 0,32	(n=3) 0,33	(n=6) 0,32
079.99 Infección viral inespecífica	(n=1) 0,36	(n=0) 0	(n=0) 0	(n=1) 0,05	(n=0) 0	(n=1) 0,11	(n=1) 0,05
320.0 Meningitis por Hemophilus	(n=1) 0,36	(n=1) 0,08	(n=0) 0	(n=2) 0,11	(n=1) 0,10	(n=1) 0,11	(n=2) 0,11
320.1 Meningitis neumocócica	(n=3) 1,09	(n=11) <b>0,87</b>	(n=4) <b>1,19</b>	(n=18) <b>0,96</b>	(n=5) 0,53	(n=13) <b>1,41</b>	(n=18) <b>0,96</b>
320.2 Meningitis estreptocócica	(n=2) 0,73	(n=2) 0,16	(n=0) 0	(n=4) 0,21	(n=2) 0,21	(n=2) 0,22	(n=4) 0,21
320.3 Meningitis estafilocócica	(n=0) 0	(n=1) 0,08	(n=0) 0	(n=1) 0,05	(n=0) 0	(n=1) 0,11	(n=1) 0,05
320.82 Meningitis debida a bacterias gram-negativas clasif otro c	(n=2) 0,73	(n=1) 0,08	(n=0) 0	(n=3) 0,16	(n=0) 0	(n=3) 0,33	(n=3) 0,16
320.9 Meningitis por bacteria no especificada	(n=4) 1,46	(n=8) 0,63	(n=3) 0,89	(n=15) 0,80	(n=5) 0,53	(n=10) 1,09	(n=15) 0,80
321.2 Meningitis debida a virus no clasificados bajo otros concept	(n=2) 0,73	(n=0) 0	(n=0) 0	(n=2) 0,11	(n=1) 0,10	(n=1) 0,11	(n=2) 0,11
322.9 Meningitis no especificada	(n=3) 1,09	(n=3) 0,24	(n=4) <b>1,19</b>	(n=10) 0,53	(n=4) 0,42	(n=6) 0,65	(n=10) 0,53
<b>Total</b>	<b>(n=138)</b> <b>50,28</b>	<b>(n=61)</b> <b>4,83</b>	<b>(n=22)</b> <b>6,59</b>	<b>(n=221)</b> <b>11,81</b>	<b>(n=75)</b> <b>7,89</b>	<b>(n=146)</b> <b>15,86</b>	<b>(n=221)</b> <b>11,81</b>

Tabla XV. Tasas de ingreso por meningitis infecciosa en población del departamento

En la tabla anterior aparecen entre paréntesis el número de ingresos en valor absoluto para cada causa de meningitis infecciosa y para cada uno de los subgrupos de población. Debajo de cada valor absoluto aparece el valor de la tasa de incidencia de ingresos hospitalarios para cada una de las causas de meningitis infecciosa.

#### **5.1.3.4. Tasas de ingreso hospitalario según tipos de meningitis:**

Si se subdividen los registros de meningitis infecciosa que causan ingreso hospitalario entre la población perteneciente al Departamento Sanitario, en meningitis vírica y meningitis bacteriana, se obtienen los siguientes resultados en los diferentes grupos etarios y por género (tabla XVI).

Los 10 casos codificados con el código CIE 9-MC “322.9 Meningitis no especificada”, no se han incluido en esta tabla por no pertenecer a ninguno de los dos grandes bloques (meningitis víricas y meningitis bacterianas).

Como muestra la tabla XVI, se han obtenido un total de 147 registros de meningitis víricas como causa principal de ingreso hospitalario a lo largo de los 8 años de estudio entre la población perteneciente al Departamento Sanitario. En cuanto a las meningitis bacterianas como causa principal de ingreso, se han obtenido un total de 64 registros. Por tanto, por cada 100.000 habitantes y año se producen aproximadamente 8 ingresos por meningitis vírica y 3 por meningitis bacteriana.

La población pediátrica es la predominante tanto en la tasa de ingresos por meningitis vírica como en la tasa de ingresos por meningitis bacteriana respecto a la población de adultos. Por cada 100.000 niños pertenecientes al Departamento Sanitario ingresan 40 por meningitis vírica y 9 por meningitis bacteriana, cada año. Para los grupos de población adultos las tasas de ingreso por meningitis bacteriana son tan solo un poco superiores a las tasas de ingresos por meningitis vírica. Pero en cualquier caso, la población de mayores de 64 años supera muy ligeramente a la población de adultos en la tasa de ingresos por meningitis tanto víricas como bacterianas.

Por cada 100.000 adultos de entre 14 y 64 años pertenecientes al área en estudio, ingresan cada año 2 por meningitis vírica y 2 por meningitis bacteriana.

En la población mayor, por cada 100.000 mayores, ingresan cada año 2 por meningitis vírica y 3 por meningitis bacteriana.

La población masculina presenta las tasas más altas de ingreso hospitalario tanto por meningitis vírica como por meningitis bacteriana, respecto a la población femenina. Por cada 100.000 hombres pertenecientes al Departamento sanitario, ingresan cada año aproximadamente 11 por meningitis vírica y 4 por meningitis bacteriana. En la población femenina estas tasas se reducen a la mitad en ambos casos.

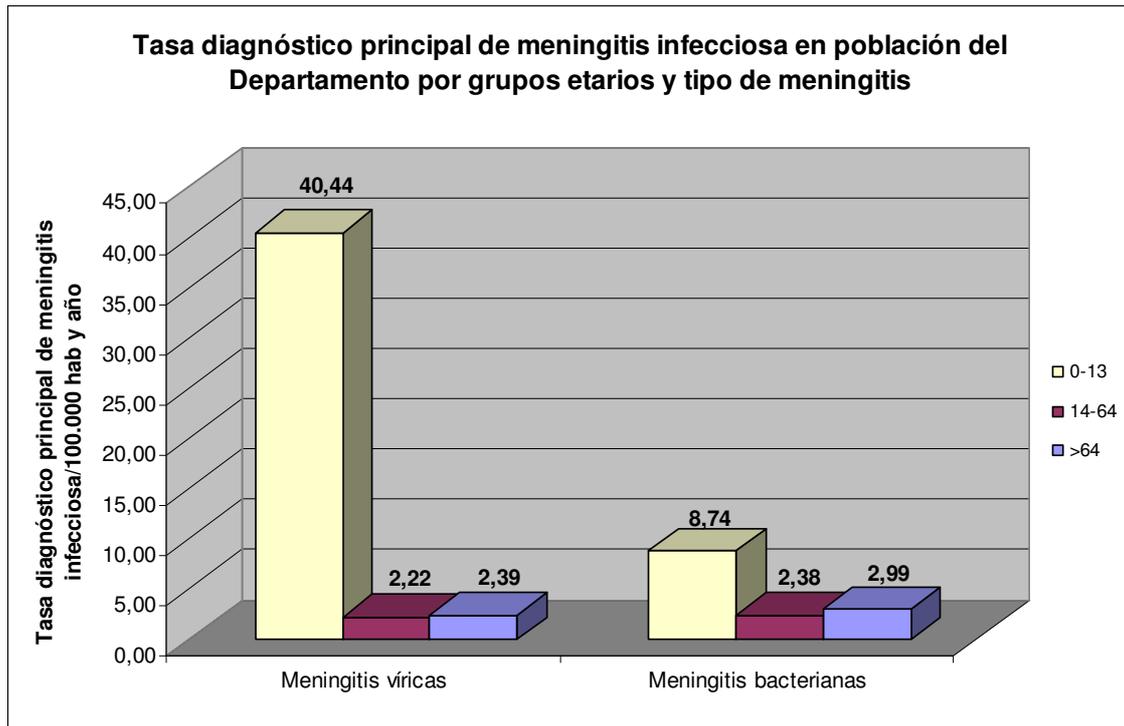


Figura 35. Tasas de ingreso por meningitis infecciosa en población del departamento según grupos etarios y tipo de meningitis

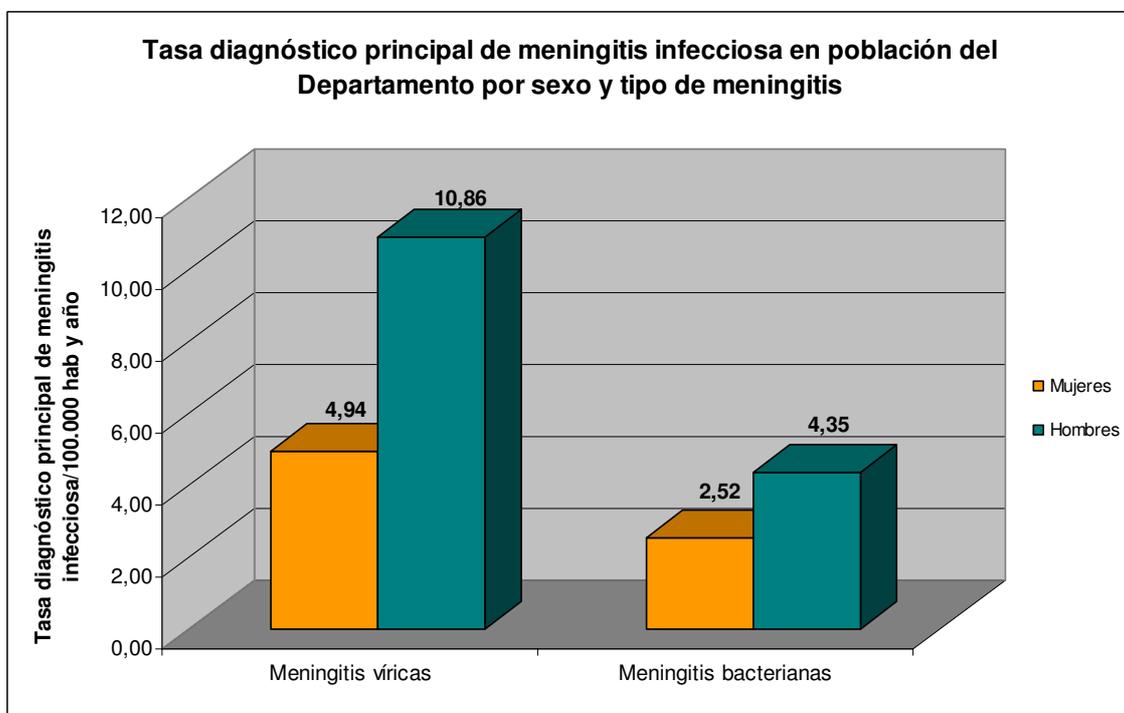


Figura 36. Tasas de ingreso por meningitis infecciosa en población del departamento según género y tipo de meningitis

CIE	Tasa de ingreso por meningitis infecciosa/100.000 hab y año							
	Edad y sexo	0-13	14-64	>64	Total	Mujeres	Hombres	Total
<b>Población</b>		<b>34.309</b>	<b>157.829</b>	<b>41.716</b>	<b>233.854</b>	<b>118.798</b>	<b>115.056</b>	<b>233.854</b>
<b>MENINGITIS VÍRICA</b>	047.8 Otra meningitis vírica especificada	(n=5) 1,82	(n=0) 0	(n=0) 0	(n=5) 0,27	(n=2) 0,21	(n=3) 0,33	(n=5) 0,27
	047.9 Meningitis vírica sin especificar	(n=101) 36,79	(n=16) 1,27	(n=3) 0,89	(n=120) 6,41	(n=33) 3,47	(n=87) 9,45	(n=120) 6,41
	049.0 Meningitis linfocítica	(n=1) 0,36	(n=9) 0,71	(n=3) 0,89	(n=13) 0,69	(n=8) 0,84	(n=5) 0,54	(n=13) 0,69
	054.3 Meningoencefalitis herpética	(n=1) 0,36	(n=3) 0,24	(n=2) 0,59	(n=6) 0,32	(n=3) 0,32	(n=3) 0,33	(n=6) 0,32
	079.99 Infección viral inespecífica	(n=1) 0,36	(n=0) 0	(n=0) 0	(n=1) 0,05	(n=0) 0	(n=1) 0,11	(n=1) 0,05
	321.2 Meningitis debida a virus no clasificados bajo otros concept	(n=2) 0,73	(n=0) 0	(n=0) 0	(n=2) 0,11	(n=1) 0,10	(n=1) 0,11	(n=2) 0,11
	<b>Total</b>	<b>(n=111) 40,44</b>	<b>(n=28) 2,22</b>	<b>(n=8) 2,39</b>	<b>(n=147) 7,86</b>	<b>(n=47) 4,94</b>	<b>(n=100) 10,86</b>	<b>(n=147) 7,86</b>
<b>MENINGITIS BACTERIANA</b>	013.00 Meningitis TBC-NEOM	(n=0) 0	(n=1) 0,08	(n=0) 0	(n=1) 0,05	(n=0) 0	(n=1) 0,11	(n=1) 0,05
	036.0 Meningitis meningocócica	(n=6) 2,19	(n=4) 0,32	(n=3) 0,89	(n=13) 0,69	(n=6) 0,63	(n=7) 0,76	(n=13) 0,69
	036.2 Meningococemia	(n=6) 2,19	(n=1) 0,08	(n=0) 0	(n=7) 0,37	(n=5) 0,53	(n=2) 0,22	(n=7) 0,37
	320.0 Meningitis por Hemophilus	(n=1) 0,36	(n=1) 0,08	(n=0) 0	(n=2) 0,11	(n=1) 0,10	(n=1) 0,11	(n=2) 0,11
	320.1 Meningitis neumocócica	(n=3) 1,09	(n=11) 0,87	(n=4) 1,19	(n=18) 0,96	(n=5) 0,53	(n=13) 1,41	(n=18) 0,96
	320.2 Meningitis estreptocócica	(n=2) 0,73	(n=2) 0,16	(n=0) 0	(n=4) 0,21	(n=2) 0,21	(n=2) 0,22	(n=4) 0,21
	320.3 Meningitis estafilocócica	(n=0) 0	(n=1) 0,08	(n=0) 0	(n=1) 0,05	(n=0) 0	(n=1) 0,11	(n=1) 0,05
	320.82 Meningitis debida a bacterias gram-negativas clasif otro c	(n=2) 0,73	(n=1) 0,08	(n=0) 0	(n=3) 0,16	(n=0) 0	(n=3) 0,33	(n=3) 0,16
	320.9 Meningitis por bacteria no especificada	(n=4) 1,46	(n=8) 0,63	(n=3) 0,89	(n=15) 0,80	(n=5) 0,53	(n=10) 1,09	(n=15) 0,80
<b>Total</b>	<b>(n=24) 8,74</b>	<b>(n=30) 2,38</b>	<b>(n=10) 2,99</b>	<b>(n=64) 3,42</b>	<b>(n=24) 2,52</b>	<b>(n=40) 4,35</b>	<b>(n=64) 3,42</b>	

Tabla XVI. Tasas de ingreso por meningitis infecciosa en población del departamento según tipo de meningitis

El código 322.9 “Meningitis no especificada” que presenta un total de 10 casos, no se ha incluido en la tabla anterior por no pertenecer ni al grupo de meningitis víricas ni al de bacterianas.

Aparecen entre paréntesis el número de ingresos en valor absoluto para cada causa de meningitis infecciosa y para cada uno de los subgrupos de población. Debajo de cada valor absoluto aparece el valor de la tasa de incidencia de ingresos hospitalarios para cada una de las causas de meningitis infecciosa.

### 5.1.3.5. Tasas de letalidad por meningitis infecciosa entre la población perteneciente al Departamento Sanitario:

En la tabla XVII se representan por rangos de edad y sexo, los casos de muerte registrados durante los 8 años de estudio de los pacientes con diagnóstico principal de meningitis infecciosa pertenecientes al Departamento Sanitario en estudio. Por tanto se incluyen todos aquellos casos que habiendo ingresado en el Hospital por una meningitis infecciosa, mueren a consecuencia de esta patología.

Edad y sexo	Tasa de letalidad por meningitis infecciosa/100.000 hab y año						
	0-13	14-64	>64	Total	Mujeres	Hombres	Total
Población	34.309	157.829	41.716	233.854	118.798	115.056	233854
N° muertes	(n=0) 0	(n=5) 0,39	(n=4) 1,20	(n=9) 0,48	(n=2) 0,21	(n=7) 0,76	(n=9) 0,48

Tabla XVII. Tasas de letalidad por meningitis infecciosa en población del departamento

Como puede observarse en la tabla anterior, el número de muertes a lo largo de los 8 años de estudio a consecuencia de una meningitis infecciosa ascendió a 9 casos. Por cada 100.000 habitantes pertenecientes al Departamento Sanitario mueren cada año 0,5 por meningitis infecciosa.

La mayor tasa de letalidad ocurrió entre población mayor de 64 años de edad, y en población masculina.

Por cada 100.000 mayores de 64 años mueren cada año por meningitis infecciosa 1,2 pacientes; y para la población masculina, por cada 100.000 hombres pertenecientes al Departamento Sanitario, mueren cada año 0,7 pacientes.

Como se comentará más adelante, una de las limitaciones del estudio es que el Hospital carece de UCI pediátrica, lo que representa un sesgo en los casos de meningitis infecciosa en población pediátrica y en su posible evolución a éxitus. Por ello, la tasa de letalidad en esta población es nula.

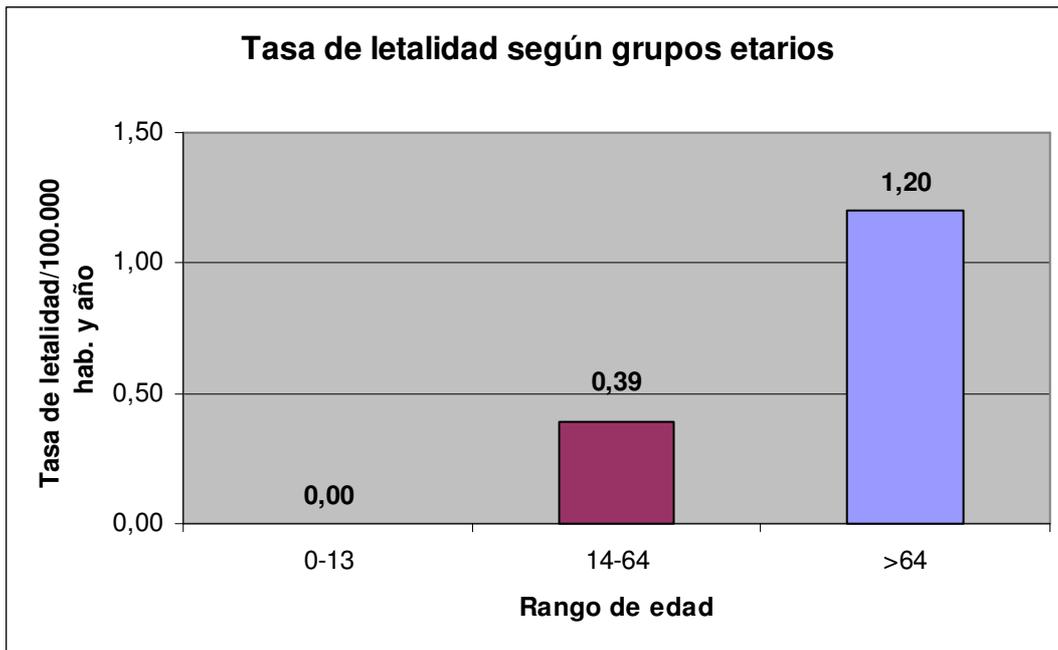


Figura 37. Tasas de letalidad por meningitis infecciosa en población del departamento según grupos etarios

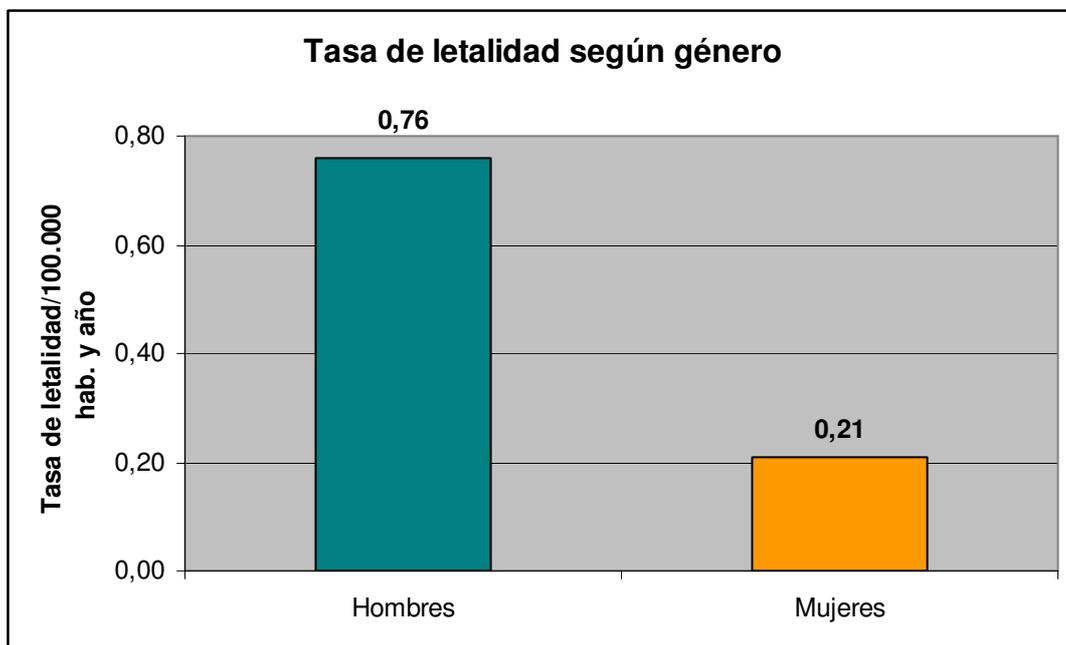


Figura 38. Tasas de letalidad por meningitis infecciosa en población del departamento según género

### 5.1.3.6. Diagnósticos secundarios de meningitis infecciosa:

Durante los 8 años de estudio, se detectaron 46 casos cuyo diagnóstico secundario al alta hospitalaria fue codificado por la CIE 9-MC como meningitis infecciosa, pertenecientes todos ellos al Departamento de Salud en estudio.

En la tabla XVIII aparece la distribución por rangos de edad y por sexo:

		Diagnóstico secundario en población del Departamento <b>n=46</b>			
Rango de edad		0-13	14-64	>64	<b>Total</b>
Sexo	Masculino	n=0	n=17	n=12	<b>n=29 (63,0%)</b>
	Femenino	n=2	n=10	n=5	<b>n=17 (37,0%)</b>
<b>Total</b>		<b>n=2 (4,3%)</b>	<b>n=27 (58,7%)</b>	<b>n=17 (37,0%)</b>	<b>n=46 (100%)</b>

*Tabla XVIII. Distribución por rangos de edad y sexo de las meningitis infecciosas como diagnóstico secundario*

Los casos de meningitis infecciosa como diagnóstico secundario al alta hospitalaria se produjeron predominantemente en el grupo de población adulto de entre 14 y 64 años de edad con más de la mitad de los casos.

Las dos terceras partes de los diagnósticos de meningitis infecciosa en la población perteneciente al Hospital ocurrieron en varones.

En la figura 39 se representan el total de diagnósticos secundarios registrados durante los 8 años de estudio en población perteneciente al Departamento:

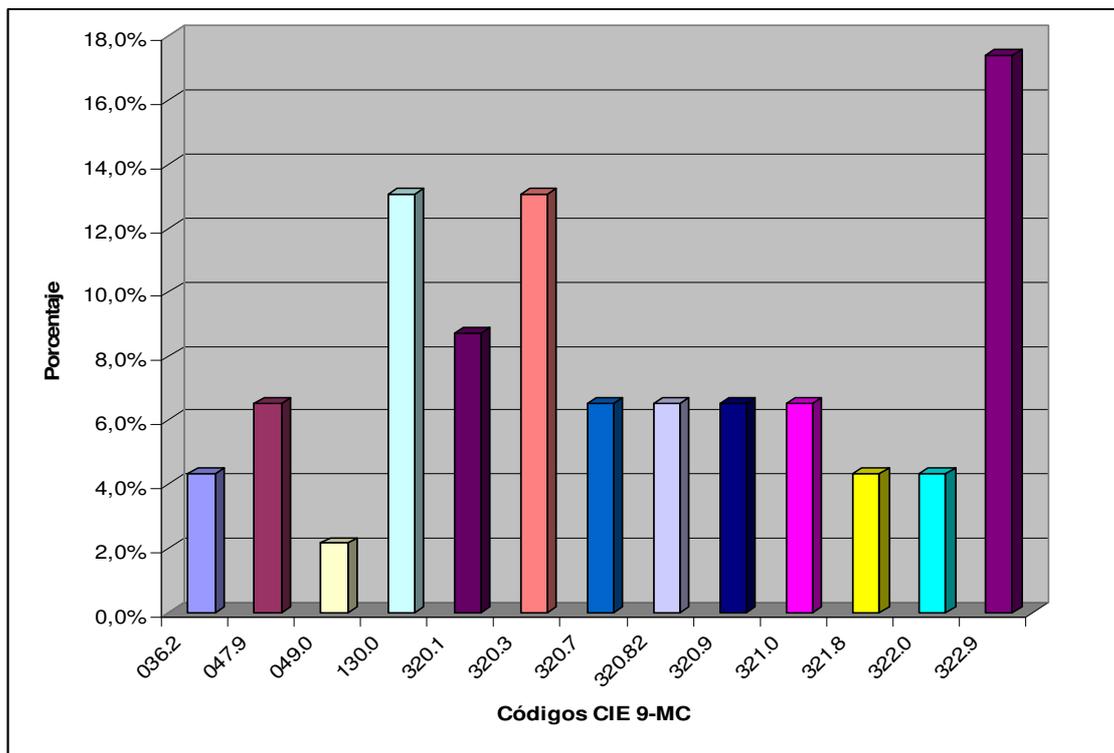


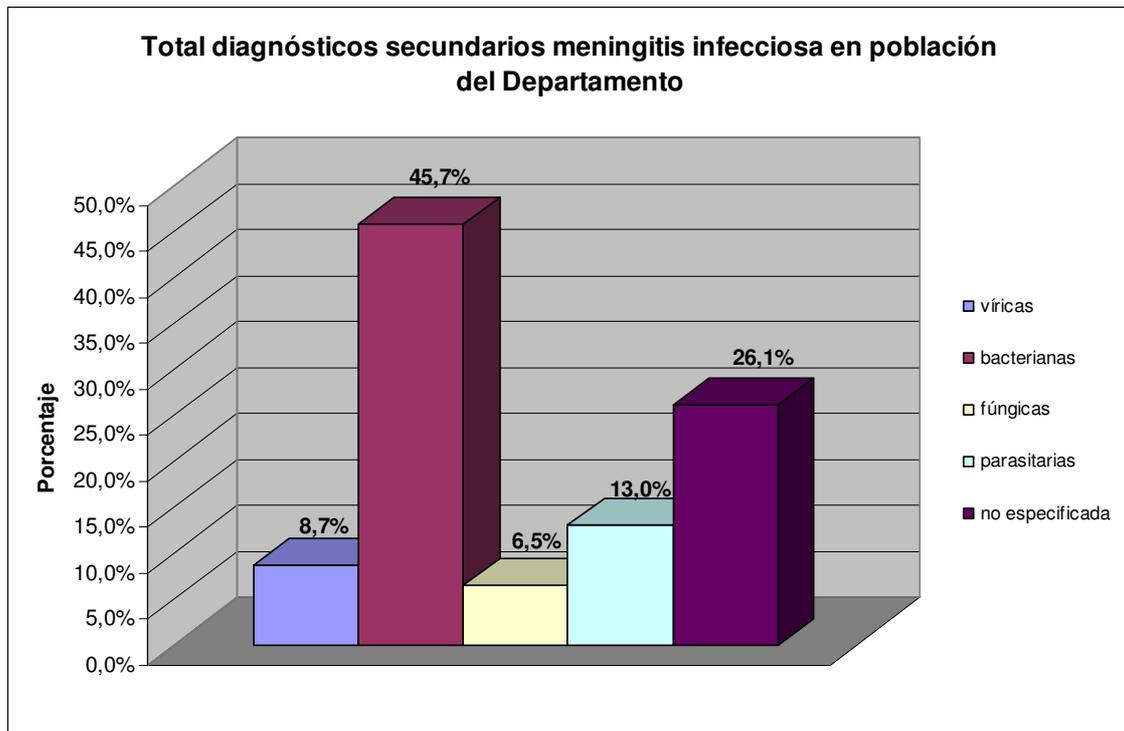
Figura 39. Total de diagnósticos secundarios de meningitis infecciosa en población del departamento

En el gráfico anterior se representan en frecuencia relativa los diagnósticos secundarios de meningitis infecciosa para el total de diagnósticos (n= 46).

El 17,4% del total de diagnósticos secundarios corresponde a meningitis no especificada, seguida por meningoencefalitis debida a toxoplasmosis y meningitis estafilocócica con un 13,1% en ambos casos.

036.2	MENINGOCOCEMIA
047.9	MENINGITIS VIRICA SIN ESPECIFICAR
049.0	MENINGITIS LINFOCITICA
130.0	MENINGOENCEFALITIS DEBIDA A TOXOPLASMOSIS
320.1	MENINGITIS NEUMOCOCICA
320.3	MENINGITIS ESTAFILOCOCICA
320.7	MENINGITIS EN OTRAS ENFERMED. BACTERIANAS CLAS. OTR. CONCEP.
320.82	MENINGITIS DEBIDA A BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS CLASIF. OTRO C.
320.9	MENINGITIS POR BACTERIA NO ESPECIFICADA
321.0	MENINGITIS CRIPTOCOCICA
321.8	MENINGITIS POR OTROS ORGANISM NO BACTERIANOS CLAS. OTR. CONC.
322.0	MENINGITIS NO PIOGENICA
322.9	MENINGITIS NO ESPECIFICADA

Si los 46 casos de meningitis infecciosa como diagnóstico secundario se agrupan en 5 grupos en función de si hacen referencia a una meningitis vírica, meningitis bacteriana, meningitis fúngica, meningitis parasitaria o meningitis no especificada, se obtiene lo siguiente:



*Figura 40. Agrupación de los diagnósticos secundarios de meningitis infecciosas*

Puede observarse que la meningitis bacteriana es la causa mayoritaria de meningitis infecciosa como diagnóstico secundario al alta hospitalaria entre la población del Departamento, con un 45,7% seguida por la meningitis no especificada con un 26,1%.

**5.1.3.7. Tasas de diagnóstico secundario de meningitis entre la población perteneciente al departamento sanitario:**

Atendiendo a los casos de meningitis infecciosa como diagnóstico secundario al alta hospitalaria de la población asignada al Departamento Sanitario en estudio, se obtienen los siguientes datos en relación a la tasa de meningitis infecciosa como diagnóstico secundario en función de la edad y el sexo (tabla XIX).

A lo largo de los 8 años de estudio se detectaron un total de 46 casos cuyo diagnóstico secundario al alta hospitalaria fue una meningitis infecciosa. Teniendo en cuenta una población media asignada en el área de 233.854 habitantes, la tasa de meningitis infecciosa como causa secundaria por cada 100.000 habitantes y año es de aproximadamente 2,5.

En el Departamento de Salud en estudio, por cada 100.000 habitantes y año se producen 2,5 diagnósticos de meningitis infecciosa como causa secundaria al alta hospitalaria.

Las causas mayoritarias se deben a la meningitis no especificada con una tasa de 0,43 por cada 100.000 habitantes y año seguida por la meningoencefalitis debida a toxoplasmosis y la meningitis estafilocócica con tasas de 0,32 en ambos casos.

De los 46 casos cuyo diagnóstico secundario al alta hospitalaria fue una meningitis infecciosa, un total de 2 registros correspondían a población pediátrica. Teniendo en cuenta la población pediátrica censada en el área que es de 34.309 niños, la tasa de meningitis infecciosa como causa secundaria, por cada 100.000 niños y año es de 0,73.

En el Departamento de Salud, por cada 100.000 niños pertenecientes al área, 0,73 presentan un diagnóstico secundario de meningitis infecciosa cada año.

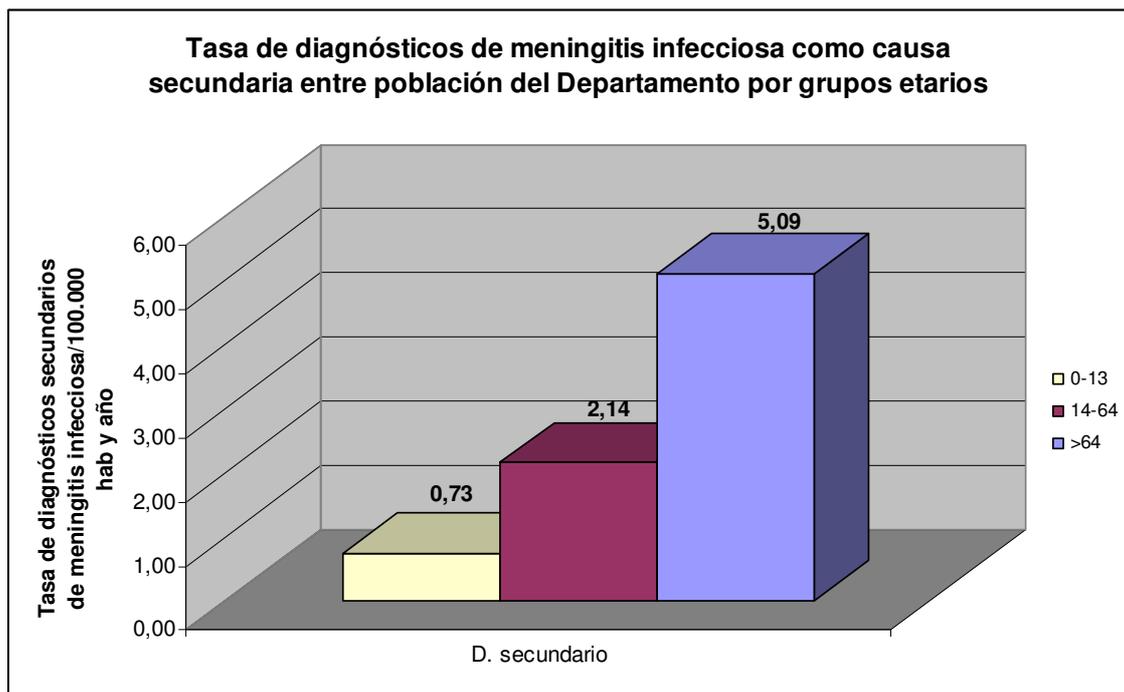
Para el grupo de población de adultos de entre 14 y 64 años de edad, se registraron un total de 27 casos. Siendo la población censada para este grupo de 157.829 habitantes, la tasa de meningitis infecciosa como causa secundaria por cada 100.000 adultos y año es de 2,14. En este grupo de población, la meningoencefalitis debida a toxoplasmosis fue la que presentó la mayor tasa de diagnóstico secundario.

En el Departamento de Salud, por cada 100.000 adultos pertenecientes al área, 2 son diagnosticados de meningitis infecciosa como causa secundaria al alta hospitalaria cada año.

Para el grupo de población de mayores de 64 años, se detectaron un total de 17 casos. Teniendo en cuenta una población asignada al Hospital de 41.716 habitantes, la tasa de meningitis infecciosa como causa secundaria por cada 100.000 mayores y año es de 5. En este grupo de población la tasa predominante de diagnóstico secundario de meningitis infecciosa fue para la meningitis debida a bacterias gram-negativas clasif otro c.

En el Departamento de Salud, por cada 100.000 mayores pertenecientes al área, 5 son diagnosticados de meningitis infecciosa como causa secundaria al alta hospitalaria cada año.

Por tanto, el grupo de población mayor de 64 años es la predominante en el número de diagnósticos secundarios de meningitis infecciosa que se producen cada año entre la población del Departamento.



*Figura 41. Tasas diagnóstico secundario de meningitis infecciosa en población del departamento según grupos etarios*

Si se atiende al género de la población perteneciente al Departamento sanitario, es la población masculina la que tiene mayor tasa de meningitis infecciosa como causa secundaria al alta hospitalaria con un valor de 3 diagnósticos por cada 100.000 varones y año. Para el grupo de las mujeres este valor se reduce prácticamente a la mitad, con una tasa de 1,8 diagnósticos de meningitis infecciosa como causa secundaria por cada 100.000 mujeres y año.

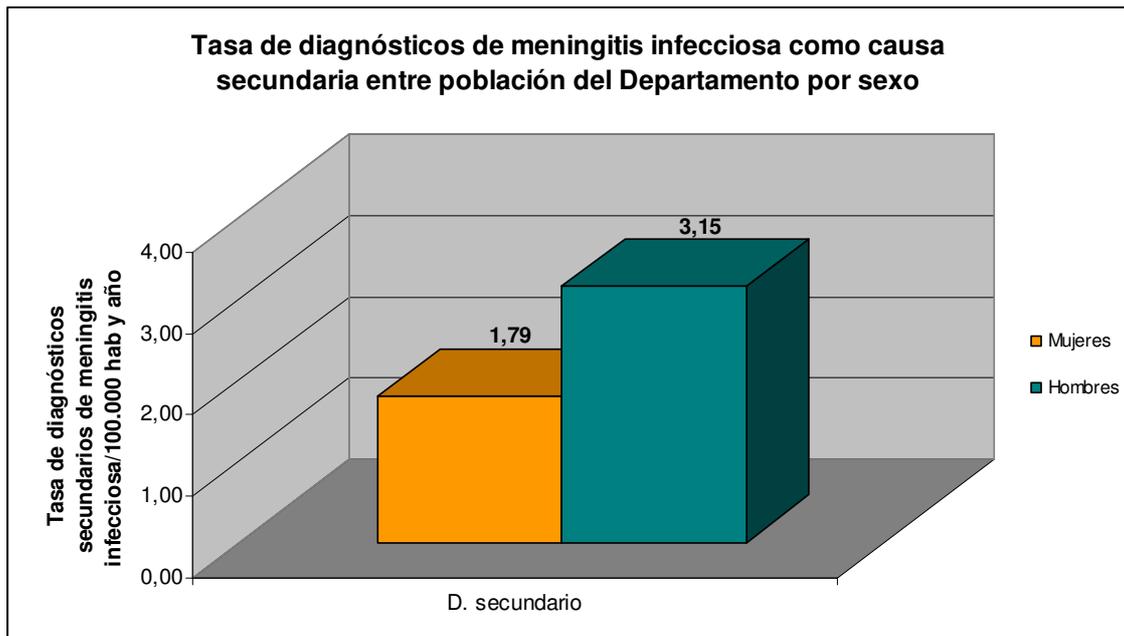


Figura 42. Tasas diagnóstico secundario de meningitis infecciosa en población del departamento según género

CIE	Tasa D. secundario meningitis infecciosa/100.000 hab y año						
	0-13	14-64	>64	Total	Mujeres	Hombres	Total
<b>Población</b>	<b>34.309</b>	<b>157.829</b>	<b>41.716</b>	<b>233.854</b>	<b>118.798</b>	<b>115.056</b>	<b>233854</b>
036.2 Meningococemia	(n=0) 0	(n=1) 0,08	(n=1) 0,29	(n=2) 0,11	(n=0) 0	(n=2) 0,22	(n=2) 0,11
047.9 Meningitis vírica sin especificar	(n=0) 0	(n=1) 0,08	<b>(n=2)</b> <b>0,59</b>	(n=3) 0,16	(n=1) 0,10	(n=2) 0,22	(n=3) 0,16
049.0 Meningitis linfocítica	(n=0) 0	(n=0) 0	(n=1) 0,29	(n=1) 0,05	(n=1) 0,10	(n=0) 0	(n=1) 0,05
130.0 Meningoencefalitis debida a toxoplasmosis	(n=0) 0	<b>(n=6)</b> <b>0,47</b>	(n=0) 0	<b>(n=6)</b> <b>0,32</b>	(n=2) 0,21	<b>(n=4)</b> <b>0,43</b>	<b>(n=6)</b> <b>0,32</b>
320.1 Meningitis neumocócica	(n=0) 0	(n=3) 0,24	(n=1) 0,29	(n=4) 0,21	(n=1) 0,10	(n=3) 0,33	(n=4) 0,21
320.3 Meningitis estafilocócica	(n=0) 0	<b>(n=4)</b> <b>0,32</b>	<b>(n=2)</b> <b>0,59</b>	<b>(n=6)</b> <b>0,32</b>	(n=2) 0,21	<b>(n=4)</b> <b>0,43</b>	<b>(n=6)</b> <b>0,32</b>
320.7 Meningitis en otras enfermed bacterianas clas otr concep	(n=0) 0	(n=2) 0,16	(n=1) 0,29	(n=3) 0,16	(n=2) 0,21	(n=1) 0,11	(n=3) 0,16
320.82 Meningitis debida a bacterias gram-negativas clasif otro c	(n=0) 0	(n=0) 0	<b>(n=3)</b> <b>0,89</b>	(n=3) 0,16	(n=1) 0,10	(n=2) 0,22	(n=3) 0,16
320.9 Meningitis por bacteria no especificada	<b>(n=1)</b> <b>0,36</b>	(n=2) 0,16	(n=0) 0	(n=3) 0,16	<b>(n=3)</b> <b>0,32</b>	(n=0) 0	(n=3) 0,16
321.0 Meningitis criptocócica	(n=0) 0	(n=3) 0,24	(n=0) 0	(n=3) 0,16	(n=0) 0	(n=3) 0,33	(n=3) 0,16
321.8 Meningitis por otros organism no bacterianos clas otr conc	(n=0) 0	(n=2) 0,16	(n=0) 0	(n=2) 0,11	(n=2) 0,21	(n=0) 0	(n=2) 0,11
322.0 Meningitis no piogénica	(n=0) 0	(n=1) 0,08	(n=1) 0,29	(n=2) 0,11	(n=0) 0	(n=2) 0,22	(n=2) 0,11
322.9 Meningitis no especificada	<b>(n=1)</b> <b>0,36</b>	(n=2) 0,16	(n=5) 1,49	<b>(n=8)</b> <b>0,43</b>	(n=2) 0,21	<b>(n=6)</b> <b>0,65</b>	<b>(n=8)</b> <b>0,43</b>
<b>Total</b>	<b>(n=2)</b> <b>0,73</b>	<b>(n=27)</b> <b>2,14</b>	<b>(n=17)</b> <b>5,09</b>	<b>(n=46)</b> <b>2,46</b>	<b>(n=17)</b> <b>1,79</b>	<b>(n=29)</b> <b>3,15</b>	<b>(n=46)</b> <b>2,46</b>

Tabla XIX. Tasas diagnóstico secundario de meningitis infecciosa en población del departamento

#### **5.1.3.8. Tasas de diagnóstico secundario de meningitis según tipos de meningitis:**

Si se subdividen los registros de meningitis infecciosa como causa secundaria al alta hospitalaria entre la población perteneciente al Departamento Sanitario, en meningitis víricas, meningitis bacterianas, meningitis fúngicas, meningitis parasitarias y meningitis no especificada, se obtienen los siguientes resultados en los diferentes grupos etarios y por género (tabla XX).

En general, como puede observarse en la tabla XX, las meningitis bacterianas son las predominantes como causa secundaria de meningitis infecciosa al alta hospitalaria, seguida por la meningitis no especificada con tasas de 1,12 y 0,64 por cada 100.000 hab y año, respectivamente.

Según rangos de edad (figura 43), la población mayor de 64 años es la mayoritaria en los diagnósticos de meningitis víricas, meningitis bacterianas y meningitis no especificadas, como causa secundaria al alta hospitalaria, respecto al resto de población.

Mientras que los grupos de meningitis fúngicas y meningitis parasitarias ocurren únicamente en el grupo de población de adultos de entre 14 y 64 años de edad, siendo nula su aparición en los grupos de edad más extremos. En estos casos la tasa de diagnóstico de meningitis fúngica y meningitis parasitaria por cada 100.000 adultos y año es de 0,24 y 0,47 respectivamente.

Si se atiende al género (figura 44), la población masculina predomina sobre la femenina en las tasas de diagnósticos de meningitis infecciosa como causa secundaria al alta hospitalaria, en cualquiera de los tipos de meningitis estudiados.

Las meningitis bacterianas y la meningitis no especificada son las mayoritarias con tasas de 1,30 y 0,87 por cada 100.000 varones y año, seguida por la meningitis parasitaria con una tasa de 0,43. Para el grupo de población femenino estas tasas son inferiores en cualquier caso, siendo, además, nula su aparición en el caso de meningitis fúngicas.

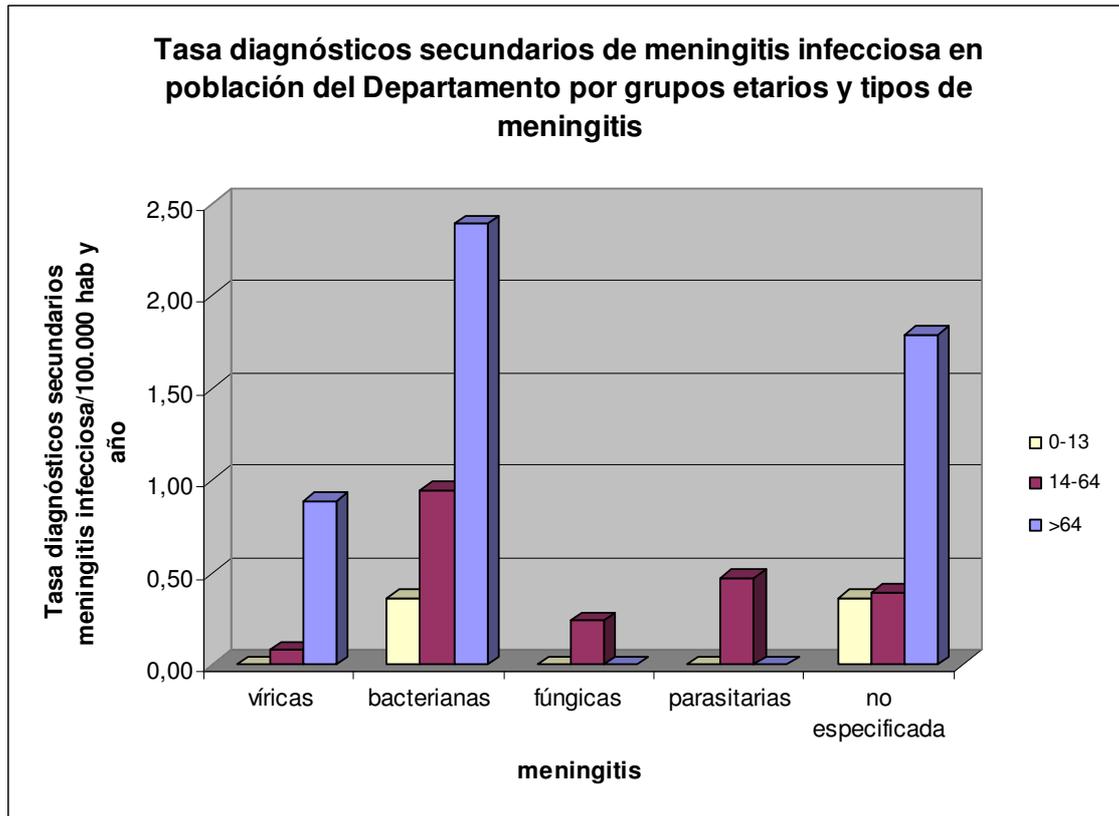


Figura 43. Tasas diagnóstico secundario por grupos etarios y tipo de meningitis

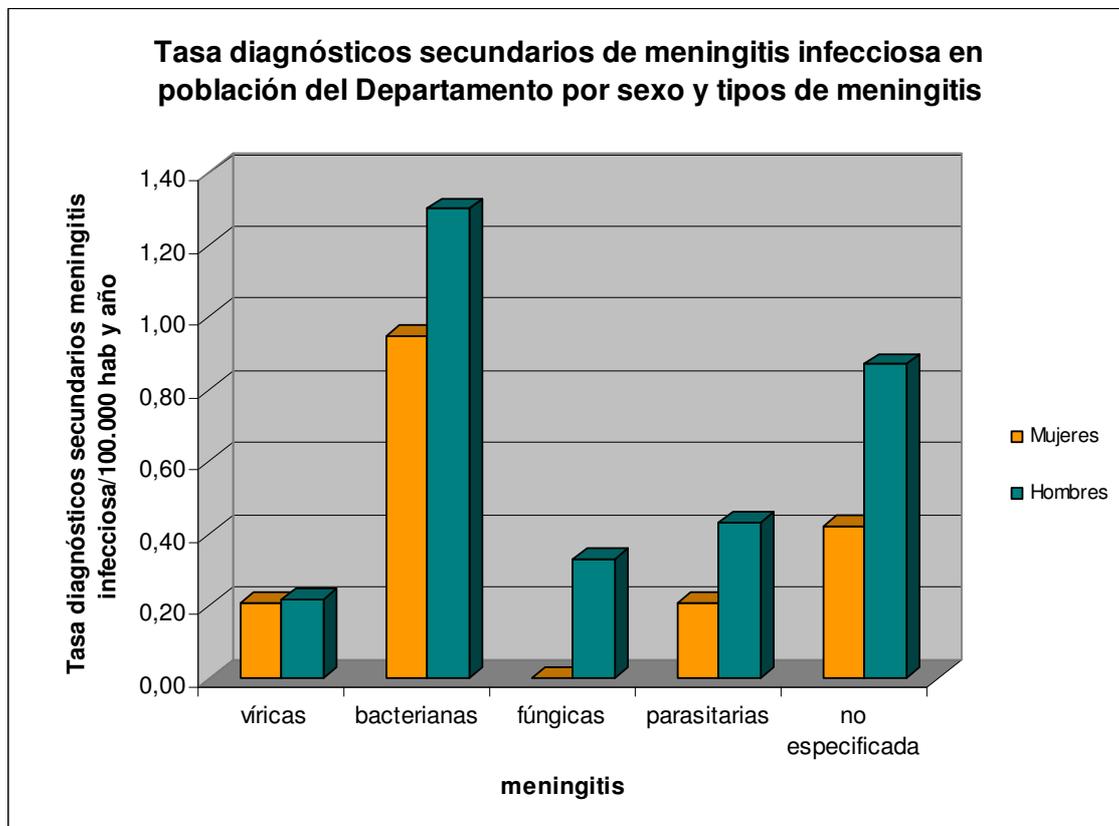


Figura 44. Tasas diagnóstico secundario por género y tipo de meningitis

	CIE	Tasa D. secundario meningitis infecciosa/100.000 hab y año						
		0-13	14-64	>64	Total	Mujeres	Hombres	Total
	<b>Edad y sexo</b>							
	<b>Población</b>	<b>34.309</b>	<b>157.829</b>	<b>41.716</b>	<b>233.854</b>	<b>118.798</b>	<b>115.056</b>	<b>233.854</b>
m. víricas	047.9 Meningitis vírica sin especificar	(n=0) 0	(n=1) 0,08	(n=2) 0,59	(n=3) 0,16	(n=1) 0,10	(n=2) 0,22	(n=3) 0,16
	049.0 Meningitis linfocítica	(n=0) 0	(n=0) 0	(n=1) 0,29	(n=1) 0,05	(n=1) 0,10	(n=0) 0	(n=1) 0,05
	<b>Total</b>	<b>(n=0) 0</b>	<b>(n=1) 0,08</b>	<b>(n=3) 0,89</b>	<b>(n=4) 0,21</b>	<b>(n=2) 0,21</b>	<b>(n=2) 0,22</b>	<b>(n=4) 0,21</b>
m. bacterianas	036.2 Meningococemia	(n=0) 0	(n=1) 0,08	(n=1) 0,29	(n=2) 0,11	(n=0) 0	(n=2) 0,22	(n=2) 0,11
	320.1 Meningitis neumocócica	(n=0) 0	(n=3) 0,24	(n=1) 0,29	(n=4) 0,21	(n=1) 0,10	(n=3) 0,33	(n=4) 0,21
	320.3 Meningitis estafilocócica	(n=0) 0	(n=4) 0,32	(n=2) 0,59	(n=6) 0,32	(n=2) 0,21	(n=4) 0,43	(n=6) 0,32
	320.7 Meningitis en otras enfermed bacterianas clas otr concep	(n=0) 0	(n=2) 0,16	(n=1) 0,29	(n=3) 0,16	(n=2) 0,21	(n=1) 0,11	(n=3) 0,16
	320.82 Meningitis debida a bacterias gram-negativas clasif otro c	(n=0) 0	(n=0) 0	(n=3) 0,89	(n=3) 0,16	(n=1) 0,10	(n=2) 0,22	(n=3) 0,16
	320.9 Meningitis por bacteria no especificada	(n=1) 0,36	(n=2) 0,16	(n=0) 0	(n=3) 0,16	(n=3) 0,32	(n=0) 0	(n=3) 0,16
	<b>Total</b>	<b>(n=1) 0,36</b>	<b>(n=12) 0,95</b>	<b>(n=8) 2,39</b>	<b>(n=21) 1,12</b>	<b>(n=9) 0,95</b>	<b>(n=12) 1,30</b>	<b>(n=21) 1,12</b>
m. fúngicas	321.0 Meningitis criptocócica	(n=0) 0	(n=3) 0,24	(n=0) 0	(n=3) 0,16	(n=0) 0	(n=3) 0,33	(n=3) 0,16
	<b>Total</b>	<b>(n=0) 0</b>	<b>(n=3) 0,24</b>	<b>(n=0) 0</b>	<b>(n=3) 0,16</b>	<b>(n=0) 0</b>	<b>(n=3) 0,33</b>	<b>(n=3) 0,16</b>
m. parasitarias	130.0 Meningoencefalitis debida a toxoplasmosis	(n=0) 0	(n=6) 0,47	(n=0) 0	(n=6) 0,32	(n=2) 0,21	(n=4) 0,43	(n=6) 0,32
	<b>Total</b>	<b>(n=0) 0</b>	<b>(n=6) 0,47</b>	<b>(n=0) 0</b>	<b>(n=6) 0,32</b>	<b>(n=2) 0,21</b>	<b>(n=4) 0,43</b>	<b>(n=6) 0,32</b>
m. no especificada	321.8 Meningitis por otros organism no bacterianos clas otr conc	(n=0) 0	(n=2) 0,16	(n=0) 0	(n=2) 0,11	(n=2) 0,21	(n=0) 0	(n=2) 0,11
	322.0 Meningitis no piogénica	(n=0) 0	(n=1) 0,08	(n=1) 0,29	(n=2) 0,11	(n=0) 0	(n=2) 0,22	(n=2) 0,11
	322.9 Meningitis no especificada	(n=1) 0,36	(n=2) 0,16	(n=5) 1,49	(n=8) 0,43	(n=2) 0,21	(n=6) 0,65	(n=8) 0,43
	<b>Total</b>	<b>(n=1) 0,36</b>	<b>(n=5) 0,39</b>	<b>(n=6) 1,79</b>	<b>(n=12) 0,64</b>	<b>(n=4) 0,42</b>	<b>(n=8) 0,87</b>	<b>(n=12) 0,64</b>

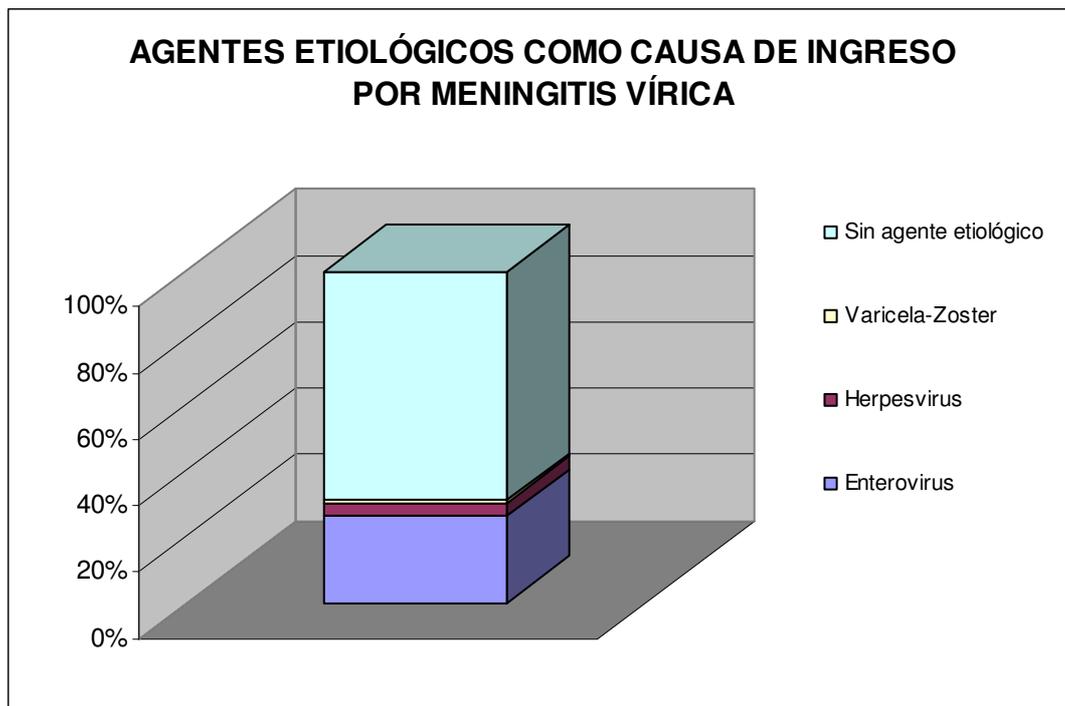
Tabla XX. Tasas diagnóstico secundario de meningitis en población del departamento

## 5.2. AGENTES ETIOLÓGICOS

Los agentes etiológicos detectados en aquellos pacientes con diagnóstico principal de meningitis infecciosa a los que se les llevó a cabo extracción de LCR para estudio de virus o cultivo bacteriano se observan en los siguientes gráficos.

### 5.2.1. Meningitis víricas

Para la meningitis vírica se incluyen todos aquellos casos pertenecientes o no al Departamento Sanitario cuya causa de ingreso hospitalario fue una meningitis vírica (diagnóstico principal de meningitis vírica al alta hospitalaria) en los que se obtuvo LCR para el estudio de virus neurotrópicos:



*Figura 45. Agentes etiológicos como causa de ingreso por meningitis vírica*

Se registraron un total de 155 casos de meningitis vírica como causa de ingreso hospitalario, de los cuales a 121 (78,1%) se les extrajo LCR para estudio de virus neurotrópicos. Se detectó agente etiológico en el 31,4% (n=38) de los casos, siendo enterovirus el agente mayoritario.

Enterovirus fue el agente mayoritario como causa principal de ingreso por meningitis vírica en aquellos casos en los que se detectó agente etiológico.

### 5.2.2. Meningitis bacterianas

Para la meningitis bacteriana se incluyen todos aquellos casos pertenecientes o no al Departamento Sanitario cuya causa de ingreso hospitalario fue una meningitis bacteriana (diagnóstico principal de meningitis bacteriana al alta hospitalaria) en los que se obtuvo LCR para el cultivo convencional de agentes bacterianos:

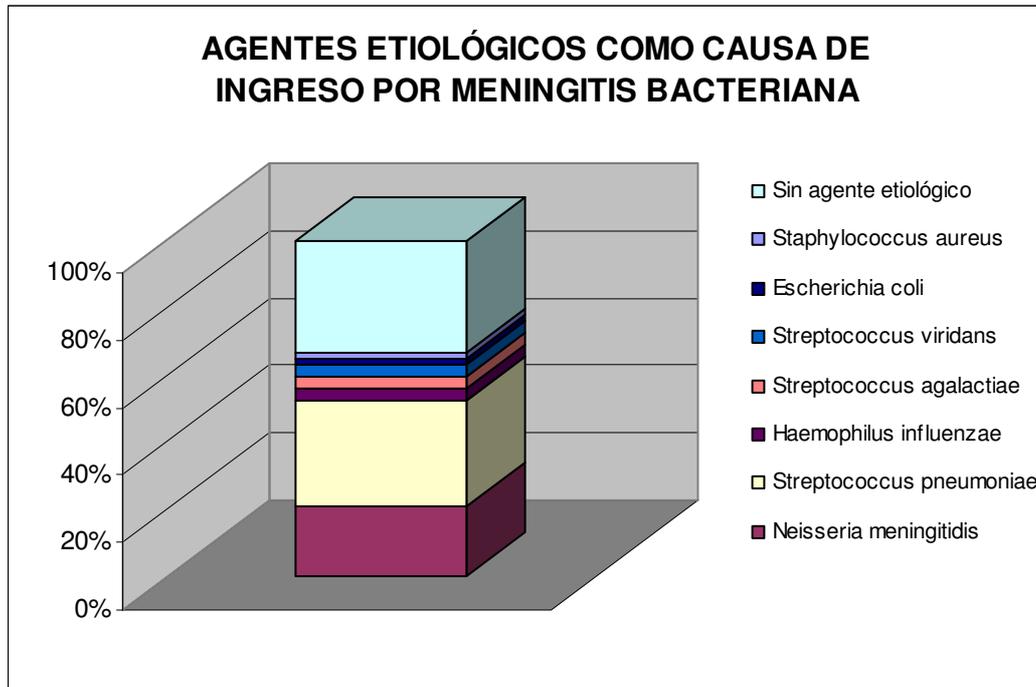


Figura 46. Agentes etiológicos como causa de ingreso por meningitis bacteriana

Se registraron un total de 65 casos de meningitis bacteriana como causa de ingreso hospitalario, de los cuales a 57 (87,7%) se les extrajo LCR para cultivo bacteriano. Se detectó agente etiológico en el 66,7% (n=38) de los casos, siendo *Streptococcus pneumoniae* el agente mayoritario.

*Streptococcus pneumoniae* fue el patógeno principal como causa de ingreso por meningitis bacteriana, seguido de *Neisseria meningitidis*, en aquellos casos en los que se detectó agente etiológico.

Por tanto los tres agentes etiológicos mayoritarios que causan ingreso hospitalario por meningitis infecciosa son: Enterovirus, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*.

### 5.2.3. Distribución por edad de los agentes etiológicos mayoritarios

Si clasificamos estos tres agentes etiológicos en función de en qué grupos de edad se detectaron con mayor frecuencia, se obtiene lo siguiente:

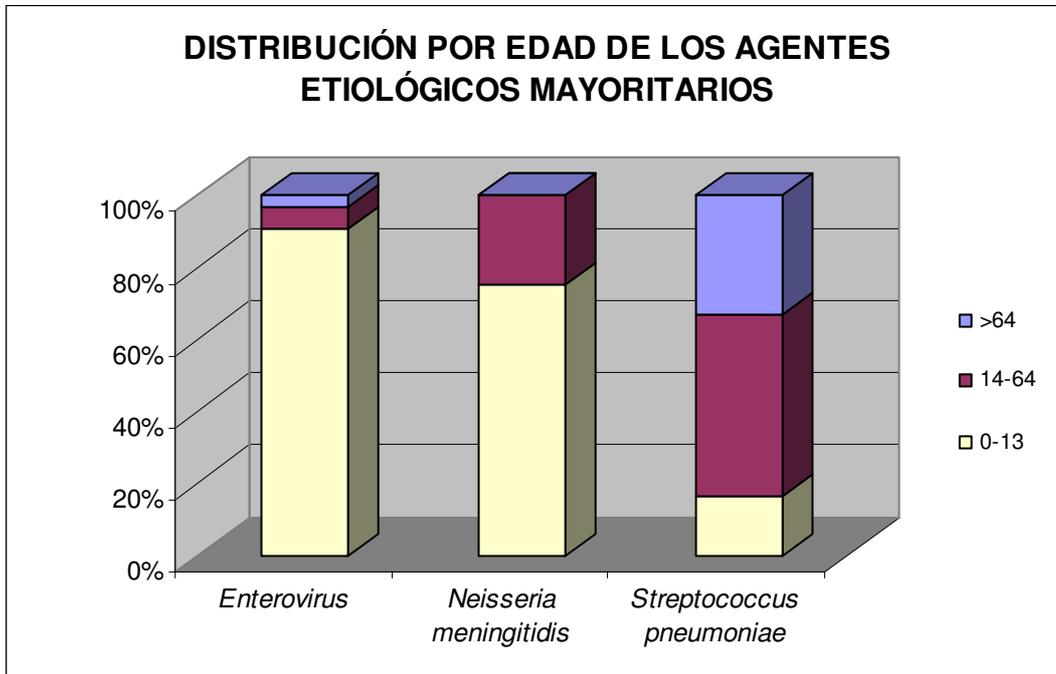


Figura 47. Distribución por edad de los agentes etiológicos mayoritarios

Enterovirus y *Neisseria meningitidis* son los agentes que causan mayor número de ingresos por meningitis infecciosa en el grupo de población pediátrico; mientras que *Streptococcus pneumoniae* es el agente mayoritario en la población adulta.

### **5.3. EPIDEMIA DE MENINGITIS ASÉPTICA**

#### **5.3.1. Descripción general**

Entre noviembre y diciembre de 2006 se detectó una epidemia de meningitis aséptica en el Departamento de Salud en estudio que implicó al menos a 44 pacientes pediátricos.

Esta epidemia representó el 15,1% del total de registros de meningitis infecciosa detectados a lo largo de los 8 años de estudio (n=292), y el 27,7% del total de meningitis víricas detectadas durante el estudio como causa principal de ingreso hospitalario (n=155).

El 95,4% (n=42) de los casos pertenecientes a la epidemia fueron diagnosticados como meningitis vírica sin especificar cuyo código CIE 9-MC corresponde a 047.9. En tan solo un caso se diagnosticó como infección viral inespecífica (079.99), y el otro paciente fue diagnosticado de meningitis no especificada (322.9). En la totalidad de los pacientes el diagnóstico de meningitis fue causa principal de ingreso hospitalario.

Desde el año 1999 al 2006 se registraron un total de 127 casos cuyo diagnóstico principal al alta hospitalaria fue codificado como “meningitis vírica sin especificar, 047.9”, 42 de los cuales correspondieron a pacientes afectados por la epidemia de meningitis aséptica.

En las figuras 48 y 49, se puede observar la distribución mensual y anual de todos los diagnósticos de meningitis vírica sin especificar (047.9) como causa principal de ingreso hospitalario registrados a lo largo de los 8 años de estudio.

Como puede observarse, el mayor número de casos se registró durante los meses de otoño y durante el año 2006, periodo en el cual aconteció la epidemia de meningitis aséptica.

El porcentaje mayoritario del total de registros de meningitis vírica sin especificar fue para la población pediátrica (figura 50), con un 84,3% del total como puede observarse.

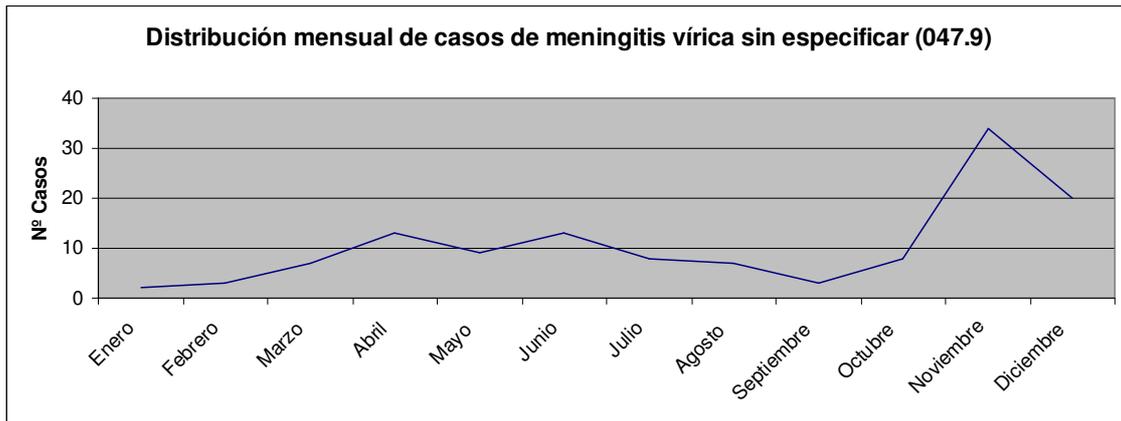


Figura 48. Distribución mensual de casos de meningitis vírica sin especificar

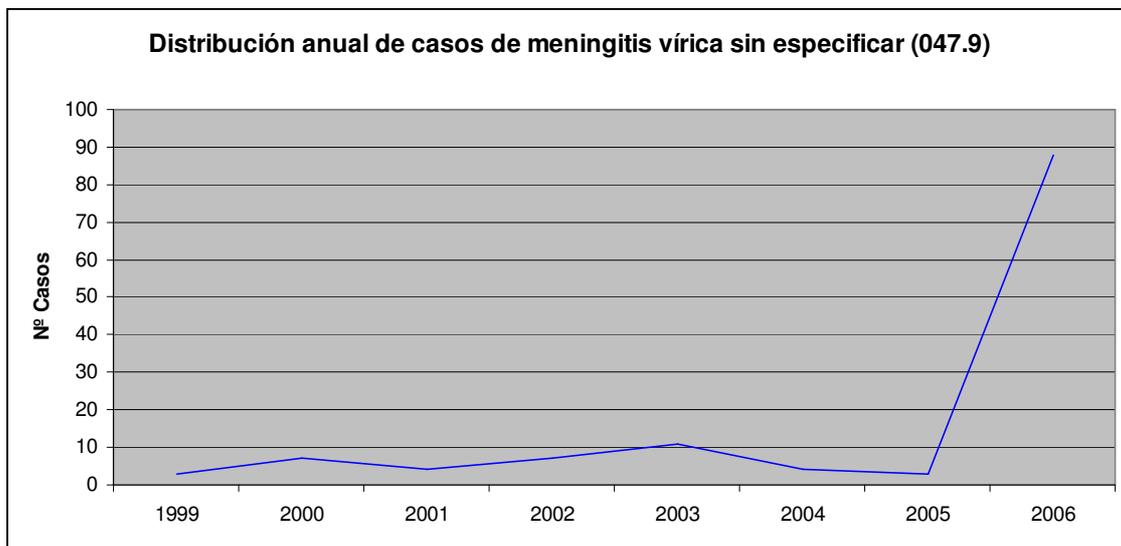
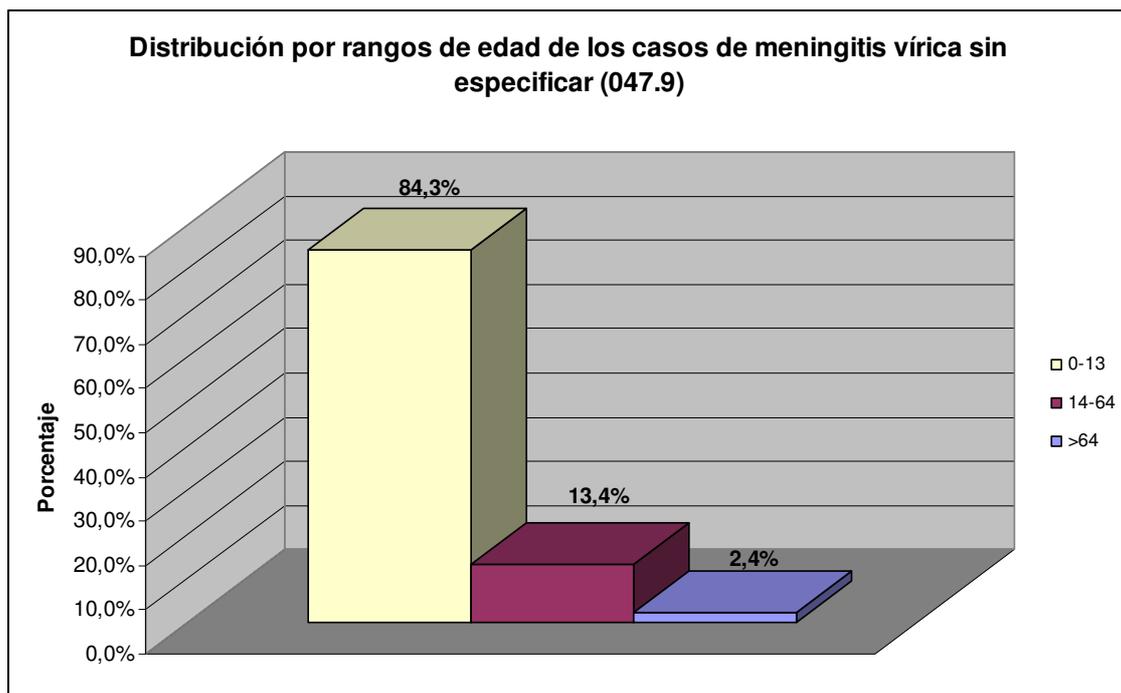


Figura 49. Distribución anual de casos de meningitis vírica sin especificar



*Figura 50. Distribución por rangos de edad de los casos de meningitis vírica sin especificar*

### **5.3.2. Descripción de la epidemia**

Como ya se ha comentado anteriormente, entre noviembre y diciembre de 2006 se detectó una epidemia de meningitis aséptica en el Departamento de Salud en estudio que implicó al menos a 44 pacientes pediátricos. La evolución temporal de los casos se presenta en la figura 51.

El estudio incluyó a un total de 44 niños según la definición de caso. Esta cifra fue 12,0 veces superior a la observada en el mismo periodo del año 2005.

El rango de edad de los pacientes osciló entre 2 y 14 años, con una media de 5,5 años. La mayor incidencia se presentó en los niños de 2 a 5 años (64% de los casos). El 72% de los pacientes eran varones.

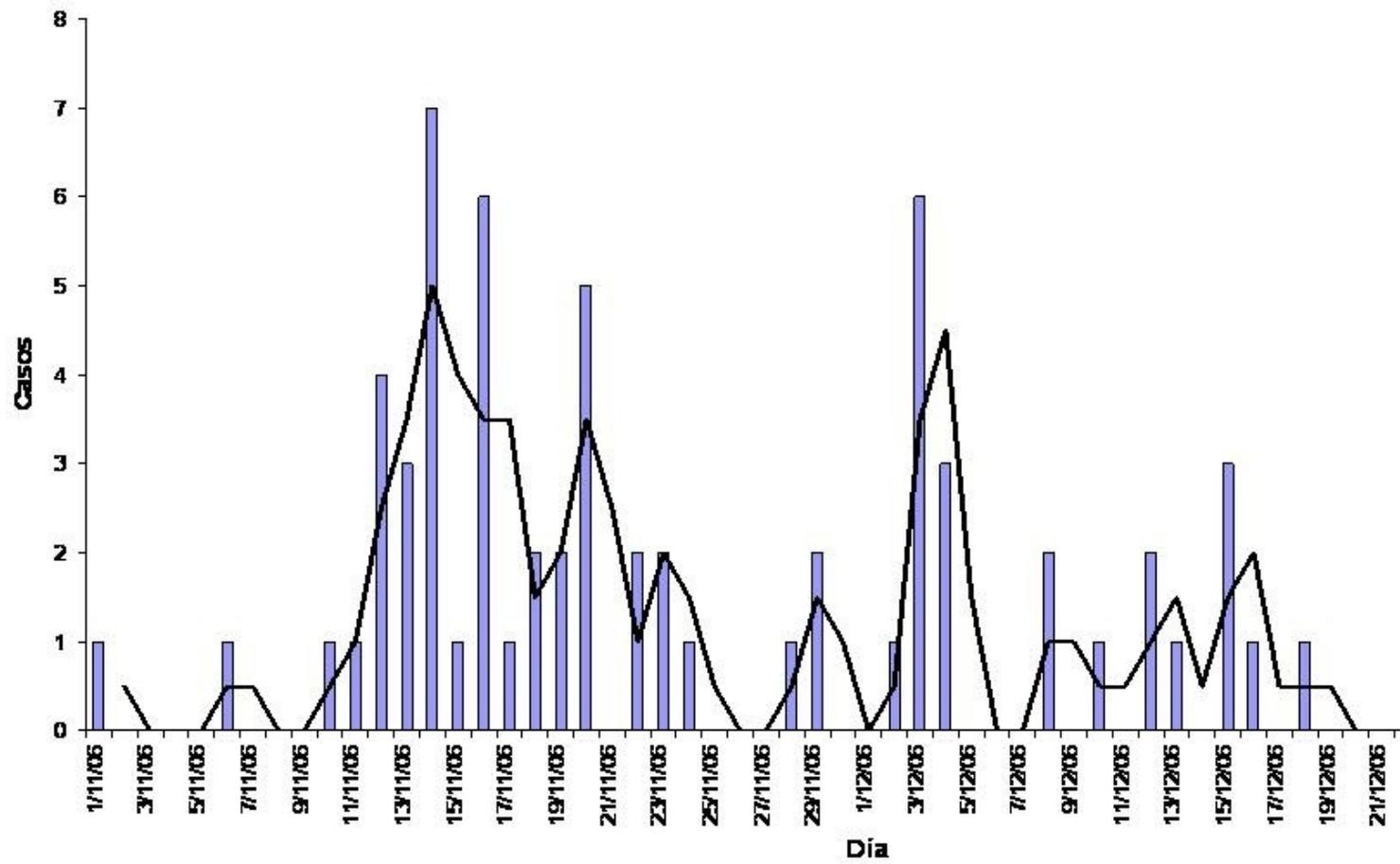


Figura 51. Evolución temporal de los casos pertenecientes al brote de meningitis aséptica

Todos los casos fueron autóctonos y no habían viajado en los últimos meses. Se observó agrupación de casos en algún colegio ya que 8 del total de pacientes implicados en el brote acudían al mismo colegio situado en la población donde se registró el mayor número de casos (n=20). Se desechó la hipótesis de transmisión a través de la red de abastecimiento de agua o de alguna fuente incontrolada, en base a la información derivada de los controles de calidad microbiológicos de agua de consumo y por la propia distribución heterogénea del brote.

La estancia media de hospitalización fue de 3,1 días, y ningún paciente permaneció en el Hospital más de 5 días. Todos los pacientes evolucionaron favorablemente no registrándose secuelas ni casos de fallecimiento.

Todos los LCR fueron negativos para detección de DNA de virus de la familia Herpes (Herpes Simple, Varicela Zoster, Citomegalovirus, Herpes virus humano 6 y virus Epstein Barr). En 24 pacientes se dispuso de muestra suficiente para detección de enterovirus por técnica de RT-PCR (*Palacios G, 2002*). En 12 de ellos (50,0%) se obtuvo un resultado positivo, que fue finalmente tipificado en el Laboratorio de Referencia del Centro Nacional de Microbiología como echovirus serotipo 30.

El análisis filogenético de las cepas detectadas se muestra en la figura 52. Las agrupaciones generadas mediante el análisis Neighbor-Joining, demuestran una estrecha relación entre las cepas aisladas en la zona de estudio durante los meses de noviembre y diciembre con cepas previamente detectadas en otras provincias colindantes durante la primavera de ese mismo año.

La detección de Echovirus-30 en el LCR de pacientes afectados junto con la presentación epidémica, permitió determinar la etiología de la epidemia. Este brote de meningitis fue el primer brote descrito en el Departamento de Salud en estudio (*Juliá ML, 2009*).

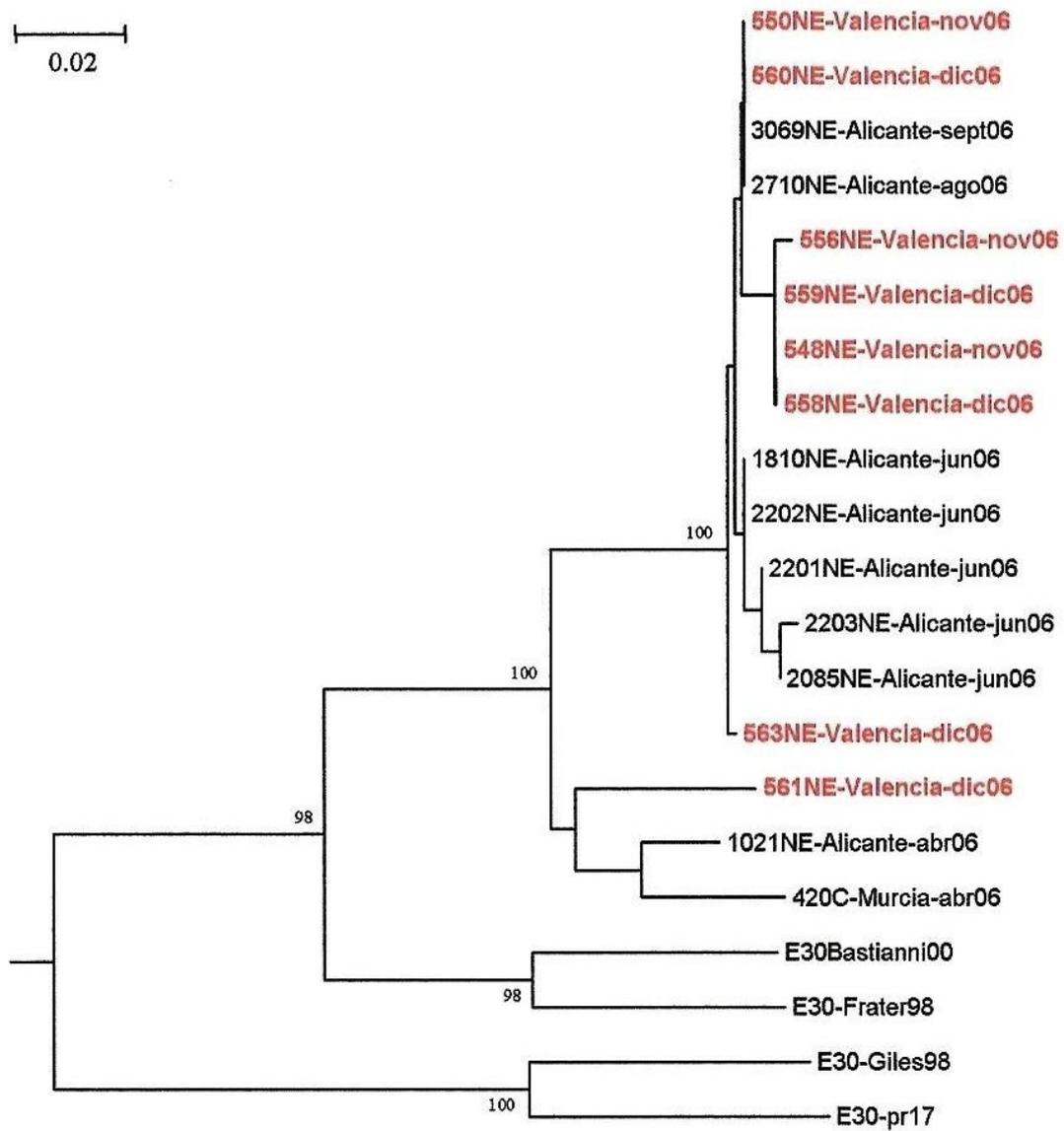


Figura 52. Análisis filogenético de las cepas de enterovirus detectadas



## **DISCUSIÓN**



## **6. DISCUSIÓN**

### **6.1. COMENTARIOS GENERALES A RESULTADOS**

En este trabajo se ha llevado a cabo el estudio epidemiológico de las meningitis infecciosas en un área sanitaria mediante los datos obtenidos a partir del conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria. En él se han abordado todos los tipos de meningitis infecciosa, independientemente de su etiología, correspondientes a pacientes diagnosticados en el Hospital durante un periodo de 8 años, a través del uso de una de las fuentes de información sanitaria en nuestro país como es el CMBD al alta hospitalaria, teniendo en cuenta todos los grupos de población.

Este trabajo en el que se ha realizado el estudio de las meningitis infecciosas de una manera global, permite ofrecer una aproximación de la incidencia real de las meningitis en la población atendida y permite, a su vez, hacerse una idea desde el punto de vista epidemiológico de una enfermedad que todavía hoy en el siglo XXI persiste como una de las principales causas de mortalidad y morbilidad.

Los resultados obtenidos en este trabajo muestran una tasa de diagnósticos hospitalarios por meningitis infecciosa de 14 diagnósticos por 100.000 habitantes y año; si bien en este dato están incluidas tanto las meningitis como diagnóstico principal como las secundarias, para todos los grupos de población. Y una tasa de 12 ingresos por 100.000 habitantes y año si se tiene en cuenta tan solo los casos con diagnóstico principal de meningitis infecciosa al alta hospitalaria, también para todos los grupos de población.

En este estudio el mayor número de ingresos por meningitis infecciosa se ha observado en la población infantil con un riesgo relativo a padecer meningitis muy superior al de adultos y mayores. La principal causa es debida a meningitis aséptica. Se sabe que los niños son el grupo de población más vulnerable debido a la inmadurez de sus mecanismos de defensa: déficit en la función de los polimorfonucleares, de los factores de complemento, bajos niveles de inmunoglobulinas por ausencia de exposición previa e inmunidad protectora.

Por otro lado, el predominio de ingresos de varones por meningitis infecciosa, observado en este estudio, sobre el de mujeres a pesar del mayor porcentaje de mujeres que de hombres en la población atendida sugiere un mayor riesgo del hombre a padecer

una meningitis infecciosa.

Numerosos trabajos hablan de las diferencias existentes entre hombres y mujeres a padecer enfermedades (*Vlassoff C, 2007*). Concretamente, en cuanto a la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas según el género, diversos estudios han demostrado esta mayor predisposición en el sexo masculino (*Uslan DZ, 2007; Klingström J, 2008; Klein SL, 2004*). Varios autores han estudiado la relación existente entre el sistema inmunitario y el sistema neuroendocrino poniendo de manifiesto, todos ellos, las diferencias género-específicas en el desarrollo de ciertas enfermedades, entre ellas, las enfermedades infecciosas. Parece ser que la producción de determinados factores por ambos sistemas, el inmunitario y el neuroendocrino, puede alterar la función de las células implicadas en el proceso inmunitario y modular la respuesta inmune contra diferentes agentes infecciosos y otros patógenos (*Butts CL, 2008; Pérez AR, 2009; Snider H, 2009*).

Se sabe que en los últimos cien años, con la introducción de antibióticos, ha habido una caída significativa en la mortalidad secundaria a las meningitis, pero a pesar de esto continúa provocando niveles altos de morbilidad y mortalidad en la población.

En este trabajo la letalidad por meningitis infecciosa observada ha sido baja. Una tasa de 0,5 fallecidos por 100.000 habitantes y año. La mayor tasa de letalidad ha ocurrido en el grupo de población de mayor edad, lo cual coincide con otros estudios (*Sangalli M, 2005; Motlová J, 2008*).

En este estudio se han analizado todos los tipos de meningitis infecciosa, independientemente de su etiología para todos los grupos de población. Por tanto, la comparación de los resultados obtenidos en este estudio con los observados en la literatura científica ha resultado de gran dificultad puesto que todos los trabajos revisados obtienen resultados para un determinado agente etiológico responsable de enfermedad neurológica o para un determinado grupo de población.

También al comparar los resultados de estudios actuales con los de hace tan solo una década se observan grandes diferencias en cuanto a la epidemiología de la infección meníngea y es que con la introducción de antibióticos, y otros fenómenos, como las campañas de vacunación, los movimientos migratorios pero también los

desplazamientos debidos al turismo o por razones laborales, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y otros estados de inmunosupresión han dado lugar a importantes cambios epidemiológicos en muchas enfermedades infecciosas (*Gastón I, 2008; J. Gascon i Brustenga, 2008*).

## 6.2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como se ha comentado anteriormente, este trabajo se ha llevado a cabo mediante los datos obtenidos a partir del conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria.

El uso del CMBD ha revelado su importancia como fuente de información de la salud incluyendo el campo de enfermedades infecciosas. Numerosos estudios han empleado los datos al alta hospitalaria mediante la codificación de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Edición, Modificación Clínica, para el cálculo de incidencia en la hospitalización de determinadas enfermedades (*Martin GS, 2003; Brabazon ED, 2008; Moraga F, 2005; Dubberke ER, 2009; Patel MS, 2008; Wu BU, 2008; Light M, 2008; López-de-Andrés A, 2008; Guerrero Espejo A, 2007; Lipsky BA, 2007; O'Brien JA, 2007; Van Den Hof S, 2002; Tsai CJ, 2008; Neuman HB, 2001; Sharip A, 2006; Cortés M, 2004; Miller ML, 2008*).

Sin embargo, también numerosos estudios cuestionan la calidad de los datos recogidos al alta hospitalaria mediante el uso de la CIE 9-MC al compararlos con fuentes de datos clínicos o de laboratorio (*Hagen EM, 2008; Frohnert BK, 2005; Lofthus CM, 2005; Rosamond WD, 2004; Movig KL, 2003; Chiò A, 2002; Spolaore P, 2005; McCarthy EP, 2000; Ellekjaer H, 1999; Ten Berg MJ, 2009; Guevara RE, 1999; Birman-Deych E, 2005; Patkar NM, 2009; van de Garde EM, 2007; Varas-Lorenzo C, 2008; Steinberg BA, 2006*).

Según Librero y colaboradores en un análisis automatizado de la calidad del CMBD en 20 hospitales detectaron que la calidad de los datos clínicos del CMBD puede suponer sesgos en su utilización en estudios epidemiológicos para la estimación de la incidencia de algunas enfermedades. Según este trabajo, respecto al volumen de información clínica recogida en el CMBD, casi el 5% de los casos no tiene ningún diagnóstico, un 41% sólo contiene el diagnóstico principal y un 26% contiene un solo diagnóstico

secundario. Sólo el 6,9% de los casos tiene los 4 secundarios cumplimentados. Según los autores, los resultados de este estudio no son generalizables a los CMBD de otras comunidades autónomas (CCAA) y, menos todavía a los de hospitales concretos, ya que, existe una amplia variabilidad en la cumplimentación y calidad del CMBD en cada centro (*Librero J, 1998*).

Otros trabajos evalúan los sistemas de notificación de enfermedades infecciosas comparando los casos notificados con los obtenidos al alta hospitalaria mediante el uso de los códigos CIE. Dos estudios realizados en España e Irlanda, concluyen que los sistemas de notificación de enfermedades infecciosas subestiman la incidencia real de estas enfermedades (*Moraga F, 2005; Brabazon ED, 2008*). Un estudio realizado en Zaragoza (España) para describir la epidemiología de las meningitis bacterianas no meningocócicas, concluye que la incorporación del CMBD al sistema de vigilancia epidemiológica facilitaría la estimación de la incidencia real de las diversas enfermedades sujetas a notificación obligatoria (*Val MP, 2007*).

También otros estudios han desarrollado una serie de mejoras en la calidad de la codificación creando una adaptación de la CIE 9-MC como es el caso del Servicio de Neuropediatría de la Fundación Hospital Alcorcón, Madrid, cuya adaptación sirvió para la mejora de los diagnósticos en neurología infantil y para proporcionar una herramienta útil en la creación de bases de datos que permitieran analizar la información de forma retrospectiva (*García-Pérez A, 2009*).

Por otro lado, durante el primer año de funcionamiento del Hospital (año 1999) la codificación de las enfermedades se instauró progresivamente, con lo que hubo una cierta pérdida de información durante ese período de tiempo.

El estudio retrospectivo de los datos al alta hospitalaria mediante el uso del CMBD pudo haber supuesto una pérdida de información, puesto que este diseño tiene una menor sensibilidad para la detección de enfermedades que la vigilancia prospectiva (*Kluger MD, 2001*).

Por otra parte, no se pudieron detectar las meningitis de aquellos pacientes pediátricos derivados a otros hospitales ni su evolución (curación, secuelas, éxitus) por carecer el

Hospital de UCI pediátrica. Por tanto, la tasa de letalidad de la población pediátrica supone un sesgo en este trabajo.

Durante el periodo en el que se llevó a cabo este estudio (1999-2006), tan solo la meningitis meningocócica y la meningitis tuberculosa eran las únicas meningitis de declaración obligatoria en la Comunidad Valenciana. La enfermedad invasora por *Neisseria meningitidis* pasó a ser una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) en el año 1997 en la Comunidad Valenciana, año en que se adoptan las definiciones de caso de todas las enfermedades sometidas a vigilancia, aunque anteriormente a esta fecha se basaban en criterio de sospecha clínica (*DOCV 2 mayo 1997*). Hasta el año 2006, no se incluyó en la vigilancia epidemiológica, la enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* (*DOCV 22 Noviembre 2006*).

En lo que respecta a las meningitis víricas, a pesar de su distribución mundial se desconoce su incidencia por ser una enfermedad cuya notificación no es obligatoria en épocas no epidémicas. Esta enfermedad no figura actualmente entre las Enfermedades de Declaración Obligatoria en la Comunidad Valenciana, aunque sí lo es en otras Comunidades Autónomas como Madrid (*De la Loma A, 2002*).

Todo ello dificulta el conocimiento de la frecuencia de las meningitis no meningocócicas. En el medio en el que se llevó a cabo este trabajo, se desconocía el índice real de las meningitis no meningocócicas. Los datos obtenidos al alta hospitalaria mediante el uso del conjunto mínimo básico de datos han permitido llevar a cabo una descripción epidemiológica de infección meníngea en un área sanitaria.

### **6.3. IMPORTANCIA ACTUAL DE LAS MENINGITIS**

Como consecuencia de los importantes cambios epidemiológicos que han tenido lugar en los últimos años debido al uso de vacunas polisacáridas y conjugadas y, debido a los movimientos migratorios y otros desplazamientos, y cómo estos han influido notablemente en la presencia de determinados agentes etiológicos responsables de enfermedad meníngea inexistentes o desconocidos en algunos lugares, a continuación se va a realizar un análisis de estos cambios acontecidos en las últimas décadas.

Para ello las meningitis se han subdivido en meningitis bacterianas, en las que se tratarán los tres patógenos principales (Hib, meningococo y neumococo), y en meningitis asépticas. Se verá como los cambios epidemiológicos que han acontecido en los últimos diez años o que están sucediendo en la actualidad quedan reflejados en los resultados de este estudio. Se tratarán las diferentes epidemias de meningitis aséptica que han acontecido en varios lugares del mundo a lo largo de los años. También se tratará cómo los avances en las técnicas de diagnóstico han permitido una mejora en el conocimiento de esta enfermedad pero aún así un gran número de casos queda sin diagnóstico etiológico, puesto que en muchas ocasiones se requieren instalaciones específicas para su manejo que sólo están disponibles en laboratorios altamente especializados.

### **6.3.1. Meningitis bacterianas**

#### **6.3.1.1. Aspectos generales:**

Las meningitis bacterianas fueron la segunda causa de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa en la población atendida con una frecuencia relativa de 28,1%, tras las meningitis asépticas. La tasa de ingreso hospitalario para la población general fue de 3,4 casos por 100.000 habitantes y año, la mitad que la observada para las meningitis víricas. La población adulta fue la mayormente afectada por este tipo de meningitis y fue la meningitis bacteriana la responsable de prácticamente todos los casos de muerte debidos a meningitis infecciosa registrados durante el periodo de estudio.

A pesar de la llegada de antibióticos sistémicos hace más de 50 años, la meningitis bacteriana sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo (Menaker J, 2005; Roca A, 2009). Pero el desarrollo, en estos últimos 20 años, de vacunas altamente inmunogénicas ha resultado en una enorme reducción de las enfermedades causadas por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* en aquellos países donde las han introducido en sus calendarios de vacunación (Blanchard-Rohner G, 2008; Nigrovic LE, 2009), además de que la introducción de nuevas vacunas, tanto polisacáridas como conjugadas, ha estado relacionada en las últimas décadas con un cambio gradual en la epidemiología de las

meningitis bacterianas (*Theodoridou MN, 2007*).

### **6.3.1.2. Clasificación:**

#### **6.3.1.2.1. Meningitis por *Neisseria meningitidis***

En este estudio, la meningitis meningocócica fue la principal causa de ingreso hospitalario por meningitis bacteriana adquirida en la comunidad en la población pediátrica atendida en el Hospital. *Neisseria meningitidis* fue, por tanto, el principal agente bacteriano responsable de meningitis bacteriana en la población infantil en los casos en los que hubo aislamiento de agente etiológico.

La tasa de incidencia observada en este estudio por meningitis meningocócica en la población infantil (0-13 años) fue de 2,2 casos por 100.000 niños y año. Para la población general la tasa de incidencia fue de 0,7 casos por 100.000 y año.

Estos valores en la tasa de incidencia distan de los obtenidos en otros estudios realizados tan solo diez años atrás. En un trabajo publicado por Mercedes Goicoechea (*Goicoechea Sáez M, 2003 b*) que analiza la enfermedad meningocócica en la población infantil de edades entre los 18 meses y los 19 años de edad en la Comunidad Valenciana, se observó un incremento de la incidencia de dicha enfermedad pasando de 2,39 casos por 100.000 habitantes en el año 1994 a 4,69 en el año 1997. En estos resultados se tuvo en cuenta la enfermedad invasora por *Neisseria meningitidis* que incluye no sólo meningitis, sino también septicemia, neumonía, pleuritis, celulitis, artritis, osteomielitis, bacteriemia, epiglotitis y peritonitis.

Y es que a principios de los años 90 la situación epidemiológica empezó a cambiar en algunos países industrializados, en los cuales el serogrupo B de *Neisseria* era el predominante, observándose un notable incremento del serogrupo C que afectó particularmente a jóvenes, como sucedió en España en 1996 y 1997, situación considerada lo suficientemente grave como para justificar la realización de campañas de vacunación (*Brines J, 2002*).

El análisis de la situación clínico-epidemiológica y la disponibilidad de una vacuna polisacáridica para el serogrupo C de meningococo y de vacuna conjugada para *H.*

*influenza b* hizo que se elaborara un plan de prevención de meningitis “Plan de Prevención Integral de la Meningitis en la Comunidad Valenciana” (Brines J, 1999).

Según Latorre C el serogrupo B fue el más aislado de entre todos los niños con sepsis y/o meningitis meningocócica, pero se observó un incremento significativo del serogrupo C durante el periodo de estudio (años 1986-1997), con un 1,8% de las cepas en el 1986 a un 57,1% en 1997 (Latorre C, 2000). Otros trabajos publicados en España hacen referencia a este incremento del serogrupo C de *Neisseria* en los años 90 (Fernández-López M, 1998; Cano Portero R, 2000).

No solamente en España sino en otras partes del mundo se produjo este aumento en la incidencia de enfermedad meningocócica. En Estados Unidos se observó un aumento en la incidencia de enfermedad meningocócica a mediados de los años 90 entre población de entre 18 y 22 años de edad. Más de la mitad de los casos estaban producidos por serogrupos de *Neisseria* prevenibles con la vacuna meningocócica (Bruce MG, 2001). En Chile también se observó un incremento en la incidencia de meningitis por *Neisseria meningitidis* de 22,9% a 52,1% en el periodo 1989-1995 (Díaz JM, 2001).

En 1998, como consecuencia de las campañas de vacunación, se produjo un descenso de la incidencia, tanto global como de enfermedad por serogrupo C, pero durante el año 2000 se volvió a observar un aumento de los casos del serogrupo C, en relación con los B, casi exclusivamente en niños menores de 5 años (Brines J, 2002). Este nuevo aumento estaba motivado en parte, por la limitada respuesta conseguida con la vacuna hasta entonces disponible, poco inmunógena en los más pequeños.

Coincidiendo con la autorización en España de las vacunas conjugadas frente al meningococo serogrupo C, más efectivas para este grupo de edad, se decidió introducirlas en el calendario vacunal a partir del otoño del 2000.

En España tras la puesta en marcha de la vacunación sistemática con la vacuna conjugada frente a meningococo C desde el año 2000, se ha observado una drástica disminución en su incidencia como comentan diversos autores en sus trabajos (Salleras L, 2003 a; Salleras L, 2003 b; Cano R, 2004; Cruz Rojo C, 2005).

Las intervenciones realizadas consiguieron una importante disminución en la frecuencia del serogrupo C en las cepas de meningococo (Salleras L, 2003 a).

Así Martínez AI *et al* en un estudio realizado desde el año 1997 al 2008 observan un cambio significativo en la enfermedad meningocócica tras la introducción de la vacuna conjugada, pasando de una tasa de incidencia para el serogrupo C de *Neisseria* de 7,6 a 0,6 por 100.000 habitantes y año en el periodo (1997-2000) y (2001-2007), respectivamente. Sin embargo, para el serogrupo B la reducción fue de 15,4 a 11,1 (Martínez AI, 2009).

Este cambio epidemiológico acontecido a finales de los años 90 ha condicionado, por tanto, los resultados de este estudio iniciado en el año 1999, en el que la puesta en marcha de las campañas de vacunación para meningococo inicialmente con vacunas polisacáridas para los serogrupos A+C en el año 1997, y posteriormente conjugadas para el serogrupo C, ha producido importantes cambios en la incidencia de esta enfermedad respecto a lo revisado en la literatura de los años 90.

#### **6.3.1.2.2. Meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b**

Este trabajo fue posterior al advenimiento de la vacuna conjugada frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, que en la Comunidad Valenciana fue incluida en el calendario de vacunaciones sistemáticas en el último trimestre del año 1997 (Brines J, 1999).

El uso generalizado de la vacuna frente a este microorganismo, ha reducido drásticamente la incidencia de enfermedad invasiva por este patógeno (Villó Sirerol N, 2004). El número de casos de meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b ha disminuido más del 90% en los países desarrollados (Tunkel AR, 2005; Farhoudi D, 2005).

Este cambio epidemiológico sufrido por *H. influenzae* tipo b a nivel mundial ha condicionado los resultados de este estudio en el que se refleja el enorme éxito de la vacunación frente a este patógeno. La tasa de incidencia de meningitis por *H. influenzae* para la población general fue de 0,11 casos por 100.000 habitantes y año, valor muy inferior al que se observaba en la década de los 90.

Antes de la introducción de la vacunación, las tasas de incidencia de enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* tipo b eran muy variables oscilando, en términos generales, entre 15-120 casos por 100.000 niños menores de 5 años, según los diferentes países. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), *H. influenzae* tipo b era el responsable a nivel mundial de más de 350.000 casos de meningitis que ocasionaban 115.000 muertes/año, con lo que se configuraba como el agente etiológico más frecuente de meningitis bacteriana en menores de 5 años de edad en muchos de los países desarrollados. La incidencia de esta enfermedad invasora, ha disminuido espectacularmente desde la introducción de la vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b en aquellos países en los que se ha aplicado masivamente integrándola en el calendario vacunal (Brines J, 2002).

En tan solo 15-20 años, en la década de los 90, la información epidemiológica y clínica disponible permitía inferir en la Comunidad Valenciana una considerable incidencia de enfermedad invasora por *H. influenzae* tipo b. Las infecciones por dicho microorganismo afectaban a un número considerable de niños menores de 5 años de edad, siendo la mayoría de estas infecciones de carácter grave. Durante el periodo 1994-1995 se apreció en la Comunidad Valenciana una considerable incidencia de enfermedad invasora por *H. influenzae* tipo b, que llegó a alcanzar una tasa de 13,68 casos por 100.000 habitantes menores de 5 años de edad (Goicoechea M, 2002).

En España no existen datos fidedignos de la incidencia real de la enfermedad invasora por *H. influenzae* tipo b en la época prevacunal, al no haber sido una enfermedad de declaración obligatoria (EDO). En una revisión realizada en España por Guallar-Castillón P, la incidencia de enfermedad invasiva por *H. influenzae* en el año 1994 variaba de 8,4 casos por 100.000 niños menores de 5 años de edad en Navarra a 26,3 casos por 100.000 de la misma edad en el País Vasco (Guallar-Castillón P, 1997).

Otros trabajos realizados en España y en otros lugares del mundo, reflejan, en años recientes, una notable reducción de la incidencia de meningitis bacteriana debida a *Haemophilus influenza* tipo b.

En España, en un estudio retrospectivo de 12 años de duración, llevado a cabo por Villó-Sirerol N, y cols se observó una disminución de enfermedad por Hib en niños de 0-5 años de edad, de 21,52 casos por 100.000 niños a 1,7 casos tras la introducción de la

vacunación sistemática (Villó Sirerol N, 2004).

Otro estudio realizado en Nueva Zelanda presenta datos similares a los anteriores, con una disminución del 92% para niños de la misma edad, una tasa de 27 por 100.000 niños de edad <5 años en la era prevacunación a 2 casos por 100.000 (Wilson N, 2002).

Otros estudios en otros países demuestran también la efectividad de la vacuna frente a Hib en la disminución de la incidencia de meningitis por dicho patógeno (Perdue DG, 2000; Lee EH, 2008 a; Franco-Paredes C, 2008; Neuman HB, 2001; Lee EH, 2008 b; Lewis RF, 2008; Iriso R, 2008; Elsaid MF, 2006; Obonyo CO, 2006; Díaz JM, 2001).

#### **6.3.1.2.3. Meningitis por *Streptococcus pneumoniae***

La incidencia de este patógeno ha sufrido importantes modificaciones como consecuencia de los cambios epidemiológicos de la enfermedad por *Haemophilus influenzae* tipo b. Desde el uso generalizado de la vacuna frente a Hib, *Streptococcus pneumoniae* lo ha reemplazado como la causa más común de meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad en los países industrializados (Ehrenstein BP, 2005).

La meningitis neumocócica supuso la segunda causa de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa en la población atendida, con una frecuencia relativa del 8,2% del total de ingresos por meningitis, tras la de tipo aséptico; y la primera causa de ingreso por meningitis si se tienen en cuenta tan solo las de origen bacteriano. *Streptococcus pneumoniae* compartió con *Neisseria meningitidis* la responsabilidad etiológica de la mayoría de casos de meningitis bacteriana en los que hubo aislamiento de agente etiológico. La población adulta fue la mayormente afectada por meningitis neumocócica. La tasa de ingreso hospitalario por esta meningitis en la población general fue de 0,96 ingresos por 100.000 habitantes y año.

En Estados Unidos, *Streptococcus pneumoniae* es la causa más común de meningitis bacteriana en niños (Nigrovic LE, 2008; Mongelluzzo J, 2008). Este resultado difiere del obtenido en este trabajo, en el que el agente etiológico bacteriano más frecuentemente responsable de meningitis bacteriana en la población pediátrica fue *Neisseria meningitidis*. Una de las causas de esta diferencia sea debida a que el Hospital en el que se llevó a cabo este estudio, carece de UCI pediátrica, por tanto los niños con patología

previa como traumatismos craneoencefálicos, malformaciones congénitas, que son pacientes que constituyen un grupo de riesgo de meningitis neumocócica, al no haber sido incluidos como grupo de población a estudiar, supongan un sesgo en los resultados de este agente etiológico.

*Streptococcus pneumoniae* es el principal agente etiológico detectado en población adulta (Wiberg K, 2008; van de Beek D, 2004; Arda B, 2008), siendo el responsable de la mayoría de las meningitis adquiridas en la comunidad en dicho grupo de población (R.I. Benítez Bermejo, 2006; Viciano MI, 2004). Estos datos coinciden con los obtenidos en este trabajo, en el que, como se ha comentado anteriormente, *Streptococcus pneumoniae* fue el principal patógeno aislado en los casos de meningitis bacteriana en adultos.

Según Weisfelt M *et al* y Gjini AB *et al*, la meningitis neumocócica es la predominante en adultos mayores mientras que *Neisseria meningitidis* es el patógeno más común de meningitis en adultos jóvenes (Weisfelt M, 2006 b; Gjini AB, 2006).

*Streptococcus pneumoniae* presenta las más altas tasas de letalidad y secuelas por meningitis bacteriana según la literatura científica (van de Beek D, 2004; Neuman HB, 2001; Sangalli M, 2005; Motlová J, 2008; Bingen E, 2005; Al Khorasani A, 2006; Baraff LJ, 1993; Casado-Flores J, 1997; Theodoridou MN, 2007; Weisfelt M, 2006 a).

El advenimiento de la vacuna conjugada frente a este patógeno ha influido notablemente en un cambio epidemiológico como queda reflejado en los siguientes datos publicados.

En Estados Unidos, tras la introducción de la vacuna conjugada neumocócica heptavalente en el año 2000 (CDC, 2005 b; CDC, 2008 b), la tasa anual de incidencia de hospitalizaciones por meningitis neumocócica en niños menores de 2 años disminuyó de 7,7 por 100.000 habitantes en 1994-1999 a 2,6 en 2001-2004. Para el grupo de población de entre 2 y 4 años, la disminución fue de 0,9 a 0,5 por 100.000 (Tsai CJ, 2008). En este mismo país, en un estudio realizado durante los años 1998-2003 para evaluar las hospitalizaciones por enfermedad invasiva neumocócica en niños y adultos, los resultados demostraron una disminución en la tasa de incidencia de hospitalizaciones tras la introducción de la vacuna conjugada heptavalente, con un valor

de 1,60 casos por 100.000 habitantes y año en 1999, a 0,53 por cada 100.000 y año en el 2003 (*Shah SS, 2006*). Otros estudios también hablan de este descenso en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en niños de entre 2 y 23 meses de edad tras la vacunación, en Estados Unidos, con la vacuna heptavalente de neumococo (*Poehling KA, 2006*). Sin embargo, según Nigrovic LE, a pesar de la introducción de la vacuna heptavalente, *S. pneumoniae* sigue siendo la causa más común de meningitis bacteriana en niños en los Estados Unidos (*Nigrovic LE, 2008*).

En España, según un estudio realizado por Casado Flores *et al*, la incidencia de meningitis neumocócica en niños menores de 5 años de edad varió significativamente tras la introducción de la vacuna, de 6,14 por cada 100.000 niños en el 2001, a 2,83 en el año 2006. La tasa de mortalidad fue de 7,5% (*Casado-Flores J, 2008*). También en España, en un trabajo publicado por Gutiérrez Rodríguez MA *et al*, en el que describe la magnitud e incidencia de enfermedad neumocócica en la Región de Madrid desde 1998 hasta 2006, muestra una incidencia anual de meningitis neumocócica para la población general de 0,77 casos por 100.000 habitantes, con una letalidad del 15,8% y siendo las poblaciones de mayores de 64 y menores de 1 año de edad las que presentan la más alta incidencia de enfermedad neumocócica. Concluye que la incidencia fue más baja en 2004-2006 que en 1998-2000 (antes de la introducción de la vacuna conjugada) (*Gutiérrez Rodríguez MA, 2008*).

En Francia también se produjo una reducción significativa de casos de meningitis neumocócica tras la introducción de la vacuna heptavalente en niños menores de dos años, con una tasa de 8,0 en el periodo 2001/2002, a 6,0 en el año 2006, por cada 100.000 (*Lepoutre A, 2008*). Otros estudios realizados en otros lugares del mundo como Canadá reflejan también esta disminución en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 5 años de edad, y sobretodo, y con mayor importancia, en niños menores de 2 años, que constituyen el grupo de más alto riesgo para la adquisición de enfermedad invasiva neumocócica (*McClure CA, 2006*).

En los países en vías de desarrollo, a pesar de que la meningitis meningocócica es endémica en África subsahariana, también en el Cinturón Africano de la meningitis (African meningitis belt) *Streptococcus pneumoniae* causa una gran proporción de casos de meningitis y es el responsable de un gran número de muertes por meningitis

bacteriana (Yaro S, 2006). En Burkina Faso la tasa anual de incidencia de meningitis neumocócica durante los años 2002-2006 para todas las edades fue de 14 casos por 100.000 personas, con una tasa anual de 77, 33, 10 y 11 casos por 100.000 personas de edades <1 año, <5 años, 5-14 años, y > o = 15 años, respectivamente. La tasa de letalidad de meningitis por *S. pneumoniae* fue de 47%, ocurriendo el 53% de las muertes entre población de edad superior a 5 años (Traore Y, 2009).

En Uganda durante los años 2001 al 2006, *Streptococcus pneumoniae* fue el agente causal más comúnmente identificado en niños menores de 5 años con meningitis bacteriana aguda. La incidencia anual de meningitis neumocócica en este grupo de población fue de 3-20 casos por 100.000 habitantes en Kampala versus 28-42 casos por 100.000 habitantes en Gulu (Kisakye A, 2009). En este país (Uganda) antes de la introducción de la vacuna conjugada frente a Hib en el año 2002, Hib era la principal causa de meningitis bacteriana en el área. En un estudio realizado en los años 2003-2006, *Streptococcus pneumoniae* fue el principal patógeno implicado en meningitis bacteriana en la población con una tasa de incidencia en población de edad <5 años de 33,7 por 100.000 (Iriso R, 2008). También en Mozambique *Streptococcus pneumoniae* fue el agente etiológico más prevalente de meningitis bacteriana aguda en población pediátrica en un estudio realizado entre los años 1998-2003 (Sigaiúque B, 2008).

### 6.3.2. Meningitis asépticas

#### 6.3.2.1. Aspectos generales:

En este trabajo, la meningitis vírica fue la principal causa de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa en la población estudiada. Más de las dos terceras partes de los ingresos hospitalarios por meningitis infecciosa se debieron a este tipo de meningitis. La tasa de ingreso por meningitis vírica para la población general atendida en el Hospital fue de 7,8 casos por 100.000 habitantes y año, más del doble que la registrada en el caso de meningitis bacteriana. La población infantil fue la mayormente afectada. Enterovirus fue el agente responsable mayoritario de meningitis vírica en los casos en los que se detectó agente etiológico.

La principal causa de meningitis aséptica en la actualidad en la infancia son los enterovirus (*Brunel D, 2008; Stellrecht KA, 2002; Nigrovic LE, 2000*). En adultos las principales causas de meningitis asépticas son los enterovirus y herpesvirus (*F. de Ory Manchón, 2008; Frantzydou F, 2008; Ihekwaba UK, 2008; Desmond RA, 2006*). En España, estos dos últimos son las causas más frecuentes de meningitis aséptica. Sin embargo un importante número de casos de meningitis aséptica queda sin diagnóstico etiológico como consecuencia de la alta especialización que se requiere para la búsqueda de determinados virus responsables de cuadros neurológicos.

Los movimientos migratorios, así como los cambios ambientales favorecen la importación de virus, fundamentalmente arbovirus, potencialmente productores de cuadros neurológicos actualmente ausentes en España (*F. de Ory Manchón, 2008; J. Gascon i Brustenga, 2008; Sánchez-Seco MP, 2005*). También las migraciones aviares y los viajes hacen que estas infecciones (arbovirosis), que siendo prevalentes en otras regiones europeas y en otros continentes, aparezcan en lugares donde no se habían descrito previamente (*F. de Ory Manchón, 2008; J.C. García-Moncó, 2008*). Para llegar a su diagnóstico exacto se necesita una alta sospecha clínica, además de técnicas de laboratorio altamente específicas, basadas principalmente en la detección de inmunoglobulina M, RT-PCR, y cultivo viral de LCR y/o suero (*Sánchez-Seco MP, 2005*).

Teniendo en cuenta las condiciones de la Península Ibérica, con humedales importantes que comprenden un punto de parada para las aves migratorias, es una zona de alto

riesgo en lo que respecta a infecciones transmitidas por vectores cuyos reservorios son las aves, como por ejemplo el virus del Nilo Occidental, especie del género *Flavivirus* (López G, 2008; Lozano A, 1998). En España, Kaptoul D *et al* publicaron el primer caso de enfermedad causada por el virus del Nilo occidental diagnosticado en España en un paciente varón de 21 años con signos compatibles de meningitis vírica (Kaptoul D, 2007). Monge Maillo B *et al* publicaron un caso de importación del virus a España en un misionero español procedente de Nicaragua cuyo diagnóstico fue finalmente de meningoencefalitis y parálisis flácida aguda por el virus del Nilo Occidental (Monge Maillo B, 2008). Este virus, se conocía que causaba infección en humanos en África, Oriente Medio, Sudoeste de Asia, pero nunca se había detectado en América (Asnis DS, 2000). En el verano del año 1999 se produjo en Estados Unidos la primera epidemia en el hemisferio occidental de meningitis y encefalitis por el virus del Nilo Occidental (Nash D, 2001; Mostashari F, 2001; Weiss D, 2001; Herrington JE Jr, 2003). La incursión de este virus en Estados Unidos ocasionó un cambio en la incidencia y epidemiología de las enfermedades víricas del SNC asociadas al periodo estival. Como consecuencia del incremento en la realización de pruebas diagnósticas para detectar el virus del Nilo Occidental, se identificaron otras causas víricas de infección del SNC menos conocidas (Romero JR, 2003).

En España el único arbovirus nativo es el virus Toscana que ocasiona meningitis aséptica benigna (Sánchez-Seco MP, 2005; J.C. García-Moncó, 2008). Este virus se distribuye por todos los países mediterráneos, incluyendo España, donde se aisló por primera vez en 1988 en pacientes con meningitis linfocitaria.

Debido a su asociación con el artrópodo vector, estas infecciones tienen una incidencia estacional, preferentemente durante los meses de verano, la época de mayor actividad del vector.

Igualmente se ha reconocido el virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) como productor de meningitis en España, mediante estudios serológicos, aunque apenas se han registrado datos de infección por este virus en el país (Lledó L, 2003). En Estados Unidos se han reportado varios casos de transmisión de dicho virus a través del transplante de órganos sólidos ocasionando la muerte de los receptores (CDC, 2005 a; CDC, 2006 b; Amman BR, 2007; Fischer SA, 2006; CDC, 2008, c).

También en otras zonas europeas se han detectado otros virus anteriormente inexistentes, como la transmisión del virus Chikungunya en Italia en el verano del 2007 (*Angelini P, 2008*).

Aparte de los cambios epidemiológicos producidos en las meningitis víricas como consecuencia de los movimientos migratorios o incluso de las migraciones aviarias, también la vacunación ha jugado un papel muy importante en estos cambios.

Antes de la generalización del uso de la vacuna triple vírica, el virus parotiditis era el principal productor de meningitis aséptica en la infancia. El virus de la parotiditis puede ocasionar meningitis hasta en un 10% de los casos, normalmente entre el cuarto y décimo día tras la infección de las glándulas parótidas (*F. de Ory Manchón, 2008*). Sin embargo se han descrito casos de meningitis aséptica tras la vacunación con la cepa Urabe (no autorizada en España) del virus de la parotiditis (*Miller E, 2007; Peltola H, 2007; Demicheli V, 2005*). Las campañas de vacunación han reducido drásticamente el número de casos de meningitis debidos a este agente etiológico desde la segunda mitad de los años 90 en España (*Jiménez-Caballero PE, 2005*).

#### **6.3.2.2. Limitaciones del laboratorio:**

En este trabajo al estudiar los agentes etiológicos responsables de ingreso hospitalario por meningitis infecciosa, para las meningitis víricas, tan solo se detectó agente etiológico en el 31,4% de los casos en los que se extrajo LCR para el estudio de virus neurotrofos. Ello puede ser debido a que como se ha comentado anteriormente muchos de los casos de meningitis aséptica quedan sin diagnóstico etiológico como consecuencia de la alta especialización que se requiere para la búsqueda de determinados virus responsables de cuadros neurológicos.

En el caso de las enfermedades importadas, para realizar el diagnóstico de laboratorio, hay que tener en cuenta el cuadro clínico y el lugar de viaje, que pueden orientar acerca de la causa etiológica. De esta manera se pueden decidir cuáles son las herramientas metodológicas más adecuadas a emplear. Gran parte de los virus que se han mencionado anteriormente requieren instalaciones específicas para su manejo, que sólo están disponibles en laboratorios altamente especializados, generalmente en laboratorios

centrales de salud pública.

Para el diagnóstico de laboratorio de la meningitis aséptica se emplean tanto ensayos de detección directa mediante el aislamiento del virus, o la detección de algunos de sus componentes y productos (fundamentalmente técnicas de amplificación genómica mediante la reacción en cadena de la polimerasa) o indirectamente, poniendo de manifiesto una respuesta serológica específica frente al virus que produce la infección, aunque un importante número de casos queda sin diagnóstico etiológico.

El diagnóstico de confirmación de meningitis vírica se obtiene después de comprobar la presencia de éste en el LCR. El cultivo celular se ha considerado como el método de referencia para el diagnóstico microbiológico (*Hsiung GD, 2000*), pero la baja carga viral en el LCR de pacientes afectados es la causa de la obtención de falsos negativos en bastantes ocasiones (*Rotbart HA, 1995*), además que el aislamiento viral toma tiempo variable según el virus de que se trate, desde unos pocos días, hasta 10-20 días. De cualquier forma, y aunque es una actividad restringida a laboratorios altamente especializados, el aislamiento sigue siendo una herramienta de indudable interés para lograr la completa caracterización de los virus (*F. de Ory Manchón, 2008*).

Debido a que el aislamiento de virus no resulta una aproximación adecuada en la mayor parte de laboratorios, resultan aplicables las técnicas de amplificación genómica. La detección del material genético del virus mediante PCR se considera actualmente el método de elección. Son especialmente útiles ensayos múltiples que permiten la identificación simultánea de distintos virus de un mismo grupo.

Igualmente existen métodos serológicos, de enzimoimmunoanálisis (ELISA) y de inmunofluorescencia (IF), que permiten la identificación de respuestas de anticuerpos frente a gran parte de estos agentes; si bien una limitación importante es la existencia de reacciones cruzadas entre los miembros de los diferentes grupos, lo que requiere el uso de ensayos confirmatorios (neutralización) (*F. de Ory Manchón, 2008; Sánchez-Seco MP, 2005*).

La dificultad en muchas ocasiones de llevar a cabo la detección de los agentes etiológicos responsables de meningitis aséptica por carecer en muchas ocasiones de las

herramientas metodológicas adecuadas, hace que en numerosos casos no se llegue a conocer el agente etiológico responsable. Según Tan K *et al*, las infecciones neurológicas tienen un gran impacto socioeconómico por las estancias hospitalarias prolongadas en muchos casos, elevado precio de las pruebas diagnósticas y por la alta morbilidad (Tan K, 2008), y es que aunque las meningitis asépticas habitualmente son infecciones que presentan un curso agudo, benigno y con buen pronóstico, la imposibilidad de descartar con certeza una meningitis bacteriana hace que se ingrese a muchos de los casos y reciban tratamiento antibiótico intravenoso hasta conocer la negatividad de los cultivos bacterianos. Todo ello hace que se genere un gasto innecesario tanto a nivel de estancia hospitalaria como en tratamiento antibiótico. Por ello, el laboratorio debe contribuir a establecer, lo más rápidamente posible, una distinción clara entre meningitis bacteriana y viral, lo que tiene implicaciones importantísimas en cuanto al pronóstico, la necesidad de tratamiento antibiótico y la estancia hospitalaria.

Debido a la disminución en la incidencia de meningitis bacteriana con el advenimiento de vacunas conjugadas en las últimas dos décadas, y aunque ésta sigue siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad infantil, un estudio realizado por Nigrovic LE *et al*, demuestra que la mayoría de niños con pleocitosis en el LCR presentan meningitis aséptica en lugar de meningitis bacteriana. Muchos de estos niños con meningitis aséptica son hospitalizados (Nigrovic LE, 2007; Nigrovic LE, 2009). De la misma manera en un estudio realizado por Rotbart HA *et al*, evaluó a los niños que entraban a la sala de urgencias por un síndrome febril. Muchos de estos niños presentaron meningitis por enterovirus, pero puesto que en muchas ocasiones la sintomatología clínica inicial es indistinguible entre meningitis bacteriana y vírica, muchos de estos niños fueron hospitalizados y tratados con antibióticos por vía parenteral (Rotbart HA, 1999).

Un estudio realizado por Khetsuriani N *et al*, realiza una estimación de la morbilidad asociada con las meningitis víricas en Estados Unidos. Según este estudio, durante el periodo 1988-1999 las meningitis víricas representaron unas 434.000 hospitalizaciones. Este autor concluye que las meningitis víricas son una importante causa de morbilidad y de gasto financiero por lo que merece que se realicen esfuerzos para mejorar el diagnóstico, el tratamiento y las opciones de prevención (Khetsuriani N, 2003).

Numerosos autores hablan acerca de la importancia en reducir el impacto de estas infecciones mediante técnicas con una mayor sensibilidad y rapidez en el diagnóstico que permitan una reducción en el número de días de estancia hospitalaria así como una reducción en intervenciones terapéuticas innecesarias como son el uso de tratamientos antibióticos (*Ramers C, 2000; Bernit E, 2004; Ihekwaba UK, 2008; Romero JR, 1999; Rotbart HA, 1999; Sawyer MH, 2002; Stellrecht KA, 2002; Archimbaud C, 2009; Sawyer MH, 2002*).

Aunque los datos de laboratorio deben permitir la discriminación entre meningitis bacteriana y vírica, en la mayoría de los casos la combinación de datos epidemiológicos, datos clínicos y resultados de laboratorio permiten el diagnóstico de meningitis aséptica (*Böttner A, 2002*).

Según explica un grupo de investigadores en Alemania, la incidencia de las encefalitis y meningitis víricas está pobremente estimada debido a una falta de estandarización en la definición de caso, y de un acuerdo en los algoritmos diagnósticos de estas enfermedades. Es importante clarificar la incidencia de encefalitis/meningitis vírica para optimizar el diagnóstico de las enfermedades infecciosas neurológicas, particularmente para garantizar el reconocimiento precoz de los brotes infecciosos (*Donoso Mantke O, 2008*).

Es importante disponer de sistemas de vigilancia que permitan su detección y control, así como de adecuados procedimientos diagnósticos de laboratorio (*F. de Ory Manchón, 2008*).

### 6.3.2.3. Epidemias de meningitis asépticas:

En el otoño del 2006 se detectó una epidemia de meningitis aséptica en el área sanitaria en estudio. La detección de echovirus 30 en el LCR de pacientes afectados, junto con la presentación epidémica permitió determinar la etiología del brote. Este serotipo es uno de los enterovirus identificados con más frecuencia en España (*Trallero G, 2000; Valdezate S, 1998; Rubio G, 1998*) y el enterovirus más comúnmente asociado con meningitis aséptica en este país (*Cabrerizo M, 2008*). Fue detectado por primera vez en España en un brote de meningitis vírica durante los meses de septiembre de 1994 y enero de 1995 en Córdoba según un estudio publicado por López Alcalá MI *et al* (*López Alcalá MI, 1997*). Otros serotipos como echovirus 9, 6 y 4 junto con echovirus 30 son aislados con frecuencia en España (*Pérez C, 2003*).

Hasta el año 1986 las meningitis víricas registradas con mayor incidencia en España eran las causadas por el virus de la parotiditis. A partir de 1991, se detectó en España un aumento en el número de epidemias de meningitis asépticas, declaradas al Centro Nacional de Epidemiología (CNE). Los agentes más implicados eran los enterovirus no polio (*Cobos PV, 1994*).

La epidemia detectada en este estudio coincidió en el tiempo con otros brotes de echovirus serotipo 30 detectados en España. Así, la Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid detectó 489 casos de meningitis vírica desde la semana 1 hasta la semana 45 de 2006, cifra 2,29 veces superior a la observada en el mismo período del año 2005 (214 casos). En este estudio, se confirmó el agente causal en sólo el 10% de los casos, identificándose enterovirus en 49 pacientes y siendo los serotipos predominantes el echovirus 30 (62%) seguido de echovirus 6 (19%) (*Gutiérrez MA, 2006*).

Durante ese mismo año también se detectó un aumento en el número de casos diagnosticados de meningitis por enterovirus en las Islas Baleares. Al igual que en la Comunidad de Madrid, los echovirus más frecuentes fueron los serotipos 30 y 6 (*Centro Nacional de Epidemiología*).

Según Cabrerizo M, *et al* en la primavera del año 2006 hubo un incremento significativo de casos de meningitis causados por enterovirus en España. Echovirus 30 fue el serotipo más frecuente, seguido en orden decreciente por echovirus 6, 9, 13, 18,

enterovirus 75, coxsackievirus A9, echovirus 11, 14, 29, 4 y coxsackievirus B4 y B5 (Cabrerizo M, 2008).

Echovirus 30 ha causado numerosas epidemias de meningitis aséptica en muchas regiones del mundo en los últimos 40 años. Los datos de vigilancia de enterovirus en Estados Unidos durante el periodo 1961 a 1998 indican que la proporción anual de aislamientos de echovirus 30 relativos al número total de aislamientos de enterovirus ha fluctuado ampliamente, desde 0% en 1966 a 42% en 1998 (Oberste MS, 1999).

Otras epidemias por Echovirus 30 han sido reportadas en otras partes del mundo:

En Japón un brote de meningitis aséptica por echovirus 30 fue detectado entre los meses de marzo a septiembre del 2004 (Takeda R, 2008). En el Noreste de Francia durante el año 2005. Ochenta niños fueron hospitalizados, siendo enterovirus el responsable del 91% de los casos (Brunel D, 2008). Un brote por echovirus 30 en Marsella (Francia) durante el año 2000. Desde mayo hasta diciembre un total de 250 pacientes con manifestaciones neurológicas febriles fueron incluidos (Bernit E, 2004). En Taiwán durante el año 2001 un brote de meningitis aséptica asociado a echovirus serotipo 30 fue detectado (Wang JR, 2002).

Echovirus 30 es uno de los enterovirus identificados con más frecuencia y el más comúnmente asociado con meningitis aséptica en niños que acuden a guarderías, sus padres y sus profesores. Sin embargo a pesar de esto y de su amplia distribución, sus redes de transmisión no se conocen totalmente (McWilliam Leitch EC, 2008).

Otros serotipos han sido responsables de epidemias de meningitis aséptica en todo el mundo. En España en el año 2000, se detectó un brote de meningitis por Echovirus serotipo 13 en la Isla de Gran Canaria. Este brote afectó predominantemente a niños de edad inferior a 14 años. Este serotipo no se había detectado antes en España (Avellón A, 2003; Pérez C, 2003; Trallero G, 2003; de la Loma A, 2002).

En Estados Unidos, un brote por echovirus 13 ocurrió durante la primavera del año 2001 (CDC, 2001). Según Mullins JA *et al*, en Estados Unidos Echovirus 13 representó 376 (24%) de los 1584 aislamientos de enterovirus en el año 2001, comparado con los 74 aislamientos informados durante el periodo 1970-2000 (Mullins JA, 2004). Según

Kirschke DL, hasta ese año sólo se habían aislado 65 cepas de echovirus 13 de los 45.000 aislamientos de enterovirus reportados en Estados Unidos en los últimos 30 años (*Kirschke DL, 2002*).

Otros estudios en Estados Unidos hablan de la amplia actividad detectada durante el periodo 2000-2001 por echovirus 13 y 18, serotipos detectados raramente con anterioridad (*CDC, 2002; Julian KG, 2003*).

También en Portugal durante el año 2000 se detectaron casos de meningitis causados por Echo 13 (*Correia P, 2004*). En Lituania en el año 2001 se produjo la primera epidemia de meningitis aséptica por echovirus 13 entre niños de 1 mes a 15 años de edad (*Narkeviciute I, 2004*). También en Korea, en el año 2002, Echovirus 13 ocasionó el primer brote de meningitis aséptica (*Cheon DS, 2004*).

Otros serotipos son también responsables de epidemias de meningitis aséptica en el mundo.

Durante el año 2003, siete estados, Arizona, California, Georgia, Idaho, Oregon, South Carolina, y Texas, notificaron un incremento en los casos de meningitis aséptica, declarando brotes asociados con echovirus 9 y echovirus 30 (*CDC, 2003*). La vigilancia en la circulación de los enterovirus ayudó a identificar a Echovirus 9 y 30 como las causas principales de los brotes de meningitis aséptica ocurridos durante el año 2003 en los Estados Unidos (*CDC, 2006 a*).

En la Federación de Rusia, un total de 3194 casos de meningitis por enterovirus fueron notificados durante el año 2005. Echovirus serotipo 6 fue el mayormente detectado seguido por Echovirus 30. Otros serotipos como Echovirus 1, 3, 7, 33, Coxsackievirus B1, B4, B5 y A10 fueron detectados de forma esporádica (*Reznik VI, 2007; Lukashev AN, 2008*).

En Estados Unidos, durante el periodo 2005-2006, se detectó enterovirus en el 4,9% del total de especímenes testados (n=1374), siendo los más prevalentes los serotipos Coxsackievirus B5, y Echovirus 18 y 6 (*Tavakoli NP, 2008*).

En la Provincia de Misiones, Argentina, durante los meses de agosto y diciembre de 2005 fueron hospitalizados 143 niños de entre 1 mes y 14 años de edad por meningitis aséptica. Este brote fue atribuido a echovirus serotipo 4 (*Grenón SL, 2008*).

Durante el periodo 2006-2007, en Grecia, el enterovirus más prevalente asociado con meningitis aséptica fue Echovirus 6, detectándose en el 40,7% de los casos en los que se detectó enterovirus en el LCR de los pacientes afectados (*Papa A, 2009*).

El enterovirus 75 se aisló en España, concretamente en Granada entre los meses de diciembre 2005 y mayo 2006. De entre los cinco enterovirus 75 aislados, dos casos fueron detectados en niños con meningitis aséptica, uno de ellos de 1 mes y el otro con 12 años de edad. Los otros tres pacientes no presentaron síndromes neurológicos (*Reina-González G, 2007*). Según *Avellón A et al*, este enterovirus se ha aislado en España en pacientes con meningitis aséptica (*Avellón A, 2006*).

El enterovirus 71 ocasionó una epidemia de enfermedad neurológica en Denver, Colorado durante los años 2003 y 2005 (*Pérez-Vélez CM, 2007*). Según *Chang LY et al*, el enterovirus 71 es una causa común de encefalitis y de enfermedad de pie-mano-boca en Asia (*Chang LY, 2007*).

En Taiwán se registró una epidemia por enterovirus 71 en el año 1998 (*Hsiung GD, 2000; Chang LY, 1999*).

Otros brotes asociados a campamentos, fuentes de agua contaminada y piscinas públicas han sido publicados. Brote de meningitis por echovirus serotipo 18 tuvo lugar en un campamento de niños en Alaska (*McLaughlin JB, 2004*). Otro brote detectado en el verano del 2003 en Connecticut en un campamento fue atribuido esta vez al serotipo 9 de enterovirus (*CDC, 2004*). Otro brote de meningitis vírica asociada a piscinas públicas durante el verano de 2001 en Alemania fue atribuido a echo 30 (*Hauri AM, 2005*).

Numerosas epidemias han sido publicadas en muchas partes del mundo. Arturo Morales (*Arturo Morales Bedoya, 2006*) realiza una revisión de los brotes de meningitis vírica

desde 1982 hasta 2004 y cita los siguientes: Alaska en el año 1982, Argentina en 1996, Brasil en el año 1997, Italia también en el 1997, Estados Unidos en 1999, Francia en el 2000, España en el 2000, Cuba 2001, Taiwán 2001, Estados Unidos 2003, Colombia (Medellín) 2004, Colombia (Córdoba) 2004, Puerto Rico 2004. El autor concluye que estas 13 epidemias revisadas son sólo un ejemplo del problema mundial desde 1982 hasta 2004 y que, por tanto, no son necesariamente representativos de la epidemiología de la meningitis vírica. Sin embargo, destaca dos aspectos fundamentales que coinciden con los 2.722 casos reportados en las diferentes epidemias: en primer lugar, la mayor incidencia en niños menores de 10 años, y en segundo lugar, los enterovirus como su etiología viral.



## **CONCLUSIONES**



## 7. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se derivan de este estudio son las siguientes:

1. Por cada 10.000 ingresos por enfermedad infecciosa que se producen anualmente en un área sanitaria, 15 se deben a una meningitis infecciosa.
2. Unas 12 personas por cada 100.000 habitantes y año de un área geográfica requieren un ingreso hospitalario por una meningitis.
3. La tasa de diagnósticos hospitalarios por meningitis se sitúa en unos 14 diagnósticos/100.000 habitantes /año.
4. El mayor número de ingresos por meningitis infecciosa se produce en la población infantil.
5. Los hombres presentan un riesgo relativo de ingresar por una meningitis infecciosa dos veces superior al de las mujeres.
6. Las meningitis asépticas representan la mayor parte de los ingresos por meningitis infecciosa y la tasa de los ingresos, es mayor durante el cuarto trimestre del año.
7. El riesgo relativo de un niño a padecer una meningitis supera en 10 y cerca de 8 veces al de adultos y mayores de 64 años, respectivamente.
8. La mortalidad intrahospitalaria, asociada a un diagnóstico principal de meningitis, puede estar en el 0,5 por cada 100 ingresos por meningitis infecciosa.
9. La mortalidad intrahospitalaria por meningitis es superior en los mayores de 64 años y hombres.
10. El mayor número de éxitus se asocia con las meningitis bacterianas.

**11.** Echovirus-30 fue responsable de una epidemia de meningitis aséptica detectada entre noviembre y diciembre del 2006 en población pediátrica.

**12.** La media de edad de los pacientes implicados en la epidemia fue de 5,5 años, y fueron varones el 72% de los casos. La estancia media de hospitalización fue de 3,1 días y todos los pacientes evolucionaron favorablemente.

## **BIBLIOGRAFÍA**



Al Khorasani A, Banajeh S. Bacterial profile and clinical outcome of childhood meningitis in rural Yemen: a 2-year hospital-based study. *J Infect* 2006;53(4):228-34.

Amman BR, Pavlin BI, Albariño CG, Comer JA, Erickson BR, Oliver JB, et al. Pet rodents and fatal lymphocytic choriomeningitis in transplant patients. *Emerg Infect Dis* 2007;13(5):719-25.

Angelini P, Macini P, Finarelli AC, Pol C, Venturelli C, Bellini R, et al. Chikungunya epidemic outbreak in Emilia-Romagna (Italy) during summer 2007. *Parassitologia* 2008;50(1-2):97-8.

Archimbaud C, Chambon M, Bailly JL, Petit I, Henquell C, Mirand A, et al. Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the management of infants, children, and adults with aseptic meningitis. *J Med Virol* 2009;81(1):42-8.

Arda B, Sipahi OR, Atalay S, Ulusoy S. Pooled analysis of 2.408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey. *Med Princ Pract* 2008;17(1):76-9.

Arturo Morales Bedoya, Luz Marina Alonso Palacio. Epidemiología de la meningitis. Una visión socio-epidemiológica. *Salud Uninorte. Barranquilla (col)* 2006;22(2):105-120.

Asnis DS, Conetta R, Teixeira AA, Waldman G, Sampson BA. The West Nile Virus outbreak of 1999 in New York: the Flushing Hospital experience. *Clin Infect Dis* 2000;30(3):413-8.

Asociación Española de Pediatría.  
[http://www.vacunasaep.org/pdf/2009/calendario\\_2009\\_esquema.pdf](http://www.vacunasaep.org/pdf/2009/calendario_2009_esquema.pdf)

Avellón A, Casas I, Trallero G, Pérez C, Tenorio A, Palacios G. Molecular analysis of echovirus 13 isolates and aseptic meningitis, Spain. *Emerg Infect Dis* 2003;9(8):934-41.

Avellón A, Rubio G, Palacios G, Casas I, Rabella N, Reina G, et al. Enterovirus 75 and aseptic meningitis, Spain, 2005. *Emerg Infect Dis* 2006;12(10):1609-11.

Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(5):389-94.

Bernaola Iturbe E, Aristegui Fernández J, Herranz Aguirre M, García Calvo C, Fernández Pérez C, Grupo de Estudio de Enfermedad Invasora Neumocócica en el País Vasco-Navarra. Study of the incidence of invasive pneumococcal disease in neonates and children aged less than 5 years in the Basque country and Navarre (Spain). *An Esp Pediatr* 2002;57(4):301-9.

Bernit E, de Lamballerie X, Zandotti C, Berger P, Veit V, Schleinitz N, et al. Prospective investigation of a large outbreak of meningitis due to echovirus 30 during summer 2000 in marseilles, france. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(4):245-53.

Bingen E, Levy C, de la Rocque F, Boucherat M, Varon E, Alonso JM, et al. Bacterial meningitis in children: a French prospective study. *Clin Infect Dis* 2005;41(7):1059-63.

Birman-Deych E, Waterman AD, Yan Y, Nilasena DS, Radford MJ, Gage BF. Accuracy of ICD-9-CM codes for identifying cardiovascular and stroke risk factors. *Med Care* 2005;43(5):480-5.

Blanchard-Rohner G, Pollard AJ. Sustaining immunity after immunization against encapsulated bacteria. *Hum Vaccin* 2008;4(4):309-12.

Bonthius DJ, Nichols B, Harb H, Mahoney J, Karacay B. Lymphocytic choriomeningitis virus infection of the developing brain: critical role of host age. *Ann Neurol* 2007;62(4):356-74.

Böttner A, Daneschnejad S, Handrick W, Schuster V, Liebert UG, Kiess W. A season of aseptic meningitis in Germany: epidemiologic, clinical and diagnostic aspects. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(12):1126-32.

Brabazon ED, O'Farrell A, Murray CA, Carton MW, Finnegan P. Under-reporting of notifiable infectious disease hospitalizations in a health board region in Ireland: room for improvement? *Epidemiol Infect* 2008;136(2):241-7.

Brines J, Bueno FJ, Fullana A, García de Lomas J, Sanz M, Vanaclocha H. Plan de prevención integral de la meningitis en la Comunidad Valenciana. Generalitat Valenciana, Consellería de Sanitat. Dirección General de Salud Pública. 1999.

Brines J, Bueno FJ, Castellano T, Fullana A, Goicoechea M, Jorques G, et al. Evolución de la enfermedad invasora bacteriana por *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* en la población infantil de la Comunidad Valenciana (1996-2000). Generalitat Valenciana, Consellería de Sanitat. 2002.

Bröker M. Burden of invasive disease caused by *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in Africa. *Minerva Pediatr* 2008;60(3):337-42.

Bruce MG, Rosenstein NE, Capparella JM, Shutt KA, Perkins BA, Collins M. Risk factors for meningococcal disease in college students. *JAMA* 2001;286(6):688-93.

Brunel D, Lévêque N, Jacques J, Renois F, Motte J, Andréoletti L. Clinical and virological features of an aseptic meningitis outbreak in North-Eastern France, 2005. *J Clin Virol* 2008;42(2):225-8.

Butts CL, Sternberg EM. Neuroendocrine factors alter host defense by modulating immune function. *Cell Immunol* 2008;252 (1-2):7-15.

Cabrerizo M, Echevarria JE, González I, de Miguel T, Trallero G. Molecular epidemiological study of HEV-B enteroviruses involved in the increase in meningitis cases occurred in Spain during 2006. *J Med Virol* 2008;80(6):1018-24.

Cano Portero R, García Delgado C, de Mateo Ontañón S. Meningococcal disease. The situation in Spain in the 1998-1999 period. *Rev Esp Salud Publica* 2000;74(4):369-75.

Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vázquez JA. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Euro Surveill* 2004;9(7):11-5.

Casado Flores J, García Teresa MA, Cambra F, Pilar Orive J, Teja JL, Rodríguez Núñez A, et al. Multicenter prospective study on severe bacterial meningitis in children. *An Esp Pediatr* 1997;47(5):466-72.

Casado Flores J, Aristegui J, Rodrigo De Liria C, Martín JM, Fernández Pérez C. Prevalence pneumococcal meningitis in Spanish children. *An Esp Pediatr* 2002;56(1):5-9. **a**

Casado Flores J, Fenoll A, Aristegui Fernández J, Rodrigo De Liria C, Martín Sánchez JM, Berrón S, et al. Pneumococcal meningitis in Spanish children: incidence, serotypes and antibiotic resistance. Prospective and multicentre study. *An Esp Pediatr* 2002;57(4):295-300. **b**

Casado-Flores J, Rodrigo C, Arístegui J, Martín JM, Fenoll A, Mendez C. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(11):1020-2.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Meningococcal Disease. [Acceso 28-01-2009] Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/mening-508.pdf>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Echovirus type 13—United States 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50(36):777-80.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Enterovirus surveillance—United States, 2000-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(46):1047-9.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks of aseptic meningitis associated with echoviruses 9 and 30 and preliminary surveillance reports on enterovirus activity—United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(32):761-4.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Aseptic meningitis outbreak associated with echovirus 9 among recreational vehicle campers—Connecticut, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53(31):710-3.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lymphocytic choriomeningitis virus infection in organ transplant recipients—Massachusetts, Rhode Island, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54(21):537-9. **a**

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54(36):893-7. **b**

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Enterovirus surveillance—United States, 2002-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(6):153-6. **a**

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Survey of lymphocytic choriomeningitis virus diagnosis and testing—Connecticut, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(14):398-9. **b**

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae*—Massachusetts, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(41):1077-80.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward introduction of *Haemophilus influenzae* type b vaccine in low-income countries—worldwide, 2004-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(6):148-51. **a**

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction—eight states, 1998-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(6):144-8. **b**

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Brief report: Lymphocytic choriomeningitis virus transmitted through solid organ transplantation—Massachusetts, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(29):799-801. **c**

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Primary amebic meningoencephalitis—Arizona, Florida, and Texas, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(21):573-7. **d**

Centro Nacional de Epidemiología. Incremento de los casos de meningitis por enterovirus. Año 2006 (semanas 1 a 11). [Acceso 05-06-2007] Disponible en: <http://epidemiologia.caib.es/sacmicrofront/archivopub.do?ctrl=MCRST337ZI45468&id=45468>

Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2008;14(7):1089-96.

Chang CJ, Chang WN, Huang LT, Huang SC, Chang YC, Hung PL, et al. Bacterial meningitis in infants: the epidemiology, clinical features, and prognostic factors. *Brain Dev* 2004;26(3):168-75.

Chang LY, Lin TY, Huang YC, Tsao KC, Shih SR, Kuo ML, et al. Comparison of enterovirus 71 and coxsackie-virus A16 clinical illnesses during the Taiwan enterovirus epidemic, 1998. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(12):1092-6.

Chang LY, Huang LM, Gau SS, Wu YY, Hsia SH, Fan TY, et al. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 2007;356(12):1226-34.

Charrel RN, Gallian P, Navarro-Mari JM, Nicoletti L, Papa A, Sánchez-Seco MP, et al. *Emerg Infect Dis* 2005;11(11):1657-63.

Cheon DS, Lee J, Lee K, Lee S, Park K, Ahn J, et al. Isolation and molecular identification of echovirus 13 isolated from patients of aseptic meningitis in Korea, 2002. *J Med Virol* 2004;73(3):439-42.

Chiò A, Ciccone G, Calvo A, Vercellino M, Di Vito N, Ghiglione P, Mutani R; Piemonte and Valle d'Aosta Register for ALS. Validity of hospital morbidity records for amyotrophic lateral sclerosis. A population-based study. *J Clin Epidemiol* 2002;55(7):723-7.

Cobos PV, Gutiérrez Meléndez P, Yañez Ortega JL, Rodrigo Palacios J, Macarrón Vicente JL, Montero Alonso MR, et al. Epidemiologic study of an outbreak of echovirus type-9 meningitis. *Rev Sanid Hig Publica (Madr)* 1994;68(5-6):607-15.

Conterno LO, Silva Filho CR, Rüggeberg JU, Heath PT. Conjugate vaccines for preventing meningococcal C meningitis and septicaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001834.

Correia P, Brito MJ, Andrade HR, Neves C, Cordeiro Ferreira GN, Reis Vasco E, et al. Echovirus type 13 meningitis: admissions to a paediatric ward at a Lisbon hospital. *Acta Med Port* 2004;17(4):299-302.

Cortés M, Pereira J, Peña-Rey I, Génova R, Amela C. Disease burden due to vaccineable diseases in the Spanish population aged less than 15 years old. *Gac Sanit* 2004;18(4):312-20.

Cruz Rojo C, García Gil C, Nieto Vera J, Monroy Morcillo A. Impact of systematic vaccination with the antimeningococcal C conjugated vaccine in a health area in Andalusia. *Rev Esp Salud Publica* 2005;79(6):655-63.

Dagan R. Nonpolio enteroviruses and the febrile young infant: epidemiologic, clinical and diagnostic aspects. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:67-71.

Davis LE, DeBiasi R, Goade DE, Haaland KY, Harrington JA, Harnar JB, et al. West Nile virus neuroinvasive disease. *Ann Neurol* 2006;60(3):286-300.

Davis LE, Beckham JD, Tyler KL. North American encephalitic arboviruses. *Neurol Clin* 2008;26(3):727-57.

De la Loma A, Trallero G, de Ory F, Tenorio A, Sanz M, Echevarría JM. Lymphocytic meningitis in Spain: a possible epidemic situation in 2000. *Med Clin (Barc)* 2002;118(18):694-5.

Dedicoat M, Livesley N. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005420.

Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, Price D. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Oct 19;(4):CD004407.

Desmond RA, Accortt NA, Talley L, Villano SA, Soong SJ, Whitley RJ. Enteroviral meningitis: natural history and outcome of pleconaril therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(7):2409-14.

Diario Oficial de la Comunitat Valenciana. Orden de 8 de octubre de 1992, de la Conselleria de Sanidad y Consumo, por la cual regula el conjunto mínimo básico de datos que hay que utilizar en la información hospitalaria. DOCV – Núm. 1891, 28-10-1992.

Diario Oficial de la Comunitat Valenciana. Orden de 4 de marzo de 1997, de la Conselleria de Sanidad, por la que se desarrolla el Sistema Básico de la Red Valenciana de Vigilancia en Salud Pública. DOCV – Núm. 2983, 02-05-1997.

Diario Oficial de la Comunitat Valenciana. Orden de 4 de octubre de 2006, de la Consellería de Sanidad, por la que se modifica la lista de enfermedades sometidas a declaración obligatoria. DOCV – Núm. 5393, 22-11-2006.

Díaz JM, Catalán L, Urrutia MT, Prado V, Ledermann W, Mendoza C, et al. Trends of etiology of acute bacterial meningitis in Chilean children from 1989 to 1998. Impact of the anti-H. influenzae type b vaccine. *Rev Med Chil* 2001;129(7):719-26.

Díez-Domingo J, Pereiró I, Morant A, Gimeno C, Lerma M, Oyagüez I, et al. Epidemiology of invasive streptococcus pneumoniae infections in children in Spain, 1996-1998. *J Infect* 2002;45(3):139-43.

Domínguez A, Salleras L, Cardenosa N, Ciruela P, Carmona G, Martínez A, et al. The epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study. *Vaccine* 2002;20(23-24):2989-94.

Donoso Mantke O, Vaheiri A, Ambrose H, Koopmans M, de Ory F, Zeller H, et al. Analysis of the surveillance situation for viral encephalitis and meningitis in Europe. *Euro Surveill* 2008;13(3). pii: 8017.

Dubberke ER, Wertheimer AI. Review of current literature on the economic burden of Clostridium difficile infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30(1):57-66.

Echevarría JM, de Ory F, Guisasola ME, Sánchez-Seco MP, Tenorio A, Lozano A, et al. Acute meningitis due to Toscana virus infection among patients from both the Spanish Mediterranean region and the region of Madrid. *J Clin Virol* 2003;26(1):79-84.

Ehrenstein BP, Salzberger B, Glück T. New developments in the diagnosis and therapy of acute bacterial meningitis. *Med Klin (Munich)* 2005;100(6):325-33.

Ellekjaer H, Holmen J, Krüger O, Terent A. Identification of incident stroke in Norway: hospital discharge data compared with a population-based stroke register. *Stroke* 1999;30(1):56-60.

Elsaid MF, Flamerzi AA, Bessisso MS, Elshafie SS. Acute bacterial meningitis in Qatar. *Saudi Med J* 2006;27(2):198-204.

F. de Ory Manchón. Diagnóstico de las enfermedades importadas. Etiología de las meningitis víricas importadas en España. *Neurol Supl* 2008;4(2):12-17.

F.J. Carod-Artal. Introducción a la neurología tropical. Epidemiología de las enfermedades tropicales. *Neurol Supl* 2008;4(2):1-7.

Farhoudi D, Löfdahl M, Giesecke J. Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in Sweden 1997-2003: epidemiological trends and patterns in the post-vaccine era. *Scand J Infect Dis* 2005;37(10):717-22.

Feikin DR, Nelson CB, Watt JP, Mohsni E, Wenger JD, Levine OS. Rapid assessment tool for *Haemophilus influenzae* type b disease in developing countries. *Emerg Infect Dis* 2004;10(7):1270-6.

Fernández-López M, Martínez-Hornos M, Navarro J, Cintado C. Bacterial meningitis in the health sector of Virgen del Rocio, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16(10):449-52.

Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, Kotton CN, Srinivasan A, Marty FM, et al. Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 2006;354(21):2235-49.

Franco-Paredes C, Lammoglia L, Hernández I, Santos-Preciado JI. Epidemiology and outcomes of bacterial meningitis in Mexican children: 10-year experience (1993-2003) *Int J Infect Dis* 2008;12(4):380-6.

Frantzidou F, Kamaria F, Dumaidi K, Skoura L, Antoniadis A, Papa A. Aseptic meningitis and encephalitis because of herpesviruses and enteroviruses in an immunocompetent adult population. *Eur J Neurol* 2008;15(9):995-7.

Frohnert BK, Lussky RC, Alms MA, Mendelsohn NJ, Symonik DM, Falken MC. Validity of hospital discharge data for identifying infants with cardiac defects. *J Perinatol* 2005;25(11):737-42.

García-Pérez A, Martínez-Granero MA, Verdú-Pérez A, de Castro-De Castro P, Garzo-Fernández C, Vázquez-López M, et al. Coding in neuropsychiatry based on the International Classification Diseases, 9th revision (ICD-9), 5th edition (2006). *Rev Neurol* 2009;48(2):58-60.

Gastón I, Muruzábal J, Quesada P, Maraví E. Infections of the central nervous system in emergency department. *An Sist Sanit Navar* 2008;31 Suppl 1:99-113.

Gjini AB, Stuart JM, Lawlor DA, Cartwright KA, Christensen H, Ramsay M, et al. Changing epidemiology of bacterial meningitis among adults in England and Wales 1991-2002. *Epidemiol Infect* 2006;134(3):567-9.

Goicoechea Sáez M, Fullana Montoro AM, Momparler Carrasco P, Redondo Gallego MJ, Brines Solanes J, Bueno Cañigral FJ. Haemophilus Influenzae infection before and after the immunization campaign among children in the Valencia community (1996-2000). *Rev Esp Salud Publica* 2002;76(3):197-206.

Goicoechea-Sáez M, Fullana-Montoro AM, Momparler-Carrasco P, Redondo-Gallego MJ, Brines-Solanes J, Bueno-Cañigral FJ. Invasive pneumococcal disease in children in the Community of Valencia, Spain. *Gac Sanit* 2003;17(6):458-65. **a**

Goicoechea Sáez M, Fullana Montoro AM, Momparler Carrasco P, Redondo Gallego MJ, Brines Solanes J, Bueno Cañigral FJ. Evolution of meningococcal infection among infant population in the autonomous community of Valencia (1996-2000). Effectiveness of A+C meningococcal vaccination. *Rev Esp Salud Publica* 2003;77(1):125-42. **b**

Grenón SL, Robledo ML, von Specht MH, Cisterna DM, Lema CL, Freire MC. Outbreak of viral meningitis caused by echovirus type 4 in Misiones province. *Rev Argent Microbiol* 2008;40(1):41-6.

Gryniewicz O, Kolbusz J, Rosinska M, Zielinski A, Stefanoff P. Epidemiology of meningococcal meningitis and changes in the surveillance system in Poland, 1970-2006. *Euro Surveill* 2007;12(5):E7-8.

Guallar-Castillón P, Jiménez FJ, Rubio Terrés C, Guallar E. Review of the data on incidence of invasive disease and meningitis caused by *Haemophilus influenzae* in children under 5 years of age in Spain. *An Esp Pediatr* 1997;47(3):263-8.

Guerrero Espejo A, Tomás Dols S. Hospital admissions for infectious diseases: 1999-2003 incidence in one health district in the autonomous community of Valencia, Spain. *Rev Esp Salud Publica*, 2007;81(4):411-20.

Guevara RE, Butler JC, Marston BJ, Plouffe JF, File TM Jr, Breiman RF. Accuracy of ICD-9-CM codes in detecting community-acquired pneumococcal pneumonia for incidence and vaccine efficacy studies. *Am J Epidemiol* 1999;149(3):282-9.

Gutiérrez MA, García L, Rodero I, García C, Ordobás M, Ramírez R. Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid. Increase in viral meningitis cases reported in the Autonomous Region of Madrid, Spain, 2006. *Euro Surveill* 2006;11:E061103.3. [Acceso 05-06-2007] Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/061103.asp#3>

Gutiérrez Rodríguez MA, Ordobás Gavín M, Ramírez Fernández R, García Comas L, García Fernández C, Rodero Garduño I. Incidence of pneumococcal disease in the autonomous Region of Madrid (1998-2006). *Med Clin (Barc)* 2008;130(2):51-3.

Hagen EM, Rekand T, Gilhus NE, Gronning M. Diagnostic coding accuracy for traumatic spinal cord injuries. *Spinal Cord* 2008 Oct 7. [Epub ahead of print].

Harrison LH, Kreiner CJ, Shutt KA, Messonnier NE, O'Leary M, Stefonek KR, et al. Risk factors for meningococcal disease in students in grades 9-12. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(3):193-9.

Hauri AM, Schimmelpfennig M, Walter-Domes M, Letz A, Diedrich S, Lopez-Pila J, et al. An outbreak of viral meningitis associated with a public swimming pond. *Epidemiol Infect* 2005;133(2):291-8.

Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, Lanciotti RS, Bode AV, Campbell GL. Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis* 2005;11(8):1174-9.

Herrington JE Jr. Pre-West Nile virus outbreak: perceptions and practices to prevent mosquito bites and viral encephalitis in the United States. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2003;3(4):157-73.

Hsiung GD, Wang JR. Enterovirus infections with special reference to enterovirus 71. *J Microbiol Immunol Infect* 2000;33(1):1-8.

Hui AC, Ng KC, Tong PY, Mok V, Chow KM, Wu A, Wong LK. Bacterial meningitis in Hong Kong: 10-years' experience. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107(5):366-70.

Iglesias G, Elvira A, Marrero M, Carpintero I, Rodrigo J, Merino JM. Epidemia de meningitis por Echovirus tipo 6. *Bol Pediatr* 1998;38:99-101.

Ihekwa UK, Kudesia G, McKendrick MW. Clinical features of viral meningitis in adults: significant differences in cerebrospinal fluid findings among herpes simplex virus, varicella zoster virus, and enterovirus infections. *Clin Infect Dis* 2008;47(6):783-9.

Iriso R, Ocakcon R, Acayo JA, Mawanda MA, Kisayke A. Bacterial meningitis following introduction of Hib conjugate vaccine in northern Uganda. *Ann Trop Paediatr* 2008;28(3):211-6.

J. Gascon i Brustenga. Epidemiología y problemática de las enfermedades infecciosas en España. *Neurol Supl* 2008;4(2):8-11.

J.C. García-Moncó. Enfermedades emergentes víricas. Meningoencefalitis por arbovirus. Manifestaciones neurológicas de la infección por el virus del Nilo occidental. *Neurol Supl* 2008;4(2):24-29.

Jiménez-Caballero PE, Serviá M, Mondejar-Marín B, Navarro S, Pérez-Martínez I, Marsal-Alonso C, Alvarez-Tejerina A. Mumps meningitis: a case mix in a Neurology Department. *Rev Neurol* 2005;40(7):420-2.

Juliá ML, Colomina J, Domínguez V, Orta N, Guerrero A. Brote de meningitis por echovirus serotipo 30 en la Comunidad Valenciana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27(5):263-8.

Julian KG, Mullins JA, Olin A, Peters H, Nix WA, Oberste MS, et al. Aseptic meningitis epidemic during a West Nile virus avian epizootic. *Emerg Infect Dis* 2003;9(9):1082-8.

Kaptoul D, Viladrich PF, Domingo C, Niubó J, Martínez-Yélamos S, De Ory F, et al. West Nile virus in Spain: report of the first diagnosed case (in Spain) in a human with aseptic meningitis. *Scand J Infect Dis* 2007;39(1):70-1.

Khetsuriani N, Quiroz ES, Holman RC, Anderson LJ. Viral meningitis-associated hospitalizations in the United States, 1988-1999. *Neuroepidemiology* 2003;22(6):345-52.

Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberst S, Pallansch MA, Centers for Disease Control and Prevention. Enterovirus surveillance—United States, 1970-2005. *MMWR Surveill Summ* 2006;55(8):1-20.

Kimmel SR. Prevention of meningococcal disease. *Am Fam Physician* 2005;72(10):2049-56.

Kirschke DL, Jones TF, Buckingham SC, Craig AS, Schaffner W. Outbreak of aseptic meningitis associated with echovirus 13. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(11):1034-8.

Kisakye A, Makumbi I, Nansera D, Lewis R, Braka F, Wobudeya E, et al. Surveillance for *Streptococcus pneumoniae* meningitis in children aged <5 years: implications for immunization in Uganda. *Clin Infect Dis* 2009;48 Suppl 2:S153-61.

Klein SL. Hormonal and immunological mechanisms mediating sex differences in parasite infection. *Parasite Immunol* 2004;26(6-7):247-64.

Klingström J, Lindgren T, Ahlm C. Sex-dependent differences in plasma cytokine responses to hantavirus infection. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15(5):885-7.

Kluger MD, Sofair AN, Heye CJ, Meek JI, Sodhi RK, Hadler JL. Retrospective validation of a surveillance system for unexplained illness and death: New Haven County, Connecticut. *Am J Public Health* 2001;91(8):1214-9.

Lagunju IA, Falade AG, Akinbami FO, Adegbola R, Bakare RA. Childhood bacterial meningitis in Ibadan, Nigeria—antibiotic sensitivity pattern of pathogens, prognostic indices and outcome. *Afr J Med Med Sci* 2008;37(2):185-91.

Latorre C, Gené A, Juncosa T, Muñoz C, González-Cuevas A. *Neisseria meningitidis*: evolution of penicillin resistance and phenotype in a children's hospital in Barcelona, Spain. *Acta Paediatr* 2000;89(6):661-5.

Lee EH, Lewis RF, Makumbi I, Kekitiinwa A, Ediamu TD, Bazibu M, et al. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine is highly effective in the Ugandan routine immunization program: a case-control. *Trop Med Int Health* 2008;13(4):495-502. **a**

Lee EH, Corcino M, Moore A, Garib Z, Peña C, Sánchez J, et al. Impact of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine on bacterial meningitis in the Dominican Republic. *Rev Panam Salud Publica* 2008;24(3):161-8. **b**

Leimann BC, Koifman RJ. Cryptococcal meningitis in Rio de Janeiro State, Brazil, 1994-2004. *Cad Saude Publica* 2008;24(11):2582-92.

Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Euro Surveill* 2008;13(35). pii: 18962.

Lewis RF, Kisakye A, Gessner BD, Duku C, Odipio JB, Iriso R, et al. Action for child survival: elimination of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in Uganda. *Bull World Health Organ* 2008;86(4):292-301.

Librero J, Ordiñana R, Peiró S. Análisis automatizado de la calidad del conjunto mínimo de datos básicos. Implicaciones para los sistemas de ajuste de riesgos. *Gac Sanit* 1998;12:9-21.

Light M, Bauman J, Mavunda K, Malinoski F, Eggleston M. Correlation between respiratory syncytial virus (RSV) test data and hospitalization of children for RSV lower respiratory tract illness in Florida. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(6):512-8.

Lipsky BA, Weigelt GA, Gupta V, Killian A, Peng MM. Skin, soft tissue, bone, and joint infections in hospitalized patients: epidemiology and microbiological, clinical, and economics outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(11):1290-8.

Lledó L, Gegúndez MI, Saz JV, Bahamontes N, Beltrán M. Lymphocytic choriomeningitis virus infection in a province of Spain: analysis of sera from de general population and wild rodents. *J Med Virol* 2003;70(2):273-5.

Lofthus CM, Cappelen I, Osnes EK, Falch JA, Kristiansen IS, Medhus AW, Nordsletten L, Meyer HE. Local and national electronic databases in Norway demonstrate a varying degree of validity. *J Clin Epidemiol* 2005;58(3):280-5.

López G, Jiménez-Clavero MA, Tejedor CG, Soriguer R, Figuerola J. Prevalence of West Nile virus neutralizing antibodies in Spain is related to the behavior of migratory birds. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2008;8(5):615-21.

López Alcalá MI, Rodríguez Priego M, de la Cruz Morgado D, Barcia Ruiz JM. Outbreak of meningitis caused by echovirus type 30. *An Esp Pediatr* 1997;46(3):237-40.

López-de-Andrés A, Jiménez-García R, Carrasco-Garrido P, Alvaro-Meca A, Galarza PG, de Miguel AG. Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in Spain, 2001-2005. *BMC Public Health* 2008;8:109.

Lozano A, Filipe AR. Antibodies against the West Nile virus and other arthropod-transmitted viruses in the Ebro Delta region. 1998;72(3):245-50.

Lukashev AN, Reznik VI, Ivanova OE, Eremeeva TP, Karavianskaia TN, Pereskokova MA, et al. Molecular epidemiology of ECHO 6 virus, the causative agent of the 2006 outbreak of serous meningitis in Khabarovsk. *Vopr Virusol* 2008;53(1):16-21.

Mantese OC, Hirano J, Santos IC, Silva VM, de Castro E. Etiological profile of bacterial meningitis in children. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78(6):467-74.

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.

Martin M, Casellas JM, Madhi SA, Urquhart TJ, Delpont SD, Ferrero F, et al. Impact of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in South Africa and Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(9):842-7.

Martínez AI, Dominguez A, Oviedo M, Minguell S, Jansa JM, Codina G, et al. Changes in the evolution of meningococcal disease, 2001-2008, Catalonia (Spain). *Vaccine* 2009 Feb 5 [Epub ahead of print].

McCarthy EP, Iezzoni LI, Davis RB, Palmer RH, Cahalane M, Hamel MB, et al. Does clinical evidence support ICD-9-CM diagnosis coding of complications? *Med Care* 2000;38(8):868-76.

McClure CA, Ford MW, Wilson JB, Aramini JJ. Pneumococcal conjugate vaccination in Canadian infants and children younger than five years of age: Recommendations and expected benefits. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006;17(1):19-26.

McLaughlin JB, Gessner BD, Lynn TV, Funk EA, Middaugh JP. Association of regulatory issues with an echovirus 18 meningitis outbreak at a children's summer camp in Alaska. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(9):875-7.

McWilliam Leitch EC, Bendig J, Cabrerizo M, Cardoso J, Hyypiä T, Ivanova OE, et al. Transmission networks and population turnover of echovirus 30. *J Virol* 2008 Dec 17 [Epub ahead of print].

Menaker J, Martin IB, Hirshon JM. Marked elevation of cerebrospinal fluid white blood cell count: an unusual case of *Streptococcus pneumoniae* meningitis, differential diagnosis, and a brief review of current epidemiology and treatment recommendations. *J Emerg Med* 2005;29(1):37-41.

Mencía Bartolomé S, Casado Flores J, Marín Barba C, González-Vicent M, Ruiz López MJ. Pneumococcal meningitis in children. Review of 28 cases. *An Esp Pediatr* 2000;53(2):94-9.

Mendoza-Montero J, Gámez-Rueda MI, Navarro-Marí JM, de la Rosa-Fraile M, Oyonarte-Gómez S. Infections due to sandfly fever virus serotype Toscana in Spain. *Clin Infect Dis* 1998;27(3):434-6.

Mendsaikhan J, Watt JP, Mansoor O, Suvdmaa N, Edmond K, Litt DJ, et al. Childhood bacterial meningitis in Ulaanbaatar, Mongolia, 2002-2004. *Clin Infect Dis* 2009;48 Suppl 2:S141-6.

Miller E, Andrews N, Stowe J, Grant A, Waight P, Taylor B. Risks of convulsion and aseptic meningitis following measles-mumps-rubella vaccination in the United Kingdom. *Am J Epidemiol* 2007;165(6):704-9.

Miller ML, Wang MC. Accuracy of ICD-9-CM coding of cervical spine fractures: Implications for research using administrative databases. *Annu Proc Assoc Adv Automot Med* 2008;52:101-5.

Minz S, Balraj V, Lalitha MK, Murali N, Cherian T, Manoharan G, et al. Incidence of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in India. *Indian J Med Res* 2008;128(1):57-64.

Modlin JF. Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. En: Mandell GL, Douglas JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. London: Churchill Livingstone Inc;2000. p. 1904-20.

Monge Maillo B, López-Vélez R, Norman F, de Ory F, Sanchez-Seco MP, Giovanni Fedele C. Importation of West Nile virus infection from Nicaragua to Spain. *Emerg Infect Dis* 2008;14(7):1171-3.

Mongelluzzo J, Mohamad Z, Ten Have TR, Shah SS. Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis. *JAMA* 2008;299(17):2048-55.

Moraga F, Roca J, Méndez C, Rodrigo C, Pineda V, Martínez A, Baraibar R, Boronat M; TOSCA Study Group. Epidemiology and surveillance of pertussis among infants in Catalonia, Spain, during 1997-2001. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(6):510-3.

Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT, Singer DA, Nash D, Cooper MJ, et al. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet* 2001;358(9278):261-4.

Motlová J, Benes C, Kríová P. Invasive pneumococcal disease in the Czech Republic in 2000-2006. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2008;57(1):14-21.

Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, Egberts AC. Validity of hospital discharge International Classification of Diseases (ICD) codes for identifying patients with hyponatremia. *J Clin Epidemiol* 2003;56(6):530-5.

Mullins JA, Khetsuriani N, Nix WA, Oberste MS, LaMonte A, Kilpatrick DR, et al. Emergence of echovirus type 13 as a prominent enterovirus. *Clin Infect Dis* 2004;38(1):70-7.

Nair D, Dawar R, Deb M, Capoor MR, Singal S, Upadhyay DJ, et al. Outbreak of meningococcal disease in and around New Delhi, India, 2005-2006: a report from a tertiary care hospital. *Epidemiol Infect* 2008;1-7. [Epub ahead of print].

Narkeviciute I, Vaiciuniene D. Outbreak of echovirus 13 infection among Lithuanian children. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(11):1023-5.

Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med* 2001;344(24):1807-14.

Navarro JM, Fernández-Roldán C, Pérez-Ruiz M, Sanbonmatsu S, de la Rosa M, Sánchez-Seco MP. Meningitis by Toscana virus in Spain: description of 17 cases. *Med Clin (Barc)* 2004;122(11):420-2.

Neuman HB, Wald ER. Bacterial meningitis in childhood at the Children's Hospital of Pittsburgh: 1988-1998. *Clin Pediatr (Phila)* 2001;40(11):595-600.

Nigrovic LE, Chiang VW. Cost analysis of enteroviral polymerase chain reaction in infants with fever and cerebrospinal fluid pleocytosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(8):817-21.

Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, Cannavino CR, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 2007;297(1):52-60.

Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R; Bacterial meningitis Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Children with bacterial meningitis presenting to the emergency department during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med* 2008;15(6):522-8.

Nigrovic LE, Malley R, Kuppermann N. Cerebrospinal fluid pleocytosis in children in the era of bacterial conjugate vaccines: distinguishing the child with bacterial and aseptic meningitis. *Pediatr Emerg Care* 2009;25(2):112-7.

Oberste MS, Maher K, Kennett ML, Campbell JJ, Carpenter MS, Schnurr D, et al. Molecular epidemiology and genetic diversity of echovirus type 30 (E30): genotypes correlate with temporal dynamics of E30 isolation. *J Clin Microbiol* 1999;37(12):3928-33.

Obonyo CO, Lau J. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b vaccination of children: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(2):90-7.

O'Brien JA, Lahue BJ, Caro JJ, Davidson DM. The emerging infectious challenge of *Clostridium difficile*-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(11):1219-27.

Oldak E, Sulik A, Rozkiewicz D, Pogorzelska E, Pogorzelska M. Burden of hospitalization of children with meningitis in Bialystok, 2003-2005. *Przegl Epidemiol* 2006;60 Suppl 1:86-91.

Oumar AA, Dao S, Ba M, Poudiougou B, Diallo A. Epidemiological, clinical and prognostic aspects of cryptococcal meningitis in hospital area of Bamako, Mali. *Rev Med Brux* 2008;29(3):149-52.

Overturf GD. Defining bacterial meningitis and other infections of the central nervous system. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(3 Suppl):S14-8.

P. Fernández Viladrich. Las meningitis meningocócicas. *Neurología* 1997;12(5):181-222.

Palacios G, Casas I, Cisterna D, Trallero G, Tenorio A, Freire C. Molecular epidemiology of echovirus 30: temporal circulation and prevalence of single lineages. *J Virol* 2002;76(10):4940-9.

Papa A, Skoura L, Dumaidi K, Spiliopoulou A, Antoniadis A, Frantzydou F. Molecular epidemiology of Echovirus 6 in Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009 Jan 8 [Epub ahead of print].

Parent du Châtelet I, Traore Y, Gessner BD, Antignac A, Naccro B, Njanpop-Lafourcade BM, et al. Bacterial meningitis in Burkina Faso: surveillance using field-based polymerase chain reaction testing. *Clin Infect Dis* 2005;40(1):17-25.

Patel MS, Gebremariam A, Davis MM. Herpes zoster-related hospitalizations and expenditures before and after introduction of the varicella vaccine in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(12):1157-63.

Patkar NM, Curtis JR, Teng GG, Allison JJ, Saag M, Martin C, Saag KG. Administrative codes combined with medical records based criteria accurately identified bacterial infections among rheumatoid arthritis patients. *J Clin Epidemiol* 2009;62(3):321-7.

Pebody RG, Hellenbrand W, D'Ancona F, Ruutu P, European Union funded Pnc-EURO contributing group. *Euro Surveill* 2006;11(9):171-8.

Pelkonen T, Roine I, Monteiro L, Joao Simoes M, Anjos E, Pelerito A, et al. Acute childhood bacterial meningitis in Luanda, Angola. *Scand J Infect Dis* 2008;40(11):859-66.

Peltola H, Kulkarni PS, Kapre SV, Paunio M, Jadhav SS, Dhere RM. Mumps outbreaks in Canada and United States: time for new thinking on mumps vaccines. *Clin Infect Dis* 2007;45(4):459-66.

Perdue DG, Bulkow LR, Gellin BG, Davidson M, Petersen KM, Singleton RJ, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in Alaskan residents aged 10 years and older before and after infant vaccination programs. *JAMA* 2000;283(23):3089-94.

Pérez A, Herranz M, Segura M, Padilla E, Gil F, Durán G, et al. Epidemiologic impact of blood culture practices and antibiotic consumption on pneumococcal bacteraemia in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(8):717-24.

Pérez AR, Bottasso O, Savino W. The impact of infectious diseases upon neuroendocrine circuits. *Neuroimmunomodulation* 2009;16(2):96-105.

Pérez C, Pena MJ, Molina L, Trallero G, García A, Alamo F, Lafarga B. Epidemia outbreak of meningitis due to Echovirus type 13 on the island of Gran Canaria (Spain). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(7):340-5.

Pérez-Vélez CM, Anderson MS, Robinson CC, McFarland EJ, Nix WA, Pallansch MA, et al. Outbreak of neurologic enterovirus type 71 disease: a diagnostic challenge. *Clin Infect Dis* 2007;45(8):950-7.

Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006;295(14):1668-74.

R.I. Benítez Bermejo, M, García Deltoro, J. Vicente Mas, J.E. Ballester Belda. Lesiones cerebrales en paciente con meningitis. *Neurología* 2006;21(1):34-36.

Raghunathan PL, Jones JD, Tiendrebéogo SR, Sanou I, Sangaré L, Kouanda S, et al. Predictors of immunity after a major serogroup W-135 meningococcal disease epidemic, Burkina Faso, 2002. *J Infect Dis* 2006;193(5):607-16.

Rahman M, Hossain S, Baqui AH, Shoma S, Rashid H, Nahar N, et al. *Haemophilus influenzae* type b and non-b-type invasive diseases in urban children (<5 years) of Bangladesh: implications for therapy and vaccination. *J Infect* 2008;56(3):191-6.

Ramers C, Billman G, Hartin M, Ho S, Sawyer MH. Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. *JAMA* 2000;283(20):2680-5.

Reina-González G, Pérez-Ruiz M, Avellón A, Trallero G, Otero A, de la Rosa-Fraile M, et al. Enterovirus 75, a new pathogenic virus in Granada province (Spain). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(9):566-9.

Revista Electrónica de Medicina Intensiva. Capítulo 12: Tratamiento de las infecciones graves por *Neisseria meningitidis* (meningococo). Disponible en: <http://remi.uninet.edu/sepsis/libro.pdf> [consultado día 18 febrero 2009].

Reznik VI, Kozhevnikova NV, Karavianskaia TN, Voronkova GM, Pereskokova MA, Ivanova OE, et al. Epidemiologic and etiologic characteristic of enterovirus infections in Khabarovsk region. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2007 Sep-Oct;(5):32-7.

Roca A, Quintó L, Abacassamo F, Morais L, Vallès X, Espasa M, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in children less than 5 years of age in Manhiça, a rural area of southern Mozambique. *Trop Med Int Health* 2008;13(6):818-26.

Roca A, Bassat Q, Morais L, Machevo S, Sigauque B, O'Callaghan C, et al. Surveillance of acute bacterial meningitis among children admitted to a district hospital in rural Mozambique. *Clin Infect Dis* 2009;48 Suppl 2:S172-80.

Romero JR. Reverse-transcription polymerase chain reaction detection of the enteroviruses. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123(12):1161-9.

Romero JR, Newland JG. Viral meningitis and encephalitis: traditional and emerging viral agents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14(2):72-82.

Rosamond WD, Chambless LE, Sorlie PD, Bell EM, Weitzman S, Smith JC, Folsom AR. Trends in the sensitivity, positive predictive value, false-positive rate, and comparability ratio of hospital discharge diagnosis codes for acute myocardial infarction in four US communities, 1987-2000. *Am J Epidemiol* 2004;160(12):1137-46.

Rotbart HA. Enteroviral infections of the central nervous system. *Clin Infect Dis* 1995;20:971-81.

Rotbart HA, McCracken GH Jr, Whitley RJ, Modlin JF, Cascino M, Shah S, et al. Clinical significance of enteroviruses in serious summer febrile illnesses of children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(10):869-74.

Rubio G, Mintegui S, Gaztelurrutia L, Sánchez J. Meningitis by enterovirus in pediatrics. Clinical characteristics and virologic diagnosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16(1):14-8.

Russell FM, Carapetis JR, Mansoor O, Darcy A, Fakakovi T, Metai A, et al. High incidence of *Haemophilus influenzae* type b infection in children in Pacific island countries. *Clin Infect Dis* 2003;37(12):1593-9.

Salleras L, Domínguez A, Cardeñosa N. Impact of mass vaccination with polysaccharide conjugate vaccine against serogroup C meningococcal disease in Spain. *Vaccine* 2003;21(7-8):725-8. **a**

Salleras L, Domínguez A, Cardeñosa N. Dramatic decline of serogroup C meningococcal disease in Catalonia (Spain) after a mass vaccination campaign with meningococcal C conjugated vaccine. *Vaccine* 2003;21(7-8):729-33. **b**

Sánchez-Seco MP, Navarro JM. Infections due to Toscana virus, West Nile virus, and other arboviruses of interest in Europe. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(9):560-8.

Sangalli M, Palange S, Fabrizi E, Faustini A, Perucci CA. Fatality rates of bacterial meningitis from current health databases suggest a different case definition. Results of a follow-up study of bacterial meningitis in Lazio Region, Italy, 1996-2000. *Epidemiol Prev* 2005;29(3-4):188-94.

Sawyer MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13(1):40-7.

Scarborough M, Thwaites GE. The diagnosis and management of acute bacterial meningitis in resource-poor settings. *Lancet Neurol* 2008;7(7):637-48.

Sejvar JJ. The long-term outcomes of human West Nile virus infection. *Clin Infect Dis* 2007;44(12):1617-24.

Shah SS, Ratner AJ. Trends in invasive pneumococcal disease-associated hospitalizations. *Clin Infect Dis* 2006;42(1):e1-5.

Sharip A, Sorvillo F, Redelings MD, Mascola L, Wise M, Nguyen DM. Population-based analysis of meningococcal disease mortality in the United States: 1990-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(3):191-4.

Sigaúque B, Roca A, Sanz S, Oliveiras I, Martínez M, Mandomando I, et al. Acute bacterial meningitis among children, in Manhica, a rural area in Southern Mozambique. *Acta Trop* 2008;105(1):21-7.

Snider H, Lezama-Davila C, Alexander J, Satoskar AR. Sex hormones and modulation of immunity against leishmaniasis. *Neuroimmunomodulation* 2009;16(2):106-13.

Spolaore P, Pellizzer G, Fedeli U, Schievano E, Mantoan P, Timillero L, Saia M. Linkage of microbiology reports and hospital discharge diagnoses for surveillance of surgical site infections. *J Hosp Infect* 2005;60(4):317-20.

Steinberg BA, French WJ, Peterson ED, Frederick PD, Cannon CP, for the National Registry of Myocardial Infarction Investigators. Missed Diagnosis of the Diagnosis Codes: Comparison of International Classification of Diseases, 9th Revision Coding and ST-Versus Non –ST-Elevation Myocardial Infarction Diagnosis in the National Registry of Myocardial Infarction. *Crit Pathw cardiol* 2006;5(1):59-63.

Stellrecht KA, Harding I, Woron AM, Lepow ML, Venezia RA. The impact of an enteroviral RT-PCR assay on the diagnosis of aseptic meningitis and patient management. *J Clin Virol* 2002;25 Suppl 1:S19-26.

Sunakawa K, Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, Nonoyama M, Iwata S, et al. Childhood bacterial meningitis trends in Japan from 2005 to 2006. *Kansenshogaku Zasshi* 2008;82(3):187-97.

Takeda R, Nemoto K, Matsumoto A, Sato M, Hashimoto K, Hosoya M. Epidemiological and virological study of aseptic meningitis in children caused by echovirus type 30 in Fukushima in 2004. *Kansenshogaku Zasshi* 2008;82(3):177-81.

Tan K, Patel S, Gandhi N, Chow F, Rumbaugh J, Nath A. Burden of neuroinfectious diseases on the neurology service in a tertiary care center. *Neurology* 2008;71(15):1160-6.

Tavakoli NP, Wang H, Nattanmai S, Dupuis M, Fusco H, Hull R. Detection and typing of enteroviruses from CSF specimens from patients diagnosed with meningitis/encephalitis. *J Clin Virol* 2008;43(2):207-11.

Ten Berg MJ, van Solinge WW, van den Bemt PM, Huisman A, Schobben AF, Egberts TC. Platelet Measurements versus Discharge Diagnoses for Identification of Patients with Potential Drug-Induced Thrombocytopenia: A Cross-Sectional Study in the Netherlands. *Drug Saf* 2009;32(1):69-76.

Theodoridou MN, Vasilopoulou VA, Atsali EE, Pangalis AM, Mostrou GJ, Syriopoulou VP, et al. Meningitis registry of hospitalized cases in children: epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. *BMC Infect Dis* 2007;7:101.

Trallero G, Casas I, Tenorio A, Echevarria JE, Castellanos A, Lozano A, Breña PP. Enteroviruses in Spain: virological and epidemiological studies over 10 years (1988-97). *Epidemiol Infect* 2000;124(3):497-506.

Trallero G, Casas I, Avellón A, Pérez C, Tenorio A, De La Loma A. First epidemic of aseptic meningitis due to echovirus type 13 among Spanish children. *Epidemiol Infect* 2003;130(2):251-6.

Traore Y, Tameklo TA, Njanpop-Lafourcade BM, Lourd M, Yaro S, Niamba D, et al. Incidence, seasonality, age distribution, and mortality of pneumococcal meningitis in Burkina Faso and Togo. *Clin Infect Dis* 2009;48 Suppl 2:S181-9.

Tsai CJ, Griffin MR, Nuorti JP, Grijalva CG. Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Clin Infect Dis* 2008;46(11):1664-72.

Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. En: Mandell GL, Douglas JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 1083-126.

Uslan DZ, Crane SJ, Steckelberg JM, Cockerill FR 3rd, St Sauver JL, Wilson WR, Baddour LM. Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Intern Med* 2007 23;167(8):834-9.

Val MP, Guimbao J, Vergara A, Varela C, de Mateo S, Herrera D. Descriptive epidemiology of non-meningococcal bacterial meningitis in the province of Saragossa (Spain) from 1999 to 2004. Evaluation of the Epidemiological Surveillance System. *Gac Sanit* 2007;21(5):390-6.

Valassina M, Cusi MG, Valensin PE. A Mediterranean arbovirus: the Toscana virus. *J Neurovirol* 2003;9(6):577-83.

Valdezate S, Mesa F, Otero JR. Meningitis caused by enterovirus in a pediatric hospital: experience in 1996. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16(3):135-7.

Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351(18):1849-59.

Van de Garde EM, Oosterheert JJ, Bonten M, Kaplan RC, Leufkens HG. International classification of diseases codes showed modest sensitivity for detecting community-acquired pneumonia. *J Clin Epidemiol* 2007;60(8):834-8.

Van Den Hof S, Smit C, Van Steenbergen JE, De Melker HE. Hospitalizations during a measles epidemic in the Netherlands, 1999 to 2000. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(12):1146-50.

Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Stang MR, Tomas L, Aguado J, Perez-Gutthann S. Positive predictive value of ICD-9 codes 410 and 411 in the identification of cases of acute coronary syndromes in the Saskatchewan Hospital automated database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(8):842-52.

Verez-Bencomo V, Fernández-Santana V, Hardy E, Toledo ME, Rodríguez MC, Heynngnezz L, et al. A synthetic conjugate polysaccharide vaccine against *Haemophilus influenzae* type b. *Science* 2004;305(5683):522-5.

Viciano MI, García-López MV, Mariscal A, Sánchez-Bernal MA, Clavijo E, Martín E, et al. Microbiological, clinical and epidemiological aspects of *Streptococcus pneumoniae* isolates recovered over two years. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(1):13-7.

Villó Sirerol N, Blanco González JE, Sevilla Ramos P, Vegas Muñoz E, García Herrero MA, Alvarez Coca J, et al. Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae serotype B invasive disease. A 12-year retrospective study. An Pediatr (Barc) 2004;61(2):150-5.

Vlassoff C. Gender differences in determinants and consequences of health and illness. J Health Popul Nutr 2007;25(1):47-61.

von Gottberg A, du Plessis M, Cohen C, Prentice E, Schrag S, de Gouveia L, et al. Emergence of endemic serogroup W135 meningococcal disease associated with a high mortality rate in South Africa. Clin Infect Dis 2008;46(3):377-86.

Wang JR, Tsai HP, Huang SW, Kuo PH, Kiang D, Liu CC. Laboratory diagnosis and genetic analysis of an echovirus 30-associated outbreak of aseptic meningitis in Taiwan in 2001. J Clin Microbiol 2002;40(12):4439-44.

Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. Lancet Neurol 2006;5(2):123-9. **a**

Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Community-acquired bacterial meningitis in older people. J Am Geriatr Soc 2006;54(10):1500-7. **b**

Weiss D, Carr D, Kellachan J, Tan C, Phillips M, Bresnitz E, et al. Clinical findings of West Nile virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey, 2000. Emerg Infect Dis 2001;7(4):654-8.

Wiberg K, Birnbaum A, Gradon J. Causes and presentation of meningitis in a Baltimore community hospital 1997-2006. South Med J 2008;101(10):1012-6.

Wilson N, Wenger J, Mansoor O, Baker M, Martin D. The beneficial impact of Hib vaccine on disease rates in New Zealand children. N Z Med J 2002;115(1159):U122.

Wu BU, Johannes RS, Kurtz S, Banks PA. The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2008;135(3):816-20.

Yaro S, Lourd M, Traoré Y, Njanpop-Lafourcade BM, Sawadogo A, Sangare L, et al. Epidemiological and molecular characteristics of a highly lethal pneumococcal meningitis epidemic in Burkina Faso. *Clin Infect Dis* 2006;43(6):693-700.

Yogev R, Guzman-Cottrill J. Bacterial meningitis in children: critical review of current concepts. *Drugs* 2005;65(8):1097-112.

Zimmer SM, Stephens DS. Meningococcal conjugate vaccines. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(4):855-63.

