



MENINGITIS

1. Anatomía y fisiología del Sistema Nervioso Central

El cráneo y la columna vertebral son los responsables de la protección del Sistema Nervioso Central (SNC). El cerebro y la médula espinal, dentro de estas estructuras, se encuentran suspendidos en líquido cefalorraquídeo (LCR) y están rodeados por las meninges, tres membranas que se denominan duramadre, aracnoides y piamadre¹. La duramadre es la que se encuentra en contacto con el hueso mientras que la piamadre lo está con el Sistema Nervioso Central (SNC).

El espacio subaracnoideo situado entre la aracnoides y la piamadre es la que contiene el líquido cefalorraquídeo (LCR). Por definición, la inflamación a nivel del espacio subaracnoideo es lo que se denomina meningitis, mientras que la inflamación del propio cerebro se denomina encefalitis. En la mayoría de ocasiones la causa etiológica de estos procesos es una infección y por ello estos términos denotan un proceso infeccioso.

Fig. 1: Sección del Sistema Nervioso en la Médula espinal:

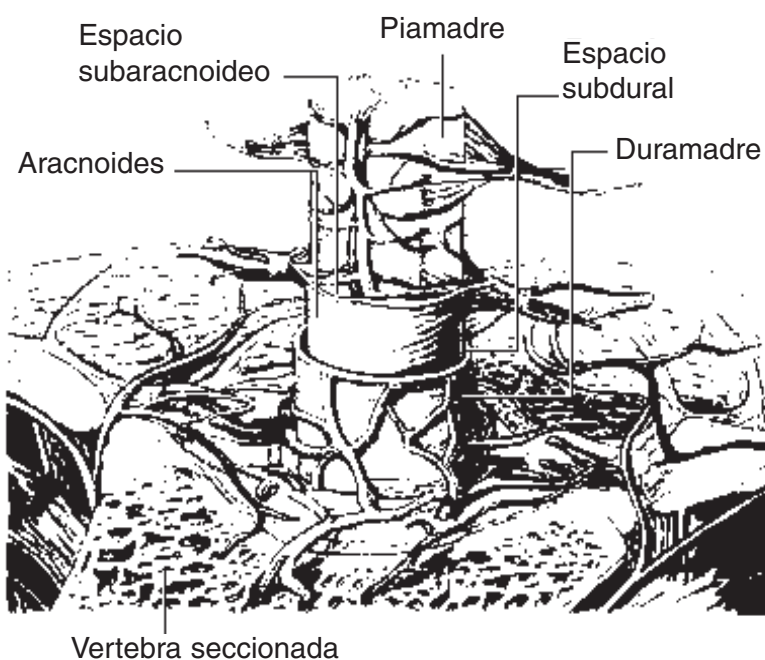


Fig. 2: Localización de las meninges y de los ventrículos en el cerebro:

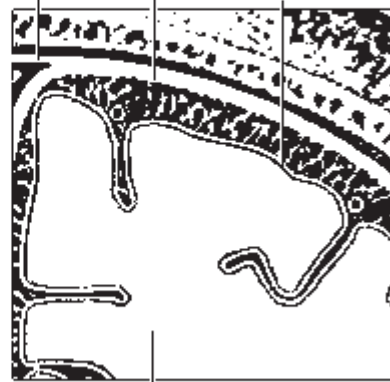
Localización de las meninges en el cerebro:



Duramadre (2 capas)

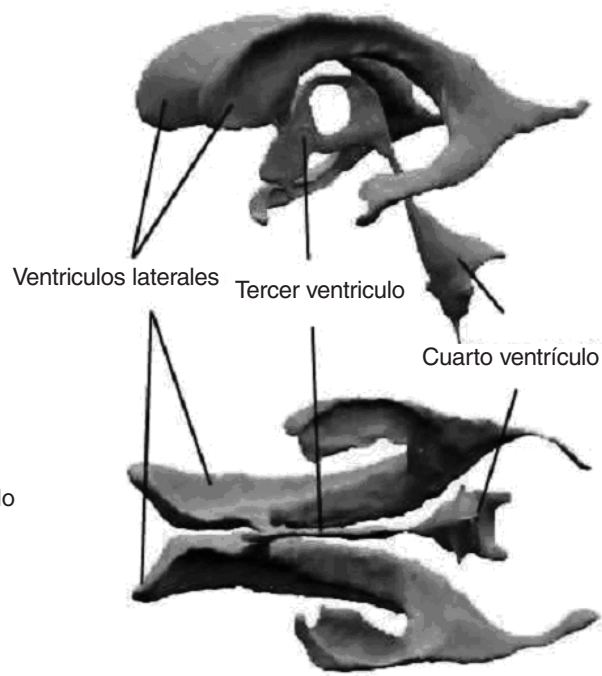
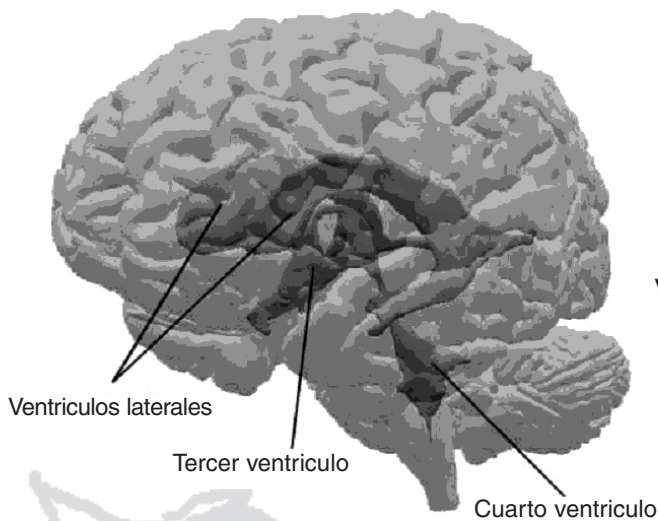
Aracnoides

Piamadre



Cerebro

Fig. 3 y 4: Localización de los ventrículos cerebrales:



Los plexos coroideos presentes en los ventrículos laterales y en el cuarto ventrículo son los productores del 85% del líquido cefalorraquídeo (LCR). Este fluye unidireccionalmente por toda la médula espinal y es reabsorbido por las vellosidades aracnoideas. El líquido cefalorraquídeo (LCR) no patológico es claro con un contenido en proteínas <50 mg/dL, una concentración de glucosa de un 50 a un 60% de la del plasma y contiene menos de 5 leucocitos/mm³.

Los nutrientes y sustancias exógenas deben atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) para alcanzar el Sistema Nervioso Central (SNC). Esta estructura consta de estrechos capilares formados por células epiteliales. El paso de sustancias al líquido cefalorraquídeo (LCR) está controlado por las células endoteliales de los plexos coroideos que presentan sistemas de transporte activo para acometer esta función. El proceso inflamatorio que aparece con la meningitis favorece el paso de sustancias al líquido cefalorraquídeo obviando estos transportadores.

2. Fisiopatología de las infecciones del Sistema Nervioso Central

La colonización nasofaríngea del hospedador es el punto crítico en el posible desarrollo de una meningitis aguda. Generalmente los patógenos que acceden al Sistema Nervioso Central (SNC) son organismos capsulados como *Haemophilus influenza* o *Neisseria meningitidis*. Las cápsulas polisacáridas les permite resistir a la fagocitosis y a la opsonización por el sistema del complemento.

El mecanismo preciso por que cuál se produce la invasión del Sistema Nervioso Central (SNC) no está aún esclarecido; parece ser necesaria una bacteremia con una densidad mínima de 10³ UFC para que se produzca la invasión del espacio subaracnoideo². Además, las células de los plexos coroideos presentan receptores que facilitarían la adhesión y la penetración de las bacterias². Una vez aquí, el patógeno se replica libremente dada la ausencia de mecanismos de defensa adecuados.

Con la muerte de los microorganismos, se liberaran componentes presentes en su pared como ácidos teicoicos y lipoteicoico, peptidoglicano o lipopolisacárido (LPS) y lípido A (endotoxina) según sea gram-positivo o negativo. Estas sustancias tienen la capacidad de estimular a los macrófagos del Sistema Nervioso Central (SNC) y las células endoteliales para que liberen citoquinas, principalmente interleuquina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF), que activarán la vía del ácido araquidónico. El resultado será la aparición de edema cerebral, aumento de la presión intracraneal, pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR), coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH), disminución del flujo sanguíneo cerebral y, eventualmente, la muerte².

3. Diagnóstico Clínico

Las manifestaciones clínicas de la meningitis son variables dependiendo de la edad del paciente. Los pacientes adultos suelen presentar los signos y síntomas clásicos como dolor de cabeza, fiebre, rigidez de nuca, tortícolis, signo de Brudzinski, signo de Kernig o ambos y fotofobia³.

Síntomas

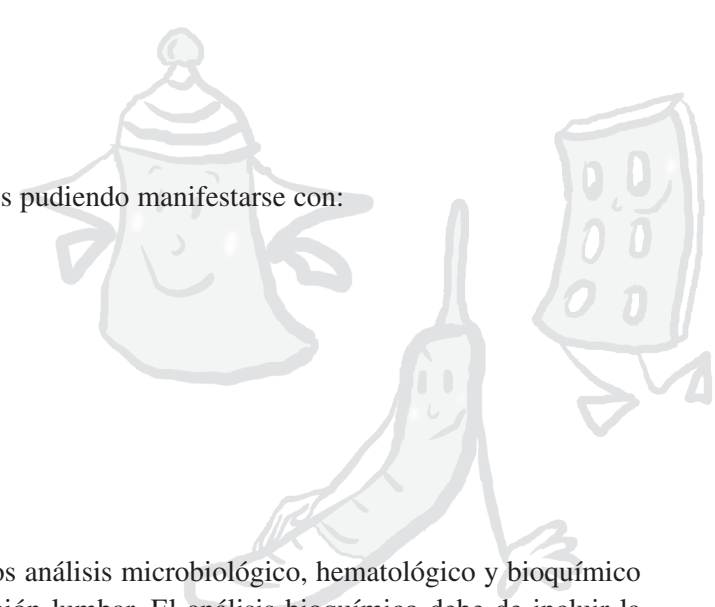
A medida que evoluciona el proceso, el paciente puede presentar los siguientes síntomas:

- Convulsiones.
- Déficits neuronales focales.
- Hidrocefalia.

En pacientes pediátricos los síntomas son inespecíficos pudiendo manifestarse con:

- Irritabilidad
- Alteraciones del sueño
- Vómitos
- Pérdida del apetito
- Convulsiones.

El diagnóstico presuntivo se basa en el resultado de los análisis microbiológico, hematológico y bioquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido tras punción lumbar. El análisis bioquímico debe de incluir la determinación de los niveles de glucosa y de proteínas totales ya que si se detecta la elevación del contenido en proteínas y un descenso en la concentración de glucosa puede sospecharse la existencia de meningitis bacteriana.



El recuento hematológico también revelará un incremento de leucocitos con una proporción >95% de polimorfonucleares en caso de meningitis bacteriana, suponiendo que no haya una patología hematológica de base.

La tinción de Gram y el cultivo son las pruebas más importantes para el diagnóstico de una meningitis bacteriana; la tinción de Gram puede confirmar el diagnóstico de meningitis bacteriana en un 60-90% de los casos⁴ aunque esta sensibilidad puede ser menor si el paciente ha recibido antibióticos previamente.

Existen diferentes métodos serológicos que pueden acelerar el diagnóstico pero que no eliminan la necesidad del cultivo. Pruebas como la fijación sobre látex o la coagulación y el EIA (*enzyme immunoassay*) proporcionan la rápida identificación de patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos del grupo B, *N. meningitidis*, *H.influenza* y *Escherichia coli* (K1). Las técnicas de PCR (*polymerase chain reaction*) también pueden emplearse en el diagnóstico de una meningitis pero, al tener un coste elevado, sólo se utilizan para documentar infecciones causadas por virus, micobacterias y hongos.

4. Manejo del paciente

La correcta anamnesia y exploración podrá revelar algún foco de infección que oriente la etiología. Es especialmente importante conocer la existencia de antecedentes epidemiológicos o de odinofagia o catarro de vías altas que pueden orientar hacia enfermedad meningocócica; la presencia de otitis media aguda o traumatismos craneales pueden orientar también hacia una meningitis neumocócica.

Una vez obtenido el líquido cefalorraquídeo (LCR) y establecido el diagnóstico de meningitis bacteriana debe iniciarse tratamiento antibiótico empírico teniendo en cuenta la posible etiología.

4.1. Tratamiento de la inflamación y de la hipertensión intracraneal

La destrucción de las bacterias por acción del tratamiento antibiótico puede ocasionar la inflamación de las meninges como sucede en la meningitis neumocócica. Esta inflamación ocasionará complicaciones neurológicas como convulsiones o signos focales por lo que es necesario instaurar tratamiento con manitol y dexametasona.

⟨ Manitol a dosis única de 1g/kg y administrado en 10-15 minutos puede evitar el fallecimiento por herniación cerebral en el tiempo que transcurre entre la punción lumbar y la instauración del tratamiento antibiótico.

⟨ Dexametasona a dosis de 0,25 mg/kg y continuando con dosis de 0,06 mg/kg cada 6 horas durante 48 horas tiene una acción antiinflamatoria que disminuirá el edema.

El tratamiento con dexametasona y manitol debe instaurarse en todos los casos de meningitis neumocócica y en todas aquellas en las que la presión de salida del líquido cefalorraquídeo (LCR) en la punción lumbar es superior a los 30 cm de agua⁵. La utilización de dexametasona consigue disminuir las secuelas neurológicas de la meningitis⁶.

4.2. Tratamiento anticonvulsivante

En pacientes mayores y en caso de meningitis neumocócica es probable la aparición de convulsiones. Sin embargo, todavía no está claro si éstas se relacionan con mortalidad por lo que algunos autores recomiendan la utilización de un tratamiento profiláctico con fenitoína.

El tratamiento anticomitial se iniciará tras la administración de la primera dosis de antibiótico con una dosis de carga de 18 mg/kg seguida de una dosis de mantenimiento de 2 mg/kg cada 8 horas. Es recomendable rea-

lizar una determinación de niveles plasmáticos al segundo día de tratamiento para realizar el ajuste de dosis pertinente (rango terapéutico: 10-20 mg/mL). El tratamiento debe mantenerse durante 10 días y cuando el paciente lo tolere, será por vía oral.

4.3. Tratamiento antibiótico

Con el tratamiento antibiótico se persigue la rápida esterilización del líquido cefalorraquídeo (LCR). En la elección de éste debe tenerse en cuenta su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y su actividad como bactericida ya que la carencia de sistemas de defensa adecuados hace que un antibiótico con actividad bacteriostática no sea adecuado. Además, el objetivo ha de ser el alcance de concentraciones de antibiótico 10 veces mayores a la concentración mínima bactericida (CMB) por lo que, cuando las características farmacocinéticas del antibiótico no permiten alcanzar los niveles necesarios, puede ser necesaria su administración intraventricular o intratecal (en el espacio subaracnoideo).

4.3.1. Meningitis meningocócica

El tratamiento de elección ha sido durante mucho tiempo la penicilina. Sin embargo, en España, la sensibilidad de *N. meningitidis* a la penicilina ha ido disminuyendo de tal manera que en la actualidad el 30% de las cepas aisladas presentan una sensibilidad disminuida⁷. Por este motivo es recomendable iniciar el tratamiento con una cefalosporina de 3ª generación (ceftriaxona o cefotaxima) ya que ambas presentan una buena actividad sobre todas las cepas⁸.

En caso de alergia a penicilina puede emplearse el cloramfenicol o bien aztreonam. Respecto a la duración del tratamiento, clásicamente, debería ser de 7 a 14 días aunque existe una tendencia a reducirlo⁹.

4.3.2. Meningitis neumocócica

El tratamiento empírico debe realizarse con cefotaxima o ceftriaxona debido a la elevada prevalencia de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina y al cloranfenicol. Estas cefalosporinas de 3ª generación conservan actividad suficiente frente a estas cepas y tienen una buena capacidad de penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Para las cepas altamente resistentes pueden emplearse dosis altas de cefotaxima (300 mg/kg/día en 4-6 dosis)¹⁰ o, alternativamente, vancomicina¹¹ teniendo en cuenta que su penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es menor y que disminuye si el paciente recibe tratamiento concomitante con dexametasona¹². Como consecuencia de esta interacción farmacodinámica, en caso de alergia a β -lactámicos, es necesario añadir rifampicina (15 mg/kg/día) al tratamiento ya que presenta muy buena penetración en líquido cefalorraquídeo (LCR).

A las 48 h de tratamiento deberá realizarse una punción lumbar de control para verificar la esterilización del líquido cefalorraquídeo (LCR) y una vez conocido el antibiograma del germen, si éste es sensible a penicilina, se cambiará a este antibiótico (a dosis de 300.000 UI/kg/día). El tratamiento antibiótico debe mantenerse durante 10 días.

4.3.3. Meningitis por H. Influenza

Las cefalosporinas de 3ª generación son también el tratamiento empírico de elección ya que son activas incluso sobre las cepas productoras de β -lactamasas.

La meningitis por *H. Influenza* es poco frecuente en adultos y pueden acontecer en ancianos o pacientes inmunodeprimidos o en pacientes que presenten otitis media aguda o fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR). Una vez conocido el antibiograma, se deberá cambiar a ampicilina si la cepa es sensible. El aztreonam sería

el antibiótico de elección en caso de alergia a β -lactámicos¹³. La duración del tratamiento es, en este caso también, de 10 días.

4.3.4. Meningitis por gram-negativos

Las meningitis por gram-negativos suelen aparecer como complicación en pacientes con patologías de base, como en caso de cirrosis hepática, tras una sepsis de origen urinario o abdominal. En estos casos, los agentes causales suelen ser *E. coli* o *Klebsiella pneumoniae*.

Cuando son de origen hospitalario aparecen como complicación de la neurocirugía pero el abanico de agentes causales es mayor; *E. coli* continúa siendo el más frecuente, pero también pueden ser causadas por otras enterobacterias como *Enterobacter sp*, *Serratia sp* y *Klebsiella sp*. o por no fermentadores como *Pseudomonas sp*. y *Acinetobacter sp* que, con frecuencia, presentan patrones de multirresistencia, lo que dificulta el tratamiento.

Tratamiento

La cefotaxima y la ceftriaxona siguen siendo el tratamiento de elección en aquellas infecciones originadas por enterobacterias aunque puede emplearse empíricamente ceftazidima o meropenem en caso de tener un origen nosocomial, y añadirse amikacina si se sospechara resistencia.

En los casos producidos por bacilos no fermentadores, dada su multirresistencia y la baja tasa de penetración del aminoglucósido en el Sistema Nervioso Central (SNC), puede ser necesaria la administración intratecal o intraventricular. En caso de alergia a β -lactámicos, será necesario emplear aztreonam¹³. El tratamiento antibiótico debe mantenerse durante 21 días.

4.3.5. Meningitis por *Listeria monocytogenes*

La meningitis por *Listeria sp*. suele aparecer en pacientes de edad avanzada y en aquellos que presentan una patología de base y tiene, generalmente, un origen extrahospitalario.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la ampicilina (250 mg/kg/d repartidos en 4 dosis) a la que se le puede añadir sinérgicamente gentamicina. El tratamiento será de 15 días si es combinado pero será de 21-30 días si se emplea ampicilina sola. En los casos de alergia puede emplearse vancomicina aunque la mejor alternativa es el cotrimoxazol (320 mg de trimetropin y 1600 mg de sulfametoxazol cada 6 h).

4.3.6. Meningitis por estafilococos

Aunque es muy infrecuente, puede aparecer como consecuencia de una sepsis o una endocarditis estafilocócica y, más frecuentemente, como complicación de procedimientos de neurocirugía¹⁴.

Tratamiento

El tratamiento de elección será la cloxacilina (250 mg/kg/d dividido en 6 dosis) en caso de cepas sensibles a meticilina. Cuando el origen esté en una sepsis o en una endocarditis es recomendable añadir gentamicina al tratamiento y si la causa es la existencia de un absceso estafilocócico, deberá añadirse rifampicina (15 mg/kg/día). En caso de resistencia o alergia, el tratamiento de elección pasa a ser la vancomicina al que deberá adicionarse rifampicina o cotrimoxazol dada la escasa capacidad de penetración en el Sistema Nervioso Central (SNC).

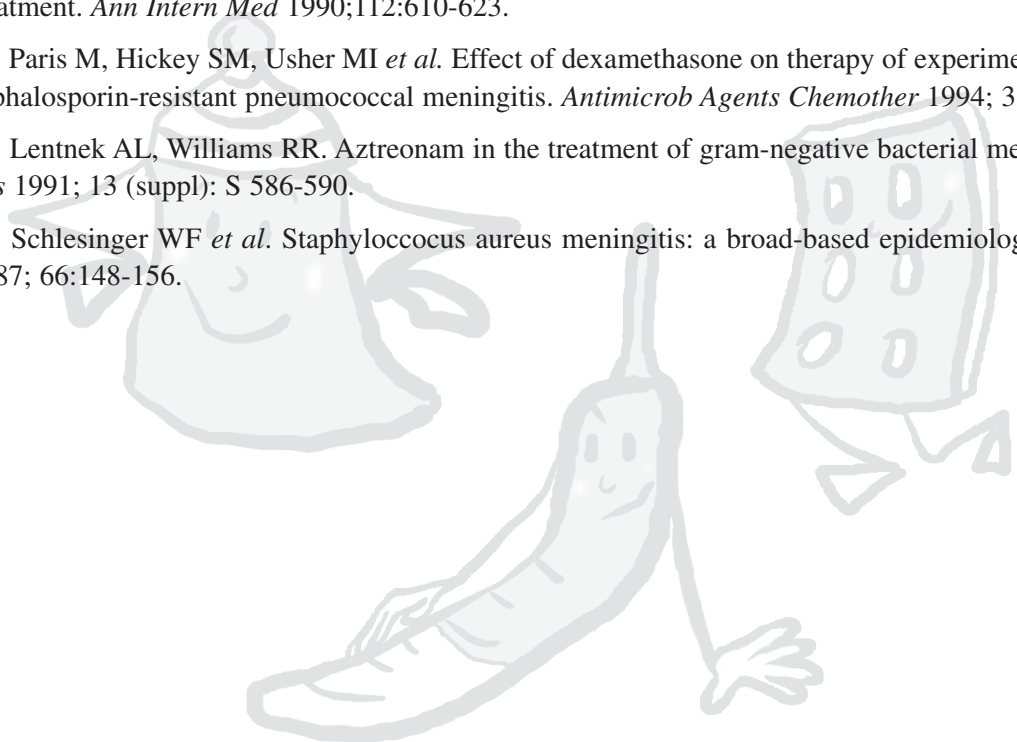
Tabla 1: Cuadro-resumen del tratamiento de la Meningitis bacteriana según el germen responsable de la infección.

GERMENES	TRATAMIENTO DE ELECCION	ALTERNATIVA
Neisseria meningitidis	Clásicamente: Penicilina G (o ampicilina) por 7-14 días Recomendación en España: Ceftriaxona o cefotaxima	Alérgicos a penicilina: cloranfenicol o aztreonam
Streptococcus pneumoniae sensible a penicilina (CIM < 0,1 mg/l)	Penicilina G (o ampicilina) por 10-14 días	Ceftriaxona o cefotaxima Alérgicos a betalactámicos: cloranfenicol o vancomicina
Streptococcus pneumoniae de sensibilidad intermedia a penicilina (CIM 0,1-4 mg/l)	Ceftriaxona o cefotaxima , 10-14 días	En alérgicos: Vancomicina
Streptococcus pneumoniae con resistencia a penicilina (CIM>4 mg/l) y cefalosporina 3ª G (CIM > 0.5mg/l)	Vancomicina + ceftriaxona (o cefotaxima), 10-14 días	Vancomicina + rifampicina o meropenem? o levofloxacina?
Haemophilus influenzae sensible a ampicilina	Ampicilina , 10 días	Ceftriaxona ó cefotaxima Alérgicos a betalactámicos: aztreonam
Haemophilus influenzae resistente a penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima , 7-10 días	Cloranfenicol ó aztreonam
Listeria monocytogenes	Ampicilina (o penicilina G) durante 21-30 días. Combinado con gentamicina la duración será de 15 días	Alérgicos a Penicilina: vancomicina + cotrimoxazol (Todas las cefalosporinas son inactivas frente a este germen)
Enterobacteriaceae Según antibiograma:	Cefalosporina 3ª G durante 21 días En algunos casos puede ser necesaria la administración intratecal o intraventricular	Meropenem o ceftacídima Si hay poca respuesta: agregar Amikacina
Staphylococcus spp. meticilino resistente o meticilino sensible	Cloxacilina (250mg/Kg/d en 6 dosis diarias) Si endocarditis: +gentamicina Si absceso estafilocócico: + rifampicina	Alergia o resistencia Vancomicina + rifampicina o cotrimoxazol

Bibliografía

- Greenlee J. Anatomic considerations in central nervous system infections. En: Mandell G, Douglas R, Bennett editores. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York, Churchill Livingstone, 1990:732-741.
- Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4:555-581.
- Vergheze A, Gallemore G. Kernig's and Brudzinsky's signs revisited. *Rev Infect Dis* 1987; 9 (6):1187-1615.
- Greenlee JE. Approach to diagnosis of meningitis. Cerebrospinal fluid evaluation. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4(4):583-598.
- Swartz MN. Bacterial Meningitis. En Wyngaarden JB, Smith LLH ed: *Cecil's Textbook of Medicine*. WB Saunders, Philadelphia 1988: 1604-1611.
- Label MH, Freig BJ, Syrogiannopoulos GA *et al*. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: results of two double-blind, placebo controlled trials. *N Engl J Med* 1988; 319:964-971.

7. Sáez-Nieto JA, Luján R, Berron S *et al.* Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Spain: a 5-year history (1985-1989). *CID* 1992; 14:394-402.
8. Pérez Trallero, García Arenzana *et al.* Comparative activity in vitro of 16 antimicrobial agents against penicillin-susceptible meningococci with diminished susceptibility to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1622-1623.
9. Fernández -Viladrich P, Pallarés R, Ariza J *et al.* Four days of penicillin therapy for meningococcal meningitis. *Arch Intern Med* 1986;146:2380-2382.
10. Viladrich PF, Cabellos C, Pallarés R *et al.* High doses of cefotaxime in treatment of adult meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibility to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:218-220.
11. Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WN. Bacterial meningitis: recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann Intern Med* 1990;112:610-623.
12. Paris M, Hickey SM, Usher MI *et al.* Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1320-1324.
13. Lentnek AL, Williams RR. Aztreonam in the treatment of gram-negative bacterial meningitis. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (suppl): S 586-590.
14. Schlesinger WF *et al.* *Staphylococcus aureus* meningitis: a broad-based epidemiologic study. *Medicine* 1987; 66:148-156.



Comité De Redacción de "The Pharmaceutical Letter":

Miguel Aguiló (FCC) · Glòria Alba (FCH) · Joan Altimiras (FCH) · Manel Ballester (Cardiólogo) · Josep Barrio (Infectòleg) · Salvador Benito (Intensivista) · Xavier Bonafont (FCH) · Joaquim Bonal (FCH) · Patricia Bravo (FCH) · Neus Caelles (FCC) · Daniel Cardonal (FCH) · Federico Castillo (FCH) · Isabel Castro(FCH) · Anna Clopés(FCH) · Alfonso Domínguez-Gil(Catedrático Universidad Salamanca) · Jose Angel Expósito (FCH) · Rosa Farré (FCH) · M^a José Faus (Prof. Titular Universidad Granada) · Benet Fité (FCC) · Jordi Foncuberta (Hematòleg) · Miquel Franco (Internista) · Pilar Gascón (FCC) · M^a Rosa Güell (Neumòleg) · Gemma Guinovart · Eduard Idalgo (FCH) · Cristina de Irala Indart(FCH) · Francesc Jané(Farmacòleg Clínic) · Rosa Jordana (FCC) · Fernando Fernandez-Llimos(FCC) · Milagros Garcia(FCH) · M^a Antonia Mangues(FCH) · Francisco Martínez(FCC) · Lluís Mendarte(FCH) · Josep Monrde(FCH) · Rita Moreira(FCH) · M^a Estela Moréno Martínez(FCH) · Margarita Ramoneda (FCC) · Gemma Rodríguez Trigo(Neumòloga) · M^a Luisa Sala(FCH) · Joaquim Sanchis(Neumòleg) · Amparo Santamaría (Hematòloga) · Angel Sanz Granda (Consultor Farmacoeconomía) · Pablo Torreadella(Medicina y Cirugía) · Laura Tuneu(FCH) · Guillermo Vazquez(Internista e Intensivista) (FCH) Farmatèutic Clínic Hospitalari. (FCC) Farmacèutic Clínic Comunitari.



DICAF, S.L.

Información y suscripciones:

DICAF, S.L. - C/ Martí, 44 - 08024 BARCELONA
Tel. 93 211 30 93 - Fax 93 212 38 11 - E-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: <http://www.dicaf.es>

Edita:	The Pharmaceutical Letter - DICAF, S.L.
	c/ Martí, 44 - 08024 BARCELONA
ISSN:	1575-3611 - N.I.F.: B-61640439
Imprime:	Gràfiques Gispert, S.A.- Depósito legal: GI-557/1999