



Introducción

La meningitis aguda es un síndrome causado por la inflamación de las meninges que se presenta en horas a varios días; entre muchas etiologías distintas, puede ser de causa infecciosa.

Epidemiología y Etiología

Las causas más importantes de meningitis aguda en el adulto son las bacterias y los virus. La meningitis bacteriana tiene una incidencia de 4 a 6 casos por cada 100000 adultos (mayores de 16 años). Su etiología depende del grupo etario y de ciertas comorbilidades, siendo los gérmenes más frecuentemente hallados en las meningitis agudas de la comunidad del adulto *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) y *Neisseria meningitidis* (meningococo), los que causan alrededor del 80% de los casos. En el cuadro 1 se mencionan los distintos grupos de riesgo y los gérmenes más frecuentes, así como sus tratamientos antibióticos.

Entre las meningitis virales, las causas más frecuentes son enterovirus (coxsackie A y B, echovirus, enterovirus 68 a 71), arbovirus, el virus del herpes simplex 2 (HSV2), el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus varicela zóster (VZV).

En lo que sigue se hará hincapié en las meningitis agudas bacterianas, dado que se trata de urgencias infectológicas, siendo por lo general mucho más severas que las virales

Características Clínicas

En adultos con meningitis bacteriana aguda de la comunidad, la sensibilidad de la tríada clásica de síntomas (fiebre, cefalea y rigidez de nuca) es baja y se estima en alrededor del 44%. Sin embargo, casi todos los pacientes presentan al menos dos de los siguientes síntomas y signos: cefalea, fiebre, rigidez de nuca, alteración del sensorio (definido como un puntaje menor de 14 en la escala de coma de Glasgow). De hecho, la presencia de alteración del sensorio asociada a la tríada clásica es altamente sugestiva de meningitis bacteriana, aunque de ninguna manera confirma el diagnóstico. Asimismo, la presencia de signos de foco y convulsiones es más frecuente en la meningitis bacteriana que en la viral.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	11/04	27/03



Algunos signos clínicos extraneurológicos pueden también sugerir distintas etiologías, por ejemplo:

- El *rash* maculopapular difuso permite suponer meningitis secundaria a enterovirus o meningococcemia. En la meningococcemia las lesiones se transforman rápidamente en petequias, las cuales también pueden aparecer en infecciones por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* o estafilococos.
- Los virus Coxsackie y el enterovirus 71 pueden asociarse con vesículas en manos, pies y orofaringe.
- La presencia de vesículas genitales, retención urinaria y síntomas radicales sugiere infección por HSV.

Alrededor del 50% de los pacientes con meningitis bacteriana presentan complicaciones: edema cerebral, hidrocefalia, trombosis séptica de senos venosos, arteritis, convulsiones, parálisis de pares craneales (sobre todo del VIII par), *shock* séptico, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD). En el caso de las meningitis por neumococo pueden aparecer signos focales como consecuencia de vasculitis necrotizante oclusiva, trombosis arterial o tromboflebitis séptica cortical.

Evaluación y Diagnóstico

La aproximación inicial al paciente con sospecha de meningitis bacteriana aguda se basa en identificar el síndrome meníngeo, la pronta evaluación diagnóstica y el inicio rápido de tratamiento antimicrobiano y adyuvante.

Una vez que se sospecha meningitis aguda se deben obtener muestras de sangre para hemocultivos y se debe realizar una punción lumbar de inmediato para establecer si el líquido cefalorraquídeo (LCR) presenta cambios congruentes con el diagnóstico. Hay un grupo de pacientes en que esto no será posible, entre los que se puede mencionar aquellos con coagulopatía y, fundamentalmente, los sujetos que, por el riesgo de presentar lesiones cerebrales que puedan producir herniación como complicación de la punción lumbar, requieran la realización de una tomografía de cerebro (TC) previa. En el Cuadro 2 se resumen las indicaciones de TC previa a la punción lumbar y en el Cuadro 3 las contraindicaciones para realizar punción lumbar de acuerdo con el resultado de la TC. En este grupo de pacientes se debe iniciar el tratamiento antibiótico empírico y adyuvante antes de la punción lumbar y la TC.

La elección de la terapia antibiótica empírica en esta situación se debe basar en el grupo etario del paciente y en otras condiciones predisponentes para padecer meningitis. Aunque el rédito de la tinción de Gram y los cultivos de LCR disminuye con el uso de



antibióticos, esto no sucede con los hemocultivos previos al tratamiento ni con las características del LCR (recuento celular, glucosa, proteínas).

En los pacientes a los que se pudo realizar la punción lumbar, la antibioticoterapia se iniciará de acuerdo con el resultado de la tinción de Gram, siempre y cuando ésta esté disponible rápidamente. Algunos autores, sin embargo, sugieren iniciar antibióticos empíricos y realizar la adecuación del tratamiento al microorganismo en función del resultado de los cultivos de LCR. Esto se basa en que el rédito de la tinción de Gram depende de la experiencia del observador. En los casos en que el examen directo del LCR no haya arrojado resultados se procederá a iniciar tratamiento empírico. En el cuadro 1 se indican los esquemas de antibioticoterapia empírica para cada grupo de pacientes, mientras que en la figura 1 se muestra un algoritmo diagnóstico para meningitis bacteriana aguda del adulto.

Evaluación del LCR

Una cuestión fundamental para el diagnóstico de la meningitis infecciosa aguda es qué estudios se deben realizar en el LCR y cuál es su utilidad. Es por esto que este tema se tratará especialmente en este apartado.

Características Físico-Químicas

En las meningitis bacterianas la presión de apertura suele estar elevada, en el rango de 20 a 50 cm H₂O; hasta el 40% de los pacientes puede tener presiones por encima de los 40 cm de H₂O, lo que se asocia con deterioro del sensorio pero que no constituye un factor de mal pronóstico. El LCR suele tener aspecto turbio, a diferencia del aspecto claro en las meningitis virales.

La presencia de más de 5 leucocitos/mm³ es patológica. En las meningitis bacterianas no tratadas, el recuento de leucocitos está elevado, con valores que van habitualmente de 1000 a 5000 células/mm³, aunque el intervalo es amplio. Generalmente hay predominio de neutrófilos que corresponden al 80% a 95% de las células, aunque un 10% de los pacientes presentan predominio linfocitario (> 50% de linfocitos). En las meningitis virales el predominio suele ser linfocitario.

La glucorraquia normal es de 45 a 80 mg/dl para glucemias de 70 a 120 mg/dl, o aproximadamente el 60% de la glucemia. Valores por debajo de 40 mg/dl o un cociente de glucosa LCR/sangre < 0.6 son patológicos; estos hallazgos suelen describirse en el 50% a 60% de los casos de meningitis bacteriana. Un cociente de glucosa LCR/sangre < 0.4 es altamente predictivo de meningitis bacteriana. En las meningitis virales la glucorraquia suele ser normal.

La concentración de proteínas en el LCR está aumentada en prácticamente todos los pacientes con meningitis bacteriana, mientras que en aquellos con meningitis viral la proteinorraquia suele ser normal o estar levemente elevada. En el Cuadro 5 se resumen las características normales del LCR y los hallazgos en meningitis infecciosas, incluyendo las diferencias entre aquellas de etiología viral y bacteriana.

Tinción de Gram del LCR

La tinción de Gram del LCR permite la identificación de la bacteria causante en el 60% a 90% de los casos de meningitis bacteriana de la comunidad, con una especificidad de 97% o superior. La probabilidad de visualizar los microorganismos con este método depende de:

- la concentración de bacterias en el LCR
- la bacteria causante: la tinción de Gram resulta positiva en aproximadamente 90% de los casos causados por neumococo, 86% de los casos desencadenados por *H. influenzae*, 75% de los casos causados por meningococo, 50% de los casos provocados por bacilos gramnegativos y un tercio de los casos de meningitis por *Listeria monocytogenes*.
- el rédito de la tinción en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico disminuye en alrededor de un 20%.

Cultivo de LCR

El cultivo de LCR es positivo en 75% a 85% de los pacientes que no han recibido antibioticoterapia, pero la identificación del microorganismo puede tardar hasta 48 h.

Aglutinación del Látex

La aglutinación del látex es una prueba sencilla y rápida que ha demostrado ser sensible para la detección de antígenos de los microorganismos que son causa frecuente de meningitis bacteriana. Las sensibilidades de este método se estiman en:

- 78% a 100% para *H. influenzae* tipo B
- 67% a 100% para *S. pneumoniae*
- 69% a 100% para *Streptococcus agalactiae*
- 50% a 93% para *N. meningitidis*

Se debe tener en cuenta, sin embargo, que un resultado negativo no descarta el diagnóstico de meningitis bacteriana. Dado que las pruebas de detección de antígenos bacterianos no modifican en general la decisión de administrar tratamiento antibiótico y que se han reportado resultados falsos positivos, no se recomienda su uso de rutina. Sin



embargo, la aglutinación del látex puede ser útil en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico en los que los resultados de la tinción de Gram y de los cultivos son negativos.

Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

La PCR de rango amplio sirve para la detección de ADN bacteriano de patógenos meníngeos comunes (neumococo, meningococo, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*). Tiene una sensibilidad del 100%, especificidad del 98.2%, valor predictivo positivo del 98.2% y valor predictivo negativo del 100%. Por lo tanto puede ser útil para descartar el diagnóstico de meningitis bacteriana y potencialmente influir en las decisiones de iniciar o retirar el tratamiento. Aunque parece un método promisorio para el diagnóstico etiológico de meningitis bacteriana, aún hace falta refinar la técnica para que sea útil en la práctica clínica.

La PCR también es de utilidad en aquellos casos en que se desee confirmar la etiología viral de la meningitis aguda, como ocurre con el diagnóstico de infecciones por HSV 2, enterovirus o EBV. En el caso de los enterovirus, la sensibilidad de la PCR en tiempo real es de 86% a 100% y la especificidad alcanza el 92% a 100%.

Determinación de Lactato

La determinación de lactato en LCR no debe ser utilizada en forma rutinaria en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana. En individuos que cursan el postoperatorio de una neurocirugía, la concentración de lactato es superior al cociente de glucosa LCR/sangre para el diagnóstico de meningitis bacteriana. Una concentración de lactato ≥ 4 mmol/l es predictiva y puede asistir de mejor manera la decisión de iniciar antibioticoterapia empírica en comparación con otros parámetros del LCR (celularidad, tinción de Gram, glucorraquia, proteinorraquia), los que pierden confiabilidad para hacer el diagnóstico.

Determinación de Anticuerpos

La detección de IgM e IgG en LCR es la forma de confirmar el diagnóstico de infección por arbovirus.

Otras Evaluaciones Diagnósticas

La determinación de la concentración de proteína C reactiva en suero puede ser útil en pacientes con LCR compatible con meningitis pero con resultados negativos de la tinción de Gram; se destaca que un valor normal de proteína C reactiva tiene alto valor predictivo negativo para el diagnóstico de meningitis bacteriana.

La búsqueda de anticuerpos séricos puede ser útil para el diagnóstico de meningitis virales, fundamentalmente aquellas causadas por arbovirus y EBV. Por ejemplo, el diagnóstico de infección aguda por EBV se confirma con la detección de IgG anti-VCA en títulos de 1:320 o mayores, IgM anti-VCA y ausencia de IgG anti-EBNA.

Tratamiento

Dado que no hay datos clínicos prospectivos acerca del momento de inicio del tratamiento antibiótico y su relación con la evolución clínica de pacientes con meningitis bacteriana, no se dispone recomendaciones basadas en la evidencia acerca de cuándo se debe iniciar el tratamiento. Sin embargo, como la meningitis bacteriana es una emergencia neurológica, se recomienda iniciar la terapéutica apropiada tan pronto como sea posible luego de sospechado el diagnóstico.

En el Cuadro 1 se detallan los tratamientos antibióticos empíricos de acuerdo al grupo de riesgo al que pertenezca el paciente. Una vez que se confirma el diagnóstico etiológico, se debe adecuar el tratamiento antibiótico de acuerdo al germen hallado y su sensibilidad. En el Cuadro 5 se detallan los antibióticos correspondientes a los gérmenes que causan meningitis bacteriana con mayor frecuencia y las dosis adecuadas. La duración del tratamiento varía de acuerdo al agente etiológico (Cuadro 6)

Tratamiento Adyuvante con Esteroides

El uso de corticoides como tratamiento adyuvante en la meningitis bacteriana continúa siendo una medida discutida. Muchos estudios han mostrado que el uso temprano de esteroides (antes o junto con la primera dosis de antibióticos) disminuye el riesgo de complicaciones como hipoacusia y secuelas neurológicas de la meningitis al moderar la reacción inflamatoria secundaria a la infección. Sin embargo, otros estudios no han mostrado efectos benéficos (ni nocivos) con este tratamiento adyuvante en ningún grupo de pacientes. Hecha esta aclaración, la recomendación en la mayoría de las guías de práctica clínica es la siguiente:

- Indicar tratamiento con esteroides en aquellos pacientes adultos con sospecha de meningitis bacteriana de la comunidad.
- Administrar la primera dosis 15 a 20 minutos antes o junto con la primera dosis de antibióticos
- Utilizar dexametasona 0.15 mg/kg intravenosa cada 6 h durante 2 a 4 días.

Las meningitis virales por lo general requieren sólo tratamiento de sostén dado que se trata de cuadros benignos.



Indicaciones para Repetir la Punción Lumbar

El análisis del LCR sólo debe repetirse en aquellos pacientes que no presentan mejoría luego de 48 h de tratamiento antibiótico adecuado. Esto es especialmente importante en aquellos pacientes en que se han documentado cepas de neumococo resistentes a penicilina o a cefalosporinas y que recibieron terapia adyuvante con dexametasona y vancomicina. Las fallas terapéuticas reportadas en este grupo de pacientes pueden deberse a que la dexametasona disminuye la inflamación y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para algunos antibióticos como la vancomicina.

Evolución

Los factores de mal pronóstico en las meningitis bacterianas son:

- Deterioro del sensorio
- Signos de compromiso sistémico
- Recuento celular bajo en el LCR
- Infección por *S. pneumoniae*

La meningitis adquirida en la comunidad causada por *S. pneumoniae* tiene una mortalidad del 19% al 37%, mientras hasta el 30% de los pacientes que sobreviven quedan con secuelas (hipoacusia o signos focales). La meningitis por meningococo es de mejor pronóstico, con una tasa de mortalidad del 3% al 13% e índices de morbilidad del 3% al 7%. Las meningitis virales suelen ser de buen pronóstico.

Bibliografía

1. Tunkel AR, Scheld WM. Meningitis aguda en Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. Tomo 1. 5ª ed. 1ª reimp. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2004. Trad: Diana S. Klajn.
2. Roos K. Meningitis en Micheli F, Nogués MA, Asconapé JJ, Fernández Pardal MM, Biller J. Tratado de Neurología Clínica. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2002.
3. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. CID 2004; 39: 1267-84.
4. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. N Engl J Med 2006; 354:44-53.
5. Roos KL. Acute meningitis en AAVV Infectious Diseases. Continuum Lifelong learning in neurology. Vol 12 N°2. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2006.
6. DeBiasi RL, Tyler KL. Viral meningitis and encephalitis en AAVV Infectious Diseases. Continuum Lifelong learning in neurology. Vol 12 N° 2. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2006.



7. Jorens P, Parizel PM, Demey HE. Meningoencephalitis caused by *Streptococcus pneumoniae*: a diagnostic and therapeutic challenge. *Neuroradiology* 2005; 47: 758-764.
8. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001; 345:1727–33.
9. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 708-714
10. Gilbert DN, Moellering LC, Eliopoulos GM. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010 40th Ed. Antimicrobial Therapy Inc. 2010.
11. Boyer MK, Pedersen LN, Moller JK. Eight-plex PCR and liquid-array detection of bacterial and viral pathogens in cerebrospinal fluid from patients with suspected meningitis. *J Clin Microbiol* 2009 Apr; 47(4): 908-13.
12. Saravolatz LD, Manzor O, VanderVelde N, et al. Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2003; 36:40–5.
13. de Gans, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1549-1556
14. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a metaanalysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2010; 9(3): 254-263.

Cuadro 1. Meningitis bacteriana: causas de acuerdo con grupos de riesgo y tratamiento empírico

Factor predisponente	Bacterias más frecuentes	Tratamiento
Edad (16 a 50 años)	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ceftriaxona 2 g cada 12 h IV ó cefotaxime 2 g cada 4 ó 6 h IV + dexamentasona 0.15 mg/kg cada 6 hs IV ¹ + vancomicina ² 500 a 750 mg cada 6 hs IV
Edad > 50 años, alcohólicos y otras condiciones que causen alteración del estado inmunológico como enfermedades crónicas	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , bacilos gramnegativos aeróbicos, <i>H. influenzae</i>	Al esquema anterior se le agrega ampicilina 2 g cada 4 h IV
Traumatismo de cráneo (fractura de base de cráneo o trauma penetrante) Postneuroquirúrgicos	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , estafilococos coagulasa negativos, bacilos gramnegativos (incluyendo <i>P. aeruginosa</i>)	Cefepime 2 g cada 8h IV ó ceftazidima 2 g cada 8 h IV ó meropenem ³ 2 g cada 8h IV + Vancomicina 500 a 750 mg cada 6 h IV
Derivaciones de LCR	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , coliformes, <i>Propionibacterium acnes</i> (raro)	Cefepime 2 g cada 8s IV ó ceftazidima 2 g cada 8 h IV ó meropenem ³ 2 g cada 8 h IV + vancomicina 500 a 750 mg cada 6 h IV

(1): administrar 15 a 20 minutos antes o junto con la primera dosis de antibióticos.

(2): en caso de que el paciente provenga de un medio en el que sea frecuente la presencia de cepas de neumococo resistentes a penicilina o a cefalosporinas. La dosis máxima de vancomicina es de 2 a 3 g/día.

(3): esquema alternativo

Cuadro 2. Indicaciones de tomografía de cerebro previa a la punción lumbar.

criterio	Comentario
Inmunocompromiso	Infección por VIH, tratamiento inmunosupresor, trasplante
Antecedente de enfermedad del SNC	Lesión ocupante de espacio, accidente cerebrovascular, infección focal (granuloma o absceso)
Inicio reciente de crisis comiciales	En la semana previa a la consulta
Edema de papila	La presencia de pulso venoso sugiere la ausencia de hipertensión endocraniana
Alteración del sensorio	
Déficit neurológico focal	Incluye anisocoria, alteraciones de la motilidad ocular extrínseca, alteración del campo visual, paresia braquial o crural, etc.

Cuadro 3. Contraindicaciones tomográficas para punción lumbar

- 1.-Lesión ocupante de espacio con efecto de masa y desplazamiento de línea media.
- 2.-Borramiento de más del 50% de surcos, cisternas y ventrículos con desplazamiento de la línea media.
- 3.-Borramiento de cisternas supraquiasmática y basales.
- 4.-Hidrocefalia no comunicante. Obliteración del IV ventrículo.
- 5.-Obliteración de la cisterna cuadrigeminal y la cerebelosa superior con respeto de la cisterna ambiens.

Cuadro 4. Características del líquido cefalorraquídeo normal y en las meningitis viral y bacteriana

Parámetro	Normal	Meningitis bacteriana	Meningitis viral
Aspecto	Claro	Turbio	Claro
Celularidad (leucocitos/mm ³)	< 5	1000-5000 (variable) 80-95% neutrófilos	Aumentados, rango variable Predominio linfocitario (>50%)
Proteinorraquia (mg/dl)	15-45	Elevada	Normal o elevada
Glucosa (LCR/suero)	> 0.6	< 0.6 (< 0.4 altamente predictivo)	> 0.6

Cuadro 5. Tratamiento antibiótico para las bacterias que causan meningitis con mayor frecuencia

Bacteria	Antibiótico	Dosis
<i>S. pneumoniae</i>		
CIM a Penicilina G < 0.1 µg/ml	Penicilina G o Ampicilina	4 millones de UI cada 4h IV 2 g cada 4h IV
0.1-1 µg/ml	Ceftriaxona o Cefotaxime	2 g cada 12 h IV 2 g cada 4-6 h IV
≥ 2 µg/ml	Vancomicina + (Ceftriaxona o cefotaxime)	500-750 mg cada 6 h IV 2 g cada 12 h IV 2 g cada 4-6 h IV
CIM ceftriaxona ≥ 1 µg/ml	Vancomicina + (Ceftriaxona o cefotaxime)	500-750 mg cada 6 h IV 2 g cada 12 h IV 2 g cada 4-6 h IV
<i>Neisseria meningitidis</i>	Ceftriaxona	2 g cada 12 h IV
<i>Haemophilus influenzae</i>		
Beta-lactamasa (+)	Ceftriaxona	2 g cada 12 h IV
Beta-lactamasa (-)	Ampicilina	2 g cada 4 h IV
<i>E. coli</i>, otros coliformes, <i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidime o cefepime +/- gentamicina	2 g cada 8 h IV + 1ra dosis 2 mg/kg, luego 1.7 mg/kg cada 8 h
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina +/- gentamicina	2 g cada 4h IV + 1ra dosis 2 mg/kg, luego 1.7 mg/kg cada 8 h



Cuadro 6. Duración del tratamiento

Bacteria	Duración (días)
<i>Neisseria meningitidis</i>	7
<i>Haemophilus influenzae</i>	7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-14
Bacilos gramnegativos aeróbicos	21
<i>Listeria monocytogenes</i>	≥ 21