

## MENINGITIS BACTERIANA

*El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo de los Dres. Roberto L. González, Oscar A. Villar, Hector M. Perelmutter, Jorge A. San Juan, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)*

### INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana es una emergencia médica que compromete la vida. El pronto diagnóstico y tratamiento constituye un verdadero desafío para el médico. A pesar de la eficacia de los antimicrobianos desarrollados en los últimos 20 años para el tratamiento de las infecciones del sistema nervioso central, la mortalidad de la meningitis bacteriana ha experimentado pocas modificaciones, encontrándose entre el 5 y el 40%, según las series. A ello se debe agregar que el 30% de los pacientes curados presentan secuelas tales como retardo mental, pérdida de la audición y déficits en el aprendizaje.

### ETIOLOGÍA

El *Hemophilus influenzae*, la *Neisseria meningitidis* y el *Streptococcus pneumoniae* son responsables de más del 80% de las meningitis bacterianas de los niños y los adultos; los primeros dos son comunes en los niños pequeños y el tercero en los adultos.

La frecuencia relativa de bacterias asociadas con meningitis depende en parte de la edad del paciente y de la condición basal. El *S. pneumoniae* es responsable del 30 al 50% de los casos en adultos, seguido en orden de frecuencia por la *N. meningitidis* (10 a 15%) y el estafilococo (5 a 15%). En niños menores de cinco años, el *H. influenzae* fue responsable del 70% de los casos, seguido en incidencia por *N. meningitidis* (20%) y *S. pneumoniae* (10 a 15%). La incidencia de infección por *H. influenzae* ha declinado considerablemente en los últimos años por la vacunación de los niños dentro de los dos primeros meses de vida. Los bacilos Gram negativos y el *H. influenzae*, que son los patógenos más comunes en los neonatos y en los niños, respectivamente, sólo aparecen por excepción en la meningitis de los adultos.

En el estudio de Durand y colaboradores sobre 493 episodios de meningitis en adultos, el *S. pneumoniae* fue el agente patógeno más común, responsable del 24% de los casos. Los gérmenes Gram negativos, excluyendo el *H. influenzae* causaron el 17% de los episodios, mientras que *N. meningitidis*, *S. aureus* y *L. monocytogenes* produjeron 7 a 8% cada uno. En el 15% de los casos no se identificó ningún patógeno.

En la División de Terapia Intensiva del Hospital Muñiz de Buenos Aires, por su parte, se evaluaron entre el 7/1993 y el 4/1997, un total de 347 pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana. La edad promedio de la serie fue 39 años (14-86), con predominio del sexo masculino

(183/164). El diagnóstico etiológico se realizó en 247 pacientes (71%). El agente etiológico más frecuente fue *Neisseria meningitis* (145/347 = 42%), seguido por *Streptococcus pneumoniae* (107/347 = 31%), *Staphylococcus aureus* (10/347 = 3%), *Listeria monocytogenes* (5/347 = 1,4%), *Hemophilus influenzae B*, *E. coli*, *S. viridans*, enterococo, *Aeromonas sp*, *Streptococcus β hemolítico*. Se debe tener presente que en esta serie no se incluyen niños menores de 14 años.

Ciertas condiciones congénitas o adquiridas que afectan la función fagocítica (diabetes o alcoholismo crónico), deficiencia o disfunciones de los anticuerpos (niños o ancianos o inmunodeficiencias congénitas o adquiridas), la disfunción esplénica congénita o adquirida, o la deficiencia o disfunción del complemento aumentan el riesgo de infecciones meningéas, en particular las causadas por patógenos encapsulados. En los pacientes con alteraciones de las defensas inmunológicas se reconoce un espectro etiológico particular. Las bacterias encapsuladas *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* se asocian con defectos de la inmunidad mediados por anticuerpos, como timoma, agammaglobulinemia, esplenectomía y mieloma. *Listeria monocytogenes*, *M. tuberculosis* y *C. neoformans* se asocian a enfermedades con defectos de inmunidad mediados por células T, tales como linfomas, enfermedad de Hodgkin, lupus sistémico, y pacientes con trasplante de órganos.

Los defectos anatómicos con comunicación directa del espacio subaracnoideo al exterior presentan un riesgo elevado de meningitis bacteriana. Estos defectos pueden ser congénitos, como la espina bífida o el meningocele; o adquiridos, como consecuencia de un traumatismo accidental o quirúrgico. Los patógenos responsables de meningitis en estos pacientes son los de la flora normal de la piel (*S. aureus* y *S. epidermidis*) o del tracto respiratorio superior (neumococo, *Hemophilus*). El agente etiológico habitual de la infección de los shunts ventriculares es el estafilococo coagulasa negativo.

Se ha identificado un número considerable de bacterias en la producción de la meningitis del neonato; los gérmenes predominantes, sin embargo, son el *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes* y *E. coli*.

La meningitis producida por gérmenes Gram negativos puede ser clasificada en dos categorías: la que resulta de procedimientos neuroquirúrgicos o trauma (infección directa de las meninges) y la que se produce como consecuencia de la diseminación hematológica de estos organismos desde sitios distantes de infección, tales como el tracto urinario y el abdomen. Los ancianos parecen tener meningitis por gérmenes Gram negativos más frecuentemente que los otros grupos etarios.

## FISIOPATOLOGIA

El SNC está protegido contra la invasión bacteriana por una efectiva barrera hematoencefálica y por la cobertura exterior de la leptomeninges y de la calota craneana. Por ello, para que se produzca una infección, es necesario que exista una alteración en la barrera externa (Ej.: mastoiditis purulenta, ruptura de la duramadre postraumática o luego de una cirugía) o que el agente causal alcance al SNC luego de superar una serie de barreras biológicas de defensa. La invasión

efectiva del SNC depende de múltiples interacciones entre el patógeno y el huésped que en forma secuencial resultan en: 1) fijación a las células epiteliales de la nasofaringe y a la mucosa orofaríngea; 2) pasaje a través de la barrera mucosa; 3) sobrevida en el torrente circulatorio, evitando las células fagocitarias y la actividad bacteriolítica; 4) entrada en el espacio subaracnoideo; 5) sobrevida en el LCR; y 6) producción de enfermedad en las meninges y el cerebro.

### **Colonización de la nasofaringe**

Un prerrequisito para el desarrollo de una meningitis bacteriana es la adherencia a la mucosa y la colonización de la nasofaringe por un microorganismo. Todos los patógenos que producen infección meníngea expresan una serie de proteínas de superficie que facilitan la interacción entre el patógeno y las células del huésped. Se estima que el neumococo posee más de 500 proteínas de superficie.

Estudios previos muestran que el *S. pneumoniae* inicialmente se une a carbohidratos presentes en las células epiteliales tales como el GalNAc ( $\beta$ 1-3)Gal, GalNAc( $\beta$ 1-4)Gal, y el ácido siálico. Una estructura clave de la superficie del neumococo parece ser la fosforilcolina. Existen dos formas químicas distintas de esta molécula. La Cbp A, la más abundante de ellas, es un importante factor de adherencia del *S. pneumoniae*. En un modelo de rata infante, las mutantes que carecen de esta proteína no colonizan la nasofaringe. Otros miembros de la familia Cbp (Cbp D y Cbp E) también parecen estar involucrados en la adherencia. La colonización de la nasofaringe está soportada por otras proteínas del neumococo tales como la neuraminidasa Nan A y la proteasa IgA1. La Nan A parece facilitar la colonización disminuyendo la viscosidad del mucus o mediante la expresión de receptores de superficie en el neumococo. La proteasa IgA1 inactiva la IgA humana, que constituye el efector más importante del sistema inmune de mucosas.

### **Invasión del espacio intravascular**

Luego de la adherencia y colonización, es necesaria la invasión de la mucosa para la diseminación bacteriémica. La capacidad de invadir se correlaciona con la presencia de un receptor polimérico inmunoglobulina (pIgR) en la superficie de las células humanas y un receptor CbpA en el neumococo. El pIgR es importante en la defensa del huésped, transportando anticuerpos a través de las células epiteliales mucosas. Estudios recientes han demostrado que utilizando el CbpA que se une directamente al pIgR, el *S. pneumoniae* puede utilizar los mecanismos de transcitosis del pIgR para atravesar la barrera mucosa. El hialuronato-lisante del neumococo puede contribuir a la invasión bacteriana, catalizando la degradación del hialuronato, un constituyente importante de la matriz extracelular del tejido conectivo.

### **Supervivencia en el torrente circulatorio**

Luego de iniciar la bacteriemia, el patógeno debe superar a los mecanismos de defensa del huésped para sobrevivir en el torrente intravascular y facilitar su penetración en el espacio subaracnoideo. El polisacárido capsular es considerado el factor de virulencia más importante capaz de permitir al germen sobrevivir en la sangre. Todos los aislamientos frescos provenientes de pacientes con infecciones neumocócicas son encapsulados.

La cápsula de polisacárido posee importantes propiedades antifagocíticas en huéspedes no inmunizados. Actúa como un escudo inerte, previniendo la activación de la vía alternativa del complemento, y también evita la interacción entre el C3b y las proteínas de superficie y receptores de las células fagocíticas. En adición a la cápsula de polisacáridos, otras proteínas participan de la virulencia del *S. pneumoniae*. Dos de estos factores son las proteínas de superficie del neumococo (Psp) A y C, miembros de la familia Cbp. Estas proteínas están involucradas en la resistencia del neumococo a la activación del complemento y a la opsonofagocitosis dependiente de complemento, que constituyen parte esencial de las defensas del huésped contra el patógeno.

La toxina tiol-activada neumolisina también parece desempeñar un rol en aumentar la sobrevivencia de la bacteria *in vivo*. La neumolisina es una toxina bifuncional, y en adición a sus propiedades citotóxicas, es capaz de activar la vía clásica del complemento en ausencia de anticuerpos específicos, con una concomitante reducción en la actividad opsónica del suero.

### **Entrada en el SNC**

La bacteriemia sostenida y de alto grado es necesaria, aunque no suficiente, para la entrada de los microbios al espacio subaracnoideo. Para invadir las meninges, el patógeno debe cruzar la barrera fisiológica entre el torrente circulatorio y el SNC. Dos estructuras diferentes separan el torrente circulatorio del SNC: la barrera hematoencefálica y la barrera sangre-LCR.

La barrera hematoencefálica, interponiéndose entre el sistema circulatorio y el SNC, está formada por células endoteliales cerebromicrovasculares. Estas células difieren de sus contraparte periféricas en tres importantes aspectos: 1) las uniones estrechas tienen una resistencia eléctrica extremadamente alta, que limita la cantidad de flujo paracelular, 2) escasa actividad pinocítica, lo que limita la cantidad de flujo transcelular y 3) presencia de transportadores específicos y sistemas de transporte. En combinación, estas características restringen el transporte inespecífico de iones, proteínas, células y patógenos hacia el micro ambiente del SNC. La permeabilidad de la barrera hematoencefálica en condiciones fisiológicas es regulada, al menos en parte, por factores derivados de los astrocitos que controlan tanto las propiedades de transporte como la organización de las uniones estrechas.

La barrera entre la sangre y el LCR está situada a nivel de los plexos coroideos y la membrana aracnoidea, y separa la dura del fluido subaracnoideo. Los plexos coroideos, con su relativamente gran superficie, constituyen la mayor interface entre la sangre y el LCR. Los plexos contienen capilares fenestrados y vénulas.

Para la mayoría de los patógenos meníngeos, el sitio preciso de entrada al LCR es incierto. En el caso del *H. influenzae*, los datos experimentales sugieren que la bacteria entra a nivel de los plexos coroideos. Una serie de estudios parecen demostrar que el endotelio cerebral, pero no los plexos coroideos, constituye el sitio primario de entrada del neumococo en el LCR.

Para cruzar la monolamina de células endoteliales y epiteliales, los patógenos pueden utilizar varias estrategias, a saber: 1) pasaje paracelular por disrupción de las uniones estrechas o lesión endotelial/epitelial; 2) transporte transcelular por transcitosis activa o pasiva; y 3) pasaje de la

barrera junto o dentro de los leucocitos. La ruta preferencial por la cual el *S. pneumoniae* atraviesa la barrera hematoencefálica es a través de las células endoteliales más que entre ellas.

La invasión requiere la adherencia previa del patógeno a la superficie endotelial. La invasión y trasmigración neumocócica es promovida por la activación de las células endoteliales, que aumentan la expresión del receptor de superficie del factor activador de plaquetas (PAF), el cual a su vez se une a la fosforilcolina de la pared celular del neumococo. El receptor del PAF se sabe que es rápidamente internalizado luego de la interacción con su ligando natural. De acuerdo a ello, el neumococo parece invadir las células endoteliales en una vacuola conjuntamente con el receptor PAF.

### **Supervivencia dentro del espacio subaracnoideo**

Una vez que el patógeno alcanza al LCR, es probable que sobreviva debido a que las defensas del huésped en el espacio subaracnoideo parecen ser inefectivas contra los patógenos encapsulados tales como el *S. pneumoniae*. Antes de la infección, los mecanismos de defensa dominantes incluyen los leucocitos polimorfonucleares, los componentes del complemento y las inmunoglobulinas, que están virtualmente ausentes en el LCR. Con la multiplicación bacteriana y/o la presencia de componentes bacterianos, se produce la trasmigración de leucocitos en el LCR. Sin embargo, los leucocitos no son eficaces para fagocitar y matar a los gérmenes en el LCR. Las razones para este déficit funcional se han clarificado sólo en parte. Una es la falta de suficiente concentración de complemento como para lograr actividad opsonica. Las concentraciones de las otras opsoninas bacterianas y anticuerpos específicos también son bajas en el LCR normal, con una relación de IgG entre sangre y LCR de alrededor de 800 a 1. Por ende, el LCR debe ser considerado como un área localizada de inmunodeficiencia, que facilita la proliferación incontrolada de los gérmenes, que si no son tratados adecuadamente, supera las defensas del huésped hasta llegar a la muerte.

### **Mecanismos de activación inmune**

Los productos de la pared celular bacteriana son inductores de la respuesta inflamatoria del huésped. Aunque los mecanismos exactos de la activación inmune por los productos de la pared bacteriana del neumococo permanecen desconocidos, estudios recientes *in vitro* proveen ciertas claves (Fig. 1). El primer paso en la activación inmune es a través de la unión del peptidoglicano y/o del ácido lipoteicoico al receptor de reconocimiento de membrana CD14 (mCD14). Sin embargo, el mCD14 no es una molécula de transmembrana, por lo cual no puede transmitir por sí mismo una señal de activación al interior de la célula. Para ello es necesario un segundo paso de activación que consiste en la transmisión de la señal de activación desde el receptor hacia la célula, que ocurre potencialmente a través del *Toll-like receptor 2* (TLR2). En algunos estudios recientes se ha comprobado que el *S. pneumoniae* estimula tanto una vía dependiente del TLR2 como una independiente de este receptor. Además, otros mecanismos de unión de los productos de la membrana celular neumocócica parecen ser importantes en la inducción de la respuesta inmune del huésped durante la meningitis neumocócica. Se ha sugerido que la activación inmune independiente del TLR2 es en parte mediada por la toxina neumolisina. *In vitro*, la neumolisina puede estimular la

producción de mediadores inflamatorios, incluyendo el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , la interleukina  $1\beta$  y la IL6. *In vitro*, la neumolisina también actúa como inductor/activador de enzimas

involucradas en la respuesta inflamatoria, tales como la fosfolipasa A, la ciclo oxigenasa 2, y la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS).

La liberación de ADN bacteriano durante la autólisis bacteriana parece ser otro desencadenante de la activación inmune durante la meningitis aguda. El ADN tendría efecto estimulador inmune sobre las células B, natural killer, células dendríticas y monocitos/macrófagos.

### **Vías de transducción de señales intracelulares, cascada de mediadores inflamatorios y migración leucocitaria**

El cuarteto de transductores de señales para estímulos inflamatorios tales como los lipopolisacáridos y los peptidoglicanos son la I- $\kappa$ B kinasa NF- $\kappa$ B y tres protein-quinasas activadas por mitógenos (MAPK): ERK 1 y 2, c-Jun N-kinasa (JNK) y la p38. Estas vías de señalización activan varios factores de transcripción que incluyen el NF- $\kappa$ B y la proteína activadora 1, que coordinan la inducción de muchos genes que codifican mediadores inflamatorios, en particular citoquinas (Fig. 1).

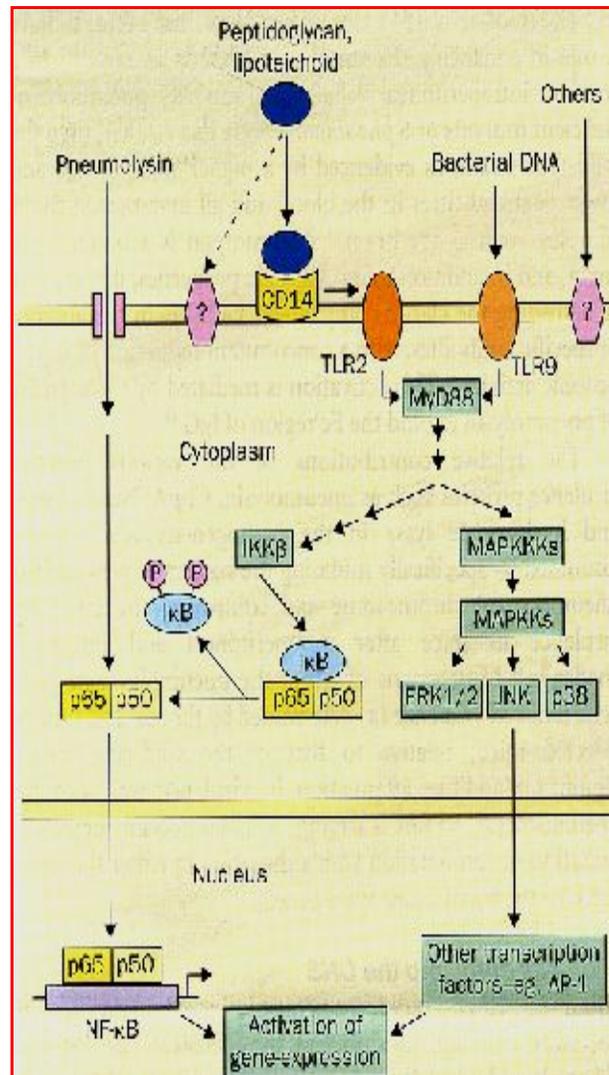


Fig. 6.- Mecanismos de activación de las células inmunes

Las citoquinas tienen un importante rol regulatorio en la iniciación, mantenimiento y terminación de las reacciones inflamatorias. El  $TNF\alpha$ , la  $IL1\beta$  y la  $IL6$  son consideradas como las citoquinas más importantes en la respuesta temprana, desencadenando, generalmente en forma sinérgica, una cascada de mediadores inflamatorios, incluyendo otras citoquinas, quemoquinas, metabolitos del ácido araquidónico, nitrógeno reactivo e intermediarios de oxígeno. Las tres citoquinas pueden ser producidas por varios tipos celulares dentro del SNC, incluyendo las células endoteliales cerebromicrovasculares, los astrocitos y las células de la microglia. Se han encontrado niveles elevados de las tres citoquinas en muestras de LCR de pacientes con meningitis aguda, y las concentraciones de  $IL1\beta$  pero no de  $IL6$  y  $TNF\alpha$  se correlacionaron en forma significativa con la

evolución desfavorable y o la severidad de la enfermedad. La IL6, por su parte, parece estar involucrada en el control de la extensión de la respuesta inflamatoria por la subregulación de la expresión de quemoquinas y o citoquinas proinflamatorias.

Las quemoquinas tienen una potente actividad como quemoattractantes. En un ensayo de quimiotaxis, el LCR de pacientes con meningitis bacteriana fue quemotáctico para neutrófilos y leucocitos mononucleares. Las quemoquinas parecen desempeñar un rol crítico en el reclutamiento de leucocitos en el LCR durante la meningitis aguda bacteriana.

La migración de leucocitos desde el espacio vascular se produce como un proceso en varias etapas, dictadas por la activación secuencial de receptores de adhesión y sus ligandos tanto en los leucocitos como en las células endoteliales. Luego de una fuerte adhesión al endotelio, los leucocitos migran en los tejidos y al espacio subaracnoideo a través de un gradiente quimiotáctico, dependiente fundamentalmente de las quemoquinas. La inhibición de los mecanismos de migración leucocitaria se asocia con una significativa reducción en las complicaciones intracraniales de la meningitis tales como la formación de edema cerebral, lo que sugiere que los leucocitos son un poderoso inductor del daño tisular en la meningitis bacteriana.

### **Mediadores del daño cerebral (Fig. 2)**

Los leucocitos activados liberan una gran variedad de agentes potencialmente destructores de los tejidos incluyendo oxidantes reactivos y enzimas proteolíticas. De las múltiples enzimas proteolíticas secretadas por los leucocitos activados, sólo las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) han sido investigadas en modelos animales de meningitis bacteriana y en pacientes con la enfermedad.

Las MMPs son una familia de endopeptidasas dependientes de zinc cuya función principal es la remodelación tisular a través de la degradación de los componentes de la matriz extracelular. Las proteínas de la matriz extracelular tales como el colágeno IV y la fibronectina son componentes cruciales de la lámina basal subendotelial de los vasos cerebrales y contribuyen a la integridad de la barrera hematoencefálica. La inyección intracerebral de MMPs se asocia con una disrupción de la barrera hematoencefálica. Se ha especulado que los neutrófilos utilizan las MMPs para digerir la matriz subendotelial y poder de esta forma migrar desde el torrente circulatorio. La concentración de MMP9 está considerablemente aumentada en pacientes que desarrollan déficit neurológico en relación con los que se recuperan totalmente, sugiriendo que los niveles elevados de esta enzima son un factor de riesgo potencial para la evolución adversa de la meningitis bacteriana.

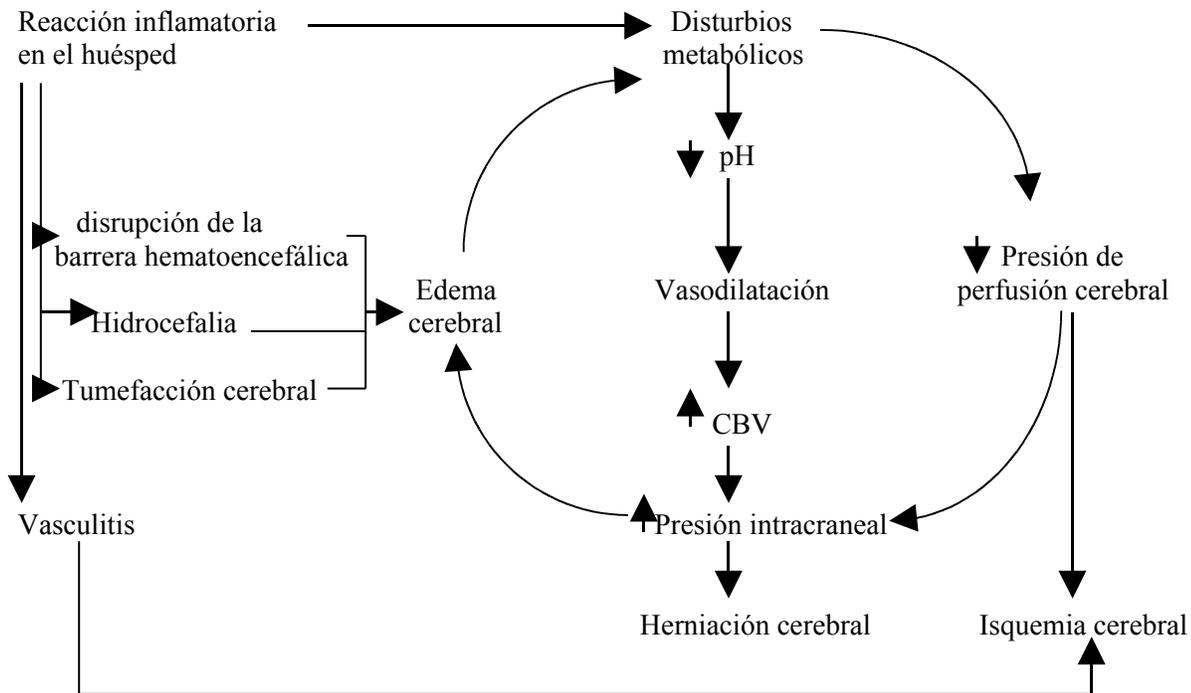


Fig. 2.- Círculo vicioso de alteraciones fisiopatológicas que conducen a la injuria neuronal durante la meningitis bacteriana.

Además de las enzimas proteolíticas, las especies reactivas del oxígeno (ROS), tales como el superóxido, y los intermediarios reactivos del nitrógeno (RNI), tales como el óxido nítrico, son moléculas efectoras mayores del arsenal de los fagocitos. En la última década, estudios en animales han provisto evidencias sustanciales del rol central de los ROS en la patogénesis de la meningitis aguda bacteriana. Más recientemente, los RNI se han implicado como mediadores en la fisiopatología de la meningitis bacteriana. En pacientes con meningitis bacteriana se han detectado concentraciones aumentadas de nitrito/nitrato, metabolitos estables del óxido nítrico, en el LCR. Fueron informados aumentos consistentes en la producción de NO en modelos animales de meningitis bacteriana. Sin embargo, se han obtenido resultados contradictorios luego de la administración de inhibidores de las NOS en la meningitis experimental, variando entre la mejoría y el deterioro de las manifestaciones neurológicas y del daño cerebral.

Estudios actuales han sugerido que los oxidantes fuertes, tales como el peroxinitrito, desempeñan un rol fundamental como mediadores centrales de las alteraciones fisiopatológicas en la meningitis bacteriana. Estos productos podrían actuar a través de varios mecanismos independientes. Uno de ellos involucra el ataque de los ácidos grasos poliinsaturados, iniciando la peroxidación lipídica, que en última instancia conduce a la pérdida de la integridad y de la función de la membrana celular. Una vía alternativa involucra la modificación del ADN y la subsiguiente activación de la enzima poli (ADP ribosa) polimerasa (PARP), que inicia un ciclo de consumo de

energía intracelular que en última instancia conduce a la depleción energética celular y a la muerte (hipoxia citotóxica). La inhibición farmacológica de la PARP mejoraría el curso clínico de la meningitis neumocócica.

Ambos mecanismos, la peroxidación lipídica y la activación de la PARP, contribuyen sustancialmente a la injuria de las células endoteliales durante la meningitis bacteriana. La disfunción endotelial produce: 1) pérdida de la autorregulación cerebrovascular, 2) pérdida de la reactividad al CO<sub>2</sub> de los vasos cerebrales, y 3) pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica. La apertura de la barrera hematoencefálica conduce a que los constituyentes del plasma escapen hacia el cerebro, resultando en edema cerebral vasogénico y la subsiguiente elevación de la presión intracraneana. Otros elementos que conducen al aumento de la presión intracraneal en la meningitis son el edema citotóxico, el edema intersticial, y el aumento del volumen sanguíneo en el cerebro. El edema citotóxico resulta de un aumento en el agua intracelular luego de las alteraciones de la membrana y la pérdida de la homeostasis celular, inducida por bacterias y/o factores del huésped, así como por la isquemia cerebral. El edema intersticial ocurre por un aumento del volumen de LCR, predominantemente debido al bloqueo de la reabsorción del mismo a través de los villi aracnoideos inflamados del seno sagital. Finalmente, el aumento del volumen sanguíneo puede resultar de hiperemia o de congestión venosa, causada por la oclusión trombótica de las venas como resultado del compromiso inflamatorio. Un aumento marcado de la presión intracraneal puede ser perjudicial en los pacientes con meningitis bacteriana, ya sea por causar herniación cerebral o por reducción de la perfusión cerebral, que en última instancia conducen al daño parenquimatoso. El aumento en la presión intracraniana con herniación cerebral es la causa más importante de muerte en estos pacientes.

La inflamación meníngea puede producir una arteritis asociada, que determina infarto isquémico del cerebro. El compromiso de grandes arterias en la base del cerebro puede producir complicaciones neurológicas severas y permanentes, tales como hemiparesias y cuadriparesias, que aparecen tres a cinco días después del comienzo de la enfermedad. La tromboflebitis séptica de las grandes venas de drenaje o de los senos duros puede producir trombosis, infarto cerebral secundario, defectos neurológicos focales o actividad convulsiva.

## CUADRO CLÍNICO

“La infección meníngea debe ser sospechada en todos los pacientes con una historia de infección del tracto respiratorio superior, interrumpida por uno de los síntomas meníngeos (vómitos, cefaleas, letargia, confusión o rigidez de nuca). Cuando son vistos por primera vez, muchos pacientes presentan un cuadro inespecífico caracterizado por fiebre moderada, cefaleas o vómitos ocasionales. En estos casos, debe ser considerada la posibilidad de una infección meníngea“ (Carpenter y Petersdorf -1962-).

Las manifestaciones clínicas iniciales más comunes de la meningitis bacteriana son fiebre, alteración del estado mental, cefaleas y rigidez de nuca. Ante estas manifestaciones, se deberá determinar de inmediato si el paciente tiene una presentación aguda, subaguda o crónica.

En la forma aguda de la enfermedad, que será la analizada en el presente capítulo, la duración de los síntomas sistémicos, como fiebre, escalofríos, cefaleas y vómitos, es habitualmente corta, de 24 a 48 horas. Los cambios del estado de conciencia que oscilan entre la letargia, la confusión y el coma, pueden progresar rápidamente y pueden ayudar a distinguir una meningitis bacteriana de una meningitis viral; en ésta la progresión al coma es excepcional. La alteración del estado mental implica cierto proceso distinto de la inflamación exclusiva de las meninges, como un aumento de la presión intracraneana, una trombosis de vasos corticales o una encefalitis.

Si bien durante más de 100 años se ha insistido sobre el valor de los signos de irritación meníngea (rigidez de nuca, signos de Kernig y de Brudzinski) para el diagnóstico de la meningitis aguda, Thomas y col. han comprobado que los mismos carecen de exactitud, al punto que en un estudio que incluyó casi 300 pacientes, la rigidez de nuca presentó una sensibilidad del 30% y los signos de Kernig y de Brudzinski de sólo el 5%, admitiéndose que se requieren otros exámenes diagnósticos para evaluar esta patología.

Los signos neurológicos de foco, tales como parálisis de los pares craneanos con anomalías de la motilidad ocular, hemiparesias, trastornos del campo visual y ataxia, pueden aparecer en forma precoz o tardía. Las lesiones precoces corresponden a un aumento de la presión endocraneana, cerebritis o arteritis, mientras que las manifestaciones tardías pueden corresponder a una efusión subdural o a un absceso. En la serie de van de Beek y colaboradores, el 33% de los pacientes fueron admitidos con déficits neurológicos focales, incluyendo una elevada prevalencia de afasia. Estos signos y síntomas pueden estar ausentes en los neonatos y en los ancianos, y pueden ser difíciles de evaluar en pacientes con alteración del estado de conciencia.

En el examen físico, los pacientes aparecen habitualmente febriles, con signos de irritación meníngea. Se debe practicar un examen del fondo de ojo para detectar la presencia de hipertensión endocraneana por el hallazgo de edema de papila. Es necesario un adecuado examen físico general y de las estructuras parameníngeas en busca de sitios extraneurológicos de infección.

El síndrome de Waterhouse-Friderichsen es un diagnóstico clínico patológico basado en la evidencia de autopsia de hemorragia suprarrenal bilateral en un paciente con septicemia meningocócica fulminante. Los niños previamente sanos que sufren comienzo súbito de una enfermedad febril grave, hemorragias petequiales de la piel y las mucosas, colapso cardiovascular y coagulación intravascular diseminada deben ser rotulados como portadores de una sepsis meningocócica. Se han descrito, por otra parte, casos aislados de síndrome de Waterhouse-Friderichsen en niños y adultos, causados por *H. influenzae* y *E. coli*.

En la serie de Flores Cordero y colaboradores, sobre 64 episodios de meningitis aguda comunitaria en adultos asistidos en terapia intensiva, el 95,3% presentaron fiebre, el 85,9% cefaleas, el 84,3% rigidez de nuca, el 57,8% vómitos, el 95,3% alteración del estado de conciencia, el 12,5% convulsiones, el 9,3% signos neurológicos focales y el 16,9% rash petequial.

Es importante tener presente que la infección del SNC en el neonato rara vez se manifiesta por síntomas y signos neurológicos, y que las manifestaciones habituales son las de la infección sistémica. Los síntomas pueden incluir elevada temperatura, rechazo al alimento, vómitos, letargia e irritabilidad. Los signos clínicos incluyen protrusión de la fontanela, fiebre, apneas,

convulsiones y rash purpúrico. En niños mayores se pueden reconocer rigidez de nuca, cefaleas y fotofobia.

Puesto que la respuesta febril está generalmente atenuada o ausente en los ancianos, no es sorprendente que la fiebre no sea un síntoma universal, variando en su ocurrencia entre el 59% y el 100% según los estudios. En forma similar, la cefalea y la rigidez de nuca se han notado en sólo alrededor del 50% de los ancianos con meningitis, y las alteraciones del nivel de conciencia tales como el estupor o el coma son frecuentes pero no constantes. Un problema clínico común en los ancianos es distinguir entre la meningitis bacteriana y la infección en otro sitio como causa de fiebre y depresión aguda de las funciones mentales.

En los pacientes sospechosos de padecer una meningitis bacteriana se puede obtener una información importante a partir de la evaluación del medio epidemiológico. La información relativa a la edad, estación del año, enfermedades familiares, medicaciones o viajes recientes puede ser útil para detectar exposiciones específicas o riesgos característicos para algunas etiologías en particular.

## EXAMENES COMPLEMENTARIOS

Ante la sospecha de una meningitis bacteriana, se deben tomar muestras de sangre para cultivos y se debe realizar en forma inmediata una punción lumbar para determinar si el líquido obtenido es consistente con el diagnóstico clínico. En algunos pacientes, aun ante la sospecha de meningitis aguda, puede ser conveniente realizar previamente una tomografía computada de cráneo para descartar una lesión con efecto de masa u otra causa de aumento de la presión intracraneana. En los pacientes en los cuales la punción lumbar debe ser demorada hasta obtener la TAC, puede existir un intervalo significativo entre la sospecha diagnóstica y el inicio de la terapéutica apropiada. En estos casos, se deben obtener hemocultivos y se debe iniciar una terapéutica antimicrobiana apropiada antes de la punción lumbar y antes de ser derivado el paciente para realizar la TAC. El retraso en el inicio de la terapéutica introduce el riesgo potencial de aumento de la morbilidad y mortalidad, en caso de que el paciente tenga una meningitis bacteriana. La elección de la terapéutica antimicrobiana empírica en esta situación debe ser guiada por la edad del paciente y las distintas condiciones que pueden predisponer al mismo a la meningitis (Ver tratamiento).

El examen del LCR es la prueba de laboratorio más importante en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana (Tabla 1). El LCR debe ser obtenido por punción lumbar ante la menor sospecha de meningitis, y se lo debe evaluar en forma completa e inmediata. Si el LCR no es analizado rápidamente, los glóbulos rojos y los leucocitos se lisan; si el contenido de proteínas es elevado se produce coagulación; y muchos gérmenes no podrán ser aislados excepto que se coloque el líquido en forma inmediata en un medio de cultivo adecuado.

Los estudios que se deben realizar en el LCR incluyen:

- a. Aspecto macroscópico y presión.
- b. Presencia de glóbulos rojos y leucocitos.

- c. Determinación de glucosa, con determinación simultánea de los valores de glucosa en sangre. La glucosa entra al LCR por transporte facilitado a través de los plexos coroideos y de los capilares que rodean al espacio subaracnoideo. La concentración de glucosa en el LCR es de <40 mg/dl en aproximadamente el 50-60% de los pacientes con meningitis aguda; una relación de glucosa LCR/glucosa sérica de  $\leq 0,4$  es 80% sensible y 98% específica para el diagnóstico de meningitis bacteriana. Aunque el consumo de glucosa por los glóbulos blancos y por las bacterias puede contribuir al descenso de la glucosa en el LCR, el mecanismo más importante para el descenso es la alteración del transporte hacia el LCR determinado por la inflamación aguda o por la infiltración de las meninges por células malignas.
  - d. Determinación de proteínas. Es característico el aumento de las proteínas en el LCR de los pacientes con meningitis. Los agentes antimicrobianos con alta tasa de unión a las proteínas pueden ver disminuida su actividad en presencia de altas concentraciones de proteínas en el LCR, debido al resultante decremento de la concentración de droga libre disponible para inducir la muerte bacteriana.
  - e. Tinción de Gram y para bacilos ácido alcohol resistentes. En casos indicados, tinción de tinta china.
- e. Cultivos en medios adecuados.

Tabla 1.- Hallazgos indicativos de meningitis en el LCR.

Variable	LCR normal	M. bacteriana	M. viral	M. tuberculosa
Presión	6-20 cm H <sub>2</sub> O	Elevada	Normal	Elevada
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	0-5 (85% linfocitos)	Varios miles hasta 60.000 (predominio PMN)	5 a varios cientos. Predominio linfocitario, pero en el inicio puede haber >80% PMN	Habitualmente 25-100, rara vez >500. Predominio linfocitario, excelto en el inicio
Proteínas mg/dl	18-45	100-500, ocasionalmente >1.000	Normal, en ocasiones elevada no más de 100	Elevada, entre 100 y 300. Más elevada en caso de bloqueo dinámico
Glucosa mg/dl	45-80, o 0,6 x glucosa sérica	5-40 o <0,3 x glucosa sérica	Normal pero puede estar baja en HSV 2	Reducida; <45 en el 75% de los casos
Varios	En LCR traumático: adicionar 1 glóbulo blanco y 1 mg/dl de proteínas por cada 1.000 glóbulos rojos	Tinción de Gram positiva en 60-80 % de los casos	Empleo de PCR para detección de agentes causales, en particular HVS.	Tinción AAR positiva en <25% de los casos, cultivo positivo en >2/3 de los casos (4 a 8 semanas). La sensibilidad de la PCR es del 56%.

El examen citoquímico del LCR es útil pero no absolutamente diagnóstico de meningitis bacteriana ya que existe cierto grado de superposición de valores en distintas formas de lesión meníngea. Por ejemplo, se puede constatar un predominio de linfocitos en el 10% de las meningitis bacterianas. Sin embargo, si la fórmula es marcadamente anormal hacia el perfil purulento, con más de 1.000 polimorfonucleares, una concentración de proteínas de más de 100 mg % y una glucosa de menos de 40 mg/dl, el diagnóstico de meningitis bacteriana se impone. Se debe tener presente que si la punción lumbar se realiza muy precozmente, se puede reconocer una linfocitosis, pero esta condición habitualmente se asocia a una meningoencefalitis por *Listeria*.

Se debe tener presente que existen al menos cuatro entidades clínicas en las cuales los pacientes tienen fiebre, coma y rigidez de nuca pero el análisis del LCR puede ser normal: 1) meningitis bacteriana en el inicio; b) meningitis criptocócica; c) foco parameningeo; y d) encefalitis por herpes simplex.

El estudio microbiológico del LCR es de importancia absoluta. La tinción de Gram, luego del centrifugado del líquido, permite la observación de la morfología bacteriana con un rédito positivo entre el 80 y el 90% en los pacientes no tratados, y del 50% en los pacientes tratados previamente con antibióticos. La visualización de bacterias con la tinción de Gram se correlaciona con la concentración de las mismas en el LCR: las concentraciones de >10<sup>5</sup> ufc/ml se asocian con un resultado positivo en la microscopía del 97%. La positividad también depende del patógeno causal: el 90% de los casos causados por *S. pneumoniae*, 85% de los casos producidos por *H. influenzae*, 75% de los casos causados por *N. meningitidis*, 50% de los casos producidos por bacilos Gram negativos, y un tercio de los casos de meningitis producida por *L. monocytogenes* presentan

resultados positivos en la tinción de Gram. El cultivo ulterior permite la identificación del germen y la posibilidad de obtener los valores de susceptibilidad a los antimicrobianos, así como también establecer el poder bactericida del LCR y la curva de muerte bacteriana.

Además de las técnicas precedentes, actualmente se pueden detectar antígenos bacterianos específicos por contraelectroforesis (CIE) y con técnicas de aglutinación del látex. En las series publicadas, la prueba de aglutinación del látex presenta una sensibilidad del 10 al 70% en la detección de *N.meningitidis*, 50 a 70% en la detección de *S.pneumoniae* y 80 a 100% en la detección de *H.influenzae* tipo b en LCR. En estos estudios la especificidad varió entre el 80 y el 100%. La sensibilidad de la CIE es del 50% para *N. meningitidis*, 50% para *S. pneumoniae* y 67% para *H. influenzae* tipo b. Considerando que estas técnicas no parecen modificar la decisión de administrar terapéutica antimicrobiana y que se han informado resultados falsos positivos, las últimas Guías de Tratamiento no recomiendan su empleo rutinario para la determinación rápida de la etiología bacteriana de la meningitis, aunque algunos recomiendan su empleo en pacientes con un examen negativo en la tinción del Gram en el LCR. El test de aglutinación del látex podría ser más útil en pacientes que han recibido tratamiento con antimicrobianos y cuya tinción de Gram y cultivo de LCR resultan negativos.

La elevación del lactato en el LCR puede ser útil para diferenciar la meningitis bacteriana de la no bacteriana en pacientes que no han recibido terapéutica antimicrobiana previa. En un estudio de 78 pacientes con meningitis aguda en el cual la concentración de lactato fue mayor de 4,2 mmol/L, este valor fue considerado un factor discriminativo positivo para meningitis bacteriana.

En los pacientes neuroquirúrgicos puede plantearse una dificultad diagnóstica para distinguir entre la meningitis química y la infección bacteriana. El perfil del LCR en ambas es similar. Se admite que la presencia de más de 7.500 glóbulos blancos por ml y un nivel de glucosa menor de 10 mg/dl son patognomónicos de una meningitis bacteriana. En la meningitis química, por su parte, no se observan coma, hallazgos neurológicos focales ni convulsiones, y rara vez la temperatura supera los 39,4°C. En estos pacientes se debe considerar el iniciar una terapéutica antimicrobiana empírica si la concentración de lactato en el LCR es mayor de 4,0 mmol/L, hasta que se obtengan estudios adicionales. Una estrategia potencial para el manejo de pacientes con meningitis posoperatoria es tratar a todos los pacientes con pleocitosis del LCR por dos o tres días hasta disponer de los resultados de los cultivos, y discontinuar el tratamiento si estos resultados son negativos.

Las complicaciones asociadas con la punción lumbar son variables, oscilando entre cefaleas moderadas y una hernia cerebral que compromete la vida, lo cual puede ocurrir en pacientes con aumento de la presión intracraneana. La incidencia de esta complicación es desconocida, aunque la mayoría de los estudios sugieren que no supera al 1%. En un estudio reciente que involucró 301 adultos con meningitis bacteriana (Hasbun y col.), los hallazgos clínicos de base que se asociaron con hallazgos anormales en la TAC de cráneo fueron una edad mayor de 60 años, una historia de enfermedad neurológica (Ej., lesiones expansivas, ACV o infección focal), un estado de inmunocompromiso (Ej., infección VIH o SIDA, terapéutica inmunosupresora, o trasplante), una historia de convulsiones  $\leq 1$  semana previa a la presentación, y ciertos hallazgos neurológicos (Ej., nivel alterado de conciencia, parálisis ocular, alteraciones del campo visual,

signos focales o afasia). Sobre la base de estos hallazgos, se han hecho una serie de recomendaciones para la realización de una TAC previa a la punción lumbar (Tabla 2). En adición, algunos autores recomiendan demorar la punción lumbar por 30 minutos en pacientes con una convulsión aislada de corta duración, o no realizarla en aquellos pacientes con convulsiones prolongadas, debido a que las mismas se pueden asociar con un aumento transitorio de la presión intracraneana. Esto no es recomendable en niños, que presentan convulsiones hasta en el 30% de los casos de meningitis bacteriana antes de la admisión.

Tabla 2.- Recomendaciones para la realización de TAC de cráneo en pacientes adultos con sospecha de meningitis bacteriana.

<b>Criterio</b>	<b>Comentario</b>
Edad mayor de 60 años	
Estado de inmunocompromiso	Infección VIH o SIDA, terapia inmunosupresora, trasplante
Historia de enfermedad neurológica	Lesión expansiva, ACV, infección focal
Convulsión reciente	Dentro de una semana de presentación
Edema de papila	Presencia de pulso venoso sugiere ausencia de aumento de la presión intracraneana
Signos focales neurológicos	Alteraciones de conciencia, pupila dilatada no reactiva, alteración motilidad ocular, parálisis facial, paresia de miembros, afasia

Otros exámenes complementarios que se deben realizar en pacientes con meningitis son hemograma completo, análisis bioquímicos de rutina, radiografía de tórax, mastoides y senos para identificar un sitio original de infección, y ante la presencia de edema de papila o signos neurológicos focales, una tomografía axial computada de cráneo.

Una vez que se ha establecido la terapéutica antibiótica, el diagnóstico de complicaciones intracraniales dependerá de los métodos imagenológicos. La TAC de cráneo es adecuada para la mayor parte de las complicaciones (hidrocéfalo, abscesos, empiema, infarto cerebral, hemorragia, ventriculitis). La resonancia magnética por imágenes permite una adecuada visualización de las meninges inflamadas y de complicaciones potenciales como áreas de isquemia por vasculitis o abscesos (Fig. 3). En casos de sospecha de tromboflebitis cerebral, el examen de elección es la resonancia magnética por imágenes con gadolinio.

## **MORBIMORTALIDAD**

Múltiples factores influyen en la evolución de los pacientes con meningitis bacteriana, incluyendo la edad, enfermedad médica de base, microorganismo específico responsable de la enfermedad, densidad de gérmenes en el LCR en el momento del diagnóstico y duración de la enfermedad antes del inicio de la terapéutica. Las secuelas informadas en los pacientes que sobreviven a un episodio de meningitis bacteriana son retardo mental, anormalidades de los pares craneales, en particular sordera, parálisis, ataxia, convulsiones e hidrocefalia.

Aronin y colaboradores diseñaron un modelo de predicción de riesgo de morbimortalidad en pacientes con meningitis aguda, utilizando tres variables predictivas independientes: presencia de hipotensión, alteración del estado mental y convulsiones al ingreso. Los pacientes fueron estratificados en de bajo, intermedio y alto riesgo según que tuvieran 0, 1 o 2 de los factores de riesgo. En el grupo estudiado, la proporción observada de pacientes con evolución clínica adversa fue del 5% en el estadio I (bajo riesgo); del 37% en el estadio II (riesgo intermedio), y del 63% en el estadio III (alto riesgo). Una observación interesante del estudio fue que los pacientes que arribaban al departamento de emergencia en estadio I o II pero avanzaban al estadio III al momento del tratamiento antibiótico inicial presentaban una evolución clínica más desfavorable que aquellos que permanecían en el mismo estadio, lo que justificaría la indicación de la administración inmediata de antibióticos ante la sospecha del diagnóstico de meningitis bacteriana.

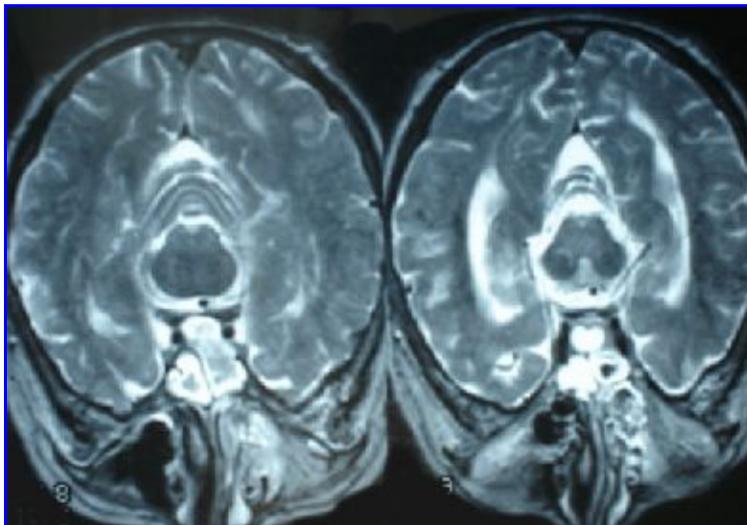


Fig. 3.- RMI de paciente con meningitis meningocócica de evolución tórpida. Se reconoce el aumento de la señal en las zonas meninges y en los ventrículos laterales.

En la serie de van de Beek y col., por su parte, se encontró una alta incidencia de evolución desfavorable en adultos (34%). En el modelo de multivariancia utilizado, se identificaron como factores predictivos de mal pronóstico los signos de compromiso sistémico, un deterioro de conciencia al ingreso, un recuento bajo de glóbulos blancos en el LCR, y factores predictivos de infección por neumococo (edad avanzada, presencia de otitis o sinusitis, neumonía, compromiso inmunológico y ausencia de rash).

En un estudio prospectivo de 124 niños con meningitis bacteriana, el 38,7% presentaron cierto déficit neurológico en el momento del alta. Sin embargo, dos años después sólo el 9,1% presentaban un déficit residual. En todos los estudios se constató que la proporción de niños con defectos residuales variaba con el agente causal de la meningitis. Así, el 31% de los niños con meningitis neumocócica presentaron defectos persistentes, en comparación con 6 a 10% de niños con meningitis por *H. influenzae* o meningococo.

En la serie del Hospital Muñiz, que incluye exclusivamente pacientes adultos, se constataron complicaciones particulares propias de los gérmenes involucrados. La infección por *Neisseria meningitidis* se presentó clínicamente como sepsis sistémica, caracterizada por la existencia de exantema purpúrico con hemocultivo y cultivo en LCR positivo, o reconocimiento de antígeno bacteriano en suero, en el 63% de los casos; como sepsis meningocócica fulminante (sepsis más shock con Glasgow < 8) en el 16,5% de los casos; y como meningitis aislada en el 18%. La mortalidad específica fue del 14 %, siendo la causa de muerte el síndrome de falla multiorgánica en el 90,4% de los casos. Los pacientes con meningitis por *S. pneumoniae* presentaron síndrome convulsivo en el 33% de los casos, un Score de Glasgow entre 8 y 12 en el 48% y < 8 en el 28%, déficit focal en el 73%. La mortalidad fue del 29%, siendo la causa de muerte el deterioro rostro caudal en el 71% de los casos.

La mortalidad de la enfermedad es variable según las series, oscilando entre el 13% (Lindvall y col.) y el 27% (Aronin y col.). En conjunto, las mayores tasas de mortalidad por meningitis bacteriana se producen en neonatos y en ancianos, y en casos de enfermedad causada por los patógenos menos frecuentes. En la serie de Durand, tres factores se asociaron con mayor mortalidad en la meningitis comunitaria del adulto: la edad por encima de 60 años, la presencia de trastornos de conciencia al ingreso, y la presencia de convulsiones dentro de las 24 horas de la admisión. En la serie de Auburtin y col., por su parte, tres características, la necesidad de asistencia respiratoria mecánica, la trombocitopenia, y la alcalosis, se asociaron en forma independiente con la mortalidad. Las primeras dos variables, especialmente el requerimiento de ventilación mecánica, representan características de enfermedad severa en el momento del ingreso. La trombocitopenia es un marcador de sepsis severa.

## TRATAMIENTO

### Empleo de antimicrobianos

#### *Tratamiento empírico inicial*

La elección del agente antimicrobiano para el tratamiento inicial de la meningitis bacteriana adquirida en la comunidad debe basarse en las características epidemiológicas, sitio de infección, edad del paciente y presencia de factores predisponentes. Un hecho de particular importancia es el reconocimiento de los datos epidemiológicos y microbiológicos relacionados con la infección, ya que de ello surgirán el germen causal probable y la susceptibilidad antimicrobiana del mismo.

*Los resultados demuestran que un retardo en el inicio de la terapéutica antimicrobiana luego del ingreso del paciente se asocia con una evolución clínica adversa, por lo que el tratamiento debe ser iniciado tan pronto como sea posible cuando se establece la posibilidad diagnóstica.*

El objetivo primario en el tratamiento de la meningitis bacteriana es la esterilización rápida del LCR. Para ello, es fundamental reconocer la actividad lítica que alcanza el antibiótico utilizado

en el LCR. En 1967, Chobbert estableció que para el tratamiento de la meningitis bacteriana, el antibiótico debe ser seleccionado sobre la base de su capacidad de alcanzar una concentración en el LCR que exceda la concentración inhibitoria mínima (CIM) del patógeno causal. Armengaud y colaboradores destacaron el principio precedente estableciendo que la selección del antibiótico debe basarse en su capacidad de exceder en el LCR la concentración bactericida mínima (CBM) del patógeno. Las concentraciones de antibióticos levemente superiores a la CBM son bacteriostáticas o bactericidas mínimas. Las concentraciones entre 10 y 100 veces superiores a la CBM para la bacteria, se asocian con velocidades de esterilización máximas del LCR, lo cual influye en forma directa en el pronóstico de la enfermedad y en el desarrollo de secuelas ulteriores. En definitiva, en la elección del agente antimicrobiano deben tomarse en cuenta el patógeno probable y su sensibilidad antibiótica, y las características farmacodinámicas del antibiótico en relación con la localización selectiva de la infección en el espacio subaracnoideo.

Para el tratamiento empírico de una meningitis presuntamente bacteriana, la elección del antibiótico se debe guiar por la prevalencia de resistencia local del neumococo. En áreas de alta prevalencia, la combinación de ceftriaxona más vancomicina debería ser el tratamiento frente a la sospecha en la coloración de Gram de infección por este germen, debiendo continuarse con el mismo esquema hasta la finalización del tratamiento si la CIM de penicilina es  $> 0,1 \mu\text{g/ml}$  y la CIM de ceftriaxona es  $> 0,5 \mu\text{g/ml}$ . En los adultos que reciben dexametasona, es recomendable adicionar rifampicina. En caso de que los hallazgos del LCR sean compatibles con meningitis bacteriana, pero el examen del Gram y el cultivo sean negativos, es recomendable emplear una combinación de vancomicina, ampicilina y ceftriaxona o cefotaxima. En la Tabla 3 se indican las recomendaciones para el tratamiento empírico de la meningitis purulenta basado en la edad del paciente y la presencia de condiciones predisponentes específicas.

Tabla 3.- Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano empírico de la meningitis purulenta en base a la edad del paciente y las condiciones predisponentes específicas.

Factor predisponente	Patogeno bacteriano comun	Terapéutica antimicrobiana
Edad		
<1 mes	<i>Streptococcus agalactiae, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Klebsiella species</i>	Ampicilina más cefotaxima o ampicilina más un aminoglicósido
1-23 meses	<i>Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, S. agalactiae, Haemophilus influenzae, E.coli</i>	Vancomicina más cefalosporina de tercera generación
2-50 años	<i>S. pneumoniae, N. meningitidis</i>	Vancomicina más cefalosporina de tercera generación
>50 años	<i>S. pneumoniae, N.meningitidis, L.monocytogenes, bacilos aerobios Gram negativos</i>	Vancomicina más ampicilina más cefalosporina de tercera generación
Traumatismo de cráneo		
Fracturas de la base	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, estreptococo βhemolítico grupo A</i>	Vancomicina más cefalosporina de tercera generación
Trauma penetrante	<i>Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, bacilos Gram negativos incluyendo Pseudomonas aeruginosa</i>	Vancomicina más cefepime, vancomicina más ceftazidima, o vancomicina más meropenem
Postneurocirugía	Bacilos Gram negativos incluyendo <i>P.aeruginosa, S. aureus, S. epidermidis</i>	Vancomicina más cefepime, vancomicina más ceftazidima o vancomicina más meropenem
Shunt SNC	Estafilococo coagulasa negativo, <i>S. aureus, bacilos Gram negativos incluyendo P.aeruginosa, Propionibacterium acnes</i>	Vancomicina más cefepime, vancomicina más ceftazidima, o vancomicina más meropenem

### **Tratamiento según el agente etiológico**

En la meningitis bacteriana producida por el *S. pneumoniae*, la penicilina G y la ampicilina fueron eficaces. En el pasado, el neumococo era uniformemente susceptible a la penicilina *in vitro* con una CIM menor o igual a 0,06 µg/ml. Recientemente se ha documentado la presencia de neumococo con resistencia relativa (CIM de 0,1 a 1,0 µg/ml) o absoluta (CIM >2 µg/ml) a la penicilina. En la serie comentada del Hospital Muñiz, se evaluaron con CIM para penicilina 53 cepas de *S. pneumoniae*, de las cuales 81% resultaron sensibles, 15% presentaron una CIM entre 0,1 y 1 µg/ml, y 4% presentaron una CIM entre 1 y 2 µg/ml. El mecanismo responsable de tal resistencia depende de una alteración en la estructura y tamaño molecular de las PBP. Si el microorganismo es relativamente resistente a la penicilina, se debe utilizar una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) o de cuarta (cefepime). En las cepas con alta resistencia (CIM >2 µg/ml) el tratamiento de elección es la asociación de vancomicina con una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima). En los últimos años se han

comenzado a describir cepas resistentes a ceftriaxona (CIM  $\geq$  1,0  $\mu$ g/ml). En estos casos es necesario realizar tratamiento con vancomicina asociada a una cefalosporina de tercera generación o una fluoroquinolona (gatifloxacina o moxifloxacina). Al momento actual se recomienda realizar un test de susceptibilidad a penicilina y a ceftriaxona de todos los aislamientos de neumococo del LCR.

La penicilina y la ampicilina son efectivas para el tratamiento de la meningitis producida por la *N. meningitidis*. Se han reportado casos aislados de cepas de meningococo productoras de  $\beta$  lactamasas con resistencia absoluta a penicilina, y cepas con resistencia relativa, en particular en España. Debido a que la mayoría de los pacientes portadores de estas cepas se recuperaron con terapéutica habitual con penicilina, se desconoce el significado clínico de tal resistencia, aunque en las guías más recientes se aconseja utilizar en estos casos una cefalosporina de tercera generación.

La terapéutica de la meningitis por *H. influenzae* tipo b se ha complicado por el aumento de la prevalencia de cepas productoras de  $\beta$ lactamasas, que en el estudio de 1986 en EE.UU. alcanzó al 33% de las cepas estudiadas. Basado en esta patente de resistencia, se recomienda iniciar la terapéutica empírica de la meningitis en el niño con una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona). Si se comprueba que la bacteria es  $\beta$ lactamasa negativa, se puede continuar con ampicilina.

La meningitis por *Listeria monocytogenes* debe ser tratada con ampicilina o amoxicilina con gentamicina, debido a que se ha documentado una sinergia *in vitro* pero sin conocerse si existe una mayor eficacia clínica utilizando tal combinación. Una alternativa es el trimetoprim-sulfametoxazol (960 mg cada 12 horas), que es el único agente no  $\beta$ lactámico con actividad bactericida *in vitro* contra *L. monocytogenes*.

Los pacientes con meningitis por *S. aureus*, habitualmente secundaria a trauma o procedimientos neuroquirúrgicos, deben ser tratados con vancomicina. El estafilococo coagulasa negativo es el agente causal habitual de las infecciones de los shunts. La terapéutica inicial en esta situación debe ser la vancomicina con estrecho monitoraje de la concentración en el líquido cefalorraquídeo durante la terapéutica. Si el paciente no mejora se debe agregar rifampicina. Como droga alternativa se ha propuesto el linezolid. En general es necesaria la remoción del shunt para una terapéutica efectiva.

El tratamiento de la meningitis por gérmenes Gram negativos en adultos ha sido totalmente cambiado por el desarrollo de las cefalosporinas de tercera generación. Con estos agentes se obtienen cifras de curación del 78 al 90%. Cuando en un paciente no hospitalizado que presenta una meningitis se reconoce un germen Gram negativo en el extendido, este puede ser *E. coli*, *Klebsiella* o *H. influenzae*. Todos ellos son susceptibles a las cefalosporinas de tercera generación, y la terapéutica se debe iniciar con cefotaxima o ceftriaxona.

Si la meningitis es adquirida en el hospital o después de un trauma de cráneo o de una operación, a los gérmenes anteriores se deben agregar como patógenos potenciales *P.aeruginosa* y *Acinetobacter calcoaceticus* o *baumanii*. La terapéutica en estos casos debe asociar a la cefalosporina un aminoglucósido, habitualmente tobramicina endovenosa e intratecal. El régimen

antibiótico se modificará cuando el agente patógeno sea identificado. Si se trata de un bacilo entérico susceptible a la cefalosporina, se podrá suspender el aminoglucósido. Si el microorganismo es *Pseudomonas aeruginosa*, la cefalosporina a utilizar será la ceftazidima. Si el germen es *Acinetobacter*, la cefalosporina de elección es la ceftazidima, pudiendo utilizarse también una ureidopenicilina o trimetoprim-sulfametoxazol, según la sensibilidad. Como drogas alternativas se han propuesto el aztreonam, la ciprofloxacina, el meropenem y la colistina.

En la meningitis producida por especies de *Enterobacter*, las cefalosporinas tienen una alta incidencia de fracasos terapéuticos, aunque el germen en el examen inicial muestre susceptibilidad y una CBM baja. En el curso del tratamiento se desarrolla a menudo resistencia bacteriana, por lo cual estos pacientes deben ser sometidos a tratamientos alternativos que incluyen el empleo de aminoglucósidos parenterales e intratecales o trimetoprim-sulfametoxazol o aminopenicilina-sulbactam.

Las meningitis producidas por especies *Enterococcus* requieren distintos esquemas antimicrobianos en función de la susceptibilidad. Las cepas susceptibles a la ampicilina se tratarán con ampicilina más gentamicina, las cepas resistentes a la ampicilina con vancomicina más gentamicina, y las especies resistentes a ampicilina y vancomicina con linezolid.

Ocasionalmente es necesaria la administración directa de un agente antimicrobiano en los ventrículos a través de una ventriculostomía externa o de un reservorio de shunt en pacientes con infecciones por derivaciones o que presentan una ventriculitis obstructiva. Las dosis se han establecido en forma empírica, y el ajuste de dosis y los intervalos se han basado en la capacidad del agente de alcanzar una concentración adecuada en el LCR. Las dosis diarias recomendadas de agentes antimicrobianos para administrar por vía intraventricular son: vancomicina 5-20 mg, gentamicina 1-8 mg, tobramicina 5-20 mg, amikacina 5-50 mg, colistin 10 mg, teicoplanina 5-40 mg.

En la Tabla 4 se indican las dosis recomendadas de antimicrobianos en pacientes con meningitis bacteriana. Las dosis para neonatos se deben ajustar en función de los días de vida del infante y del peso corporal.

Tabla 4.- Dosis de agentes antimicrobianos en el tratamiento de la meningitis bacteriana (se indica la dosis diaria total, entre paréntesis el intervalo de dosis en horas).

Agente antimicrobiano	Infantes y niños	Adultos
Amikacina	20-30 mg/kg (8)	15 mg/kg (8)
Ampicilina	300 mg/kg (6)	12 g (4)
Aztreonam		6-8 g (6-8)
Cefepime	150 mg/kg (8)	6 g (8)
Cefotaxima	225-300 mg/kg (6-8)	8-12 g (4-6)
Ceftaxidima	150 mg/kg (8)	6 h (8)
Ceftriazona	80-100 mg/kg (12-24)	4 g (12-24)
Ciprofloxacina		800-1200 mg (8-12)
Gatifloxacina		400 mg (24)
Gentamicina	7,5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
Meropenem	120 mg/kg (8)	6 g (8)
Moxifloxacina		400 mg (24)
Penicilina G	0,3 mU/kg (4-6)	24 mU (4)
Rifampicina	10-20 mg/kg (6-12)	600 mg (24)
Tobramicina	7,5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
TMP-SMZ	10-20 mg/kg (6-12)	10-20 mg/kg (6-12)
Vancomicina (nivel sérico: 15-20 µg/ml)	60 mg/kg (6)	30-45 mg/kg (8-12)

Es recomendable tratar la meningitis por *H. influenzae* y por *N. meningitidis* por 7-10 días, requiriéndose periodos más largos para otros patógenos: 10 a 14 días para *S. pneumoniae*; 14-28 días para *L. monocytogenes* y estreptococo grupo B; y 21 días para gérmenes Gram negativos, excepto *H. influenzae*. En la meningitis estafilocócica asociada a neurocirugía o a shunt, se recomiendan cuatro semanas de tratamiento, mientras que en la forma bacteriémica se deben realizar seis semanas de tratamiento.

### Tratamiento del aumento de la presión intracraneana

Los pacientes con meningitis grave con trastornos del estado de conciencia presentan aumento de la presión intracraneana, lo cual se puede demostrar con el empleo de un dispositivo de determinación de PIC, o por medio de una TAC de cráneo. La causa más importante de muerte en los pacientes con meningitis aguda es el aumento de la presión intracraneana con hernia del tronco encefálico. La herniación cerebral se ha constatado en el 30% de los niños que mueren por meningitis bacteriana.

Los pacientes con presunción de hipertensión endocraneana deben ser adecuadamente colocados en la cama. La elevación de la cabeza en 20° reduce la PIC, pero debe evitarse la disminución concomitante de la presión arterial.

Se debe prestar una cuidadosa atención a la administración de fluidos. La osmolaridad sérica no debe disminuir de 285 mOsm/l. Los pacientes con meningitis deben recibir fluidos en cantidad suficiente para mantener una adecuada hidratación. Deben ser medidas diariamente la

concentración de sodio sérico, y si es posible, la osmolaridad. Si la concentración de sodio disminuye de 125 mEq/l, se debe realizar en forma inmediata restricción hídrica, ante la presunción diagnóstica de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

La fiebre aumenta las demandas metabólicas cerebrales, y por tanto, el flujo sanguíneo cerebral. Las temperaturas mayores de 38° deben reducirse con agentes antipiréticos y con compresas frías.

La hiperventilación, a través del descenso de la PaCO<sub>2</sub>, produce vasoconstricción cerebral y subsecuente disminución de la PIC por reducción del volumen sanguíneo cerebral. La PaCO<sub>2</sub> debe mantenerse entre 25 y 30 mm Hg. Recientemente se ha limitado su empleo debido al riesgo de isquemia cerebral dependiente de la vasoconstricción.

Los agentes hiperosmolales tales como el manitol reducen la PIC por varios mecanismos. El efecto de este agente es máximo a los 20 minutos de su administración y dura alrededor de tres horas, debiendo administrarse nuevamente al cabo de este tiempo para evitar el efecto de rebote. La dosis recomendada es de 1 g/kg como dosis inicial y 500 mg/kg cada 3-4 horas como dosis de mantenimiento.

La presencia de hidrocefalia se asocia con deterioro del estado de conciencia y herniación cerebral. La misma debe ser diagnosticada por tomografía y tratada rápidamente mediante ventriculostomía.

### **Tratamiento antiinflamatorio**

Se admite hoy día que la injuria del SNC se produce por la respuesta inflamatoria del huésped, y que esta respuesta es más intensa durante el inicio de la terapéutica antimicrobiana, en el momento de la desintegración bacteriana. Por ende, la respuesta inflamatoria y no la bacteria por sí parece constituir el blanco para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. A partir de ello, surge el concepto de terapéutica adyuvante al tratamiento antibiótico de la meningitis, dirigida a modular la respuesta del huésped a los componentes tóxicos liberados durante la bacteriolisis.

En la meningitis experimental, los corticoides se han demostrado efectivos para reducir el edema cerebral, la PIC y la respuesta inflamatoria, y para aumentar la reabsorción del LCR. En cuatro series prospectivas randomizadas, controladas contra placebo, en niños de más de dos meses de edad portadores de meningitis por *H. influenzae*, se comprobó que el uso de dexametasona redujo el número de secuelas auditivas y neurológicas. La dosis recomendada es de 0,6 mg/kg durante cuatro días.

En adultos, de Gans y van de Beek realizaron un estudio comparativo de dexametasona (10 mg cada seis horas durante cuatro días) versus placebo en pacientes con meningitis bacteriana, comprobando que el empleo de la droga mejora la evolución en adultos con meningitis bacteriana aguda, en particular de etiología neumocócica, sin aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal. A partir de este estudio se ha recomendado el empleo de dexametasona (0,15 mg/kg cada 6 horas durante 2 a 4 días, con la primera dosis administrada 10 a 20 minutos antes, o al menos en forma concomitante con la primera dosis de antimicrobianos) en adultos con meningitis de posible origen

neumocócico. Algunos expertos sugieren que su empleo debe quedar reservado a pacientes con enfermedad moderada a severa (Escala de coma de Glasgow  $\leq 11$ ). La dexametasona debe ser continuada solamente si el estudio del Gram del LCR revela diplococos Gram positivos, o si el cultivo de sangre o de LCR es positivo para *S. pneumoniae*. En pacientes que ya han recibido antibióticos no se justifica la administración de dexametasona, ya que en estas circunstancias es improbable que mejore el pronóstico. Al momento actual no existe información adecuada para recomendar el empleo de dexametasona en pacientes adultos con meningitis causada por otros patógenos bacterianos, aunque algunas autoridades inician siempre el tratamiento con dexametasona, debido a que la etiología de la meningitis no es posible de establecer en la evaluación inicial.

El uso de dexametasona en modelos animales ha demostrado una reducción en la penetración de ciertos antibióticos, incluidos los  $\beta$ lactámicos y la vancomicina, en el LCR, hasta un 30%. Esto puede crear un problema para el tratamiento con ciertos antibióticos con relativa poca difusión en las meninges en caso de infección con neumococo penicilino-resistente. En pacientes con sospecha de meningitis neumocócica que reciben dexametasona, es razonable la adición de rifampicina a la combinación empírica de vancomicina más una cefalosporina de tercera generación hasta obtener la susceptibilidad del germen. Otro efecto desfavorable de la dexametasona se ha reconocido en modelos animales, en cuanto a la producción de muerte celular apoptótica en el hipocampo, un área cerebral con importancia en el aprendizaje y la memoria.

### **Control de las convulsiones**

La presencia de actividad convulsiva recurrente y de estado epiléptico puede producir daño permanente por anoxia isquémica en ciertas áreas del lóbulo temporal, cerebelo y tálamo. La actividad convulsiva debe ser tratada en forma rápida y agresiva. Para la rápida terminación de las convulsiones, se recomienda el empleo de diazepam en dosis de 0,25 a 0,50 mg/kg a un ritmo de 1-2 mg/min, hasta un máximo de 10 mg cada 10 minutos, hasta terminar la crisis. Se debe administrar un anticonvulsivante de acción prolongada en forma inmediata al diazepam. Para ello se puede utilizar la difenilhidantoína o el fenobarbital.

Una causa rara de deterioro de conciencia en la meningitis es la presencia de un *status epilepticus* no convulsivo. Si se han producido convulsiones y el paciente no despierta o presenta oscilaciones de la conciencia, está indicado realizar un electroencefalograma.

### **Repetición de la punción lumbar**

Se debe repetir el análisis del líquido cefalorraquídeo sólo en pacientes cuya condición clínica no mejora luego de 48 horas de una terapéutica antimicrobiana apropiada. La repetición de la punción lumbar es especialmente necesaria en el tratamiento de pacientes con meningitis neumocócica causada por cepas resistentes a la penicilina o a las cefalosporinas, y que reciben terapéutica con dexametasona y vancomicina. La dexametasona reduce la inflamación de las meninges y por lo tanto determinados agentes antimicrobianos presentan una penetración limitada al espacio subaracnoideo. Se han informado fracasos de tratamiento en pacientes adultos que

reciben vancomicina y dexametasona. Si se repite la punción lumbar, la tincion de Gram y el cultivo del LCR deben ser negativos luego de 24 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado.

## PROFILAXIS

La vacunación es recomendada en pacientes en riesgo de adquirir una meningitis por neumococo. Es discutible para pacientes mayores de 65 años o en niños menores de dos años, ya que se ha demostrado una escasa respuesta a la vacunación en estos casos. La vacunación antineumocócica no está aprobada en la mujer embarazada. Se debe realizar un refuerzo cada cinco años o menos en pacientes inmunocomprometidos. No está indicada la quimioprofilaxis para los contactos de pacientes con meningitis por neumococo.

En casos de detección de un caso de meningitis por *N. meningitis*, se debe realizar profilaxis en los contactos próximos. La quimioprofilaxis se puede realizar con rifampicina por boca durante dos días, en adultos se administrarán 600 mg dos veces por día; en niños de un mes a 12 años, 10 mg/kg tres veces por día; y en niños menores de un mes 5 mg/kg dos veces por día. Otra posibilidad es la administración de ceftriazona 250 mg en adultos y 125 mg en niños menores de 12 años por vía intramuscular en una dosis única. Por último, también se ha propuesto la administración de ciprofloxacina 500 mg por vía oral en dosis única en adultos y niños mayores de 12 años.

Es recomendable la vacunación con la vacuna A+C, comenzando a la edad de tres meses para los casos de meningococo A y a partir del año en casos de meningococo C.

En casos de meningitis por *H. influenzae* es recomendable la quimioprofilaxis en niños mayores de cuatro años conviviendo en el mismo domicilio de un caso índice. La profilaxis se realiza con rifampicina (20 mg/kg por día) por cuatro días a partir del mes de edad. La vacunación con vacuna conjugada contra el *H. influenzae* tipo b es protectora e inmonogénica en los niños, y su administración ha modificado considerablemente la epidemiología de la meningitis en países donde la vacuna se ha utilizada en gran escala.

## BIBLIOGRAFIA

Andes D., Craig W.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis. Infect Dis Clin North Amer 13:595-1999

Archer B.: Computed tomography before lumbar puncture in acute meningitis: a review of the risks and benefits. Can Med Assoc J 148:961-1993

Aronin S., Peduzzi P., Quagliarello V.: Community acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. Ann Intern Med 129:862-1998

Attia J., Hatala R., Cook D.: Does this adult patient have acute meningitis? JAMA 282:175-1999

Auburtin M., Porcher R., Bruneel F.: Pneumococcal meningitis in the intensive care unit. Prognostic factors of clinical outcome in a series of 80 cases. *Am J Respir Crit Care Med* 165:713-2002

Bashir H., Laundry M., Booy R.: Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 88:615-2003

Boisson C., Arnaud S., Vialet R.: Severe community-acquired meningitis. *Critical Care* 3(4):R55-1999

Cabellos C., Viladrich P., Corredoira J.: Streptococcal meningitis in adult patients: current epidemiology and clinical spectrum. *Clin Infect Dis* 28:1104-1999

Carpenter R., Petersdorf R.: The clinical spectrum of bacterial meningitis. *Am J Med* 33:262-1962

Cherubin C., Eng R.: Experience with the use of cefotaxime in the treatment of bacterial meningitis. *Amer J Med* 80:398-1986

Choi C.: Bacterial meningitis in aging adults. *Clin Infect Dis* 33:1380-2001

de Gans J., van de Beek D.: Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 347:1549-2002

Dickenson L.: Infectious disease in neurosurgical intensive care. En Andrews B.: *Neurosurgical intensive care*. McGraw Hill -New York 1993

Durand M., Calderwood S., Weber D.: Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 328:21-1993

Enrico E., San Juan J.: Meningoencefalitis bacteriana. *Medicina Intensiva (Argentina)* 9-208-1992

Falco Ferrer V.: Meningitis por *Staphylococcus aureus*. *Medicina Clin (Barc)* 94:208-1990

Flores Cordero J., Amaya Villar R., Rincón Ferrari M.: Acute community acquired bacterial meningitis in adults admitted to the intensive care unit: clinical manifestations, management and prognostic factors. *Intensive Care Med* 29:1967-2003

Forgacs P., Geyer C., Freidberg S.: Characterization of chemical meningitis after neurological surgery. *Clin Infec Dis* 32:179-2001

Geiman B., Smith A.: Dexamethasone and bacterial meningitis: a meta analysis of randomized controlled trials. *West J Med* 157:27-1992

Girgis N., Farid Z., Mikhail I.: Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 8:848-1989

Gomes J., Stevens R., Lewin J.: Glucocorticoid therapy in neurologic critical care. *Crit Care Med* 33:1214-2005

Gonzalez R., Maiolo E., Villar O.: Meningitis meningocócica. *Prensa Med Arg* 81:625-1993



- Gorse G.: Bacterial meningitis in the elderly. Arch Intern Med 145:957-1985
- Greenlec J.: Cerebrospinal fluid in CNS infections. En Scheld W., Whitley R., Durack D.: Infections of the Central Nervous System. Raven Press - New York 1991
- Hasan B., Smith L.: Meningitis. En Cunha B.: Infectious disease in Critical Care Medicine. Marcel Dekker New York 1998
- Hasbun R., Abrahams J., Jekel J.: Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. N Engl J Med 345:1727-2001
- Huynh C., Rajagopalan S., Scheld W.: Bacterial meningitis in adults. Top Emerg Med 25:101-2003
- Jan Geiseler P., Nelson K.: Community acquired purulent meningitis: a review of 1316 cases during the antibiotic era. Rev of Infect Dis 2:725-1980
- Jacobs R., Tabor D.: The immunology of sepsis and meningitis: cytokine biology. Scand J Infect Dis 73:S7-1990
- John C.: Treatment failure with use of a third generation cephalosporin for penicillin resistant pneumococcal meningitis. Clin Inf Dis 18:188-1994
- Kaplan S.: Corticosteroids and bacterial meningitis. Scand J Infect Dis 73:S43-1990
- Kaplan S.: Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Amer 13:579-1999
- Kara G., Ozen H., Seemeer G.: Beneficial effects of dexamethasone in children with pneumococcal meningitis. Pediatrics 95:21-1995
- Koedel U., Schel W., Pfister H.: Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. Lancet Infect Dis 2:721-2002
- Lebel M., Freij B., Syrogiannopoulos G.: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 319:964-1988
- Lindvall P., Ahlm C., Ericsson M.: Reducing intracranial pressure may increase survival among patients with bacterial meningitis. Clin Infect Dis 38:384-2004
- Martin E., Hohl P.: Short course single daily ceftriaxone monotherapy for acute bacterial meningitis in children. Infection 18:70-1990
- McDaniel L., Swiatlo E.: Pneumococcal disease: pathogenesis, treatment and prevention. Infect Dis Clin Pract 12:93-2004
- McIntyre P., Berkey G., King S.: Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. JAMA 278:925-1997
- Meli D., Christen S., Leib S.: Current concepts in the pathogenesis of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*. Curr Opin Infect Dis 15:253-2002



Odio C., Faingezicht I., Paris M.: The beneficial effect of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 324:1525-1991

Overturf G.: Indications for the immunological evaluation of patients with meningitis. *Clin Infect Dis* 36:189-2003

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

Pallares R., Liñares J., Vadillo M.: Resistance to penicillin and cefalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 333:474-1995

Pfister H., Feiden W.: Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. *Arch of Neurology* 50:575-1993

Pfister H., Woedel U., Lorenzl S.: Pathophysiological mechanisms of secondary brain damage in bacterial meningitis. En Mutz N., Koller W., Benzer H.: 7th European Congress on Intensive Care Medicine. Monduzzi Edit. Milan 1994

Powell K.: Recent advances in bacterial meningitis. En Arieff A., Griggs R. Metabolic brain dysfunction in systemic disorders. Little, Brown and Co. Boston 1992

Quagliarello V., Scheld W.: Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Engl J Med* 327:864-1992

Quagliarello V., Scheld W.: Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 336:708-1997

Ragnar Norrby S.: Role of cephalosporins in the treatment of bacterial meningitis in adults. *Amer J Med* 79:S2A-56-1985

Ragnar Norrby S.: Adjuvant therapy in septicemia and meningitis. *Newsletter of the Infect Dis Council* 1:N°3-1991

Ross K., Scheld M.: The management of fulminant meningitis in the ICU. *Crit Care Clin* 4:375-1988

Ross K., Tunbel A., Scheld W.: Acute bacterial meningitis in children and adults. En Scheld W., Whitley R., Durack D.: Infections of the Central Nervous System. Raven Press - New York 1991

Saenz Llorens X., McCracken G.: Mediators of meningitis: Therapeutic implications. *Hosp Practice* Jan 15:68-1991

Schuchat A., Robinson K., Wenger J.: Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 337:970-1997

Sigurdardottir B., Fjornsson O., Jonsdottir K.: Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. *Arch Intern Med* 157:425-1997

Sinner S., Tunkel A.: Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin N Am* 18:581-2004





- Smith R., Arvin M.: Neuroradiology of intracranial infection. Sem in Neurology 12:248-1992
- Spellberg B.: Is computed tomography of the head useful before lumbar puncture? Clin Infect Dis 40:1061-2005
- Swartz M.: Bacterial meningitis: more involved than just the meninges. N Engl J Med 311:912-1984
- Swartz M.: Bacterial meningitis: a view of the past 90 years. N Engl J Med 351:1826-2004
- Tauber M., Sande M.: General principles of therapy of pyogenic meningitis. Infect Dis Clin North Amer 4:661-1990
- Thomas K., Hasbun R., Jekel J.: The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. Clin Infect Dis 35:46-2002
- Tunkel A., Wispelway B.: Bacterial meningitis: recent advances in pathophysiology and treatment. Ann Intern Med 112:610-1990
- Tunkel A., Scheld W.: Acute meningitis. En Mandell G., Douglas R., Bennet J.: Principles and practice of infectious diseases. Fourth Edit. Churchill Livingstone - New York 1995
- Tunkel A., Hartman B., Kaplan S.: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 39:1267-2004
- Tuomanen E.: Advances in the diagnosis and management of bacterial meningitis. Curr Op Infect Dis 3:596-1990
- Vandecasteele S., Knockaert D., Verhaegen J.: The antibiotic and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis in adults: do we have to change our strategies in an era of increasing antibiotic resistance? Acta Clin Belgica 56:225-2001
- van de Beek D., de Gans J., McIntyre P.: Corticosteroids in acute bacterial meningitis. Cochrane Database System Rev, Issue 2. Art. No.: CD004405. Doi: 10.1002/14651858. CD004405. 2003
- van de Beek D., de Gans J., Spanjaard L.: Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 351:1849-2004
- van de Beek D., de Gans J., Tunkel A.: Community-acquired bacterial meningitis in adults. N Engl J Med 354:44-2006
- Wenger J., Hightower A.: Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. J of Infect Dis 162:1316-1990
- William P., Johnson D., Davis E.: Nervous system infections. En Infectious disease in emergency medicine. Lipincott Raven, Philadelphia, 1998
- Wolff M., Young C.: Antibiotic therapy for Enterobacter meningitis. Clin Infect Dis 16:772-1993



LIBRO  
VIRTUAL  
INTRAMED

*Medicina Intensiva*  
*por Dr. Carlos Lovesio*

Zeana C., Kubin C., Della Latta P.: Vancomycin resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid. Clin Infect Dis 33:477-2001



ROEMMERS