

## Meningitis bacteriana

Guillermo David Hernández López,\* Carlos E. Gutiérrez Garrido,\*\* Luz M. Ramos Brizuela,\*\* Asisclo de J. Villagómez Ortiz,\*\*\* Alfredo Cabrera Rayo,\*\*\* Gervith Reyes Soto\*\*\*\*

### RESUMEN

La meningitis bacteriana constituye una emergencia médica, neurológica y ocasionalmente neuroquirúrgica que requiere un abordaje multidisciplinario. Tiene una incidencia anual de cuatro a seis casos por 100,000 adultos, su mortalidad continúa siendo elevada a pesar de contar con antimicrobianos efectivos. Las manifestaciones clínicas clásicas de la meningitis bacteriana en adultos son fiebre, cefalea, meningismo y signos de disfunción cerebral, dicha sintomatología suele estar presente hasta en 80% de los casos. La disfunción cerebral se manifiesta por confusión, delirio o disminución del estado de conciencia. El diagnóstico se basa en el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), su valoración mediante tinción de Gram permite identificar en forma rápida y precisa la meningitis bacteriana en 60-90% de los casos. El abordaje inicial en pacientes con sospecha de MB aguda depende del reconocimiento temprano del síndrome meníngeo, una evaluación diagnóstica rápida, así como del inicio de manejo antimicrobiano y la terapia adjunta. El tratamiento empírico consiste en la administración de una cefalosporina de tercera generación acompañada de vancomicina en tanto se obtienen resultados del cultivo de LCR. La terapia adjunta con dexametasona disminuye la frecuencia de secuelas neurológicas en los sobrevivientes.

**Palabras clave:** *Meningitis bacteriana, secuelas neuropsicológicas, tratamiento.*

### ABSTRACT

Bacterial meningitis (BM) is a medical, neurological, and sometimes neurosurgical emergency that requires a multidisciplinary approach. Has an annual incidence of 4 to 6 cases per 100,000 adults, and his mortality is very high perhaps to count with antimicrobials effective. The classical clinical manifestations of bacterial meningitis in adults are fever, headache, neck stiffness, and signs of cerebral dysfunction, and usually are present in more than 80% percent of the cases. The cerebral dysfunction is to show by confusion, delirium or reduce of level consciousness. The diagnosis is based on the cerebrospinal study. Gram's staining of cerebrospinal fluid allow the rapid identification of the causative organism in 60 to 90 percent of the cases. The initial treatment approach to the patient with suspected acute bacterial meningitis depends on early recognition of the meningitis syndrome, rapid diagnostic evaluation, and emergent antimicrobial and adjunctive therapy. The empirical therapy is based on the cephalosporin plus vancomycin administration while the culture of cerebrospinal fluid is obtained. The adjuvant therapy with dexamethasone reduce the frequency of neurologic sequelae among survivors.

**Key words:** *Bacterial meningitis, neuropsychological sequelae, treatment.*

### MENINGITIS BACTERIANA

El sistema nervioso central (SNC) cuenta con diversos mecanismos de defensa para impedir la entrada de bacterias, sin embargo, una vez que los microorganismos logran traspasar dichas barreras, los mecanismos de defensa

del huésped suelen ser ya insuficientes para controlar la infección.

La meningitis puede definirse como una inflamación de las leptomeninges con afectación del líquido cefalorraquídeo (LCR) que ocupa el espacio subaracnoideo. La meningitis bacteriana (MB) constituye una emergencia

\* Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Juárez de México, OPD.

\*\* Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos, UMAE Magdalena de las Salinas, IMSS.

\*\*\* Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

\*\*\*\* Médico residente de Neurocirugía, Hospital Juárez de México. SSA.



médica, neurológica y algunas veces neuroquirúrgica, que requiere un abordaje multidisciplinario y oportuno puesto que el tratamiento tardío o inadecuado incrementa el riesgo de muerte o de morbilidad neurológica. Su identificación requiere de una extrema habilidad diagnóstica y terapéutica.<sup>1</sup>

### Epidemiología

La incidencia anual de la MB es de 4-6 casos por 100,000 adultos (definido éste como paciente mayor de 16 años de edad). Pese a que en la actualidad se cuenta con antimicrobianos efectivos la tasa de morbilidad por MB aún es muy alta. Su mortalidad en los últimos años ha cambiado poco, manteniéndose alrededor de 30%, de ahí la importancia de realizar en forma precoz el diagnóstico de dicha entidad, así como la identificación de los agentes etiológicos para brindar una terapéutica adecuada y oportuna, así como de sus complicaciones con el objetivo de disminuir aún más la tasa de mortalidad. En la etiología de la MB destacan tres organismos, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* (meningococo) y *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), responsables de 80% de los casos. La MB adquirida en la comunidad tiene altos porcentajes de casos fatales que van del 19-37% y en más de 30% de los sobrevivientes se presentan secuelas neurológicas de desarrollo tardío. La morbilidad de la meningitis meningocócica es menor comparada con la de meningitis neumocócica, con porcentaje de casos fatales del 3-13% y porcentajes de morbilidad de 3-7%. Se han identificado dos tipos de MB, aguda (< 24 horas de evolución) y subaguda (> 24 horas de evolución), las primeras requieren con mayor frecuencia manejo en cuidados intensivos.<sup>2</sup> En el adulto, la etiología principal está constituida por *Streptococcus pneumoniae* y se han identificado algunos factores predisponentes, particularmente el trauma

de cráneo con fístula de LCR, hipogammaglobulinemia y anesplenismo. Pese a que *L. monocytogenes* es responsable de menos de 2% de todos los casos conlleva una mortalidad elevada. La listeriosis se relaciona con brotes que se desarrollan posterior a la ingesta de alimentos contaminados. Por otra parte, *Neisseria meningitidis* es más frecuente en el niño mayor y el adulto joven y poco frecuente después de los 45 años; la infección es más probable en pacientes con deficiencia de los componentes terminales de la vía del complemento. La MB ocasionada por gramnegativos suele ser secundaria a neurocirugía o trauma, o afectar a pacientes hospitalizados portadores de neoplasia o con enfermedad hepática alcohólica. En pacientes portadores de derivaciones de LCR, la etiología responsable del desarrollo de MB suele estar constituido por la flora habitual de la piel (estafilococos, *propionibacterium* acnes, y bacilos gramnegativos).<sup>3,4</sup>

### Patogenia

El acceso de los agentes etiológicos al sistema nervioso central puede ser a través de diferentes mecanismos, sin embargo, en la mayoría de los casos la vía de adquisición suele ser la hematógena. En la mayoría de los casos de meningitis se ven involucradas seis etapas que incluyen la unión a las células epiteliales de la mucosa orofaríngea o nasofaríngea, transgresión de la barrera mucosa, supervivencia en el torrente sanguíneo mediada por la cápsula de mucopolisacárido, ingreso en el LCR y supervivencia en el LCR (Cuadro 1). Todo ello da como resultado el paso final, la producción de meningitis. Una vez que la bacteria entra y se replica dentro del LCR, se liberan componentes de su pared bacteriana en el espacio subaracnoideo que activan la cascada inflamatoria, responsable en mucho de las consecuencias fisiopatológicas que contribuyen a las manifestaciones clínicas del

**Cuadro 1.** Secuencia patogénica de la meningitis.

Vía	Mecanismos de defensa	Estrategia bacteriana
Colonización e invasión de la mucosa	IgA secretora Actividad ciliar Epitelio mucoso	Secreción de proteasas Ciliostasis Pili de adhesión
Bacteriemia y supervivencia intravascular	Complemento	Evasión de la vía alterna del complemento (expresión de polisacáridos capsulares)
Paso de la barrera hematoencefálica	Endotelio cerebral	Pili de adhesión
Supervivencia en el LCR	Pobre actividad opsonizadora	Replicación bacteriana

síndrome meníngeo.<sup>5</sup> La respuesta inflamatoria ocasiona aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, edema cerebral, alteración en la circulación del LCR, microtrombosis o vasculitis y, finalmente, cráneo hipertensivo y alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral (FSC), situaciones ambas que empobrecen el pronóstico al asociarse con mayor mortalidad, morbilidad neurológica y secuelas finales. La hipertensión intracraneana puede disminuir el FSC y precipitar así la herniación cerebral, de ahí la importancia de cumplir las metas terapéuticas dirigidas a la protección cerebral. La rápida actividad bactericida de los antibióticos empleados para el tratamiento de la MB produce lisis bacteriana y liberación de fragmentos celulares proinflamatorios en el espacio subaracnoideo que contribuyen al aumento de la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica, edema cerebral, e incremento de la presión intracraneana, exacerbando el proceso de la enfermedad al propiciar aún más la producción local de citoquinas en el SNC.<sup>6</sup>

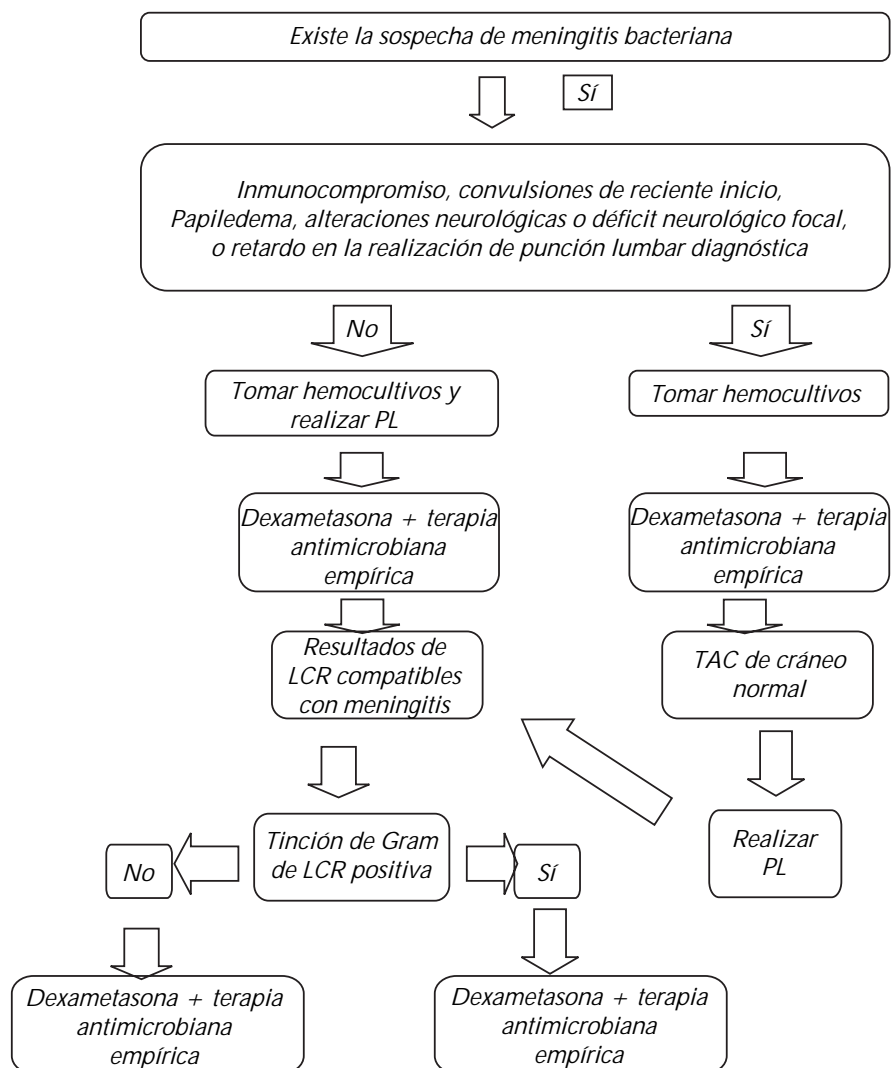
### Cuadro clínico

Suele estar caracterizado por la presencia de una tríada clásica hasta en 80% de los casos, constituida por fiebre, cefalea y disfunción neurológica. Esta última suele manifestarse por confusión, delirio o disminución del estado de conciencia. Son comunes la presencia de náusea, vómito, debilidad y fotofobia. El meningismo suele ser sutil y acompañarse de los signos de Kernig, Brudzinski o ambos hasta en 50% de los casos. Pese a que la sensibilidad de la tríada clásica es baja (44%), la gran mayoría de pacientes con MB adquirida en la comunidad presentan al menos dos de cuatro síntomas (cefalea, fiebre, rigidez de nuca, y alteraciones mentales). En etapas tardías pueden predominar las manifestaciones de cráneo hipertensivo.<sup>7</sup> El edema de papila no suele ser frecuente, por lo que su presencia debe hacernos considerar otras posibilidades diagnósticas. Algunos síntomas pueden sugerir la etiología, así en el caso de MB por meningococo es posible encontrar hasta en 50% de los casos eritema cutáneo, sobre todo, en las extremidades, en cambio, hasta 30% de los pacientes con MB por neumococo cursan con rinorrea u otorrea y suele identificarse otro foco de infección (otitis media, neumonía, etc.).<sup>7,8</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico de MB requiere de una alta sospecha clínica. Nosotros recomendamos ante todo paciente febril, con cefalea y/o alteraciones neurológicas realizar una

punción lumbar (PL), incluyendo desde luego a los pacientes sépticos, en quienes los trastornos neurológicos pueden erróneamente ser atribuidos a la sepsis. Antes de realizar la PL debe considerarse el riesgo de herniación cerebral mediante el examen neurológico e incluso estudios de neuroimagen.<sup>9</sup> La única contraindicación para llevarla a cabo es la presencia de un signo focal que no sea la oftalmoplejía; en tal caso es recomendable realizar antes una tomografía de cráneo. El análisis del LCR es esencial pues permite establecer el diagnóstico y diferenciar las infecciones bacterianas de las no bacterianas (Fig. 1).<sup>10</sup> El patrón característico de las MB es la presencia de pleocitosis con más de 85% polimorfonucleares e hipoglucorraquia (valor de glucosa en LCR menor de 40-50% del nivel de glucosa sanguínea). En casos de MB no tratada, el conteo de leucocitos suele encontrarse elevada, habitualmente en el rango de 1,000 a 5,000 células/mm<sup>3</sup>, aunque en ocasiones suele ser menor, habitualmente se asocia con predominio de neutrófilos (80-95% de los casos) y menos de 10% de los casos se acompañan de linfocitosis (definido como > 50% de linfocitos o monocitos en el LCR). Las concentraciones de glucosa suelen ser menores de 40 mg hasta en 50-60% de los casos. La concentración de proteínas se encuentra elevada en virtualmente todos los casos. En aquellos pacientes que no recibieron tratamiento antimicrobiano en forma previa a la realización de PL, los resultados de cultivos suelen ser positivos en 70-85% de los casos. Las MB pueden diagnosticarse en forma rápida con una tinción de Gram del LCR, ya que permite determinar la presencia de bacterias hasta en 60-90% de los casos, además de tener una especificidad igual o mayor de 97%. La concentración de bacterias en el LCR es de importancia para el resultado de la tinción de Gram, ya que la presencia de más de 10<sup>5</sup> unidades formadoras de colonias se asocian con resultados microscópicos positivos en más de 90% de los casos. Si la tinción de Gram o el cultivo de LCR resultan negativos, debe considerarse la presencia de un síndrome de meningitis aséptica, lo cual no excluye causas tratables (*Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*, herpes simple).<sup>11</sup> Otro estudio empleado para el diagnóstico rápido de MB es la realización de aglutinación en látex, sin embargo, en fechas actuales su uso se ha cuestionado por su asociación con resultados falsos positivos y su baja sensibilidad.<sup>12</sup> La tomografía axial computarizada (TAC) resulta de utilidad para el diagnóstico, siendo más útil en aquellos pacientes con exploración neurológica anormal, convulsiones focales o persistentes, o fiebre de más de siete días. La realización de TAC está indicada en aquellos pacientes con disminución del estado de conciencia y en aquellos cuyas condiciones clínicas



**Figura 1.** Algoritmo de manejo para la meningitis bacteriana.

no mejoren a pesar de haber iniciado ya el tratamiento antimicrobiano apropiado. La incidencia de edema cerebral en estudios de neuroimagen es variable (2-60%), el infarto cerebral suele encontrarse hasta en un 2-19% de los casos. Una causa común de disminución del estado de conciencia en la MB es la presencia de meningoencefalitis, hidrocefalia aguda y convulsiones. La baja incidencia de esta última complicación no justifica el empleo de profilaxis.<sup>13</sup> La determinación de lactato en LCR, se recomienda sobre todo en pacientes que no han recibido tratamiento antimicrobiano. Cifras mayores de 14.2 mmol/L tienen una sensibilidad de 96% y especificidad del 100%, para la identificación de MB.<sup>14</sup> La realización de reacción en cadena de polimerasa re-

sulta de ayuda fundamentalmente cuando se sospecha meningitis por enterovirus (sensibilidad 86-100% y especificidad 92-100%).<sup>15</sup> La determinación de proteína C-reactiva es útil para diferenciar las MB de aquellas de origen viral (sensibilidad del 96%, especificidad del 93% y valor predictivo positivo de 99%) sobre todo cuando el análisis de LCR es compatible con MB, pero la tinción de Gram da resultado negativo.<sup>16</sup> En adultos, valores de procalcitonina mayores de 10.2 ng/mL tienen una sensibilidad y especificidad de 100% para el diagnóstico de MB, por lo que se recomienda su determinación. El análisis de LCR deberá repetirse sólo en aquellos pacientes cuya condición clínica no haya mejorado después de 48 horas de tratamiento antimicrobiano específico.<sup>17</sup>

## Tratamiento

El abordaje inicial en pacientes con sospecha de MB aguda depende del reconocimiento temprano del síndrome meníngeo, una evaluación diagnóstica rápida, así como del inicio de manejo antimicrobiano y la terapia adjunta. La meta inicial en la MB aguda es el tratamiento y no el diagnóstico, debe iniciarse dentro de los primeros 30 minutos de haberse formulado el diagnóstico, y el antibiótico elegido debe tener cobertura para los gérmenes encontrados con mayor frecuencia.<sup>18</sup> En los últimos 15 años, la terapia para la MB adquirida en la comunidad ha consistido en la administración intravenosa de penicilina, una cefalosporina de tercera generación o ambos. Las recomendaciones actuales para el uso de antibióticos en la MB han cambiado como resultado del surgimiento de resistencia antimicrobiana. Las nuevas tendencias de manejo no sólo están encaminadas a brindar tratamiento antimicrobiano específico sino también a reducir en lo posible la respuesta inflamatoria generada por el proceso infeccioso y a la asociada a la muerte bacteriana. La elección de la terapia antimicrobiana inicial debe estar basada en el conocimiento de las bacterias causantes de MB más comunes de acuerdo con la edad del paciente, presentación clínica y patrones de susceptibilidad antimicrobiana.<sup>19</sup> Dado el incremento a nivel mundial de la prevalencia de neumococo penicilino-resistente, la terapia de combinación con vancomicina más una cefalosporina de tercera generación es el estándar de tratamiento para el tratamiento empírico antimicrobiano. Un tratamiento de siete días puede ser suficiente en casos de infección por *H. influenzae* o meningococo, sin embargo, en los casos de MB por gramnegativos pueden ser necesarios tratamientos incluso por más de 21 días. La duración del tratamiento antimicrobiano debe individualizarse, considerando en todos los casos el patógeno específico, la respuesta al tratamiento, la persistencia de síntomas tanto sistémicos como neurológicos, así como la presencia de colecciones parenquimatosas o extraparenquimatosas.<sup>20</sup> Después de un cuadro de MB, los pacientes que sobreviven suelen cursar con grados diversos de secuelas neurológicas y neuropsicológicas, que hasta el momento son atribuidas al efecto neurotóxico de productos bacterianos y mediadores de la inflamación.<sup>21</sup> Alteraciones en la memoria reciente y de la función ejecutiva son las secuelas más frecuentemente encontradas. Los déficit ejecutivos tienen un impacto secundario sobre otras funciones neuropsicológicas (memoria tardía, funciones visuoespaciales y de lenguaje) y constituyen un campo de estudio para nuevas opciones de tratamiento de la MB.<sup>22,23</sup> Dado que la MB presenta una elevada mortalidad y los

sobrevivientes quedan a menudo con secuelas neurológicas y neuropsicológicas, además del inicio rápido del manejo antimicrobiano se recomienda el inicio de terapia con dexametasona, pues se ha demostrado que al ocurrir la lisis bacteriana, los componentes bacterianos pueden exacerbar la liberación de citoquinas y sustancias proinflamatorias en el LCR. En un estudio multicéntrico europeo, el tratamiento con dexametasona produjo una reducción en el riesgo de mala recuperación, así como de la mortalidad y no se acompañó de efectos adversos. La mortalidad se redujo de 15 a 7%. El beneficio fue mayor en pacientes con severidad intermedia de la enfermedad, definida como aquellos pacientes con una clasificación de Glasgow de 8 a 11 puntos al ingreso. De ahí que en la actualidad se recomiende la administración de dexametasona antes o junto con la primera dosis de antibiótico y continuarla por cuatro días a razón de 10 mg cada seis horas, pues su empleo se asocia con una significativa disminución de la mortalidad y de las secuelas neurológicas.<sup>24</sup>

## CONCLUSIONES

La meningitis bacteriana es quizá una de las más claras emergencias de todas las enfermedades infecciosas puesto que el tratamiento tardío o inadecuado incrementa el riesgo de muerte o de morbilidad neurológica en aquellos que sobreviven. El tratamiento antibiótico debe ser iniciado tan pronto como sea posible, preferiblemente con una demora inferior a 30-60 minutos tras establecer el diagnóstico, a fin de disminuir sus secuelas. La evidencia actual se inclina a favor del empleo coadyuvante con dexametasona.

## REFERENCIAS

1. van de Beek, De Gans J, Tunkel A, et al. Community-Acquired Bacterial Meningitis in Adults. *N Engl J Med* 2006; 354: 44-53.
2. Hussein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis in adults: a 12-year review. *Medicine* 2000; 79: 360-8.
3. Sigurdardottir B, Bjornsson OM, Erlendsdottir H, et al. Acute bacterial meningitis in adults: a 20-year overview. *Arch Intern Med* 1997; 157: 425-30.
4. Morton NS. Bacterial meningitis. A view of the past 90 years. *N Engl J Med* 2004; 351: 1826-8.
5. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 2003; 126: 1015-25.
6. Flores-Cordero JM, Amaya-Villar R, Rincon-Ferrari MD, et al. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults



- admitted to the intensive care unit: clinical manifestations, management and prognostic factors. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1967-73.
7. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination: does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* 1999; 282: 175-81.
  8. Van de Beek D, De Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 1849-59.
  9. Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 130-45.
  10. van Crevel H, Hijdra A, de Gans J. Lumbar puncture and the risk of herniation: when should we first perform CT? *J Neurol* 2002; 249: 129-37.
  11. Chapin-Robertson K, Dahlberg SE, Edberg SC. Clinical and laboratory analyses of cytospin-prepared Gram stains for recovery and diagnosis of bacteria from sterile body fluids. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 377-80.
  12. Tarafdar K, Rao S, Recco RA, et al. Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 406-8.
  13. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, et al. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001; 345: 1727-33.
  14. Genton B, Berger JP. Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adult meningitis. *Intensive Care Med* 1990; 16: 196-200.
  15. Ramers C, Billman G, Hartin M, et al. Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. *JAMA* 2000; 283: 2680-5.
  16. Gerdes LU, Jorgensen PE, Nexø E, Wang P. C-reactive protein and bacterial meningitis: a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58: 83-93.
  17. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, et al. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 2000; 28: 1828-32.
  18. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med* 1998; 129: 862-9.
  19. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Antibiotic guidelines and antibiotic use in adult bacterial meningitis in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 661-6.
  20. Tunkel A, Hartman B, Kaplan S, et al. Practice Guidelines for the management of bacterial meningitis Allan R. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-84.
  21. van de Beek D, Schmand B, de Gans J, et al. Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. *J Infect Dis* 2002; 186: 1047-52.
  22. Schmidt H, Heimann B, Djukic M, et al. Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis. *Brain* 2006; 129: 333-45.
  23. van de Beek D, de Gans J. Prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2005; 352: 514.
  24. de Gans J, van de Beek D. European dexamethasone in adulthood bacterial meningitis study investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1549-56.

#### Solicitud de sobretiros:

Dr. Guillermo David Hernández López  
 Av. Instituto Politécnico Nacional 5160,  
 Col. Magdalena de las Salinas,  
 Del. Gustavo A. Madero,  
 C.P. 07760, México, D.F.  
 Tel.: 55 22 400 481  
 Correo electrónico: gervith\_rs@hotmail.com