



# Infecciosas

ENCEFALITIS: CONCEPTOS BÁSICOS Y MANEJO PRÁCTICO *pág. 30*

## Puntos clave

- Las principales bacterias causantes de meningitis en nuestro medio son *S. agalactiae* y *E. coli* en el período neonatal y *N. meningitidis* tipo B y neumococo en el lactante y el niño mayor.
- El score de Boyer permite una orientación diagnóstica en caso de negatividad o ausencia de pruebas de diagnóstico rápido.
- En los lactantes menores de 1 mes el tratamiento empírico es la asociación de ampicilina y cefotaxima, y no se debe utilizar antibióticos intratecales.
- En los niños mayores el tratamiento debe ir dirigido contra *S. pneumoniae*, dado el riesgo de fracaso terapéutico por su resistencia a los antibióticos, y es de elección la combinación de cefotaxima y vancomicina.
- Debemos mantener la estabilidad hemodinámica, proporcionar una adecuada oxigenación y disminuir la hipertensión intracraneal, evitando la restricción de líquidos.
- La dexametasona disminuye significativamente la incidencia de secuelas en la meningitis por *H. influenzae* tipo b y en la meningitis neumocócica en niños, siempre y cuando se administre antes del tratamiento antibiótico.

## Meningitis bacteriana

FERNANDO BAQUERO-ARTIGAO<sup>a</sup>, TERESA HERNÁNDEZ-SAMPELAYO<sup>b</sup> Y MARÍA LUISA NAVARRO<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid.

<sup>b</sup>Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España. fbaquero@terra.es; thernandez.hgugm@salud.madrid.org; mnnavarro.hgugm@salud.madrid.org

La meningitis bacteriana es un proceso inflamatorio agudo de las leptomeninges ocasionado por bacterias; cursa típicamente con líquido cefalorraquídeo (LCR) turbio o purulento, con intensa pleocitosis y claro predominio de polimorfonucleares. Es más frecuente en lactantes y preescolares y más rara por encima de los 10 años. En la última década, se han producido importantes cambios en la epidemiología de la infección en nuestro medio por la introducción de las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* b, *Neisseria meningitidis* C y *Streptococcus pneumoniae*. La disminución en la incidencia de meningitis por estas bacterias, junto con la introducción de nuevos métodos diagnósticos y modernos antibióticos, ha hecho que el pronóstico de la infección haya mejorado, aunque la mortalidad y las complicaciones siguen siendo importantes. La meningitis bacteriana es una de las principales causas de sordera neurosensorial, epilepsia y retraso psicomotor en la infancia y su mortalidad alcanza el 4,5% en países desarrollados.

## Etiología

La etiología de la meningitis bacteriana varía según la edad. Los patógenos principales en niños menores de 1 mes son *Streptococcus agalactiae* y enterobacterias, especialmente *Escherichia coli*, y menos frecuentemente *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Listeria monocytogenes*<sup>1</sup>. En niños de entre 1 y 3 meses de vida, además de las anteriores aparecen otras bacterias propias de niños mayores como *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*<sup>2</sup>. En niños mayores de 3 meses los patógenos más habituales son meningococo y neumococo<sup>3-5</sup>. Desde la introducción de la vacuna conjugada contra *H. influenzae* b en el calendario vacunal en 1998,

esta bacteria es actualmente una causa excepcional de meningitis en niños, aunque de forma ocasional se describen casos originados por cepas no tipables o pertenecientes a los serogrupos E o F<sup>6</sup>. La incidencia de meningitis por *S. pneumoniae* también ha disminuido tras la comercialización de la vacuna conjugada heptavalente<sup>7</sup>, aunque la incidencia de enfermedad invasora parece estar nuevamente aumentando en los últimos años por el remplazo de serotipos. Por último, la meningitis por *N. meningitidis* tipo C ha disminuido considerablemente desde la introducción de la vacunación sistemática en nuestro país en el año 2000, dejando al meningococo B como principal causa de las meningitis bacterianas en nuestro medio.

## Fisiopatología

Las bacterias que ocasionan meningitis colonizan la nasofaringe, desde donde pasan a través de la sangre o soluciones de continuidad al sistema nervioso central. La liberación de componentes de la membrana o pared celular bacteriana estimula a los astrocitos, células de la microglía y el endotelio vascular, que producen gran cantidad de citocinas proinflamatorias. La respuesta inflamatoria aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica por lesión del endotelio vascular. Ello desencadena la entrada masiva de leucocitos en el espacio subaracnoideo, y se produce edema cerebral, aumento de la presión intracraneal y disminución del flujo sanguíneo cerebral. Todo ello produce hipoxia, aumento del metabolismo anaerobio con producción de lactato y disminución por consumo de glucosa. Si el proceso continúa, el daño endotelial desencadena trombosis vascular, lo que disminuye más el flujo cerebral local y produce zonas de isquemia e infarto cerebral<sup>4,5</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la meningitis dependen de la edad del niño; cuanto más pequeño es el paciente, más sutiles e inespecíficos son los síntomas. En el recién nacido la clínica es indistinguible de la sepsis neonatal: fiebre o hipotermia, irritabilidad o letargia, rechazo de las tomas, vómitos y polipnea. Pueden aparecer convulsiones, parálisis de pares craneales y pausas de apnea.

En el lactante, la meningitis cursa con fiebre, vómitos, rechazo de tomas, decaimiento, irritabilidad, quejido, alteración de la conciencia y convulsiones. La fontanela abombada es un signo tardío. Pueden presentar rigidez de nuca y con menos frecuencia los signos clásicos de irritación meníngea de Kernig (dolor de espalda con la extensión pasiva de la rodilla estando los muslos flexionados) y Brudzinsky (flexión espontánea de las extremidades inferiores al flexionar pasivamente el cuello). Estos signos necesitan varias horas para desarrollarse, por lo que su ausencia no excluye la posibilidad de meningitis.

Los niños mayores comienzan con fiebre, vómitos, cefalea y decaimiento. Es frecuente la rigidez de nuca y la positividad de los signos meníngeos. Habitualmente hay una progresión rápida de los síntomas, con afección progresiva del estado general, somnolencia, estupor y en ocasiones coma.

Algunas meningitis, especialmente las producidas por *S. pneumoniae*, pueden desarrollar rápidamente hipertensión intracraneal, con riesgo de enclavamiento y muerte. Signos de esta evolución son la disminución rápida del estado de conciencia, una midriasis bilateral poco reactiva, la alteración de pares craneales, la respiración irregular, la inestabilidad cardiovascular, las convulsiones o las posturas de descorticación o descerebración, la hiperreflexia y la espasticidad<sup>5</sup>.

## Diagnóstico

### Análítica general

En la meningitis bacteriana, por regla general, hay una leucocitosis con neutrofilia y desviación izquierda. Un recuento leucocitario normal o disminuido suele constituir un signo de mal pronóstico. También encontramos un aumento de los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación. Sin embargo, la elevación de estos reactantes es tardía, por lo que en cuadros de menos de 12 h de evolución es de mucha

utilidad la determinación de procalcitonina. Este reactante se eleva en las primeras 4 h del inicio de la fiebre, y concentraciones elevadas ( $\geq 1 \mu\text{g/l}$ ) diferencian muy bien la meningitis bacteriana de la viral<sup>8</sup>.

### Líquido cefalorraquídeo

Ante la sospecha de meningitis bacteriana, debe practicarse inmediatamente una punción lumbar y realizar hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico. La punción lumbar debe diferirse si hay signos de insuficiencia cardíaca o respiratoria severa, inestabilidad hemodinámica, diatesis hemorrágica ( $< 50.000$  trombocitos/ $\mu\text{l}$ ) o infección en el lugar de punción. Se debe realizar previamente tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) urgentes cuando haya signos de focalidad neurológica o de hipertensión intracraneal. En las meningitis bacterianas, la presión de salida del LCR suele estar aumentada y el líquido es turbio o claramente purulento, con recuentos de leucocitos habitualmente superiores a  $1.000/\mu\text{l}$  y claro predominio de polimorfonucleares. Puede haber recuentos celulares bajos en las fases iniciales de la meningitis meningocócica y en la meningitis neumocócica establecida, y en cuyo caso es un signo de mal pronóstico. Hay hipoglucorraquia ( $< 40 \text{ mg/dl}$ ) en alrededor del 60% de los casos, como resultado de la hipoxia cerebral secundaria a inflamación. Se considera anormal una cifra por debajo de  $2/3$  de la glucosa basal obtenida simultáneamente en sangre. Además hay hiperproteino-rraquia, generalmente con valores por encima de  $100 \text{ mg/dl}$ <sup>4</sup>.

La tinción de Gram es positiva en un 75-90% de los niños con meningitis bacteriana no tratada. Esta cifra disminuye a un 40-60% en los pacientes tratados con antibióticos orales. Los niños con meningitis causada por neumococo y *Haemophilus* tienen mayor frecuencia de positividad en la tinción de Gram que los que tienen una meningitis por meningococo (el 90 frente al 75%)<sup>9</sup>.

La detección de antígenos bacterianos es muy útil en pacientes con meningitis y tinción de Gram, cultivo de líquido cefalorraquídeo y hemocultivo negativos. La aglutinación en látex es el método de elección debido a su simplicidad, velocidad y mayor sensibilidad. Permite detectar los antígenos capsulares de *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. agalactiae* y *E. coli* K1 y puede realizarse en suero, orina y LCR<sup>9</sup>. Ante la sospecha de meningitis por *S. pneumoniae*, puede realizarse también un test de detección de antígeno neumocócico en LCR por inmunocromatografía (Binax NOW®), prueba sencilla, rápida y de grandes sensibilidad y especificidad<sup>10</sup>. La técnica de

## Lectura rápida



### Epidemiología

La epidemiología de la meningitis se ha modificado con la introducción de las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* b, *Neisseria meningitidis* C y *Streptococcus pneumoniae*, y meningococo B es el principal agente etiológico en la actualidad, seguido del neumococo.

### Fisiopatología

El paso de bacterias al líquido cefalorraquídeo (LCR) desencadena una respuesta inflamatoria mediada por citocinas que aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que origina edema cerebral, aumento de la presión intracraneal y disminución del flujo sanguíneo cerebral.



## Lectura rápida



### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son más inespecíficas cuanto menor es la edad del niño. En el recién nacido, la clínica es indistinguible de una sepsis neonatal. Los síntomas más habituales en el niño mayor son fiebre, vómitos, cefalea y decaimiento y en la exploración son frecuentes la rigidez de nuca y la positividad de los signos meníngeos.

### Diagnóstico

La analítica sanguínea suele mostrar leucocitosis con neutrofilia y aumento de los reactantes de fase aguda. La elevación de la proteína C reactiva (PCR) puede ser tardía, por lo que en cuadros de menos de 12 h de evolución es mejor la determinación de procalcitonina, que diferencia muy bien la meningitis bacteriana de la viral.

PCR (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae*) es la más prometedora, aunque todavía se dispone de poca experiencia en su uso clínico.

El cultivo de LCR es positivo en alrededor del 70% de los casos de meningitis meningocócica y el 85% de las neumocócicas. La rentabilidad del hemocultivo es inferior, y es positivo en el 40% de las meningitis meningocócicas y en el 56% de las neumocócicas. La antibioterapia oral suele negativizar el hemocultivo y el cultivo del LCR, aunque en general no modifica de forma sustancial la celularidad, la glucorraquia y la proteinorraquia<sup>5</sup>.

### Diagnóstico diferencial

Debe hacerse con la meningitis viral y la tuberculosa. Las características del LCR nos orientan hacia el diagnóstico (tabla 1).

#### *Meningitis viral*

Los agentes causales más frecuentes en nuestro medio son: enterovirus y herpesvirus. Generalmente se presentan en brotes epidémicos, con más frecuencia en verano y otoño. Suelen tener un comienzo brusco, con fiebre y cefalea intensa, que puede acompañarse de fotofobia y vómitos.

El diagnóstico debe basarse en la clínica y el estudio de LCR. En general el líquido tiene un recuento celular bajo, con predominio de mononucleares, glucosa normal y proteínas ligeramente aumentadas. Sin embargo, son frecuentes los recuentos leucocitarios altos y el predominio de neutrófilos en fases iniciales. La analítica sanguínea es inespecífica, y con frecuencia se halla leucocitosis con neutrofilia. El diagnóstico etiológico puede realizarse mediante cultivo viral o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (enterovirus y herpesvirus) en LCR, faringe y heces. La meningitis viral tiene un curso habitualmente benigno. Los lactantes y los niños con afección del estado general (cefalea intensa, vómitos repetidos) deben ingresar con analgesia pautada, y se valorará la necesidad de fluidoterapia intravenosa. Asimismo

está indicada la observación hospitalaria si hay dudas diagnósticas. El resto de los niños puede manejarse de forma ambulatoria.

En ocasiones el diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y viral puede ser difícil, especialmente si la tinción de Gram o las pruebas de diagnóstico rápido no están disponibles o son negativas. En ese caso podemos realizar una aproximación diagnóstica mediante el *score* de Boyer, que valora datos clínicos y analíticos, y aconseja pauta de espera o tratamiento según la puntuación obtenida (tabla 2). El *score* no puede aplicarse a los lactantes menores de 3 meses y a los niños que hayan recibido tratamiento antibiótico previo.

#### *Meningitis tuberculosa*

Es relativamente rara en nuestro medio, aunque ha resurgido en los últimos años por la inmigración desde países con alta prevalencia. Afecta sobre todo a lactantes. El curso suele ser subagudo durante 1-2 semanas. Inicialmente aparecen síntomas poco específicos, como trastornos de la conducta, vómitos, decaimiento, rechazo de tomas y febrícula. Más tarde aparecen signos de irritación meníngea e hipertensión intracraneal, con vómitos proyectivos, cefalea, irritabilidad, estrabismo y afección de pares craneales, convulsiones, disminución del estado de conciencia y coma. Hay alteraciones de tuberculosis en la radiografía de tórax en el 50-85% de los casos y en la TC o la RM cerebral en el 90%, especialmente hidrocefalia y ocasionalmente ventriculitis, tuberculomas e infartos cerebrales<sup>5</sup>. El LCR tiene poca celularidad (50-500/ $\mu$ l) de predominio mononuclear (aunque inicialmente puede haber predominio de polimorfonucleares), hipoglucorraquia (< 20 mg/dl) e hiperproteinorraquia (generalmente > 200 mg/dl). El Mantoux es positivo en el 70-90% de los casos. El diagnóstico definitivo se realiza por la identificación del bacilo en la baciloscopia directa (tinción de Zhiel o auramina) o cultivo en medios especiales, aunque se re-

**Tabla 1.** Aproximación etiológica a la meningitis según las características del líquido cefalorraquídeo (LCR)

	Leucocitos (n/ $\mu$ l)	Tipo de células	Proteínas (mg/dl)	Glucosa (mg/dl)
LCR normal	< 10	MN	< 45	35-130
M. bacteriana	> 1.000	PMN	↑↑	↓↓
M. viral	< 300	PMN o MN	N/↑	N
M. tuberculosa	< 500	MN	↑↑↑	↓
M. bacteriana parcialmente tratada	< 1.000	PMN o MN	↑	↓

M.: meningitis; MN: mononucleares; PMN: polimorfonucleares.

quiere entre 2 y 4 semanas. La PCR para *M. tuberculosis* en LCR permite un diagnóstico precoz por su excelente especificidad, aunque la sensibilidad es menor. El tratamiento se realiza con la asociación de 4 tuberculostáticos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomycin) y corticoides.

## Tratamiento

### Resistencias bacterianas

Entre las bacterias que ocasionan la meningitis neonatal, *S. agalactiae* es sensible a penicilina, gentamicina, cefotaxima y vancomicina. Entre un 12 y un 15% de las cepas aisladas en nuestro medio son resistentes a macrólidos y a clindamicina<sup>11</sup>. En cuanto a *E. coli*, más del 60% de las cepas son resistentes a ampicilina y alrededor del 12%, a gentamicina<sup>12</sup>. Por último, *L. monocytogenes* es resistente a las cefalosporinas de tercera generación, pero sensible a ampicilina y vancomicina.

La tasa de resistencia a penicilina en meningococo en nuestro país es cercana al 30%. Es más frecuente en el serogrupo C y suele ser intermedia (concentración mínima inhibitoria [CMI], 0,1-1 µg/ml) por alteración de la PBP (*penicillin-binding-protein*) 2<sup>13</sup>.

La resistencia antibiótica de neumococo en España es una de las más altas de Europa. El 50% de los neumococos aislados de niños con infección invasora son resistentes a penicilina y un 15%, a cefalosporinas de tercera generación<sup>14</sup>. Afortunadamente, las resistencias a betalactámicos parecen ir en descenso en los últimos años, posiblemente debido a la disminución en el consumo de estos antibióticos y a la comer-

cialización de la vacuna antineumocócica conjugada.

Sin embargo, hay muy pocos estudios en nuestro medio que hayan analizado específicamente la resistencia a cefotaxima en la meningitis neumocócica pediátrica. Para ello, hemos analizado los 4 estudios más amplios publicados desde 1980<sup>15-18</sup>, añadiendo los 11 aislamientos de nuestro hospital en los últimos 6 años (tabla 3). La resistencia general a cefotaxima en las 128 cepas estudiadas es de un 12,5%; la gran mayoría tiene resistencia intermedia (CMI = 1 µg/ml) y sólo un 2%, alta resistencia (CMI ≥ 2 µg/ml). Es de destacar la ausencia de neumococos con CMI para cefotaxima > 2 µg/ml, aunque estas cepas altamente resistentes han sido descritas ocasionalmente en niños con bacteriemia en nuestro país<sup>19</sup>. Recientemente se ha descrito tolerancia de *S. pneumoniae* a la vancomicina<sup>20</sup>, aunque no ha aparecido en nuestro país<sup>21</sup>.

### Tratamiento de la meningitis bacteriana

#### Tratamiento antibiótico

El principal objetivo del tratamiento de la meningitis bacteriana debe ser la rápida esterilización del LCR. Se debe utilizar antibióticos con rápida actividad bactericida, ya que la esterilización tardía del LCR se ha relacionado con una mayor incidencia de secuelas neurológicas<sup>3</sup>. Es condición imprescindible que la concentración del antibiótico en el LCR sea superior a la concentración mínima bactericida (CMB), es decir, que la relación entre ambas concentraciones (denominada índice bactericida) sea > 1. Para que la actividad bactericida en el LCR sea óptima, el índice bactericida debe ser de alrededor de 10. En la tabla 4 se recoge el tratamiento

## Lectura rápida



El LCR es turbio o purulento y muestra intensa pleocitosis, con claro predominio de polimorfonucleares, hipogluorraquia e hiperproteorraquia. La tinción de Gram y la detección de antígenos bacterianos permiten una orientación diagnóstica precoz.

La antibioterapia oral puede negativizar el hemocultivo y el cultivo del LCR, aunque en general no modifica de forma sustancial la celularidad, la gluorraquia y la proteorraquia.



Tabla 2. Score de Boyer

	0	1	2
Fiebre	< 39,5 °C	≥ 39,5 °C	—
Púrpura	No	—	Sí
Complicaciones neurológicas*	No	Sí	—
LCR, células/µl	< 1.000	1.000-4.000	> 4.000
PMN, %	< 60	≥ 60	—
Proteínas, mg/dl	< 90	90-140	> 140
Glucosa, mg/dl	> 35	20-35	< 20
Leucocitos en sangre, células/µl	< 15.000	≥ 15.000	—

LCR: líquido cefalorraquídeo; PMN: polimorfonucleares.

\*Convulsiones, alteraciones del sensorio, hemiparesia, coma. 0, 1, 2 puntos: antibióticos no, vigilar. Probable meningitis viral. 3-4 puntos: dudoso. Valorar según evolución observación o antibióticos. ≥ 5 puntos: instaurar tratamiento antibiótico inmediato.

## Lectura rápida



### Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial será con la meningitis viral. En caso de negatividad o ausencia de pruebas de diagnóstico rápido, puede realizarse una aproximación diagnóstica mediante el *score* de Boyer, que valora datos clínicos y analíticos y aconseja pauta de espera o tratamiento según la puntuación obtenida.

### Tratamiento

El 30% de los meningococos y el 50% de los neumococos aislados en España son resistentes a la penicilina. La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación aparece en el 12% de las meningitis neumocócicas. No se han descrito neumococos con tolerancia a la vancomicina en nuestro medio.

etiológico más adecuado y su duración. Sin embargo, es el tratamiento empírico lo que plantea más dificultades (tabla 5). En niños menores de 1 mes con meningitis vertical, el tratamiento debe ser activo contra *S. agalactiae*, *E. coli* y *L. monocytogenes*, y la mejor combinación es ampicilina más cefotaxima<sup>2</sup>. En niños pretérmino menores de 1 mes con meningitis tardía, la mejor asociación es vancomicina y ceftazidima por la posibilidad de meningitis nosocomial por *S. aureus*, *S. epidermidis* y enterobacterias resistentes<sup>1</sup>. En ningún caso está indicado el tratamiento con antibióticos intratecales, cuya utilización se ha asociado a un aumento de la mortalidad<sup>22</sup>.

En niños de entre 1 y 3 meses, muchos autores recomiendan ampicilina y cefotaxima como tratamiento empírico<sup>4</sup>. Sin embargo, esta asociación no es adecuada contra neumococo resistente a cefalosporinas de tercera generación (alrededor del 15% de los aislamientos). Por ello, pensamos que en nuestro medio la mejor asociación es la combinación de cefotaxima y vancomicina, con buena cobertura contra *S.*

*agalactiae*, *E. coli*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* resistente.

Las bacterias causantes de meningitis en el niño mayor de 3 meses en nuestro medio son meningococo y neumococo. El tratamiento empírico debe ir especialmente dirigido contra *S. pneumoniae*, dado el riesgo de fracaso terapéutico por su resistencia a los antibióticos<sup>23</sup>. Para ello es necesario realizar el estudio del LCR al ingreso mediante la tinción de Gram o la aplicación de técnicas de diagnóstico rápido<sup>4,10</sup>. Si hay positividad para *S. pneumoniae*, el tratamiento es cefotaxima 300 mg/kg/día cada 6-8 h asociada a vancomicina 60 mg/kg/día cada 6 h hasta conocer el cultivo y la sensibilidad de *S. pneumoniae*<sup>24</sup>. En adultos, hay estudios que indican que cefotaxima a 300 mg/kg/día en monoterapia puede ser eficaz en meningitis neumocócica con sensibilidad disminuida a cefalosporinas de tercera generación<sup>25</sup>. Sin embargo, el índice bactericida utilizando altas dosis de cefotaxima en meningitis por cepas de neumococo con alta resistencia a la penicilina (CMI  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ ) es

**Tabla 3.** Resistencia a cefotaxima de neumococo en aislamientos de líquido cefalorraquídeo (LCR) de niños

Serie	Año	n	Resistencia a cefotaxima, %	CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )		
				1 (intermedia)	2 (alta)	$\geq 4$ (muy alta)
Soult et al <sup>15</sup>	1990-2000	29	7	7	0	0
Iglesias et al <sup>16</sup>	1981-2001	30	16,6	10	6,6	0
Menéndez-Rivas et al <sup>17</sup>	1996-2001	16	12,5	12,5	0	0
Casado et al <sup>18</sup>	2000-2001	42	14,3	12	2,3	0
Baquero	2000-2005	11	9	9	0	0
Total	1981-2005	128	16 (12,5%)	10,1%	2,3%	0%

CMI: concentración mínima inhibitoria.

**Tabla 4.** Tratamiento de la meningitis bacteriana según la etiología

Etiología	Tratamiento	Duración
<i>S. pneumoniae</i>	Cefalosporina 3. <sup>ª</sup> generación + vancomicina	10-14 días
<i>N. meningitidis</i>	Cefalosporina 3. <sup>ª</sup> generación	4-7 días
<i>H. influenzae</i>	Cefalosporina 3. <sup>ª</sup> generación	10 días
<i>L. monocytogenes</i>	Ampicilina + gentamicina	14 días
<i>S. agalactiae</i>	Ampicilina + gentamicina	14 días
<i>S. aureus</i>	Cloxacilina o vancomicina $\pm$ rifampicina	14 días
Enterobacterias	Cefalosporina 3. <sup>ª</sup> generación o meropenem	14-21 días
Enterococo	Ampicilina + aminoglucósido	14-21 días
<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidima + tobramicina	21-28 días

inferior a 10, y se ha descrito fracasos clínicos y bacteriológicos con esta pauta, incluso intratamiento<sup>19</sup>.

Una vez conocido el antibiograma, si el neumococo es sensible a las cefalosporinas parenterales de tercera generación (CMI  $\leq$  0,5  $\mu\text{g/ml}$ ), se retira vancomicina y se ajusta la dosis de cefotaxima a 200 mg/kg/día o ceftriaxona a 100 mg/kg/día. Si la sensibilidad es intermedia (CMI, 1-2  $\mu\text{g/ml}$ ), se mantiene el tratamiento inicial, pero si el neumococo es resistente a cefalosporinas (CMI  $>$  2  $\mu\text{g/ml}$ ), se aconseja asociar rifampicina (20 mg/kg/día cada 12 h). En cualquier caso de meningitis por *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a las cefalosporinas de tercera generación, debe repetirse la punción lumbar a las 48 h para confirmar la mejoría y la esterilidad del LCR<sup>24</sup>.

El exantema petequeal o purpúrico o la observación de diplococos gramnegativos son indicativos de infección por *N. meningitidis*. La mayoría de los casos pueden curarse con dosis altas (350.000-450.000 U/kg/día) de penicilina intravenosa, pero debido a que las concentraciones que se puede alcanzar en el LCR están dentro de los márgenes de las CMI de esas cepas, existe la posibilidad de retrasos en la esterilización del LCR o de fracaso bacteriológico. Por tanto, el tratamiento empírico de elección es cefotaxima a 200 mg/kg/día o ceftriaxona a 100 mg/kg/día, y no es necesario hacer punción lumbar de control.

Si el niño no está vacunado contra *H. influenzae* y se observan bacilos gramnegativos en la tinción de Gram, el tratamiento es el mismo que en la meningitis meningocócica, dada la buena sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación de este microorganismo.

#### Otras medidas terapéuticas

El manejo inicial del niño con meningitis bacteriana requiere una estrecha monitorización, por lo que es habitual que se realice en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Los criterios estrictos de ingreso en UCI son cualquiera de los siguientes: *a)* meningitis con sepsis y neutropenia o trombocitopenia; *b)* riesgo de shock séptico (oliguria, hipoperfusión capilar, taquicardia, acidosis metabólica); *c)* púrpura cutánea, hemorragia gástrica o datos analíticos de coagulación intravascular diseminada; *d)* focalidad neurológica, midriasis, afeción de pares craneales y movimientos o posturas anormales; *e)* hiponatremia ( $<$  120 mEq/l); *f)* estupor o coma (Glasgow  $<$  7); *g)* convulsiones repetidas o resistentes al tratamiento; *h)* signos de incremento de la presión intracraneal (bradicardia progresiva, hipertensión arterial, cefalea persistente), e *i)* respiración irregular, arritmias, hipoxemia o hipercapnia<sup>5</sup>.

Es fundamental la estrecha monitorización de las constantes vitales y la diuresis y la valoración neurológica frecuente mediante la escala de Glasgow. Las medidas iniciales deben ir enca-

## Lectura rápida



En niños menores de 1 mes con meningitis vertical, el tratamiento debe ser activo contra *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*, y la mejor combinación es ampicilina más cefotaxima. En niños de entre 1 y 3 meses, la mejor opción es la combinación de cefotaxima y vancomicina, para ampliar el espectro contra *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación. No se debe utilizar antibióticos intratecales.

El tratamiento empírico de elección en el niño mayor es la asociación de cefotaxima y vancomicina. Si en el cultivo se aísla meningococo, *Haemophilus* o neumococo sensible a las cefalosporinas parenterales de tercera generación (CMI  $\leq$  0,5  $\mu\text{g/ml}$ ), se retira la vancomicina. Si la sensibilidad del neumococo es intermedia (CMI, 1-2  $\mu\text{g/ml}$ ) se mantiene el tratamiento inicial, pero si el neumococo es resistente a cefalosporinas (CMI  $>$  2  $\mu\text{g/ml}$ ), se aconseja asociar rifampicina. Debe administrarse quimioprofilaxis a los contactos cercanos de los niños con meningitis por *Haemophilus* y meningococo.



**Tabla 5.** Tratamiento empírico de la meningitis bacteriana

### 1. Menores de 1 mes

Pretérminos con meningitis tardía ingresados en UCI: vancomicina 30-45 mg/kg/día cada 8-12 h + ceftazidima 100-150 mg/kg/día cada 8-12 h

Demás niños: ampicilina 200 mg/kg/día cada 6 h + cefotaxima 200 mg/kg/día cada 6 h

### 2. Entre 1 y 3 meses

Cefotaxima 300 mg/kg/día cada 6-8 h + vancomicina 60 mg/kg/día cada 6 h

### Mayores de 3 meses

A. Sospecha de *S. pneumoniae* por Gram o técnicas rápidas en LCR

Cefotaxima 300 mg/kg/día cada 6-8 h más vancomicina 60 mg/kg/día cada 6 h

B. No se sospecha *S. pneumoniae* por Gram o técnicas rápidas en LCR

Cefotaxima 200 mg/kg/día cada 6-8 h o ceftriaxona a 100 mg/kg/día cada 12-24 h

C. Tratamiento empírico sin estudio microbiológico del LCR al ingreso

Alto riesgo de *S. pneumoniae*: niño menor de 2 años; meningitis sin púrpura; antecedentes de traumatismo craneal u OMA

Cefotaxima 300 mg/kg/día cada 6-8 h más vancomicina 60 mg/kg/día cada 6 h

Bajo riesgo de *S. pneumoniae*

Cefotaxima 200 mg/kg/día cada 6-8 h o ceftriaxona 100 mg/kg/día cada 12-24 h

D. Tratamiento empírico en el niño alérgico a penicilina

Aztreonam + vancomicina

Si alta sospecha de neumococo, vancomicina + rifampicina

LCR: líquido cefalorraquídeo; OMA: otitis media aguda; UCI: unidad de cuidados intensivos.

## Lectura rápida



El tratamiento debe realizarse preferentemente en una unidad de cuidados intensivos. Las medidas terapéuticas deben ir encaminadas a mantener la estabilidad hemodinámica, proporcionar una adecuada oxigenación, prevenir la hipoglucemia y la hiponatremia y disminuir la hipertensión intracraneal. Debe evitarse la restricción de líquidos y el uso de soluciones hipotónicas que pueden disminuir la presión de perfusión cerebral.

La dexametasona disminuye significativamente la mortalidad en adultos y la incidencia de secuelas, sobre todo sordera grave, en la meningitis por *H. influenzae* tipo b y en la meningitis neumocócica en niños, siempre y cuando se administre antes del tratamiento antibiótico. Sin embargo, también disminuye la penetración de la vancomicina en el LCR, por lo que su uso obliga a realizar una segunda punción a las 24-48 h para comprobar la esterilización del líquido, especialmente si el neumococo presenta algún grado de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación.

minadas a mantener la estabilidad hemodinámica, proporcionar una adecuada oxigenación, prevenir la hipoglucemia y la hiponatremia y disminuir la hipertensión intracraneal<sup>26</sup>. Para ello, debe elevarse la cabecera de la cama unos 15-30° manteniendo la cabeza en posición neutra, realizar una correcta analgesia y sedación, especialmente ante cualquier manipulación, mantener una adecuada osmolaridad sanguínea y usar agentes hiperosmolares como el suero salino hipertónico o el manitol. Asimismo debe optimizarse la presión de perfusión cerebral mediante el control de la fiebre, el mantenimiento de la presión arterial en límites normales y la hiperventilación, aunque esta medida es controvertida y sólo debe emplearse durante períodos cortos, por la posibilidad de isquemia cerebral debida a una disminución excesiva del flujo sanguíneo cerebral por la vasoconstricción<sup>3</sup>. Debe evitarse la restricción de líquidos y el uso de soluciones hipotónicas que pueden disminuir la presión de perfusión cerebral y facilitar la isquemia y el infarto cerebral<sup>27</sup>.

En cuanto al empleo de corticoides, su utilización sigue siendo controvertida. La dexametasona (0,15 mg/kg cada 6 h durante 4 días o 0,4 mg/kg cada 12 h durante 2 días) disminuye significativamente la mortalidad en adultos y la incidencia de secuelas, sobre todo sordera grave, en la meningitis por *H. influenzae* tipo b en niños<sup>28</sup>. Además, se ha demostrado que también disminuye las secuelas de la meningitis neumocócica, siempre y cuando se administre antes (30-60 min) del tratamiento antibiótico<sup>29</sup>. La principal preocupación es que puede disminuir la penetración de vancomicina al LCR, como se ha demostrado en modelos experimentales de meningitis neumocócica en conejos<sup>30</sup>. Sin embargo, la concentración de vancomicina en niños que reciben dexametasona es el 20% de la del suero, es decir, notablemente superior al 3% del modelo experimental en conejos<sup>31</sup>. Por tanto, en el momento actual la gran mayoría de los expertos recomiendan la utilización de dexametasona de forma sistemática en la meningitis neumocócica<sup>2-4</sup>, aunque su uso obliga a realizar una segunda punción a las 24-48 h para comprobar la esterilización del líquido, especialmente si el neumococo presenta algún grado de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación<sup>24</sup>.

### Quimioprofilaxis

El objetivo es eliminar la bacteria de la nasofaringe para impedir que se contraiga la infección por los contactos íntimos y romper la cadena de transmisión del microorganismo.

*Meningitis meningocócica.* Las indicaciones son: a) convivientes en el domicilio del enfermo o

que hayan dormido en la habitación del niño en los 10 días precedentes a su hospitalización; b) personas que hayan mantenido contacto frecuente y continuado con el niño, incluido el personal sanitario en contacto con las secreciones nasofaríngeas del paciente antes del tratamiento, y c) se aplicará a todo el establecimiento escolar cuando hayan aparecido 2 casos en la misma clase. El tratamiento de elección es rifampicina 10 mg/kg (máximo, 600 mg) cada 12 h durante 2 días. En niños menores de 1 mes, la dosis es de 5 mg/kg cada 12 h durante 2 días. Alternativamente puede utilizarse ceftriaxona 250 mg en adultos o 125 mg en niños en monodosis intramuscular o ciprofloxacino 500 mg en monodosis oral (no indicado en embarazadas)<sup>32</sup>.

*Meningitis por H. influenzae.* Las indicaciones son: a) convivientes en el domicilio de un enfermo siempre que residan en él niños menores de 5 años no vacunados; b) contactos habituales del enfermo con edad menor de 2 años con vacunación incompleta, y c) cuidadores de guardería o escuela cuando se identifica 2 o más casos de enfermedad en menos de 2 meses. El tratamiento de elección es rifampicina 20 mg/kg/día (máximo, 600 mg) en una sola dosis oral durante 4 días. En los niños menores de 1 mes, la dosis es de 10 mg/kg/día cada 24 h durante 4 días.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis  
■ Epidemiología

1. Grupo de Hospitales Castrillo. Meningitis neonatal. Estudio epidemiológico del grupo de hospitales Castrillo. *An Esp Pediatr.* 2002;56:556-63.
2. ● Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet.* 2003;361:2139-48.
3. Chavez-Bueno S, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:795-810.
4. ●● Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Meningitis. En: Gershon AA, Hotez PJ, Katz, editores. *Krugman's infectious diseases of children*, 11.ª ed. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 373-90.
5. Casado J. Meningismo. Infección meningea. En: Casado J, Serrano A, editores. *Urgencias y tratamiento del niño grave. Síntomas guía, técnicas y procedimientos*. 1.ª ed. Madrid: Ergón; 2000. p. 351-9.
6. Campos J, Hernando M, Román F, Pérez-Vázquez M, Aracil B, Oteo J, et al. Analysis of invasive *Haemophilus influenzae* infections after extensive vaccination against *H. influenzae* type b. *J Clin Microbiol.* 2004;42:524-9.
7. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med.* 2003;348:1737-46.
8. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonin levels in chil-

- dren with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1240-2.
9. Baquero F, Del Castillo F. Monitorización microbiológica de la infección en CIP. En: Ruza F. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. 3.ª ed. Madrid: Norma-Capitel; 2003. p. 1570-80.
  10. Samra Z, Shmueli H, Nahum E, et al. Use of the NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of pneumococcal meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;45:237-40.
  11. González JJ, Andreu A y Grupo de Estudio de Infección Perinatal (GEIP) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Sensibilidad a antimicrobianos del estreptococo del grupo B de transmisión vertical. Estudio multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:286-91.
  12. Andreu A, Ortega E, Planes AM, et al. Evolución de la sepsis perinatal por *Escherichia coli* en la era de la profilaxis del estreptococo del grupo B. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:521-4.
  13. Latorre C, Gené A, Juncosa T, et al. *Neisseria meningitidis*: evolution of penicillin resistance and phenotype in a children's hospital in Barcelona, Spain. *Acta Paediatr*. 2000;89:661-5.
  14. Oteo J, Lázaro E, De Abajo FJ, Baquero F, Campos J, and Spanish Members of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Trends in antimicrobial resistance in 1968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. *J Clin Microbiol*. 2004;42:5571-7.
  15. Souto JA, Rangel C, Muñoz-Sáez M, Parrilla JS, Díaz F, Lopez JD, et al. Meningitis neumocócica: características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas. *An Esp Pediatr*. 2001;55:315-20.
  16. Iglesias L, Pérez-Yarza EG, García-Arenzana JM, et al. Epidemiología de la enfermedad invasiva neumocócica en Guipúzcoa (1981-2001). *An Esp Pediatr*. 2002;57:401-7.
  17. Menéndez-Rivas M, Hernández B, Cano J, et al. Meningitis bacteriana infantil. Revisión de 6 años (1996-2001). *Rev Esp Pediatr*. 2003;59:238-42.
  18. ● Casado J, Fenoll A, Aristegui J, Rodrigo C, Martín JM, Fernández C y Grupo para el Estudio de la Meningitis Neumocócica. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr*. 2002;57:287-9.
  19. Garau J, Martínez-Lacasa X. Resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a los betalactámicos y manejo de la meningitis neumocócica. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:3-6.
  20. Mitchell L, Tuomanen EI. Vancomycin-tolerant *Streptococcus pneumoniae* and its clinical significance. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:531-3.
  21. Ortega M, Marco F, Soriano A, García E, Martínez JA, Mensa J. Lack of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Barcelona, Spain, from 1990 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1976-8.
  22. Shah S, Ohlsson A, Shah V. Intraventricular antibiotics for bacterial meningitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;18:CD004496.
  23. Quagliarello VJ, Schell WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 1997;336:708-16.
  24. ●● Kaplan SL. Management of pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:589-91.
  25. Viladrich PF, Cabellos C, Pallarés R, Tubau F, Martínez-Lacasa J, Linares J, et al. High doses of cefotaxime in treatment of adult meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibilities to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;20:218-20.
  26. Lindvall P, Ahlm C, Ericsson M, Gothefors L, Naredi S, Koskinen LO. Reducing intracranial pressure may increase survival among patients with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;38:384-90.
  27. Oates-Whitehead R, Maconochie I, Baumer H, et al. Fluid therapy for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;20:CD004786.
  28. ● Van de Beek D, De Gans J, McIntyre P, et al. Corticosteroids in acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3:CD004405.
  29. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA*. 1997;278:925-31.
  30. Cabellos C, Martínez-Lacasa J, Martos A, Tubau F, Fernández A, Viladrich PF, et al. Influence of dexamethasone on efficacy of ceftriaxone and vancomycin therapy in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:2158-60.
  31. Klugman KP, Friedland IA, Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:1988-92.
  32. Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;1:CD004785.

## Bibliografía recomendada

Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Meningitis. En: Gershon AA, Hotez PJ, Katz, editores. *Infectious diseases of children*. 11.ª ed. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 373-90.

*Es la revisión más completa y actualizada sobre la meningitis pediátrica. El capítulo incide especialmente en el tratamiento de la infección y es muy práctico y sencillo de leer. Está incluido en un libro magnífico, imprescindible para los interesados en la infectología pediátrica.*

Kaplan SL. Management of pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:589-91.

*Excelente y conciso artículo de revisión sobre el tratamiento antibiótico de la meningitis neumocócica según el grado de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación. Forma parte de un suplemento muy recomendable sobre el manejo de las infecciones pediátricas en la era de la resistencia antibiótica.*

Casado J, Fenoll A, Aristegui J, Rodrigo C, Martín JM, Fernández C y Grupo para el Estudio de la Meningitis Neumocócica. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr*. 2002;57:287-9.

*Es el mejor trabajo sobre meningitis neumocócica publicado en nuestro país. Se trata de un estudio prospectivo multicéntrico realizado en 5 comunidades autónomas a lo largo de 1 año. Proporciona información imprescindible sobre incidencia, serotipos implicados y resistencia antibiótica. Se recomienda complementarlo con la lectura de un artículo más reciente publicado por el mismo grupo sobre la clínica y los factores asociados con un mal pronóstico en esta infección (*Eur J Pediatr*. 2006;165:285-9).*

Van de Beek D, De Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EFM. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med*. 2006;354:44-53.

*Artículo muy reciente y actualizado sobre la meningitis bacteriana en el adulto, que incide especialmente en el manejo terapéutico y de las complicaciones.*