

TRABAJO FIN DE GRADO

CURSO 2013/2018



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA

MENINGITIS MENINGOCÓCICA

MENINGITIS MENINGOCÓCICA

YESSICA AGUILAR ANTÚNEZ



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

TÍTULO: MENINGITIS MENINGOCÓCICA.

YESSICA AGUILAR ANTÚNEZ

LUGAR Y FECHA DE PRESENTACIÓN; Facultad de Farmacia, julio 2018.

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA

TUTOR: MIGUEL ÁNGEL CAVIEDES FORMENTO

TIPOLOGÍA DEL PROYECTO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

ÍNDICE

	Página
1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1 Definición de meningitis	4
2.2 Sistema Nervioso Central (SNC)	4
2.3 Líquido cefalorraquídeo (LCR)	5
2.3.1 Propiedades y composición normal del LCR	5
2.4 Vías de infección del SNC	6
2.5 Tipos de meningitis	6
2.5.1 Principales microorganismos causantes de cada tipo de meningitis ..	8
3. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	10
4. METODOLOGÍA	11
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
5.1 Infección meningocócica	11
5.1.1 <i>Neisseria meningitidis</i>	12
5.1.2 Seguridad en el laboratorio para <i>Neisseria meningitidis</i>	14
5.2 Diagnóstico	15
5.2.1 Obtención y transporte de la muestra: LCR, sangre, petequias, hisopados nasofaríngeos, biopsias y aspirados	15
5.3 Medios de cultivo de elección para <i>Neisseria meningitidis</i>	19
5.3.1 Condiciones y tiempo de incubación	20
5.4 Tratamiento	21
5.5 Prevención	23
5.5.1 Quimioprofilaxis	23
5.5.2 Vacunas	24
6. CONCLUSIONES	27
7. BIBLIOGRAFÍA	28

1. RESUMEN

La meningitis meningocócica está causada por una infección bacteriana de las meninges (cubierta protectora del cerebro y médula espinal), que se manifiesta a través de una inflamación. La enfermedad meningocócica se caracteriza por tener una evolución rápida y puede llegar a producir secuelas permanentes e incluso la muerte en pocos días, por lo que se requiere un diagnóstico y tratamiento rápidos. Tiene una incidencia mayor en los menores de 1 año, produciéndose más en el sexo masculino que en el femenino. La epidemiología es variable y depende de varios factores, como, por ejemplo, la virulencia del agente etiológico o la edad del paciente.

La bacteria *Neisseria meningitidis*, es la principal causante de la enfermedad y de un gran número de muertes a nivel mundial, en concreto, el serogrupo B, es el responsable de la mayor incidencia de meningitis bacteriana.

La prevención de esta enfermedad es un paso muy importante, el cual se puede realizar mediante la quimioprofilaxis o administración de vacunas.

La quimioprofilaxis es un procedimiento muy efectivo para prevenir la salud del ser humano contra esta enfermedad. En el caso de la meningitis, debe iniciarse tan pronto como sea posible, administrando al grupo de riesgo rifampicina o ciprofloxacina.

Hoy en día, gracias al desarrollo y conocimiento sobre vacunas, se ha generado un gran descenso de casos de meningitis, disminuyendo por tanto su mortalidad. La mejora de esta situación también ha sido gracias a las campañas de vacunación e inclusión de dichas vacunas en los calendarios de vacunaciones de numerosos países.

Es fundamental que todas las Comunidades Autónomas informen de cada caso de meningitis a los centros de salud pública correspondientes.

Como es una enfermedad transmisible y con una especial importancia para la comunidad, la meningitis bacteriana es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO).

Palabras clave: Meningitis bacteriana, *Neisseria meningitidis*, tratamiento, vacunas.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 DEFINICIÓN DE MENINGITIS

La meningitis es una enfermedad del sistema nervioso central (SNC), en concreto, es una infección dentro del espacio subaracnoideo o en las leptomeninges (conjunto de aracnoides y piamadre). Esta patología se observa como una inflamación de las meninges y es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO).

Este tipo de infecciones son de importancia crítica por lo que se trata siempre como una urgencia médica (Forbes *et al.*, 2004b).

2.2 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

El SNC está formado por el cerebro y la médula espinal. Ambos poseen dos cubiertas protectoras, una externa denominada ósea, y otra interna formada por membranas denominadas meninges. La cubierta externa ósea, huesos craneales, engloba o encierra el cerebro mientras que la médula espinal está rodeada por las vértebras.

Las meninges están compuestas por tres capas distintas, las cuales rodean tanto el cerebro como la médula espinal:

1. **Duramadre:** es la capa membranosa más externa.
2. **Aracnoides:** es una membrana delgada que se encuentra entre duramadre y piamadre.
3. **Piamadre:** es la capa membranosa más interna.

El conjunto de piamadre y aracnoides se denomina leptomeninges.

Entre las meninges y alrededor de ellas existen unos espacios denominados: epidural, subdural y subaracnoideo (Forbes *et al.*, 2004b).

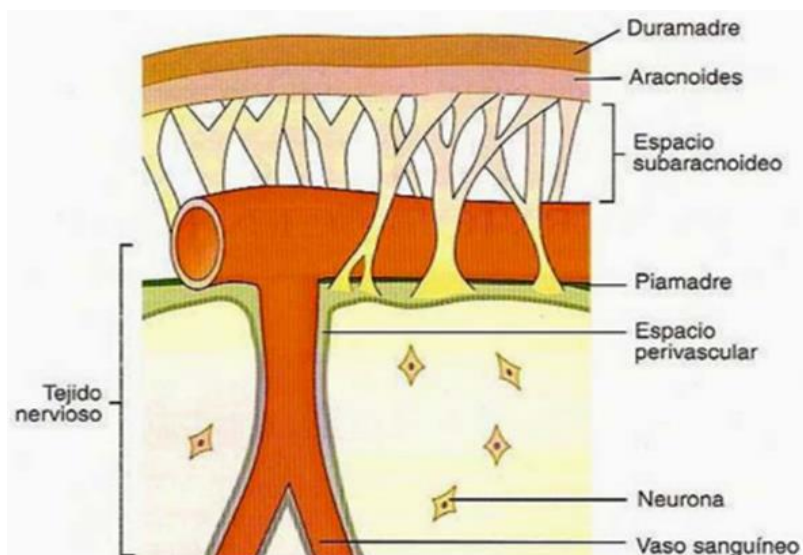


Figura 1. Esquema de un corte transversal del SNC que muestra las membranas más importantes y los espacios claves (Forbes *et al.*, 2004b).

2.3 LIQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

Este líquido se encuentra alrededor del cerebro y la médula espinal, cumpliendo varias funciones:

1. Amortigua la masa cerebral, es decir, reduce el peso del cerebro hasta 30 veces.
2. Transporta nutrientes a las células nerviosas.
3. Elimina productos de desecho de los tejidos nerviosos.

El volumen del LCR se renueva por completo cada 3-4 horas y en él no deben existir microorganismos, por lo que es estéril en condiciones de salud (Forbes *et al.*, 2004b).

2.3.1 Propiedades y composición normal del LCR

Es un líquido incoloro que tiene aspecto de agua limpia. Es anormal que en él se encuentren eosinófilos, sin embargo, puede haber hasta un máximo de 5 linfocitos por mm^3 (entre 0 y 5).

Su contenido en glucosa es 45-100 mg/dL, es decir, el 50-70% del contenido en sangre, mientras que el contenido en proteínas es 15-50 mg/dL.

Dependiendo del tipo de infección que se produzca, esos valores serán diferentes y gracias a ellos, se podrá conocer el tipo de microorganismo que provoca la infección.

El LCR está sometido a presión, en su interior hay más presión que en el exterior, por lo que, la punción lumbar (método de toma de muestra de LCR) hace que fluya el líquido con mucha facilidad. En personas con infección en el LCR, la presión en su interior aumenta aún más, por lo que, en la mayoría de los casos, no se necesita utilizar jeringa para extraerlo, sino que al realizar la punción con la aguja comienza a salir el líquido (Revista Ciencias de la Salud, 2018).

2.4 VÍAS DE INFECCIÓN DEL SNC

Los microorganismos pueden ingresar en el SNC a través de 4 mecanismos fundamentales:

1. **Diseminación hemática:** es la vía de infección más frecuente del SNC y consiste en la entrada del microorganismo al espacio subaracnoideo a través de vasos sanguíneos del cerebro.
2. **Diseminación directa a partir de un sitio infectado:** esto se debe a que hay una infección cercana o contigua al SNC, por ejemplo, otitis media, sinusitis o mastoiditis.
3. **Defectos anatómicos en las estructuras del SNC:** podría ser consecuencia de una cirugía, algún traumatismo o anomalía congénita que ayuda o facilita el ingreso del microorganismo en el SNC.
4. **Vía intraneural directa:** es un viaje por los nervios que ingresan en el cerebro. Es la vía menos frecuente en este tipo de infección y consiste en que el microorganismo puede desplazarse por esos nervios, llegar así al LCR y producir la infección. Esta vía de infección es típica de virus como, el virus de la rabia o el virus del herpes simple (Forbes *et al.*, 2004b).

2.5 TIPOS DE MENINGITIS

- 1 **Meningitis bacteriana:** El LCR es turbio, por lo que se le puede denominar también meningitis con LCR purulento o meningitis purulenta. Dentro de estas hay dos tipos:

1.1 Aguda: su comienzo es brusco y presenta un progreso rápido.

Sus manifestaciones clínicas son: fiebre, rigidez de nuca, cefalea, náuseas, vómitos, carencias sensoriales, aumento de la presión intracraneal, convulsiones y alteración mental. No tienen por qué darse todos los síntomas a la vez, pero, generalmente aparecerán varios de ellos. Estos síntomas se dan en todas las infecciones del SNC, no son exclusivos de la meningitis, por ejemplo, también pueden verse reflejado en la encefalitis (inflamación del encéfalo).

El LCR suele contener un nivel de glucosa menor que el valor de glucosa en suero, aumenta la concentración de proteínas y hay una gran cantidad de células inflamatorias, sobre todo de neutrófilos polimorfonucleares (PMN).

En este tipo de meningitis las secuelas en niños suelen ser graves (Forbes *et al.*, 2004b; McGill *et al.*, 2016).

1.2 Crónica: tanto el comienzo como el progreso son lentos.

Se produce algún síntoma o todos los siguientes: fiebre, deterioro mental, letargo, náuseas y vómitos, dolor de cabeza, rigidez de nuca y confusión. Estas manifestaciones clínicas pueden persistir durante un mes o más, antes de procurar atención médica.

Respecto al LCR, los valores de glucosa son un poco menores que los valores en suero, aumenta la concentración de proteínas y posee un número anormal de células.

La meningitis bacteriana crónica generalmente es la que ocurre en pacientes inmunodeprimidos (Forbes *et al.*, 2004b).

2 **Meningitis aséptica**: principalmente causada por virus. Aquí el LCR es transparente, no turbio como en la purulenta. Este tipo de meningitis se caracteriza por un aumento de linfocitos y otras células mononucleares en el LCR y corresponde a cultivos bacterianos y micóticos negativos.

Los síntomas pueden ser: dolor de cabeza, fiebre, rigidez de nuca, náuseas y vómitos.

También se puede producir meningitis aséptica cuando existe una meningitis bacteriana tratada parcialmente con terapia antibiótica previa, entonces el LCR puede no ser turbio porque la bacteria está siendo atacada por ese antibiótico (Forbes *et al.*, 2004b).

Tabla 1. Pautas para la interpretación de los resultados del análisis hematológico y químico de LCR de niños y adultos (excepto recién nacidos) (Forbes *et al.*, 2004b).

CUADRO CLÍNICO	LEUCOCITOS / mm³	TIPO CELULAR PREDOMINANTE	PROTEÍNA	GLUCOSA (1)
<u>Normal</u>	0-5	Ninguno	15-50 mg/dL	45-100 mg/dL
<u>Infección viral</u>	2-2.000 (promedio 80)	Mononuclear (2)	Ligeramente elevada (50-100 mg/dL) o normal	Normal
<u>Infección purulenta</u>	5-20.000 (promedio 800)	PMN (Polimorfonuclear)	Elevada (>100 mg/dL)	Baja (<45 mg/dL), pero puede ser normal al comienzo de la enfermedad
<u>Tuberculosis y hongos</u>	5-2.000 (promedio 100)	Mononuclear	Elevada (>50 mg/dL)	Normal o a menudo baja (<45 mg/dL)

(1) El nivel de glucosa del LCR debe considerarse respecto del nivel de glucosa en sangre. En condiciones normales, la proporción de glucosa LCR/suero es 0,6, o sea del 50 al 70% del valor normal de glucosa en sangre.

(2) Alrededor del 20 al 75% de los casos pueden tener leucocitos PMN al comienzo de la infección.

2.5.1 Principales microorganismos causantes de cada tipo de meningitis

1. Bacterias causantes de meningitis aguda:

La etiología depende de la edad del paciente, por lo que la edad es el factor más importante para adquirir meningitis bacteriana.

El 95% de los casos de meningitis se dan en niños menores de 5 años.

Dependiendo del rango de edad, encontramos unos u otros microorganismos principales productores de esta patología. A continuación, se expondrán algunos de ellos:

En recién nacidos: el microorganismo principal causante de meningitis es *Streptococcus agalactiae*, el cual se adquiere en el parto porque la madre lo tiene. Esto puede ser debido a la inmadurez del sistema inmune del neonato, la presencia de los microorganismos colonizando el tracto vaginal materno y la mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica del recién nacido.

Otros microorganismos que producen esta enfermedad en recién nacidos son: *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* y *Elizabethkingia meningosepticum* (la cual suele ser responsable de infección nosocomial en salas de neonatos, es decir infección en hospitales).

En niños entre 6 meses y 5 años: el principal responsable en aquellos países donde no se utiliza vacuna es *Haemophilus influenzae* tipo b. En España no es común dado que en nuestro país ha disminuido el número de infecciones debido a la implantación de la vacuna. Por otro lado, encontramos también a *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*.

En adultos: pueden producir meningitis varios microorganismos, pero los principales y por lo tanto más importantes son *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*. Otros son: *Listeria monocytogenes*, *Leptospira* sp., *Elizabethkingia meningosepticum*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Treponema* sp., *Mycobacterium tuberculosis* y *Brucella* sp. (Fernández y Cabellos, 2005).

2. Principales microorganismos causantes de meningitis crónica:

En el caso de la meningitis crónica, los microorganismos responsables pueden ser: bacterias, hongos y parásitos.

Las principales bacterias que producen meningitis crónica son: *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, *Nocardia* sp. o *Actinomyces* sp.

Respecto a los hongos encontramos: *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* o *Candida* sp.

Por último, tenemos algunos parásitos productores de la enfermedad como son, por ejemplo, *Toxoplasma gondii*, *Naegleria fowleri* o *Acanthamoeba* sp. (Forbes et al., 2004b).

Tabla 2. Principales microorganismos causantes de meningitis por grupo de edad (SEIMC, 2018a).

Neonatos < 1 mes	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Niños 1 mes – 5 años	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae*</i>
Edad 5 a 19 años	<i>Neisseria meningitidis</i>
Adultos hasta 65 años	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>
Adultos > 65 años o inmunosuprimidos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Neisseria meningitidis</i>

*La frecuencia ha descendido radicalmente tras el uso generalizado de la vacuna de polisacárido conjugado.

3. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la meningitis meningocócica, centrándonos en el estudio de la bacteria productora: *Neisseria meningitidis*.

Los objetivos específicos de esta revisión son los siguientes:

- Exponer los tipos de meningitis infecciosa existentes y los principales microorganismos implicados en cada una de ellas.
- Comparar la incidencia de la enfermedad según la edad y el sexo de los pacientes afectados.
- Analizar la evolución epidemiológica de la enfermedad en España durante el periodo 2017-2018 y los serogrupos responsables de la infección.
- Revisar el tratamiento y la profilaxis de esta patología de origen bacteriano.
- Destacar la importancia del uso de vacunas para la prevención de la meningitis bacteriana.

4. METODOLOGÍA

El trabajo se basa en una revisión bibliográfica, para la cual hemos utilizado varios tipos de fuentes: bases de datos, libros, artículos y textos electrónicos.

La búsqueda de las diferentes informaciones e investigaciones sobre meningitis bacteriana y *Neisseria meningitidis* se consultaron a través de las siguientes bases de datos: Organización Mundial de la Salud (OMS), Instituto de Salud Carlos III (ISC), Thermo Fisher Scientific, SlideServe, ScieDirect, Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

Textos electrónicos y artículos utilizados: información y conocimiento a través de Medline y PubMed, Fundación para el conocimiento de Madrid, Revista Ciencias de la Salud, Sociedad Española de Enfermedades y Microbiología Clínica (SEIMC).

Libros consultados: Diagnóstico Microbiológico (Bailey & Scott), Tratado de SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (Ausina), Medical Microbiology (Sherris), Introducción a la Microbiología (Tortora), Diagnóstico Microbiológico (Koneman).

Como elementos de inclusión se ha establecido utilizar información desde el año 2004 hasta la actualidad, utilizando el Boletín epidemiológico más actual posible, donde se han excluidos trabajos con investigaciones anteriores a esas fechas y sin una base científica reconocida.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 INFECCIÓN MENINGOCÓCICA

Una infección meningocócica es una infección causada por un tipo especial de bacterias, el meningococo, que produce infecciones graves.

Dentro de esta enfermedad nos centraremos en el estudio del agente etiológico, *Neisseria meningitidis*, el diagnóstico de la enfermedad, su tratamiento y prevención.

5.1.1 *Neisseria meningitidis*

Neisseria meningitidis es un diplococo Gram negativo, con lados opuestos aplanados con forma de grano de café, inmóvil y que no forma esporas.

Es oxidasa-positivo, catalasa-positivo, acidifica la glucosa y maltosa y es un microorganismo muy frágil y vulnerable ante diversas sustancias y agentes físicos como puede ser el frío y la desecación. *N. meningitidis* es aerobio estricto, es decir, necesita oxígeno obligatoriamente para su desarrollo.

Su hábitat natural y único es la faringe humana. Coloniza las mucosas orofaríngea y nasofaríngea de los seres humanos y la enfermedad se adquiere mediante una exposición a un portador del organismo, que suele ser transmitido por gotitas de sus secreciones orofaríngeas y respiratorias, o a veces, directamente por la saliva (Fernández y Pérez, 2005).

La infección se establece si tras la inhalación del microorganismo, éste llega a impactar y adherirse a la superficie de la mucosa, siendo un paso esencial para la infección, convirtiéndose el individuo en portador (Ryan *et al.*, 2014). Todo lo anterior se denomina colonización meningocócica, donde su primer paso es la adhesión a las células epiteliales de la nasofaringe y está mediado por *pili* tipo IV (estructuras que se encuentran en la superficie de muchas bacterias), que también participan en otros procesos de la infección, como, por ejemplo, la motilidad de contracción, adhesión a las células endoteliales, la agregación bacteriana, migración bacteriana y transformación natural (Pizza y Rappuoli, 2015). Cuando se adquiere el meningococo, la enfermedad puede ser asintomática, pero en algunas circunstancias puede dar como resultado inflamación local e invasión de las superficies de la mucosa con acceso a la corriente sanguínea, pudiendo provocar septicemia fulminante y/o inflamación meníngea.

El estado de portador suele ser mayor en niños que en adultos. Algunos individuos pueden albergar el meningococo durante años, pero el periodo de colonización de *N. meningitidis* es corto, alrededor de semanas o meses y posteriormente desaparece.

Neisseria meningitidis necesita para su aislamiento y cultivo unos medios apropiados que contengan sangre o suero y con unas determinadas condiciones ambientales para que se lleve a cabo un crecimiento óptimo, entre ellas destacan fundamentalmente una atmósfera

húmeda a 35-37°C, con dióxido de carbono agregado entre un 5-10%, (el CO₂ mejora el crecimiento) ya que se trata de un microorganismo capnófilo.

Esta bacteria es una causa fundamental de meningitis bacteriana fatal. La incidencia de la enfermedad es máxima en lactantes entre 3 y 12 meses de edad, luego continúa siendo alto ese pico de incidencia a los 3 años. En la adolescencia tenemos un segundo pico y a partir de 20 años y adultos disminuye la incidencia de la enfermedad, donde vuelve a desarrollarse de nuevo en mayores de 64 años, aunque la patología se desarrolla en pacientes de todas las edades.

A lo anteriormente dicho, debemos añadir que, los casos de meningitis bacteriana, son más numerosos en el sexo masculino que en el femenino, excepto a partir de 50 años, aproximadamente, donde esto se invierte, siendo la mujer la más perjudicada. La incidencia varía según la estación del año y la situación epidemiológica de cada país (Fernández y Pérez, 2005).

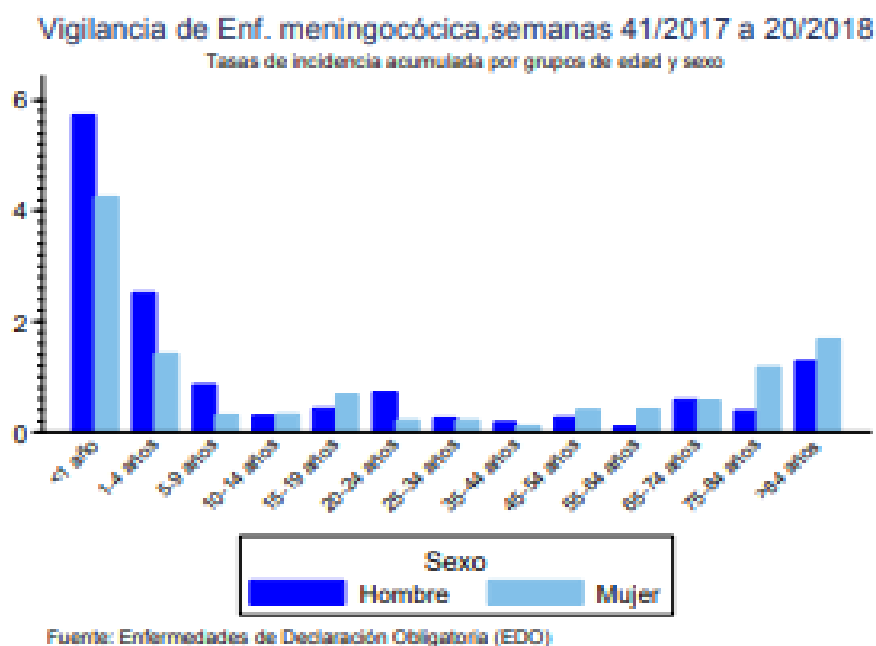


Figura 2. Tasas de incidencia de Meningitis bacteriana por sexo y edad en el periodo 2017-2018 (Instituto de Salud Carlos III, 2018).

Teniendo en cuenta la cápsula del polisacárido y definiéndose sobre la especificidad antigénica se han encontrado varios serogrupos, en concreto 13. Los serogrupos más importantes productores de la enfermedad son A,B,C,W-135 e Y.

Los meningococos son, generalmente miembros inactivos de la microbiota nasofaríngea, pero puede producir una infección fulminante del torrente sanguíneo y/o del SNC.

La enfermedad principal que produce es una meningitis aguda y purulenta, cuyos síntomas han sido anteriormente citados (Ver apartado 2.5).

Cuando el SNC no está involucrado, las infecciones por *N. meningitidis* pueden ir acompañadas por erupción, púrpura, trombocitopenia (disminuye la cantidad de plaquetas en el torrente circulatorio por debajo de lo normal) y otras manifestaciones asociado con endotoxemia (endotoxinas en el torrente sanguíneo).

Es una bacteria a la que hay que prestar mucha atención ya que produce una de las pocas infecciones donde los pacientes pueden pasar de la salud a la muerte en menos de un día. También pueden propagarse rápidamente en los brotes familiares, escolares e incluso nacionales (Ryan *et al.*, 2014).

5.1.2 Seguridad en el laboratorio para *Neisseria meningitidis*.

Este microorganismo pertenece al nivel 2 de bioseguridad, por lo que para su manipulación hay que utilizar una cabina de seguridad biológica (CSB), porque existe un riesgo sustancial por la generación de aerosoles. El uso de CSB garantiza la protección del personal del laboratorio frente a los microorganismos presente en aerosoles.

La manipulación de los cultivos supone un riesgo de infección para los técnicos y profesionales del laboratorio microbiológico. Entre las actividades que se llevan a cabo en los laboratorios podríamos encontrar: la preparación de las suspensiones concentradas del microorganismo para la inoculación de los sistemas de identificación o para el seroagrupamiento de los aislamientos meningocócicos mediante aglutinación en portaobjetos.

La educación y el cumplimiento de las medidas de seguridad impartidas por el laboratorio, deberían reducir al mínimo el riesgo de infecciones meningocócicas. Para el personal del laboratorio de microbiología clínica y para los empleados que estén expuestos a meningococos, se deben establecer unas medidas de profilaxis. Los directores de esos laboratorios también pueden ofrecer la vacuna meningocócica tetravalente al equipo de trabajo, medida que disminuiría, pero no eliminaría el riesgo de infecciones meningocócicas (Winn *et al.*, 2008).

5.2 DIAGNÓSTICO

Cuando hay una sospecha de meningitis bacteriana, uno de los primeros pasos es la realización de una punción lumbar, es decir, extracción del LCR inmediatamente antes de iniciar el tratamiento con antibióticos (Fernández y Cabellos, 2005), pero hay otras muestras por las cuales se puede obtener el aislamiento de *Neisseria meningitidis*, como, por ejemplo: muestra de sangre, petequias, hisopados nasofaríngeos, biopsias o aspirados (Winn *et al.*, 2008).

Cuando la duración de los síntomas es prolongada, por ejemplo, síntomas superior a 48 horas, se indica otra exploración denominada tomografía computarizada (TC) craneal, la cual no se realiza en la mayoría de los casos donde la enfermedad ha evolucionado rápidamente. Se recomienda realizar esta prueba antes de dar por finalizado el tratamiento antibiótico, en los casos de meningitis purulenta sin lesiones cutáneas ni antibioticoterapia previa en los que los cultivos resultan negativo. Gracias a la TC craneal se detecta el foco de infección que puede llegar a complicarse en ciertas situaciones, llegando incluso a abscesos cerebrales, sinusitis crónica, absceso de pulmón, infección dentaria, etc.

Siempre se debe realizar un hemocultivo antes de comenzar el tratamiento, porque puede ayudar en el diagnóstico etiológico si son positivos.

Cuando existe probabilidad de meningitis meningocócica, se debe obtener un exudado faríngeo para un cultivo en agar Thayer-Martin, ya que su positividad hace probable el diagnóstico si los demás cultivos finalmente son negativos (Fernández y Cabellos, 2005).

5.2.1 Obtención y transporte de la muestra: LCR, sangre, petequias, hisopados nasofaríngeos, biopsias y aspirados.

1. LCR:

Recolección: En primer lugar, se inserta de forma aséptica una aguja en el espacio subaracnoideo, por lo general, en el nivel de la columna dorsal lumbar. Deben obtenerse tres o cuatro tubos de LCR y rotularse de inmediato con el nombre del paciente. Una vez que se realiza la punción lumbar observamos y anotamos el aspecto del líquido, su color y grado de transparencia.

Es una obtención de muestra dolorosa, por lo que se debe de recolectar bien el volumen desde el principio, para asegurarnos unos buenos resultados y no volver a intervenir al paciente.

En las primeras horas de la enfermedad, el LCR puede ser claro, pero a medida que transcurre el tiempo y evoluciona la enfermedad, el aspecto pasará a ser turbio.

El volumen del LCR es fundamental para detectar ciertos microorganismos, en especial los hongos y las micobacterias, lo recomendado es entre 5 y 10 mL, lo mínimo es 1 mL (Forbes *et al.*, 2004b). Tras la recolección, debe centrifugarse una alícuota para realizar una tinción de Gram. Si hay cantidad suficiente de LCR, la muestra debe centrifugarse y luego podrá ser inoculada en los medios de agar para la detección del microorganismo (Winn *et al.*, 2008).

Cuando el volumen que recibe el laboratorio es inadecuado se debe consultar al médico cuál es la orden de prioridad de los estudios del laboratorio, ya que el procesamiento de una muestra demasiado escasa disminuye la sensibilidad de las pruebas, por lo que podría dar resultados falsos negativos. Esto podría llegar a ser más perjudicial para el paciente que realizar otra punción lumbar para obtener la cantidad de muestra necesaria (Forbes *et al.*, 2004b).

Transporte: Una vez obtenido el LCR, se lleva al laboratorio inmediatamente y nunca deben refrigerarse las muestras.

Si la muestra no va a ser procesada con rapidez se incuba a 35°C o se deja a temperatura ambiente. Este tipo de muestras deben procesarse de forma inmediata una vez recibidas en el laboratorio e informar al médico de todos los resultados.

El líquido cefalorraquídeo es una de las pocas muestras manejadas en el laboratorio en las que, si el informe es derivado al médico con rapidez, puede afectar al resultado terapéutico (Forbes *et al.*, 2004b).

2. Sangre:

Recolección: se realiza una punción venosa y tras esto, la sangre se inocula en el medio de cultivo adecuado que contenga polianetol sulfonato de sodio (SPS). Si para la recolección de la muestra se utilizan los tubos Vacutainer SPS, se debe transferir la muestra de sangre del tubo al medio de cultivo lo más rápido posible, debido a que los

meningococos pueden ser inhibidos a altas concentraciones de SPS, por esto, se prefiere la inoculación directa de la sangre en los frascos de hemocultivos más que en los tubos Vacutainer SPS.

La inhibición puede superarse si agregamos gelatina estéril al 1% al medio del hemocultivo, así que el uso del sistema Isolator para hemocultivos evita el problema de la inhibición del SPS (Winn *et al.*, 2018).

3. Petequias:

Recolección: las muestras de lesiones cutáneas petequiales pueden recolectarse tanto por inyección como por aspiración de pequeñas cantidades de solución salina estéril en el borde de la lesión, usando una jeringa de tuberculina. Tras el proceso de aspiración, la muestra debe ser inoculada directamente en agar sangre y agar chocolate. El cultivo de las lesiones cutáneas no contribuye para el diagnóstico, dado que algunas lesiones son el resultado del proceso inmunitario (Winn *et al.*, 2018).

4. Hisopados nasofaríngeos:

Recolección: se suele utilizar esta muestra para detectar colonización de individuos que son contactos cercanos a los casos de infección meningocócica y para el reconocimiento de portadores. La recolección se realiza mediante un hisopo fino en un hilo de metal flexible que se pasa por la orofaringe y detrás de la úvula, recogiendo la muestra en la orofaringe. Luego, estas muestras se inoculan en un medio selectivo, como el medio de Thayer- Martin modificado (MTM) (Winn *et al.*, 2008).

Los hisopados nasofaríngeos se deben sembrar inmediatamente en placas, en el sistema JEMBEC o remitir los hisopos colocados en medios de transporte con carbón vegetal.

El sistema JEMBEC consta de una placa que contiene agar Thayer-Martin modificado, un comprimido generador de CO₂ que está compuesto por ácido cítrico y bicarbonato de sodio y una bolsa con cierre hermético.

Tras la inoculación, el comprimido se coloca en el orificio, cerramos la placa y la introducimos en la bolsa. El comprimido se activa por la humedad en el agar, generando una atmósfera de CO₂ (5-10%) en la bolsa y manteniéndose en condiciones correctas el microorganismo (Forbes *et al.*, 2004a).

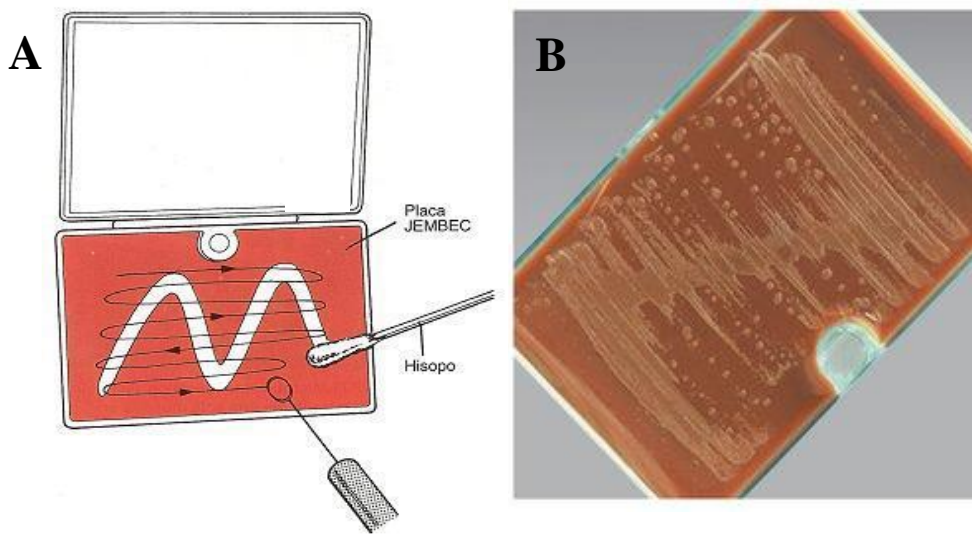


Figura 3. A) Placa JEMBEC donde se observa el método de siembra con ayuda del hisopo (Modificado de: AmeriCorps Health Blog, 2017). B) Imagen de *Neisseria* sp. en agar Thayer-Martin modificado (Thermo Fisher Scientific, 2018b).

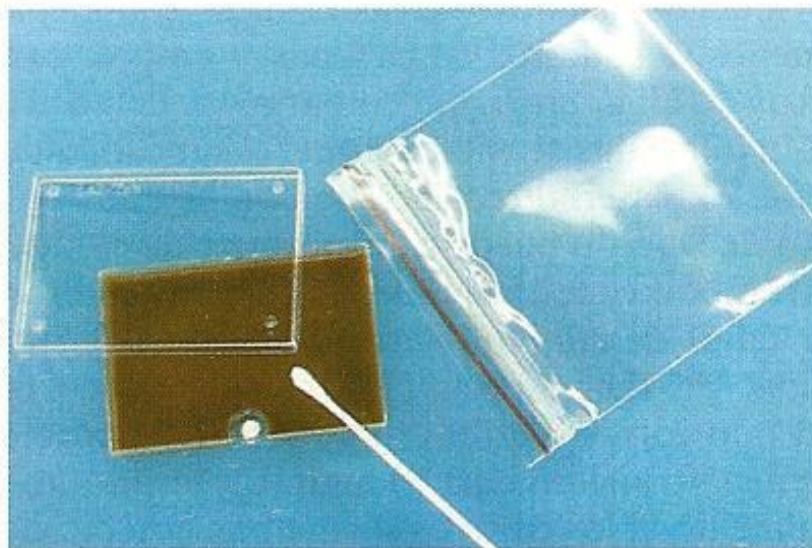


Figura 4. Sistema JEMBEC (SlideServe, 2018).

5. Biopsias:

Recolección: cuando se realiza una biopsia, las muestras se envían al laboratorio en recipientes estériles, se humedecen con solución salina o caldo estéril y no se deben refrigerar. Una vez en el laboratorio, las muestras se siembran aparte y se cultivan en agar sangre y agar chocolate.

6. Aspirados:

Recolección: los aspirados de espacios cerrados se recolectan con aguja y jeringa. En el laboratorio, estas muestras se inoculan en agar sangre y agar chocolate (Winn *et al.*, 2008).

5.3 MEDIOS DE CULTIVO DE ELECCIÓN PARA *NEISSERIA MENINGITIDIS*

Un medio de cultivo es cualquier sistema ya sea natural o artificial que permite el desarrollo y crecimiento de los microorganismos en la muestra, con unas condiciones favorables de pH, temperatura, atmósfera y humedad.

Para poder identificar un microorganismo y realizarle pruebas de susceptibilidad, existe una regla de oro donde necesitamos partir de un cultivo puro.

Para obtener estos cultivos puros tenemos que esperar un tiempo para que el microorganismo crezca y podamos observarlo. Por todo esto, el aislamiento del microorganismo es la etapa limitante del diagnóstico microbiológico porque es un proceso lento (Tortora *et al.*, 2007).

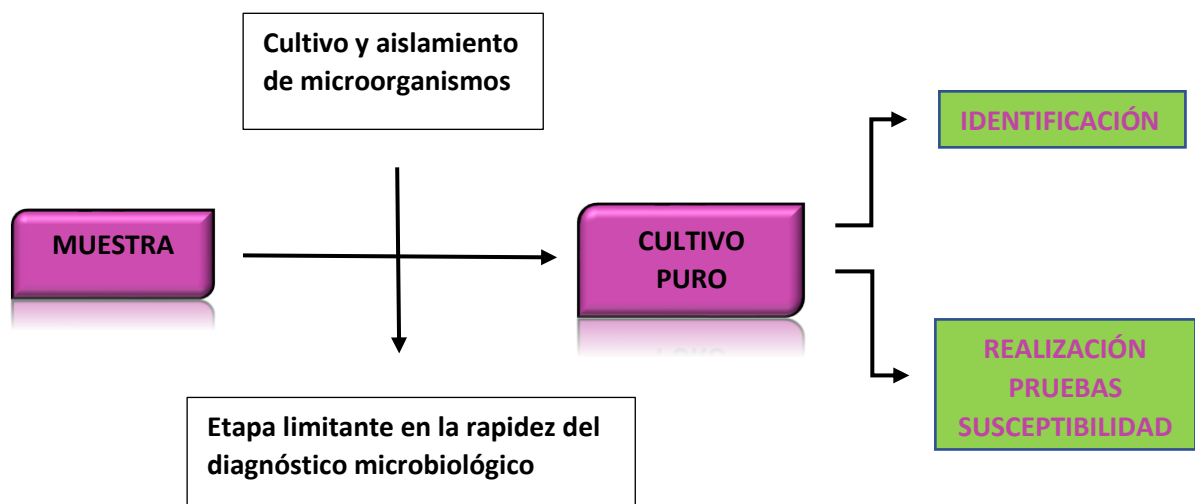


Figura 5. Esquema general para la identificación de un microorganismo.

Aunque *Neisseria meningitidis* crece en **Agar Chocolate**, se han desarrollado medios selectivos para facilitar el aislamiento de los gonococos y a veces de los meningococos, que deben aislarse a partir de sitios que contengan gran cantidad de microbiota normal. El primer medio de este tipo fue el **Agar de Thayer-Martin**, un agar chocolate con suplemento de enriquecimiento (IsoVitaleX) y los antimicrobianos: colistina (para inhibir los bacilos Gram negativos), nistatina (inhiben levaduras) y vancomicina (inhiben bacterias Gram positivas). Luego, este medio se modificó añadiéndole trimetoprima (inhibe el crecimiento confluyente de *Proteus*) pasándose a ser llamado el medio de Thayer-Martin modificado (MTM). Similar a este medio tenemos el **Agar de Martin Lewis** (ML), pero no posee nistatina y es remplazada por anisomicina (agente antimicótico), y contiene una concentración mayor de vancomicina.

También se empezó a utilizar un medio denominado **Agar New York City** (NYC) que era transparente con sangre lisada de caballo, plasma de caballo, dializado de levadura y los mismos antibióticos que en el MTM.

Las colonias en agar chocolate tienen un tamaño mediano, son lisas, redondas, grises o blancas, húmedas; en las cepas capsuladas son mucosas y puede haber una coloración verdosa en el agar por debajo de la colonia (Forbes *et al.*, 2004a).



Figura 6. Placa de agar chocolate con IsoVitaleX y vancomicina, que muestra el crecimiento de *Neisseria meningitidis* (Thermo Fisher Scientific, 2018a).

5.3.1 Condiciones y tiempo de incubación

Las placas de agar deben incubarse de 35°C a 37°C durante 72 horas en una atmósfera húmeda, enriquecida en CO₂. Para generar esta atmósfera se pueden utilizar varios

sistemas, por ejemplo, una bolsa generadora de CO₂, una estufa de incubación de CO₂ o una jarra con vela, utilizándose velas blancas ya que otras pueden ser tóxicas para el microorganismo y no deben ser velas ya usadas.

La humedad se consigue colocando una gasa estéril empapada de agua estéril en el fondo de la jarra con la vela o poner una almohadilla con agua en el fondo de la estufa de incubación de CO₂ (Forbes *et al.*, 2004a).



Figura 7. Jarra con vela (Forbes *et al.*, 2004a).

5.4 TRATAMIENTO

Dado que la meningitis es una urgencia médica, debe tratarse rápidamente para reducir la mortalidad y las secuelas neurológicas (Fernández y Cabellos, 2005).

La administración oportuna de antibiótico es esencial ya que una demora de 3-6 h puede aumentar la mortalidad.

Los pacientes sospechosos de meningitis deben mantenerse bajo observación hasta que hayan recibido 24 horas de antibióticos y todos sus contactos cercanos deben tratarse profilácticamente (Runde y Hafner, 2017).

Cuando a un médico, en un medio extrahospitalario le visita un paciente con fiebre, debilidad y púrpura petequiral, se debe hacer un diagnóstico preliminar de enfermedad meningocócica y administrar inmediatamente una dosis de antibiótico efectivo, preferiblemente por vía intravenosa, y cuando no es posible, por vía intramuscular, enviándole rápidamente al hospital más próximo.

En los casos donde el paciente posee púrpura cutánea extensa, el tratamiento antibiótico debe administrarse de inmediato, incluso antes de extraerle la muestra de LCR mediante punción lumbar (Fernández y Pérez, 2005).

Los meningococos en el LCR se eliminan dentro de las 3-4 h tras la infusión intravenosa de una dosis adecuada de un antibiótico eficaz (Siqueira *et al.*, 2017).

La penicilina ha sido durante mucho tiempo el tratamiento de elección para las infecciones meningocócicas ya que tenía una alta actividad antimeningocócica y buena penetración del LCR. Las cefalosporinas de tercera generación, como la ceftriaxona y la cefotaxima, también son eficaces, siendo los tratamientos de elección para la meningitis aguda. Cuando la resistencia a la penicilina es significativa, las cefalosporinas se convierten en el tratamiento de primera línea (Ryan *et al.*, 2014).

En la meningitis bacteriana se recomienda un tratamiento donde se mantiene durante 4 días dexametasona en dosis de 10 mg cada 6 horas y luego se reduce a 2 días en dosis de 4 mg cada 6 horas.

Cuando se considera que existe una importante hipertensión intracraneal se recomienda la administración de manitol, su acción es inmediata y a veces puede salvar la vida del paciente.

Una vez que se ha constatado la presencia de LCR purulento, se administra un bolo intravenoso de dexametasona, 12-16 mg en un adulto. En algunas ocasiones, como se ha mencionado anteriormente, se añade manitol, 0,5-1 g/kg. Mientras se realiza esta administración se obtienen los cultivos pertinentes y se espera a los resultados de la tinción de Gram y de la determinación del antígeno neumocócico en el LCR.

En los casos donde existen convulsiones, se administra de forma preventiva fenitoína sódica por vía intravenosa, ya que este síntoma se asocia con un aumento de la morbilidad y mortalidad de la meningitis en adultos. La fenitoína sódica se administra en el comienzo del tratamiento, al haber administrado la dexametasona, el manitol y la primera dosis del antibiótico.

Una vez que obtenemos los resultados y tenemos aislada la cepa causante de la infección, se determina su sensibilidad a los antibióticos y se realizarán las modificaciones que correspondan en cada caso (Fernández y Cabellos, 2005).

Tabla 3. Tratamiento de la meningitis bacteriana según la etiología (SEIMC, 2018b).

Etiología	Tratamiento	Duración	Alternativas en caso de alergia a la penicilina
<i>Neisseria meningitidis</i>	Ceftriaxona; 50mg/kg cada 24h ó Cefotaxima; 50 mg/kg cada 6 h.	4-7 días	Cloranfenicol 25 mg/kg cada 6 h (dosis máxima 1g/6 h) ó Aztreonam 30 mg/kg cada 6 h.

5.5 PREVENCIÓN

5.5.1 QUIMIOPROFILAXIS

Se entiende por quimioprofilaxis la administración de una sustancia química, incluidos los antibióticos, para prevenir la aparición de una infección, evitar que una infección evolucione hasta un cuadro de enfermedad activa y manifiesta o eliminar el estado de portador de un agente infeccioso específico. Todo esto se hace con el fin de evitar la transmisión a otras personas y evitar que enfermen (Fundación para el conocimiento, 2018).

En el caso de la meningitis se debe iniciar tan pronto como sea posible, preferiblemente dentro de las primeras 24 horas de identificación del paciente. No debe administrarse 14 días después del último contacto con el paciente enfermo dado que el beneficio de la quimioprofilaxis en estas situaciones probablemente es muy pequeño e incluso nulo.

La quimioprofilaxis está indicada para los contactos cercanos de la persona que posee meningitis, como, por ejemplo, contactos familiares que viven en la misma casa, guarderías, orfanatos, cuarteles, refugios, grupo de amigos e individuos que han estado en contacto diario con el paciente al menos 4 horas en los 7 días anteriores a la hospitalización, o individuos que han estado más de 8 horas consecutivas durante al menos uno de los 7 días previos a la hospitalización del paciente. Estos contactos cercanos

conlleven el riesgo de desarrollar la enfermedad hasta 1000 veces mayor que la población general.

En primer lugar, se debe aclarar cuál es el grupo donde existe riesgo de contraer la patología y recibir quimioprofilaxis junto a los profesionales de la salud que hayan estado en riesgo en diferentes situaciones, por ejemplo, reanimación boca a boca, intubación orotraqueal, aspiración de secreciones respiratorias y de exámenes de fundoscopia (Siqueira *et al.*, 2017).

La rifampicina o la ciprofloxacina son ahora los principales agentes quimioprofilácticos. En ausencia de resistencia, la penicilina todavía no es efectiva para la profilaxis, probablemente debido a una penetración inadecuada en la mucosa nasofaríngea no inflamada (Ryan *et al.*, 2014).

Los antibióticos recomendados para la quimioprofilaxis de la meningitis son:

- a) Rifampicina: 20 mg/kg en niños o 600 mg/d en adultos, por vía oral cada 12 horas durante 2 días.
- b) Ceftriaxona: 250 mg en niños, (excepto en los menores de 15 años, que se debe recibir una dosis de 150 mg) en una sola dosis intramuscular.
- c) Ciprofloxacina: 500 mg, vía oral en una sola dosis (no recomendada en embarazadas, lactantes, ni de forma rutinaria en menores de 18 años.)
- d) Azitromicina: 10 mg/kg, siendo la dosis máxima 500 mg, vía oral en una dosis única (Siqueira *et al.*, 2017).

5.5.2 VACUNAS para *Neisseria meningitidis*

Una vacuna es una preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. Puede ser una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o productos o derivados de microorganismos. El método más habitual para administrar las vacunas es la inyección intramuscular (OMS, 2018).

Centrándonos en *N. meningitidis*, a principios del siglo XXI, en Europa, los serogrupos B y C fueron los responsables de la mayoría de los casos de la enfermedad meningocócica invasiva. A partir del 2011 el serogrupo B es la causa más importante en la mayoría de los países (Pelton, 2016).

Como podemos observar en la tabla siguiente del Boletín Epidemiológico, a día de hoy, en el periodo 2017-2018, el serogrupo B sigue siendo el de mayor incidencia, seguido de serogrupo desconocido y del Sg W. En el periodo 2016-2017, el Sg C estaba por encima del Sg W, pero últimamente se ha invertido esa posición.

Distribución por resultado microbiológico.

Resultado microbiológico	2017/18				2016/17			
	Casos	Tasas	Defunciones	Letalidad	Casos	Tasas	Defunciones	Letalidad
Sg A	1	0,00	0	0	0	0,00	0	0
Sg B	71	0,18	9	12,7	89	0,23	5	5,6
Sg C	14	0,04	2	14,3	18	0,05	4	22,2
Sg W	25	0,06	8	32	12	0,03	4	33,3
Sg Y	22	0,06	2	9,1	11	0,03	2	18,2
No tipables	19	0,05	4	21,1	3	0,01	1	33,3
Otros serogrupos	7	0,02	0	0	7	0,02	0	0
Serogrupo desconocido	28	0,07	4	14,3	21	0,05	1	4,8
Total confirmados	187	0,48	29	15,5	161	0,41	17	10,6
Total sospechosos	10	0,03	0	0	29	0,07	0	0
Total	197	0,50	29	14,7	190	0,49	17	8,9

**Datos de la temporada anterior acumulados hasta la misma semana epidemiológica*

Figura 8. Tipos de serogrupos de *Neisseria meningitidis* y orden de incidencia en la patología durante las temporadas 2016-2017 y 2017-2018 (Instituto de Salud Carlos III, 2018).

Las vacunas de *Neisseria meningitidis* actualmente disponibles incluyen formulaciones de polisacáridos y conjugados. Las vacunas de polisacáridos capsulares son polisacáridos purificados, estables al calor y liofilizados de los meningococos de los serogrupos definidos (A,C,Y,W-135), disponibles como vacunas bi-, tri- o tetravalentes. La mayoría han sido reemplazados por vacunas conjugadas multivalentes, en las que los polisacáridos de los serogrupos anteriores se conjugan con una proteína transportadora para inducir una respuesta inmune dependiente de células T. Las vacunas conjugadas son específicas del serogrupo y altamente inmunogénicas, capaces de provocar respuestas humorales incluso en lactantes. La vacuna se recomienda para viajeros de regiones de baja endemia que planean visitar regiones altamente endémicas (Leibovitch y Jacobson, 2016).

Las vacunas de polisacáridos capsulares son ineficaces en niños menores de 18 años y produce una respuesta inmunológica T-independiente (sin memoria). Sin embargo, la segunda opción (vacunas conjugadas) se utiliza en niños desde los 2 meses de edad y posee una respuesta inmunológica más eficaz y duradera que las anteriores. La inclusión de la vacuna polisacáridica conjugada C en el calendario de vacunaciones para lactantes, espera reducir o eliminar la enfermedad meningocócica causada por este serogrupo (Fernández y Pérez, 2005).

A principios de 2013, la Comisión Europea aprobó la vacuna contra el serogrupo B meningocócico de 4 componentes, denominada Bexsero® (Siqueira *et al.*, 2017).

Tabla 4. Vacunas para la meningitis bacteriana producida por *Neisseria meningitidis* (Modificado de: McGill *et al.*, 2016).

Meningococo	Serogrupo	Tipo de vacuna	Vacunas disponibles
MenACWY	Serogrupos A,C,W,Y	Conjugada, tetravalente	Menveo, Menactra
MPSV4	Serogrupos A,C,W,Y	Polisacárida, tetravalente	Menomune
Hib_MenCY-TT	Serogrupos C y Y	Conjugada, bivalente	MenHibrix
Vacuna conjugada Men A	Serogrupo A	Conjugada, monovalente	MenAfriVac
Vacuna conjugada Men C	Serogrupo C	Conjugada, monovalente	Meningitec, Menjugate, NeisVac-C, Menitorix
Multicomponente Vacuna Men B (4CMenB)	Serogrupo B	Proteína recombinante basada en vesícula de membrana externa	Bexsero
Vacuna bivalente Men B	Serogrupo B	Basada en proteína recombinante	Trumenba

3. Otras medidas: Además de la quimioprofilaxis y la vacunación, existen otras medidas epidemiológicas importantes en la meningitis:
 - a) Notificación obligatoria dentro de las primeras 24 horas de hospitalización.
 - b) Precauciones de gotitas respiratorias, conocidas como aislamiento primario, que debe mantenerse las 24 horas después de la primera dosis de antibiótico.

- c) Hospitalización del paciente si es posible en una habitación individual hasta que haya pasado la precaución de gotitas respiratorias. Si esto no fuera posible habría que mantener una distancia mínima de al menos 1,5 metros entre una cama y otra (Siqueira *et al.*, 2017).

6. CONCLUSIONES

- Dentro de las meningitis infecciosas, la bacteriana es, generalmente, la que presenta mayor gravedad.
- Existen muchas bacterias productoras de esta patología con incidencias diferentes según el grupo de riesgo.
- En España la meningitis B producida por *N. meningitidis* es la primera causa de meningitis bacteriana.
- La incidencia de la enfermedad depende de muchos factores, sobre todo destaca la edad y el sexo. Hay mayor incidencia en niños menores de 1 año y, en general, en hombres más que en mujeres, invirtiéndose en el caso del grupo de 15 a 19 años y a partir de 45 años.
- Entre los distintos serogrupos de *N. meningitidis*, el serogrupo B es el que produce la mayor incidencia de la patología y mortalidad.
- La meningitis meningocócica es una urgencia médica, por lo que debe tratarse rápidamente.
- El tratamiento más efectivo para meningitis bacteriana producida por *N. meningitidis* es ceftriaxona o cefotaxima (cefalosporinas de 3ª generación), existiendo tratamientos alternativos en casos de alergias y contraindicaciones.
- La prevención es un paso muy importante y efectivo para disminuir la incidencia y sobre todo la mortalidad de la población. La rifampicina y la ciprofloxacina son por ahora los principales agentes quimioprolácticos, que se administran a aquellas personas que pertenezcan a grupos de riesgo.
- La introducción de la vacuna para la meningitis B (Bexsero®) en el calendario de vacunaciones sería una medida de prevención importante contra la enfermedad meningocócica, aunque a día de hoy la incidencia de la enfermedad sea muy baja, ya que la vacunación sigue siendo el método de prevención más efectivo.

7. BIBLIOGRAFÍA

- ❖ AmeriCorps Health Blog. Urethritis Cervicitis and Vaginitis. Susceptibility Testing: 6 de abril 2017. [Consultado en abril 2018]. Disponible en: <https://www.americorpshealth.biz/susceptibility-testing/urethritis-cervicitis-and-vaginitis.html>
- ❖ Fernández P, Cabellos C. Infecciones del Sistema Nervioso Central. En: Ausina R, Moreno S, directores. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2005. p.1343-1354.
- ❖ Fernández P, Pérez E. Infección Meningocócica. En: Ausina R, Moreno S, directores. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2005. p.305-310.
- ❖ Forbes B, Sahm D, Weissfeld A. *Neisseria y Moraxella catarrhalis*. En: Bailey W, Scott E, directores. Diagnóstico Microbiológico. 11ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004a. p.523-531.
- ❖ Forbes B, Sahm D, Weissfeld A. Meningitis y otras infecciones del Sistema Nervioso Central. En: Bailey W, Scott E, directores. Diagnóstico Microbiológico. 11ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004b. p.943-952.
- ❖ Fundación para el conocimiento. Que es la quimioprofilaxis. Madrid. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: http://www.madrimasd.org/blogs/salud_publica/2010/08/10/132051
- ❖ Instituto de Salud Carlos III. Boletín epidemiológico Semanal. 2018. [Consultado en mayo 2018]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-boletines/fd-boletin-epidemiologico-semanal-red/pdf_2018/IS-180522-WEB.pdf
- ❖ Leibovitch E, Jacobson S. Vaccinations for Neuroinfectious Disease: A Global Health Priority. Neurotherapeutics. 2016; (13): 562-570.
- ❖ McGill F, Heyderman R, Panagiotou S, Tunkel A, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. The Lancet.2016;(388): 3036-3047.
- ❖ OMS (Organización Mundial de la Salud). Vacunas [en línea]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/vaccines/es/>

- ❖ Pelton S. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines. *Journal of Adolescent Health*. 2016; (59): 3-11.
- ❖ Pizza M, Rappuoli R. *Neisseria meningitidis*: pathogenesis and immunity. *Current Opinion in Microbiology*. 2015; (23): 68-72.
- ❖ Revista Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina. Líquido cefalorraquídeo: función en la salud y la enfermedad. Volumen 2. [Consultado en abril 2018]. Disponible en: <http://unibe.ac.cr/rm04b/volumenes/vol2/revisiones.pdf>
- ❖ Runde TJ, Hafner JW. Meningitis, Bacterial. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan- 2017 Dec 4.
- ❖ Ryan K, George C, Pottinger P, Reller L. *Neisseria*. En: Ryan K, George C, editores. *Sherris Medical Microbiology*. 6ª ed. New York. McGrawHill; 2014. p.535-550.
- ❖ SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica). Tratamiento de la meningitis bacteriana según la etiología [en línea] 2018a. [Consultado en febrero 2018]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosclinicos/seimc-procedimientoclinicoii.pdf>
- ❖ SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica). Etiologías más frecuentes según la edad [en línea] 2018b. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosclinicos/seimc-procedimientoclinicoii.pdf>
- ❖ Siqueira R, Gomes A, Dutra J, Balbino P, Santana L, Oliveira L et al. Meningococcal disease, a clinical and epidemiological review. *ScienceDirect*. 2017; (10): 1019-1029.
- ❖ SlideServe. Jembec plate. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://image.slideserve.com/554606/jembec-plate-n.jpg>
- ❖ Thermo Fisher Scientific. Agar Chocolate con IsoVitaleX. Alemania. 2018a. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://www.fishersci.es/shop/products/chocolate-agar-vitox/13245359>

- ❖ Thermo Fisher Scientific. JEMBEC System. Alemania. 2018b. [Consultado en abril 2018]. Disponible en:
https://www.google.es/search?q=jembec+plate&tbm=isch&source=iu&ictx=1&fir=iohhZzTsO3rleM%253A%252CzyKcBRmOHVRW M%252C &usg=__Qsd1wZ4AAaKn_Xhm4eXSt-08ds%3D&sa=X&ved=0ahUKEwjD25Xjs5fbAhXIWxQKHTcyBZYQ9QEINjAD#imgrc=iohhZzTsO3rleM
- ❖ Tortora G, Funke B, Case C. Crecimiento microbiano. En: Tortora G, director. Introducción a la microbiología. 9º ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2007.p.159-187.
- ❖ Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schrenckenberger P, Woods G. Especies de *Neisseria* y *Moraxella catarrhalis*. En: Koneman E, director. Diagnóstico microbiológico. 6ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008.p.539-585.