



Enfoque actual del paciente con meningitis bacteriana aguda

Alfredo Cabrera Rayo,* Manuel Alfredo Ortega Sánchez,** Eduardo Guaní Guerra,** Ricardo Juárez Ocaña***

RESUMEN

La meningitis es la inflamación de las leptomeninges por causas infecciosas o no infecciosas. El sistema nervioso central es susceptible a infecciones por bacterias, virus, hongos y priones que pueden causar la muerte o un daño neurológico permanente. Los signos y síntomas clásicos de la meningitis son: cefalea, signos meníngeos, fiebre, convulsiones, alteraciones motoras y sensitivas. La sospecha clínica de meningitis en pacientes con factores de riesgo debe confirmarse mediante la evaluación cuidadosa del líquido cefalorraquídeo y a través de tinciones, cultivo, antígenos específicos, anticuerpos y pruebas de reacción en cadena de la polimerasa. El presente trabajo revisa con un enfoque clínico y práctico la fisiopatología, el cuadro clínico y la evaluación diagnóstica y terapéutica de la meningitis bacteriana aguda de origen comunitario.

Palabras clave: meningitis, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT

Meningitis is a leptomeningeal inflammation due to infectious or not infectious causes. The central nervous system is susceptible to infections by bacteria, viruses, fungi and prions that can cause death or permanent neurological damage. The signs and classic symptoms of meningitis are headache, meningeal signs, fever, convulsions, motor and sensorial dysfunctions. The clinical suspicion of meningitis in patients with risk factors should be confirmed by means of careful evaluation of the cerebrospinal fluid and through stains, cultures, specific antigens, antibodies and polymerase chain reaction. The present work clinically focuses on pathophysiology, clinical features, evaluation, diagnosis and therapy of acute community bacterial meningitis.

Key words: meningitis, pathophysiology, diagnosis, treatment.

La meningitis es la inflamación de las dos membranas que rodean el cerebro (pia y aracnoides) y la médula espinal.¹ La meningitis bacteriana aguda es un proceso supurativo, localizado dentro del espacio subaracnoideo. Se acompaña de una reacción inflamatoria del sistema nervioso central que suele ocasionar hipertensión endocraneal, crisis convulsivas, deterioro del estado de alerta, afección de los pares craneales y signos clínicos característicos. A pesar de que el sistema nervioso central tiene mecanismos de defensa (cráneo y barrera

hematoencefálica) que evitan la penetración de bacterias, bajo circunstancias especiales los microorganismos superan estas barreras y los mecanismos de defensa son inadecuados para controlar la infección; hecho que incrementa la tasa de morbilidad y mortalidad.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

En Estados Unidos, la incidencia anual se reporta de tres casos por cada 100,000 habitantes, con variaciones según el sitio geográfico, edad y raza. Su mortalidad es de 6 a 33%.² Los microorganismos que se identifican con mayor frecuencia en la meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad son: *Streptococcus pneumoniae* (50%), *Neisseria meningitidis* (25%), estreptococo del grupo B (10%) *Listeria monocytogenes* (10%) y *Haemophilus influenzae* (7%).³ Los factores de riesgo para meningitis bacteriana adquirida en la comunidad⁴ incluyen: a) infecciones concomitantes (otitis media, sinusitis, neumonía o endocarditis); b) inmunocompromiso; c) diabetes mellitus; d) alcoholismo; e) traumatismo craneoencefálico severo reciente; f)

* Médico internista intensivista, servicio de urgencias adultos.

** Servicio de medicina interna.

*** Jefe de servicio. Urgencias adultos.
Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Alfredo Cabrera Rayo. Servicio de urgencias adultos. Hospital Regional 1º de Octubre. Av. Instituto Politécnico Nacional 1669, col. Magdalena de las Salinas, CP 07760. México, DF.

Recibido: mayo, 2004. Aceptado: junio, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

salida de líquido cefalorraquídeo (LCR) y g) abuso de drogas intravenosas.

FISIOPATOLOGÍA

Las bacterias que con mayor frecuencia infectan el sistema nervioso central (*S. pneumoniae* y *N. meningitidis*) colonizan la nasofaringe y se transportan hacia los vasos sanguíneos, a través de células epiteliales no ciliadas en vacuolas fagocíticas que están rodeadas por una membrana. Una vez que están en la sangre, son susceptibles de ser destruidas por anticuerpos, complemento o fagocitos. Sin embargo, gracias a su cápsula de polisacáridos eluden la fagocitosis de los neutrófilos y la actividad bactericida de la vía clásica del complemento proliferando e iniciando la fase bacteriémica.⁵ Se implantan, principalmente, en capilares de plexos coroideos, leptomeninges y en el mismo parénquima cerebral. Después pasan al líquido cefalorraquídeo. Desde allí se transportan a todo el espacio subaracnoideo, donde rápidamente se multiplican debido a la pobre defensa inmunológica del LCR. Cabe señalar que, por lo general, ahí existen pocos leucocitos y cantidades pequeñas de inmunoglobulinas y proteínas del complemento.⁶ Una vez instaladas en el sistema nervioso central, las bacterias desencadenan la activación de interleucinas (interleucina-1, interleucina-6), factor de necrosis tumoral, macrófagos, factor activador de plaquetas, prostaglandinas e interferón. La lisis bacteriana, con la consiguiente liberación de componentes de su pared celular (moléculas de lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas y ácido teicoico y peptidoglucanos del *S. pneumoniae*) hacia el espacio subaracnoideo, produce mayor activación de los factores proinflamatorios por la microglia, astrocitos, monocitos, células endoteliales y leucocitos

del líquido cefalorraquídeo con formación de exudado purulento en dicho espacio. Esto favorece la obstrucción del flujo de LCR a través del sistema ventricular y deteriora la capacidad reabsortiva de las granulaciones aracnoideas; y, a su vez, causa hidrocefalia, edema intersticial e hipertensión intracraneal. Otro factor que influye en la lesión cerebral secundaria es la producción de radicales libres de oxígeno y neurotransmisores excitadores (glutamato, aspartato y óxido nítrico), los cuales alteran la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y causan edema vasogénico, isquemia y muerte neuronal.⁷

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La manifestación clínica depende del agente causante, así como de los antecedentes del huésped y la duración de la enfermedad. La mayoría de los pacientes tienen un cuadro subagudo, con síntomas progresivos de dos a cinco días. La manifestación en adultos con meningitis bacteriana, observada hasta en 80% de los casos, es fiebre, cefalea e irritación meníngea.⁸ Los signos más conocidos de irritación meníngea incluyen la rigidez de nuca, signo de Kerning y Brudzinski. El signo de Kerning se explora con el paciente en decúbito dorsal y se flexiona el muslo de éste sobre su abdomen. Si se despierta dolor al extender pasivamente la pierna, existe irritación meníngea. El signo de Brudzinski se explora con el paciente en decúbito dorsal y se reporta positivo si existe una flexión espontánea de cadera y rodillas al flexionar el cuello. El cuadro 1 muestra otros signos que conviene examinar en pacientes con sospecha de meningitis. Asimismo, existe disfunción neurológica manifestada por confusión, delirio o deterioro progresivo de alerta, el cual puede conducir a un estado de coma. La parálisis de nervios craneales, es-

Cuadro 1. Signos meníngeos

Signo	Forma de exploración
Signo de Lewinson	Se solicita al paciente acercar el mentón al tórax, ante la imposibilidad de hacerlo, la respuesta anormal es apertura oral para alcanzarlo.
Rigidez de Raquis	Contractura de músculos vertebrales, por lo que el enfermo no puede doblar el tronco.
Contractura de los miembros inferiores	Manifestada clínicamente con la clásica posición en gatillo.
Signo de Flatau	Al explorar Brudzinski, se observa dilatación de la pupila.
Signo nuca-plantar de Maraño	Al realizar Brudzinski, se impide la flexión de las rodillas con las manos y se manifiesta Babinski.
Signo de Brudzinski de la mejilla	Se realiza presión con un dedo sobre las mejillas y el enfermo levanta los brazos.

pecialmente III, IV, VI y VII, se observan en aproximadamente 20% de los casos y las crisis convulsivas se reportan en 30%.⁹

Los ancianos, especialmente con enfermedades concomitantes como diabetes mellitus o proceso cardiopulmonar crónico, pueden tener síndrome confusional agudo, letargia, obnubilación, signos variables de irritación meníngea y ausencia de fiebre. En este caso, los autores recomiendan incluir en los diagnósticos diferenciales la meningitis aguda como causa del deterioro neurológico, mediante el estudio de líquido cefalorraquídeo.

Ciertos datos clínicos sugieren el agente causante. Los pacientes con meningococcemia manifiestan en 50% de los casos erupción maculopapular eritematosa, la cual se transforma rápidamente en petequial y posteriormente en purpúrico en el tronco, las extremidades inferiores, las mucosas, la conjuntiva y, con menor frecuencia, en las palmas y las plantas.¹⁰⁻¹¹ El foco infeccioso supurativo (otitis, sinusitis o neumonía) está presente en 30% de los pacientes con neumococo o *H. influenzae*.

DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha clínica, la punción lumbar es el procedimiento diagnóstico más importante en la meningitis. Resulta controvertido realizarla sin obtener una tomografía o resonancia magnética cerebral previa; sin embargo, debe individualizarse para cada caso. Puede practicarse sin riesgo en los pacientes con nivel de conciencia normal, sin déficit neurológico focal y fondo de ojo que descarta papiledema.¹² La presión de apertura se eleva prácticamente en todos los casos (normal < 180 mmH₂O). Los valores mayores a 600

mmH₂O sugieren edema cerebral, absceso cerebral o hidrocefalia comunicante. Desde el punto de vista macroscópico, el líquido se observa turbio si el conteo celular supera a los 200 leucocitos/microlitro. El rango habitual de manifestación es entre 100 y 10,000 células por microlitro en meningitis bacteriana no tratada. El cuadro 2 muestra las alteraciones bioquímicas y celulares observadas con frecuencia en la meningitis bacteriana aguda.

La tinción de Gram permite una identificación rápida del germen causante, con sensibilidad del 60% y especificidad aproximada del 100%. Cabe señalar que pueden esperarse falsos positivos por contaminación al recolectar, transportar o trabajar la muestra. Además, la punción lumbar, la tinción de Gram y el cultivo pueden reportarse normales¹³⁻¹⁴ en pacientes que han recibido antibiótico, incluso un par de horas antes. En estos casos, se recomienda realizar la prueba de aglutinación con látex para detección de antígenos bacterianos de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tipo b, estreptococo del grupo B y *E. coli*. Esta prueba tiene especificidad del 95 al 100% para los primeros dos gérmenes señalados; sin embargo, la sensibilidad varía del 30 al 70% para las mismas bacterias, por lo que una prueba negativa no excluye su diagnóstico.¹⁵

La concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo < 40 mg/dL es anormal y el uso del índice de glucosa LCR/suero corrige la hiperglucemia que puede enmascarar una disminución relativa de la concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo. Un índice de glucosa LCR/suero menor a 0.40 sugiere de manera significativa meningitis bacteriana.⁵ La prueba de reacción en cadena de la polimerasa es más útil en el diagnóstico de meningitis viral que en el de la

Cuadro 2. Alteraciones del líquido cefalorraquídeo en meningitis bacteriana aguda no tratada

Presión de apertura	> 180 mm H ₂ O
Leucocitos	> 200 células mononucleares
Eritrocitos	Ausentes
Glucosa	< 40 mg/dL
Índice de glucosa LCR/suero	< 0.40
Proteínas	> 45 mg/dL
Tinción de Gram	Positiva hasta 90%
Cultivo	Positivo hasta 80%
Prueba de aglutinación con látex	Detecta antígenos bacterianos de <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , estreptococos del grupo B, <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i>
Reacción en cadena de la polimerasa	Existen reportes de 91% de sensibilidad y especificidad; sin embargo, aún está en estudio.

bacteriana, puesto que aún no se establece la precisión diagnóstica real de esta prueba cuando la tinción de Gram, el cultivo y la prueba con látex para detección de antígenos son negativas.

Los estudios de neuroimagen desempeñan un papel secundario en el diagnóstico de meningitis, excepto para descartar otras condiciones patológicas o identificar una fuente parameningea de infección (absceso cerebral, epidural o subdural). Conviene solicitar tomografía o resonancia magnética cerebral en casos de fiebre persistente, a pesar del manejo antimicrobiano adecuado, estado de coma, crisis convulsivas de recién aparición o con pobre control farmacológico, signos clínicos de hipertensión intracraneal (papiledema, vómito en proyectil, hipertensión arterial y bradicardia) o déficit neurológico focal.¹⁶

TRATAMIENTO

La meningitis bacteriana es una urgencia neurológica y debe enfocarse como tal. Los pacientes deben recibir una terapia antimicrobiana empírica en los primeros 30 y 60 minutos de ingreso hospitalario. El tratamiento debe basarse en los resultados de la tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, si el Gram se reporta negativo, se elige tratamiento empírico con base en la edad y perfil de riesgo del paciente. La mayoría de las personas entre 15 y 50 años de edad serán infectadas por *S. pneumoniae* o *N. meningitidis*. Se recomienda la administración de una cefalosporina de tercera generación. En pacientes mayores de 50 años o inmunocomprometidos, la infección puede ser por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *L. monocytogenes* o bacilos gramnegativos, por lo que se recomienda ampicilina más cefalosporina de tercera generación. Con respecto a la vancomicina, se recomienda su adición cuando se sospecha *S. pneumoniae* resistente a penicilina y cefalosporinas.¹⁷ En meningitis posterior a traumatismo craneal severo con fractura de cráneo o salida de líquido cefalorraquídeo, las posibilidades de infección por *S. epidermidis*, *S. aureus*, difteroides y bacilos gramnegativos (incluyendo *P. aeruginosa*) son altas. Por ende, la terapia antimicrobiana consiste en vancomicina más ceftazidima, con ajuste farmacológico de acuerdo con el resultado de cultivo. Las dosis reco-

mendadas en pacientes con función renal normal se muestran en el cuadro 3.

Cuadro 3. Dosis recomendadas de antibióticos para adultos con función renal normal

Antibiótico	Dosis por día
Penicilina G	24,000,000 UI
Ampicilina	12 gramos
Cefotaxima	8-12 gramos
Ceftriaxona	4 gramos
Ceftazidima	6-12 gramos
Vancomicina	2-3 gramos

Una vez que el microorganismo infectante se aísla, la terapia antimicrobiana se ajusta para obtener mejores resultados. La elección del antibiótico para gérmenes específicos dependerá, en muchos casos (desafortunadamente), de la existencia de fármacos en los hospitales y de los parámetros de resistencia local a los antibióticos. Esto último nos hace reflexionar acerca de la escasa o total ausencia de programas de vigilancia de resistencia bacteriana en muchos de nuestros hospitales. Los tratamientos recomendados se muestran en el cuadro 4.

La penicilina G, ampicilina o cefalosporina de tercera generación son útiles para tratar la meningitis por meningococo o neumococo; sin embargo, cabe señalar que durante las últimas décadas se ha observado incremento en la resistencia de *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* a la penicilina. La dificultad para alcanzar concentraciones adecuadas en el líquido cefalorraquídeo hace que la penicilina no sea el fármaco de elección si la concentración mínima inhibidora reportada en el cultivo es mayor de 0.1 mcg/mL.¹⁸

El tratamiento para meningitis por *H. influenzae* se modificó de acuerdo con la aparición de cepas resistentes al cloramfenicol. En la actualidad, la recomendación terapéutica sólo incluye cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona). Si la meningitis se atribuye a los bacilos entéricos gramnegativos, nuevamente las cefalosporinas de tercera generación reportan curaciones en 78 a 94% de los casos. En este sentido, se prefiere la ceftazidima dada su actividad contra *P. aeruginosa*. Las fluoroquinolonas también se administran en infecciones por bacilos gramnegativos; sin

Cuadro 4. Terapia antimicrobiana para meningitis aguda

Microorganismo	Terapia de elección
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina G o ampicilina
CMI a penicilina < 0.1 mcg/mL	Cefalosporina de tercera generación
CMI a penicilina 0.1-1.0 mcg/mL	Vancomicina + ceftriaxona o cefotaxima
CMI a penicilina > 2.0 mcg/mL	Ceftriaxona, cefotaxima o penicilina G
<i>Neisseria meningitidis</i>	Cefalosporina de tercera generación
<i>Haemophilus influenzae</i>	Cefalosporina de tercera generación
<i>Enterobacteriaceae</i>	Ceftazidima
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampicilina o penicilina G
<i>Listeria monocytogenes</i>	Nafcilina u oxacilina
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a metilicina	Vancomicina
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilicina	Vancomicina
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	

CMI: concentración mínima inhibidora.

embargo, suelen considerarse en pacientes con meningitis multirresistentes o cuando la terapia convencional ha fallado.¹⁹

USO DE ESTEROIDES

A pesar de los avances en el tratamiento antimicrobiano, la morbilidad y mortalidad de la meningitis bacteriana continúa siendo inaceptablemente elevada. El mejor entendimiento en la patogenia permite conocer que una parte importante de la lesión cerebral secundaria se debe a la activación de factores proinflamatorios que lesionan la barrera hematoencefálica y causan hipoperfusión cerebral, isquemia y muerte neuronal. Con base en esto, se propone la administración de esteroides puede prevenir o disminuir el daño cerebral secundario, inducido por la interacción patógeno-huésped, así como el provocado por la bacteriolisis inducida por antibióticos. No obstante que la administración de esteroides continúa siendo controvertida, la mayoría de los expertos está de acuerdo con la administración intravenosa de dexametasona a razón de 0.15 mg/kg cada seis horas durante cuatro días, o 0.4 mg/kg cada 12 horas por dos días, en niños mayores de dos meses, administrados 15 a 20 minutos antes o con la primera dosis de antibióticos. En adultos se recomienda limitar la dexametasona con las dosis mencionadas, sólo se prefiere en pacientes con tinción de Gram positiva, edema cerebral importante o datos de hipertensión intracraneal.^{16,20}

DIRECCIONES FUTURAS

Más allá del advenimiento de nuevos fármacos y técnicas de monitoreo neurológico, los esfuerzos deben encaminarse a la prevención de la enfermedad mediante sistemas de vacunación contra los gérmenes comunes que causan meningitis. Lo anterior se apoya en los siguientes puntos: 1) a pesar del avance en el campo de los antimicrobianos, la mortalidad y discapacidad por meningitis bacteriana continúa siendo muy elevada, 2) cada vez existen más reportes de resistencia bacteriana que influyen negativamente en el tratamiento de los pacientes. El mejor entendimiento de la patogenia permitirá trabajar en el desarrollo de inhibidores específicos de la cascada proinflamatoria, a fin de disminuir la lesión cerebral secundaria comentada con anterioridad.

CONCLUSIÓN

Los gérmenes que comúnmente se identifican en la meningitis bacteriana aguda de origen comunitario incluyen neumococos, meningococos, *Listeria* y *H. influenzae*. Ante la sospecha clínica, la administración de antibiótico debe realizarse una vez que se ha obtenido el líquido cefalorraquídeo, mediante punción lumbar. No es requisito invariable realizar previamente tomografía o resonancia magnética craneal. El resultado de la tinción de Gram permite el inicio empírico del fármaco que se ajustará al resultado del cultivo.

La administración de esteroides continúa siendo controvertida y sólo se justifica ante situaciones especiales. Conviene recordar que la mejor opción será la prevención de la enfermedad en sujetos con factores de riesgo o, bien, desde la inclusión de vacunas específicas en los programas masivos de vacunación nacional.

REFERENCIAS

1. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997;337:970-76.
2. Swartz. Bacterial meningitis. Lecture given at the medical grand rounds. Massachusetts General Hospital, 1993.
3. Durand. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993;328:21.
4. Spanos. Differential diagnosis of acute meningitis: an analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA* 1989;262:2700.
5. Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Engl J Med* 1992;327:864.
6. Simberkoff MS, Moldover NH, Rahal J Jr. Absence of detectable bactericidal and opsonic activities in normal and infected human cerebrospinal fluids. A regional host defense deficiency. *J Lab Clin Med* 1980;95:362.
7. Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR. Pathogenesis of pneumococcal infection. *N Engl J Med* 1995;332:1280.
8. Verghese A, Gallemore G. Kernig's and Brudzinski's signs revisited. *Rev Infect Dis* 1987;9:1187.
9. Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. *Lancet* 1995;346:1675.
10. Rosenstein N, Perkins BA, Sthepens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001;344:1378-88.
11. Juan de Martin F. Manifestaciones cutáneas de la infección meningocócica. *Piel* 2000;15:222-6.
12. Coyle PK. Overview of acute and chronic meningitis. *Neurol Clin* 1999;17(4):691-710.
13. Dunbar SA, Eason RA, Musher DM, et al. Microscopic examination and broth culture of cerebrospinal fluid in diagnosis of meningitis. *J Clin Microbiol* 1998;36:1617.
14. Talan DA, Hoffman JR, Yoshikawa TT, et al. Role of empiric parenteral antibiotics prior to lumbar puncture in suspected bacterial meningitis: state of the art. *Rev Infect Dis* 1988;10:36.
15. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;321:794.
16. Quagliarello VJ, Sceld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997;336:708-16.
17. Viladrich PF, Gudiol F, Linares J, et al. Evaluation of vancomycin for therapy of adults pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2467.
18. Bradley JS, Sheld WM. The challenge of penicillin significant isolates of *Streptococcus pneumoniae* meningitis: current antibiotic therapy in the 1990s. *Clin Infect Dis* 1997;24(suppl 2):S213.
19. Ostergaard C, Sorensen TK, Knudsen JD, et al. Evaluation of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, for treatment of meningitis caused by a penicillin-resistant pneumococcus in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1706.
20. Wubbel L, McCracken GH Jr. Management of bacterial meningitis. *Pediatr Rev* 1998;19:78.