

Meningitis bacteriana: conceptos prácticos para su abordaje

José de Jesús Coria Lorenzo,* Martha Marcela Espinoza Oliva, Demóstenes Gómez Barreto*****

RESUMEN

Incluso hasta la introducción de sulfonamidas y penicilinas (hace poco más de 50-60 años), la meningitis bacteriana en muchos casos era una enfermedad mortal. Desde entonces ésta ha podido ser curable, con variables en sus porcentajes de morbilidad y mortalidad de acuerdo a los diferentes patógenos (ejemplo: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus* del grupo B, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*, etc.), y tipo de pacientes (neonatos, lactantes, inmunosuprimidos, neuroquirúrgicos, con traumatismo de cráneo, adultos, ancianos, etc.). Después de la primera punción lumbar realizada por Quincke en 1891 y la primera identificación de un patógeno por Heubner en 1896, un gran número de estudios clínicos y posteriormente terapéuticos se han publicado. A pesar de esto puede resultar difícil evaluar a un paciente con sospecha de meningitis bacteriana y más aún el iniciar una terapéutica antimicrobiana adecuada.

Palabras clave: Meningitis bacteriana, tratamiento antimicrobiano.

La meningitis bacteriana continúa siendo una enfermedad que atenta contra la vida, especialmente en países en vías de desarrollo, y en aquéllos donde las políticas de vacunación para ciertos patógenos que pueden condicionar estos cuadros de neuroinfección no son adecuadas. Desde el advenimiento de las terapéuticas antimicrobianas modernas, la meningitis bacteriana ha cambiado de ser una enfermedad con resultados uniformemente fatales, a una enfermedad hoy en día, en la cual la mayoría

SUMMARY

Until the introduction of sulfonamides and penicillins some 50-60 years ago, the bacterial meningitis was in most cases a deadly disease. Since then it has become curable with a variable rate of morbidity and mortality in accordance with different pathogens (e.g. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus* of the group B, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus aureus* and *epidermidis*), and type of patients (neonates, infants and children, immunosuppressed, neurosurgical, skull trauma, and adult or elderly). Following the first lumbar puncture performed by Quincke in 1891 and the first identification of the pathogen by Heubner in 1896, an enormous number of clinical and therapeutic studies are been published. Nevertheless of that is still very difficult the evaluation of a patient with bacterial meningitis suspect and as well when institute antibiotic therapy.

Key words: Bacterial meningitis, antimicrobial treatment.

de los pacientes sobreviven; no obstante las secuelas neurológicas continúan presentándose desde un 30% en los recién nacidos y un 15 a 20% en lactantes mayores.¹ Por otro lado a pesar de los avances en la terapéutica antimicrobiana, y de contar con nuevas técnicas de diagnóstico, en nuestro medio, debido al retraso en el diagnóstico oportuno y sobre todo al inicio del tratamiento adecuado, la meningitis bacteriana continúa mostrando una tasa de mortalidad global del 5 a 10%.² Esta tasa se ve reflejada debido a que la mayoría de los pacientes ingresan a nuestros hospitales con más de 48 horas de haber iniciado su padecimiento, lo cual repercute en el pronóstico y la presentación de complicaciones mediáticas, inmediatas y tardías que puedan presentar en un determinado momento de la evolución del proceso o incluso en el número de complicaciones tardías del mismo. Ante-

* Adscrito al Servicio de Infectología.

** Pediatra Infectólogo.

*** Jefe del Departamento de Infectología.

Servicio de Infectología. Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, DF SSA.

riamente, el diagnóstico de meningitis bacteriana causaba temor en los padres del paciente, y un impacto de expectativa dentro de la comunidad.³

En el momento actual el uso de vacuna conjugada de polisacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo b, ha reducido la incidencia de enfermedades invasivas por este patógeno incluyendo meningitis. Aunque las infecciones causadas por este agente son poco comunes en la población pediátrica bien vacunada, la población médica que atiende niños debe estar alerta ante los posibles cambios en el patrón epidemiológico de los agentes bacterianos causantes de meningitis bacteriana en menores de 5 años, cuya incidencia puede verse incrementada por patógenos como *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*.

EPIDEMIOLOGÍA

En 1986, en los Estados Unidos de Norteamérica la causa más común de meningitis bacteriana lo fue *Haemophilus influenzae* tipo b, el cual condicionó el 45% de todos los casos, seguido por *Streptococcus pneumoniae*, que registró el 18%; y de *Neisseria meningitidis* que ocupó el 14% de todos los casos. En ese mismo año el porcentaje de mortalidad para cada uno de los organismos referidos fue de 3% y 19% para *H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae* respectivamente.³ En México alrededor de 50% de los casos de meningitis bacteriana ocurren en niños entre los tres meses y tres años de edad, con una mortalidad superior al 10%.⁴ Actualmente la epidemiología de la meningitis bacteriana ha cambiado dramáticamente, y la evaluación de nuevas técnicas de diagnóstico así como nuevas estrategias de tratamiento, han reducido tanto la mortalidad y secuelas de la misma. Sin embargo, la meningitis bacteriana (MB) continúa siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en niños de países en vías de desarrollo. Por ejemplo: *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) causa aproximadamente 236,000 casos de meningitis cada año en niños menores de 5 años de edad y adicionalmente 144,000 casos son causados por *Streptococcus pneumoniae*.⁵ La mortalidad de meningitis se acerca al 100% en individuos en general no tratados y 15-50% en niños que reciben incluso terapia antimicrobiana adecuada, sobre todo en países en vías de desarrollo. En contraste, la mortalidad es menos del 5% en países industrializados. Las consecuencias en sí, son que en una alta proporción de los pacientes que sobreviven quedan con secuelas neurológicas importantes.^{6,7}

El retardo en el diagnóstico y la iniciación del tratamiento apropiado ocasionan un mayor número de secuelas neurológicas e incluso un incremento en la tasa de mortalidad en los países con ingresos *per cápita* bajos.⁸

A pesar de la importante efectividad de vacunas conjugadas de Hib en países industrializados, el costo elevado de estas vacunas ha limitado su disponibilidad o acceso en países con ingresos *per cápita* bajos o en vías de desarrollo.^{9,10} Aunque las vacunas para Hib llegarán a ser comúnmente disponibles, mucho puede hacerse para mejorar el diagnóstico e iniciar un tratamiento temprano, práctico y apropiado para la meningitis bacteriana en comunidades en vías de desarrollo. Este tipo de estrategias de diagnóstico y tratamiento pueden contribuir a reducir la morbilidad causada por meningitis.

PATOFISIOLOGÍA

Los patógenos potencialmente condicionantes de meningitis bacteriana pueden causar la enfermedad por medio de dos mecanismos diferentes bien conocidos. Primariamente por colonización y/o infección de la mucosa respiratoria, en donde por medio de interacciones que ligan receptores específicos entre la bacteria y las células epiteliales, favorecen una invasión del torrente sanguíneo, en circunstancias especiales que permiten que el microorganismo alcance la circulación cerebral. El segundo mecanismo, es similar al primero, o sea un evento de bacteremia, en donde los cuadros de meningitis se presentan a partir de un foco infeccioso distante, sin embargo, esta invasión del torrente sanguíneo, resulta presumiblemente de una deficiente respuesta humoral local y sistémica.^{4,11,12}

Estos mecanismos son comúnmente vistos en las edades fuera del periodo neonatal, sin embargo, la mayoría de los casos de meningitis en el neonato resultan de eventos de bacteremia, no obstante, la ruta de los patógenos hacia la circulación cerebral, puede ser de dos formas; tanto de la madre o por el medio ambiente posnatal. Por la madre, las rutas de infección son: transplacentaria (ej. *L. monocytogenes*), vertical o durante el nacimiento (ej. *E. coli*, *Streptococcus* del grupo B), y horizontal después del nacimiento (ej. *S. Aureus*, *S. epidermidis*), esta última puede ser comunitaria o intrahospitalaria.¹³

Una vez que los patógenos llegan a la circulación cerebral, se produce una siembra meníngea a través de la barrera hemato-líquido cefalorraquídeo (Plexos coroides-LCR), y barrera hemato-encefálica (células capilares del manto cerebral). Una vez que la bacteria está presente en el espacio subaracnoideo, se multiplica rápidamente debido a una inadecuada actividad humoral y fagocítica, y libera componentes de su membrana y pared celular (ácido teicoico, peptidoglicano y endotoxinas). Estos componentes estimulan mediadores inflamatorios que resultan en edema cerebral y daño directo a la barrera hemato-encefálica.¹

AGENTES CAUSALES

Los patógenos bacterianos que causan meningitis, suelen dividirse de acuerdo a diferentes grupos de edad, los cuales se enmarcan en el *cuadro 1*. Sin embargo hay que tener presente y sobre todo en la etiología bacteriana, que los patógenos de meningitis en el periodo neonatal varían de hospital a hospital y de una ciudad o incluso de un país a otro. Tanto en Europa y gran parte de Norteamérica los tres más comúnmente encontrados son: *Streptococcus* del grupo B, *Escherichia coli* y *L. monocytogenes* presentándose en aproximadamente el 75% de todos los casos de meningitis bacteriana neonatal.¹⁴ En América Latina y muchos países en vías de desarrollo los organismos gramnegativos como *E. coli* son las causas principales de meningitis bacteriana en el neonato y *L.*

monocytogenes así como *Streptococcus* del grupo B son los menos frecuentemente encontrados.¹⁵ En el grupo de lactantes menores de 1-3 meses de edad la meningitis bacteriana puede ser causada por patógenos encontrados tanto en el periodo neonatal así como los encontrados en lactantes mayores. En el lactante de 3 meses a 3 años los tres principales patógenos causantes de meningitis bacteriana son: *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. En el grupo de preescolares y escolares realmente no existe una diferencia significante en cuanto a la epidemiología de los patógenos más frecuentes, dado que siguen predominando *H. influenzae* tipo b, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. En el grupo de adolescentes y adultos jóvenes los patógenos que se presentan con más frecuencia son: *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. Y en el grupo de adultos prácticamen-

Cuadro 1. Agentes etiológicos por grupos de edad, en la meningitis bacteriana.

Grupo etario	Principales patógenos bacterianos
Recién nacido (0 a 4 semanas)	<i>Streptococcus</i> del gpo. B <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Enterococcus</i> sp <i>Salmonella</i> sp <i>Enterobacter</i> sp
De 4 a 12 semanas de edad	<i>Acinetobacter</i> sp <i>Proteus</i> sp <i>Citrobacter</i> (especialmente diversus) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Candida albicans</i>
De > 3 a 36 meses	Se pueden citar todos los referidos en el grupo etario anterior además de: <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Virus
De > 3 a 5 años	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Virus Hongos*
De > 5 a 21 años	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> Virus Hongos*

* En pacientes inmunocomprometidos.

te *S. pneumoniae* es el principal causante de meningitis, reportándose en un 30-50% de los casos en este grupo de edad.^{16,17} En muchas ciudades desarrolladas *H. influenzae* tipo b era el responsable de cerca del 80% de todos los casos de meningitis en niños de 2-4 años de edad, sin embargo, esta frecuencia ha cambiado dramáticamente como resultado de la adecuada administración de vacunas conjugadas contra este patógeno, que actualmente son recomendadas para su administración desde los dos meses de edad. Igualmente se espera que en países en vías de desarrollo, la incidencia de presentación de meningitis por *H. influenzae* tipo b disminuya con los programas de vacunación contra este patógeno. Sin embargo, es también esperado que los patrones de presentación de meningitis bacteriana en cuanto a agentes causales cambien como consecuencia de la vacunación contra *H. influenzae* tipo b y exista un aumento en la presentación de casos por *S. pneumoniae* y/o *N. meningitidis*, como se ha venido observando en algunas ciudades de diferentes países.¹⁶ Existen otros patógenos bacterianos que pueden favorecer meningitis pero que dependen de ciertos factores tales como procedimientos neuroquirúrgicos, eventos postraumáticos, derivaciones ventriculoperitoneales, paciente inmunocomprometido o inmunodeprimido y meningitis crónica, sin embargo en esta revisión sólo nos referiremos a los patógenos más frecuentes causantes de meningitis bacteriana en el paciente pediátrico.

DEFINICIONES

La inflamación de las meninges es causada por una amplia variedad de agentes químicos y principalmente infecciosos, haciendo a ésta una importante y seria patología en la niñez. La definición de inflamación del sistema nervioso central (SNC) incluye tres diagnósticos patológicos específicos, los cuales a menudo son clínicamente indistinguibles; meningitis, encefalitis y meningoencefalitis. No obstante, existen otras definiciones en cuanto al proceso de meningitis bacteriana y que además son importantes desde el punto de vista del manejo y que a continuación se refieren.¹⁸⁻²¹

Meningitis: Inflamación de las meninges que es identificada por un número anormal de células (leucocitos) en líquido cefalorraquídeo (LCR).

Encefalitis: Inflamación del cerebro.

Meningoencefalitis: Inflamación del cerebro acompañada por meningitis.

Meningitis bacteriana: Meningitis y evidencia de algún patógeno bacteriano en LCR.

Meningoencefalitis bacteriana aguda: Proceso de inflamación de meninges y cerebro caracterizado por anomalías en el LCR y aislamiento de un patógeno bac-

teriano en el mismo, así como manifestaciones agudas de signos y síntomas clínicos de meningitis.

Meningitis aséptica: Meningitis en ausencia de evidencia de algún patógeno bacteriano detectable en LCR por técnicas usuales de laboratorio.

Meningitis parcialmente tratada: Presencia de celularidad aumentada en LCR, pero con cultivos negativos para algún patógeno bacteriano en un paciente que ha recibido antibioticoterapia 72 horas antes del diagnóstico clínico de meningitis.

Falla clínica: Empeoramiento clínico en las primeras 72 horas de manejo iniciado, o complicación agregada en cualquier etapa del tratamiento.

Falla bacteriológica: Cuando hay retardo en la esterilización del líquido cefalorraquídeo, o persistencia de aislamiento de patógeno bacteriano (más de 48 horas de haber iniciado el manejo antimicrobiano), o identificación de que el germen sea francamente resistente al antibiótico empleado.

Curación clínica: Remisión de los signos y síntomas en las primeras 72 horas de iniciado el manejo antimicrobiano.

Recaída: Presencia de signos y síntomas menígeos, así como de laboratorio (LCR) que reaparecen dentro de 3 semanas posteriores de haber terminado un tratamiento adecuado. Prácticamente en el periodo de convalecencia. Habitualmente es el mismo germen del evento primario.

Recaída temprana: Presencia de signos clínicos y falla bacteriológica durante el tratamiento o recaída en forma temprana antes de completar el tratamiento.

Recurrencia: Nuevo episodio de meningoencefalitis bacteriana que se presenta en el periodo de convalecencia y que es debido a reinfección con un germen diferente. Puede ser el mismo germen. Habitualmente se presenta en pacientes con alteraciones congénitas o anatómicas. El agente principal lo es *S. Pneumoniae*.

Recrudescencia: Reaparición de signos y síntomas menígeos con un cultivo de LCR positivo, o un gram positivo durante el tratamiento, después de una buena respuesta al tratamiento inicial y esterilización temprana del LCR. Habitualmente el cuadro es causado por el mismo germen.

Las definiciones en cuanto a falla al tratamiento han variado en la mayoría de estudios clínicos de meningitis. La definición más objetiva, es falla bacteriológica durante el tratamiento o recaída en forma temprana antes de completar el tratamiento. Sin embargo, los porcentajes de recaída son usualmente menores del 1% cuando las cefalosporinas de tercera generación son usadas. La evidencia clínica de falla ha sido a menudo basada sobre la persistencia de fiebre u otros signos clínicos, en ausencia de evidencia objetiva de falla bacteriológica. La

fiebre a menudo persiste por más de 5 días, a pesar que el tratamiento con cefalosporinas de tercera generación resulta en esterilización del LCR en 48 horas en casi todos los pacientes.²²

Esos signos clínicos son a menudo debidos a la respuesta inflamatoria, la cual tarda de 5 a 10 días para disminuir después de que el organismo infectante se ha eliminado. Por otro lado, la fiebre secundaria es común en niños con meningitis y es a menudo causada por infecciones virales intercurrentes o por complicaciones propias de la hospitalización (ej: flebitis).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los signos clínicos de meningitis bacteriana varían de acuerdo al grupo de edad en que se presente. En el periodo neonatal los signos clínicos son inespecíficos e insidiosos y habitualmente se manifiestan como un evento de sepsis temprana y que puede incluir: inestabilidad en la temperatura corporal, rechazo al alimento, apnea, bradicardia, mala coloración tegumentaria, ictericia, irritabilidad, fontanela abombada que se observa en una tercera parte de los casos, llanto agudo, letargia, crisis convulsivas que ocurren en un 40%, sin embargo no hay signos específicos.^{19,23} En el periodo de 1-3 meses el lactante aún no muestra signos específicos de irritación meníngea y puede exhibir solamente signos de irritabilidad, somnolencia, fontanela abombada, rechazo al alimento y fiebre de bajo grado. Si el lactante está séptico, presentará datos de choque e hipotensión, pobre perfusión periférica con retardo en el llenado capilar (> 2 segundos), taquicardia, taquipnea y cianosis. En lactantes de 3-18 meses los signos cardinales de meningitis son: alteraciones en el estado de conciencia, irritabilidad alternando con letargia que puede progresar a coma, crisis convulsivas, confusión, vómito, rechazo al alimento, llanto agudo cuando se moviliza, rigidez de nuca y fontanela abombada. En el niño mayor de 18 meses los signos de irritación meníngea son gradualmente más evidentes conforme avanza la edad; presentando los signos de Kernig y/o Brudzinski, la cefalea es común en el escolar y niño mayor, crisis convulsivas, rigidez de nuca, vómitos, fiebre, puede haber fotofobia, papiledema y parálisis de nervios craneales.^{18,23,24} Se debe considerar un evento de meningitis en todo recién nacido con proceso de sepsis, y en los diferentes grupos etarios en quienes exista la presencia de fiebre y que a la exploración física se encuentren datos de letargia, somnolencia, rigidez de nuca, crisis convulsivas y datos de irritación meníngea; en todos estos casos es prioritario realizar una punción lumbar, la cual continúa siendo la prueba más importante para diagnóstico temprano de meningitis bacteriana, mediante el

análisis cuidadoso del líquido cefalorraquídeo. La prueba rápida de antígeno en LCR y en orina es específica pero no es indicador sensible para enfermedad, con excepción de *H. influenzae* tipo b; esta prueba rara vez proporciona información de ayuda en los lineamientos de la terapéutica inicial. La tinción de Gram del LCR es de gran ayuda y puede ser realizada rápida y adecuadamente en la mayoría de los laboratorios de nuestros hospitales. No obstante el estándar de oro para el diagnóstico de meningitis bacteriana continúa siendo un cultivo positivo tomado antes de la iniciación de la terapéutica antimicrobiana. Un hemocultivo, tinción de Gram y cultivo del LCR, examen general de orina y urocultivo deben ser realizados rutinariamente en todos los niños que se sospeche clínicamente tengan un evento de meningitis. Otras pruebas menos específicas en LCR tales como determinación de ácido láctico y proteína C-reactiva no se recomiendan en el grupo pediátrico. Por otro lado, si la evaluación inicial del LCR indica o sugiere que no se trata de una meningitis bacteriana, por la presencia de predominio linfocitario con una respuesta de glucosa baja y un incremento en las proteínas, cultivos y tinciones específicas deben realizarse si se sospecha de un proceso viral, micótico o tuberculoso.^{1,18,23} El examen inicial rutinario de un LCR debe incluir 5 parámetros que son: 1) Cuenta total de leucocitos, 2) cuenta total de neutrófilos, 3) concentración de glucosa, 4) concentración total de proteínas y 5) tinción de Gram del sedimento. Si en la evaluación inicial del LCR se encuentra pleocitosis, con por lo menos $\geq 1\text{PMN/mm}^3$, hipoglucorraquia, hiperproteinorraquia o un microorganismo visto sobre la tinción de Gram, el paciente no puede ser excluido de cursar con un evento de meningitis bacteriana y debe ser hospitalizado para recibir terapia empírica antimicrobiana por vía parenteral.²⁵

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Debido a que el estándar para el diagnóstico de meningitis bacteriana es un cultivo positivo de LCR (que requiere por lo menos 24 horas), el médico tratante debe tomar una decisión crucial en el manejo empírico, basada ampliamente sobre el análisis del LCR al momento de la evaluación inicial.²⁵ Cuando se sospeche un evento de meningitis bacteriana después de que se han tomado todos los cultivos necesarios, se debe iniciar tratamiento antimicrobiano empírico apropiado, con base en la edad y factores epidemiológicos.¹⁸

La identificación temprana y el inicio rápido de la terapéutica antibiótica han sido fundamentales en reducir la mortalidad y morbilidad de la meningitis en los últimos 40 años. Hoy en día el manejo de la meningitis bac-

teriana después del periodo de recién nacido, se ha complicado por la emergencia de un porcentaje alto de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y el incremento en cepas de Hib resistentes a ampicilina y cloranfenicol. Los antibióticos de tercera generación como ceftriaxone y cefotaxime actualmente son los estándares de elección para iniciar el manejo de tratamiento antimicrobiano de la meningitis en muchos de los países desarrollados y en algunos en vías de desarrollo.⁷ La duración óptima de la terapia antimicrobiana para meningitis bacteriana no está muy clara y las recomendaciones han variado en diferentes países.²⁶

Con base en los diferentes grupos de edad, la mayoría de los expertos en el tratamiento de meningitis bacteriana aguda han sugerido los siguientes esquemas de tratamiento:

En el periodo de recién nacido, un lactante de término en quien se sospeche un cuadro de meningitis bacteriana debe ser tratado empíricamente con uno de los siguientes esquemas antimicrobianos: La combinación de ampicilina con gentamicina (u algún otro de los aminoglucósidos de acuerdo al criterio del médico tratante) o ampicilina más una cefalosporina de tercera generación (que se ha sugerido como cefotaxime o ceftriaxone). Para recién nacidos pretérmino de bajo peso quienes se presentan con un evento de meningitis de inicio tardío (7-10 días) se recomienda un esquema empírico de vancomicina más un aminoglucósido hasta que los resultados del cultivo de LCR sean obtenidos. Por otro lado, independientemente si se trata de un lactante de término o pretérmino con sospecha de meningitis por *S. aureus*, el manejo debe ser con vancomicina más un aminoglucósido; pero si se sospecha o se cultiva *P. aeruginosa* el manejo inicial debe ser con ceftazidime más un aminoglucósido.¹⁸⁻²³

En el periodo de lactantes de 1-3 meses de edad, que para fines de meningitis bacteriana se ha denominado periodo gris, el manejo antimicrobiano empírico de elección recomendado, es la combinación de ampicilina más cefotaxime o ampicilina más ceftriaxone, con lo cual se cubren adecuadamente los patógenos habituales del periodo de recién nacido así como los patógenos más allá de este periodo.^{18,19}

En el periodo de mayores de 3 meses, incluyendo preescolares, escolares y adolescentes, hasta finales de los 80 ampicilina y cloranfenicol eran los agentes preferidos para la terapéutica empírica inicial en meningitis bacteriana, que se sospechaba era causada por *H. influenzae* tipo b o *S. pneumoniae*, o si se sospechaba *S. pneumoniae* o *N. meningitidis* el manejo empírico era con penicilina G sódica cristalina. Sin embargo, la resistencia de estos patógenos a estos antimicrobianos

(a excepción de *N. meningitidis*) ha incrementado en los últimos años, por lo que el esquema empírico actual recomendado en estos grupos de edad es el empleo de ceftriaxone o cefotaxime.^{1,19,23} Sin embargo, la problemática de resistencia de *S. pneumoniae* actualmente se está convirtiendo en un problema mundial entre los pacientes pediátricos mayores de 3 meses de edad y el uso rutinario de ceftriaxone o cefotaxime sola no ha sido suficiente para esterilizar el LCR rápidamente. Actualmente en el manejo empírico de meningitis bacteriana que se sospecha es causada por *S. pneumoniae* se recomienda la combinación de vancomicina más ceftriaxone o cefotaxime como sinergista aun cuando la sensibilidad para cefalosporinas sea de 4 mg/mL.¹⁸⁻²⁷ Otros autores sugieren que si se emplea dexametasona el esquema antimicrobiano de elección debe ser ceftriaxone o cefotaxime más rifampicina ya que éste ha demostrado que efectivamente esteriliza el LCR cuando se emplea esteroide. Se ha sugerido la adición de rifampicina al esquema de vancomicina más ceftriaxone o cefotaxime si a pesar de este esquema el paciente empeora a las 48 horas del manejo inicial, o si una subsecuente tinción de gram o cultivo de LCR indican falla para erradicar o reducir sustancialmente el número de organismos o si bien el microorganismo tiene una inusual resistencia alta a las cefalosporinas.²⁸⁻³²

Cepas de *S. pneumoniae* con susceptibilidad intermedia a penicilina han llegado a ser relativamente comunes en Europa, Estados Unidos de Norteamérica y Latinoamérica, llegando a presentarse una tercera parte en aislamientos de procesos invasivos en años recientes y cepas con altos niveles de resistencia son responsables del 1-10% de dichas enfermedades invasivas en algunas áreas.^{7,29} Las recomendaciones para el manejo empírico de meningitis que se sospeche esté causada por *H. influenzae* tipo b, la mayoría de autores sugiere ceftriaxone o cefotaxime, debido a la evidencia de una mayor esterilización en LCR que con la terapéutica convencional de cloranfenicol más ampicilina, además de una menor incidencia de pérdida de audición.^{27,30} Respecto al manejo empírico de meningitis que se sospeche sea causada por *N. meningitidis* el tratamiento puede ser con penicilina o ampicilina, sin embargo, el de elección continúa siendo penicilina y los expertos sugieren cambiar a ceftriaxone o cefotaxime si se reporta resistencia a la penicilina.²⁷

Los expertos coinciden en que la duración del tratamiento recomendado para las meningitis causadas por *L. monocytogenes* y *Streptococcus* del grupo B es de 14-21 días; por bacilos Gram negativos (diferentes a *H. influenzae* tipo b) la duración de la terapia debe ser por 21 días; por *H. influenzae* tipo b, y *N. meningitidis* el tratamiento

Cuadro 2. Duración del tratamiento recomendado para el manejo de la meningitis bacteriana.

Patógeno	Duración sugerida de tratamiento (días)
<i>H. influenzae</i> tipo b (Hib)	7
<i>N. meningitidis</i>	7
<i>S. pneumoniae</i>	10-14
<i>L. monocitogenes</i>	14-21
S. del grupo B	14-21
Bacilos Gramnegativos (diferentes a Hib)	21

sugerido en días es de 7 y para *S. pneumoniae*, se ha recomendado de 10-10 días, sin embargo existen estudios para meningitis por *S. pneumoniae* que han sugerido tan sólo 7 días.^{27,31,32}

Se han propuesto cursos de tratamiento cortos desde 3 a 5 días, que han mostrado ser altamente efectivos en niños y adultos con meningitis debida a *N. meningitidis*.^{33,34}

Las recomendaciones de la duración de tratamiento para meningitis causada por *H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae* se han derivado de una serie de casos clínicos de meningitis conducidos primeramente en los 60 con antibióticos que no son tan efectivos como las nuevas cefalosporinas. Por ejemplo, las recaídas parecen ser más frecuentes después de un tratamiento con cloranfenicol, el cual es bacteriostático para muchas bacterias, y los microorganismos se mueren relativamente muy lentamente.^{35,36} En contraste, las cefalosporinas de tercera generación son bactericidas, resultando en una esterilización del LCR dentro de las 48 horas de iniciado el manejo en casi todos los pacientes quienes tienen meningitis debida a organismos susceptibles. Recientes estudios han demostrado que un curso de 6-7 días de manejo con ceftriaxone pueden curar un cuadro de meningitis debida a *H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae* sin incrementar los porcentajes de recaídas o secuelas neurológicas.³⁶⁻⁴⁰ Es posible enfrentarse con cepas multirresistentes en un futuro próximo. Por lo tanto, cualquier estrategia desarrollada ahora debe ser revalidada periódicamente para determinar si se requiere o no ajustes en los lineamientos

Cuadro 3. Dosis de antibióticos administrados intravenosamente en el recién nacido, lactantes y niños mayores.

Antibiótico	Edad (días)	Dosis (mg/kg/dosis)	Intervalo
Ampicilina	0-7	50	C-8 horas
	7-30	50-75	C-6 horas
	> 30	50-75	C-6 horas
Ceftriaxone	Todas las edades	80-100	Al tiempo del diagnóstico a las 12 y 24 horas y cada 24 horas posteriormente
Cefotaxime*	0-7	50	C-8 horas
	7-30	50-75	C-6 horas
	> 30	75	C-6 horas
	0-7	15	C-12 horas
Vancomicina**	7-30	15	C-8 horas
	> 30	15	C-6 horas
Penicilina G	0-7	100,000-150,000 U	C-12 horas
	7-30	150,000-200,000 U	C-8 horas o C-6 horas
	> 30	250,000-400,000 U	C-6 horas o C-4 horas
Gentamicina	0-7	2.5	C-12 horas
	7-30	2.5	C-8 horas
	> 30	2.5	C-8 horas

* La dosis puede ser disminuida a 200 mg/kg/día si *S. pneumoniae* resistente no es el agente etiológico.

** Debe ser descontinuada si los patrones de susceptibilidad no requieren de su empleo.

terapéuticos para enfermedades invasivas causadas por patógenos comunes de meningitis bacteriana como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b y *N. meningitidis*.

USO DE CORTICOSTEROIDES

El uso de terapia con dexametasona para el tratamiento de meningitis debida a Hib está bien documentado. Sin embargo, existen controversias en torno al uso de esteroides para el tratamiento de meningitis debida a *S. pneumoniae*.⁷ Hib continúa siendo la principal causa de meningitis bacteriana en los niños en países en desarrollo como Guatemala e incluso México, y dexametasona es administrada comúnmente (datos no publicados por sus autores). La dexametasona causa disminución de la fiebre y mejoría del estado general, obscureciendo la habilidad de interpretar adecuadamente los datos clínicos cuando se evalúa la respuesta a la terapia antimicrobiana. En niños con meningitis debida a *S. pneumoniae* quienes reciben dexametasona se debe repetir una punción lumbar a las 36-48 horas de iniciada la terapia antibiótica con el objeto de asegurar que la respuesta bacteriológica ha ocurrido si las pruebas de susceptibilidad no son disponibles.⁴¹ En niños infectados con organismos susceptibles o de resistencia intermedia a penicilina y cefalosporinas, no ha existido evidencia de que los esteroides interfieran en la respuesta a la terapéutica.

CONCLUSIONES

En el momento actual la epidemiología y el manejo empírico antimicrobiano de la meningitis bacteriana están cambiado y la evaluación de nuevas técnicas de diagnóstico así como nuevas estrategias de tratamiento, han reducido tanto la mortalidad y secuelas de la misma. Por otro lado, a pesar de ello aún no existe un consenso uniformado en cuanto a la duración óptima de la terapéutica antimicrobiana en meningitis bacteriana, y muchos de los expertos en el manejo de la misma, están empleando últimamente esquemas cortos de antimicrobianos, específicamente del tipo de las cefalosporinas, con resultados muy alentadores al respecto.^{32,34,38} Es por ello que los autores recomendamos seguir los lineamientos de duración de terapia antimicrobiana como se refieren en el cuadro 2. Así mismo las dosis recomendadas de los diferentes antibióticos empleados (que son las sugeridas por los expertos en el manejo de meningitis bacteriana) se especifican en el cuadro 3.^{19,20,27} Por otro lado, estamos convencidos que independientemente del patógeno que se trate, la terapia empírica inicial puede ser susceptible de modificarse, con base en los resultados de pruebas de sensibilidad reportada para cada uno de los dife-

rentes microorganismos causantes de un evento de meningitis bacteriana.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCracken HG Jr. Current management of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 169-174.
2. López LP, Gómez BD, Sequeira SM, Moreno MJ. Actualidades en meningitis bacteriana. *Infectología* 1990; 10(2): 75-89.
3. Philips FC. Epidemiology of bacterial meningitis. *Pediatr Am* 1994; 23(2): 67-68.
4. Gómez BD, Jiménez VA, Rodríguez SR. Meningitis bacteriana. Parte 1. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1998; 5(10): 599-622.
5. Murray CJL, López AD. *Global Health Statistics. A Compendium of incidence, prevalence and mortality estimates for over conditions*. Vol II Harvard University Press 1996.
6. Salih MA, Khaleefa OH, Bushara M et al. Long term sequelae of childhood acute bacterial meningitis in a developing country. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 175-182.
7. Committee on Infectious Diseases/AAP. Therapy for Children with Invasive Pneumococcal Infection. *Pediatrics* 1997; 99(2): 289-299.
8. Hussey G. *The management of bacterial meningitis in developing countries-issues of antibiotic therapy*. Report to WHO Meeting, Geneva 1997: 17-20.
9. Center for disease control. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children in the United States 1987-95. *MMWR*. 1996; 45(42): 901-906.
10. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL et al. Decline in childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA* 1993; 269: 221-226.
11. Sáez-Llorens X, Ramilo O, Mustafa M, Mertsola J, McCracken GH Jr. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: current concepts and therapeutic implications. *J Pediatr* 1990; 116: 671-684.
12. Tunkle AR, Wispelwey B, Scheld WM. Bacterial meningitis: recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann Intern Med* 1990; 112: 610-623.
13. Wientzen RL, McCracken GH Jr. Pathogenesis and management of neonatal sepsis and meningitis. *Curr Probl Pediatr* 1977; 8: 3-61.
14. Gladstone Mi, Ehrenkrauz RA, Edberg SC, Baltimore RS. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 819-825.
15. Solorzano SF, Echaniz AG, Conde GC, Conde Glez CJ, Calderon JE, Arredondo Garcia JL, Beltran ZM. Cervicovaginal carriage of group B streptococci among Mexican women. *J Infect Dis* 1989; 159: 1003-1004.
16. Davey PG, Cruikshank JK, McManus IC et al. Bacterial meningitis: Ten years' experience. *J Hyg* 1982; 89: 383-401.
17. Istre GR, Tarpay M, Anderson M, Pryor A, Welch D. Pneumococcus study group: Invasive disease due *Streptococcus pneumoniae* in areas with a high rate of relative penicillin resistance. *J Infect Dis* 1987; 156: 732-735.
18. Wubbel L, McCracken GH Jr. Management of bacterial meningitis 1998. *Pediatrics in Review* 1998; 19(3): 78-84.
19. Feigin DR, McCracken GH Jr, Klein OJ. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(9): 785-814.
20. Saez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ, eds. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. St. Louis, Mo: CV Mosby 1998: 265-279.

21. Kline MW. Review of recurrent bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 630-634.
22. Peltola H, Antilla M, Renkonen OV. Randomized comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. *Lancet* 1989; 1: 1281-1287.
23. Kacica AM, Lepow LM. Meningitis: Clinical Presentation and Workup. *Pediatr Ann* 1994; 23(2): 69-75.
24. Stutman HR, Marks MI. Bacterial meningitis in children: diagnosis and therapy. *Clin Pediatr* 1987; 26:431-438.
25. Bonadio AW. The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(6): 423-432.
26. Radetsky M. Duration of treatment in bacterial meningitis: a historical inquiry. *Pediatric Infect Dis* 1990; 9: 2-9.
27. Wood JAJ. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997; 336(10): 709-716.
28. Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, Shelton S, Olsen KD, McCracken GH Jr. Effect of dexametaxone on therapy of experimental penicillin-and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1320-1324.
29. Difabio JL, Homma A, DeQuadros C. Pan American Health Organization Epidemiological Surveillance Network for *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resis* 1997; 3(2): 131-157.
30. Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A et al. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990; 322: 141-147.
31. Klein OJ. Antimicrobial treatment and prevention of meningitis. *Pediatr Ann* 1994; 23(2): 7681.
32. American Academy of Pediatrics. Red Book report of the committee on Infectious Diseases. 24th Edition. AAP 1997: 410-419.
33. Viladrich PF et al. Four days of penicillin therapy for meningo-coccal meningitis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2380-2382.
34. Macfarlane JT et al. Single injection treatment of meningococcal meningitis I. Long-acting penicillin. *Trans Royal Soc Trop Med Hygiene* 1979; 73: 693-97.
35. Sakata Y, McCracken G, Thomas ML, Olsen KD. Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of imipenem, ceftazidime, and ceftriaxone in experimental meningitis due to an ampicillin and chloramphenicol-resistant strain of *Haemophilus influenzae* type b. *Antim Agents chemo* 1984; 25(1): 29-32.
36. Ngu JL, Youmbissi TJ, Mbanya C. *Short-duration ceftriaxone versus ampicillin and chloramphenicol in the treatment of bacterial meningitis in children in Yaounde*. XIXth Int Congr Pediatr, Paris 1986, abstr 301. Munich, Futuramed 1986.
37. Lin T-Z, Chrane DF, Nelson JD, McCracken GH. Seven days of ceftriaxone therapy is as effective ten en day's treatment for bacterial meningitis. *JAMA* 1985; 253: 3559-3563.
38. Girgis NI et al. Intramuscular ceftriaxone versus ampicillin-chloramphenicol in childhood bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 613-617.
39. Martin E et al. Short course single daily ceftriaxone monotherapy for acute meningitis in children. Results of a Swiss multicenter study. *Infection* 1990; 18(2): 70-77.
40. Litsar I et al. *¿Five days of antibacterial therapy for bacterial meningitis in children?* *Infection* 1995; 23(2): 113-118.
41. Kornelisse RF et al. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1390-1397.

Correspondencia:

Dr. José de Jesús Coria Lorenzo,
Depto. de Infectología, Hospital Infantil de México
Federico Gómez, Dr. Márquez 162, Col. Doctores,
Del. Cuauhtémoc, CP 06720, México, DF, México.