

TEMA CENTRAL

MENINGITIS

Coordinadora: MARIA BEATRIZ LASALA

Las infecciones del sistema nervioso central poseen una peculiar trascendencia en virtud de su mortalidad y de las secuelas que pueden generar.

El clínico debe reconocer que estos cuadros revisten especial gravedad y complejidad y que la mayoría de ellos son urgencias médicas, razones por las que requieren una actitud diagnóstica y terapéutica certera y un abordaje multidisciplinario.

Se han jerarquizado como temas a desarrollar, dentro de estas complejas entidades clínico infectológicas, las infecciones virales y bacterianas, el compromiso infeccioso del sistema nervioso central en el huésped inmunocomprometido, las meningitis quirúrgicas y las meningitis crónicas en virtud de los diagnósticos diferenciales que promueven.

Finalmente, el tratamiento actual de las meningitis bacterianas es una problemática que debe ser necesariamente abordada, dada la creciente resistencia a la penicilina de *Streptococcus pneumoniae* y los patrones de sensibilidad de *Haemophilus influenzae* y de los gérmenes intrahospitalarios.

Infecciones virales del sistema nervioso central: su patogenia y diagnóstico

María Cecilia Freire

Dentro de las variadas patologías del SNC, las 2 entidades clínicas más importantes (por su frecuencia de aparición), son las meningitis y encefalitis. Ambas son emergencias médicas caracterizadas por la inflamación de las meninges, la primera, el compromiso difuso o focalizado del parénquima encefálico, la segunda. Además de las encefalitis agudas existen otras categorías de infección viral encefálica tales como: encefalomiелitis pos-infecciosa, infecciones lentas del SNC, infecciones en inmunocomprometidos y enfermedades crónicas degenerativas de presunto origen viral.

Alrededor de 100 virus se asocian con las infecciones del SNC. Ellos varían en frecuencia de año a año, difieren en distintas poblaciones, su circulación depende de los programas de vacunación, de la exposición a

reservorios animales o vectores y a muchos otros factores.

Los agentes etiológicos más frecuentemente asociados a estas patologías son los enterovirus, virus de la familia Herpetoviridae (HSV, CMV, VZV, EBV, HHV6), virus de la parotiditis, arbovirus, virus de la rabia, sarampión, rubéola, HIV, poliomavirus (JCV).

Las vías de ingreso al organismo son variadas y dependen del agente implicado. Los distintos agentes pueden ingresar al organismo por picaduras de mosquitos (como los arbovirus), mordedura de animales (rabia), transfusión sanguínea (CMV, HIV, etc.), trasplante de órganos (rabia), intencional (vacunas), vía respiratoria (parotiditis, sarampión, adenovirus, VZV, etc.), vía entérica (enterovirus, adenovirus), saliva (HSV, CMV, EBV), venérea (HSV, CMV, HIV, HTLV), transplacentaria (rubéola, CMV, HIV). Luego de una replicación inicial algunas infecciones virales quedan confinadas al sitio local de entrada, sin embargo otros virus se diseminan más ampliamente y muchos de ellos tienen el potencial de invadir el SNC. Las vías de diseminación hacia el SNC pueden ser: la vía neural (HSV, rabia), a través de la cintilla olfatoria (HSV) y la vía hematogena (enterovirus, CMV, parotiditis, adenovirus, arbovirus, etc.).

Cualquiera sea la vía de acceso al SNC la enfermedad sólo ocurrirá si el virus se disemina dentro del SNC, si logra unirse y penetrar las células susceptibles y si es capaz de producir cambios en ellas. La diversidad de las poblaciones celulares dentro del SNC muestran distintas susceptibilidades para la infección con diferentes virus. Algunos virus como los HSV son capaces de infectar el rango completo de los distintos tipos celulares del SNC. Otros replican sólo en células ependimarias y meníngeas o sólo en poblaciones neuronales específicas. Estas diferencias pueden explicar por qué algunas infecciones virales humanas se acompañan sólo de signos meníngeos, mientras otras usualmente presentan signos clínicos de compromiso del parénquima cerebral. Cuando se observa un mayor grado de selectividad las características clínico patológicas son mucho más específicas. Las motoneuronas de la médula espinal muestran ser selectivamente susceptibles a los virus de polio, y esta selectividad explica la pre-

sentación clínica de las parálisis flácidas. Por otra parte, el virus de rabia infecta sólo neuronas, mostrando una temprana localización en las neuronas del sistema límbico, con un leve compromiso del neocórtex, lo cual explicaría las manifestaciones clínicas tan específicas que presenta esta patología.

Las especiales características del SNC, más la gravedad de las patologías que lo comprometen, producen la necesidad de contar con métodos diagnósticos rápidos, sensibles y específicos que no requieran de técnicas cruentas para la extracción de la muestra. Las técnicas empleadas, antes del advenimiento de los métodos moleculares, eran las clásicas de intento de aislamiento viral, microscopía electrónica, inmunofluorescencia indirecta para antígenos, detección de la producción intratecal de anticuerpos específicos. Posteriormente se agregó la búsqueda del genoma viral, por técnica de PCR. En la actualidad se han desarrollado distintas PCRs (generalmente en formato nested) para la pesquisa en LCR. La batería de métodos disponibles consta de técnicas de PCRs simples y múltiples para la detección de virus de la familia herpetoviridae (HSV, VZV, CMV, EBV y HHV6), enterovirus, parotiditis, poliovirus, polioma (JCV y BKV), arbovirus, etc. Cubriendo de esta manera el mayor espectro posible de virus productores de patología del SNC.

La existencia de estos métodos, de terapéuticas específicas (para herpes virus y enterovirus) y de vacunas de uso obligatorio, permitirá conocer mejor la patología, los agentes etiológicos y por lo tanto permitirá tomar conductas rápidas y efectivas para el paciente y para la salud pública.

Bibliografía

1. Johnson RT, "Viral infections of the nervous system", 2nd edition, Lippincott-Raven publishers Philadelphia, NY 1998.

Meningitis aguda: lo que debemos recordar

Daniel Stamboulian, Hebe Vázquez

La meningitis es la infección más frecuente y severa del SNC. La inflamación produce la clásica tríada de cefalea, fiebre y meningismo asociada a pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Los microorganismos más frecuentes de las meningitis bacterianas (MB) son: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

Otros agentes responsables son las enterobacterias y el estreptococo beta hemolítico del grupo B, principalmente durante el período neonatal, la *Listeria monocytogenes* en ambos extremos de la vida, y los estafilococos

cuando se han producido absceso epidural o cerebral, sepsis o endocarditis infecciosa.

Las meningitis asépticas son, en su mayoría, virales. Los enterovirus en primavera y verano y el virus de la parotiditis epidémica en invierno son los agentes etiológicos más frecuentes.

Manifestaciones clínicas

La presencia de hipertermia con cefalea persistente e inusual son signos precoces y de alta sospecha.

El deterioro progresivo del estado de conciencia es un fuerte indicador de meningitis bacteriana y aleja el diagnóstico de meningitis viral.

En los recién nacidos, lactantes pequeños y ancianos, las manifestaciones suelen ser inespecíficas.

Es importante, en todo enfermo de meningitis, realizar un cuidadoso examen de piel y mucosas. La presencia de lesiones de tipo morbiliforme, petequeal o purpúricas se observan en el 75% de las meningitis meningocócicas, aunque otros microorganismos como el neumococo y el estafilococo pueden causarlas.

Por el contrario, las meningitis asépticas tienen síntomas más leves que las bacterianas, la mayoría se autolimitan y no dejan secuelas.

Laboratorio

El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), a través de la punción lumbar (PL), resulta fundamental para una correcta determinación del tipo de meningitis. Antes de realizar la PL se procederá al examen del fondo de ojo y a la evaluación neurológica con el fin de descartar la presencia de edema de papila y/o signos focales.

Los llamados tests rápidos tienen indicación fundamental en las meningitis bacterianas que presentan un examen directo (Gram) negativo, como ocurre en algunas meningitis parcialmente tratadas.

Debe tomarse una serie de 2 hemocultivos siempre que haya sospecha de meningitis. Son positivos en el 80% de los niños con meningitis por *Haemophilus influenzae*, en el 50% de las asociadas al neumococo y en el 30% de las meningitis meningocócicas.

Tratamiento

Las MB constituyen urgencias infectológicas, por lo que el tratamiento empírico debe implementarse rápidamente, previo a la toma de 1 o 2 hemocultivos. Los esquemas habituales se basan en la edad y la posibilidad de contar con un examen directo de Gram. Debemos tener presente la probabilidad en algunos lugares de *Streptococcus pneumoniae* resistente a las penicilinas.

Las dosis empleadas en adultos son: cefotaxima 8-12 gr/día c/4-6 hs; ceftriaxona 4 gr/día c/12-24 hs; ceftazidima 8 gr/día c/8 hs; ampicilina 12 gr/día c/ 4 hs.

Evaluación de la respuesta terapéutica

La punción lumbar de control a las 24 a 36 horas para evaluar la respuesta terapéutica solo está indicada en pacientes con falta de respuesta al tratamiento o evolución desfavorable, presencia de gérmenes potencialmente resistentes como el neumococo y pacientes difíciles de evaluar como neonatos y ancianos.

El pronóstico depende de la edad, formas de presentación y agentes etiológicos.

La tasa de secuelas (motoras y sensoriales) oscila entre un 15% y un 25%.

La **profilaxis con antibióticos** solamente está indicada para los contactos íntimos (familiares, poblaciones cerradas) de pacientes con meningitis meningocócica y por *Haemophilus*.

Para la **profilaxis primaria** disponemos en nuestro país vacunas contra *Haemophilus* tipo b, que actualmente es de administración obligatoria a partir de los 2 meses de vida y contra meningococo en casos de brotes o epidemias.

Referencias

- Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT. *Infections of the Central Nervous System*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997.
- Bradley JS, Farhat C, Stamboulian D, Branchini OG, Debbag R and Compogiannis LS. Ceftriaxone therapy of bacterial meningitis: cerebrospinal fluid concentrations and bactericidal activity after intramuscular injection in children treated with dexamethasone. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13: 724-8.
- Schuchat A, Robinson K, Wenger JD et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med*. 1997; 337: 970-6.
- Segreti J, Harris AA. Acute bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 797-809.
- Schaad UB, Kaplan SL, McCracken GH Jr. Steroid therapy for bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 685-90.

Las meningitis posquirúrgicas

María Cristina Ezcurra

Las meningitis posquirúrgicas son infecciones nosocomiales que ocurren infrecuentemente y requieren para su diagnóstico un alto grado de sospecha de los médicos que asisten a los pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos.

En general se considera que la incidencia de las mismas varía dependiendo del uso de antibióticos profilácti-

cos perioperatorios y del tipo de cirugía: limpia o limpia -contaminada.

Diversos estudios indican que la profilaxis antibiótica en Neurocirugía disminuye la infección posquirúrgica.

El porcentaje de meningitis bacteriana en procedimientos neuroquirúrgicos limpios usando antibioticoterapia profiláctica perioperatoria varía entre el 0.5% al 0.7%. En otros estudios, el porcentaje global de complicaciones infecciosas en el postoperatorio neuroquirúrgico oscila entre el 2% usando profilaxis antibiótica y el 6% sin profilaxis¹.

Generalmente las meningitis bacterianas posquirúrgicas ocurren en pacientes con infección del sitio quirúrgico.

Un informe reciente del National Nosocomial Infections Study (NNIS), muestra 1.41 infecciones del sitio quirúrgico por 100 craneotomías. Otros reportes de hospitales de Francia muestran que menos del 5% de los pacientes sometidos a craneotomía desarrollan infección del sitio quirúrgico con meningitis².

La patogénesis de estas infecciones está vinculada a la contaminación microbiana directa en el acto quirúrgico y la afectación concomitante de las barreras naturales del Sistema Nervioso Central (SNC) por el mismo.

Los factores de riesgo para la aparición de estas infecciones incluyen focos contiguos de infección, cirugía de urgencia, score de Glasgow menor de 10, drenajes de líquido cefalorraquídeo (LCR), fístula de LCR, rasurado total de la herida y reoperación precoz³.

La presentación clínica es diferente a la de las meningitis de la comunidad. Generalmente es de comienzo insidioso y los signos clínicos son equívocos ya que la mayoría de los pacientes sometidos a estas cirugías presentan en el postoperatorio inmediato alteraciones de la conciencia y signos de irritación meníngea. La fiebre, la presencia de signos inflamatorios en la herida, la persistencia o reaparición de depresión neurológica u otros signos de alteración del SNC inesperados obligan a una urgente evaluación diagnóstica.

El diagnóstico de meningitis bacteriana (MB) posquirúrgica puede confundirse con un síndrome de presentación clínica similar, denominado meningitis aséptica (MA) posquirúrgica, de origen químico. En un estudio retrospectivo de 23 meningitis posquirúrgicas efectuado en el Hospital de Clínicas, 7 fueron consideradas MA y 16 MB. Los factores de riesgo considerados, la presentación clínica, el recuento de células y la glucosa del LCR fueron comparables, concluyendo que sólo el cultivo de LCR diferencia MA de MB y que la MB se asoció en forma significativa a supuración de la herida quirúrgica, con examen directo positivo y coincidencia bacteriológica en LCR⁴.

Los agentes etiológicos de las meningitis bacterianas posquirúrgicas son principalmente *S. aureus*, SCN y bacilos gram negativos (BGN). La frecuencia relativa de

estos microorganismos varía en distintos estudios y en cada hospital; puede estar relacionada al uso y tipo de antibioticoterapia perioperatoria y a los agentes de infección intrahospitalaria.

En el estudio mencionado anteriormente, en las 16 MB se aislaron 7 bacterias gram positivas (SCNMS = 57%) y 9 BGN (*Acinetobacter* spp. = 44%).

Recientemente en otra revisión de 17 meningitis posquirúrgicas del Hospital de Clínicas, se diagnosticaron 7 MB, aislándose 7 BGN (71% = *Acinetobacter* spp.) En una evaluación retrospectiva de meningitis posquirúrgicas del Hospital Francés, se diagnosticaron 8 MB, 5 por cocos positivos y 3 por BGN, en el 50% de los casos los microorganismos se aislaron de infección del sitio quirúrgico.

El tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse inmediatamente luego de efectuar los cultivos y la elección del mismo debe hacerse teniendo en cuenta la variedad de agentes etiológicos posibles, los patrones de sensibilidad y resistencia de la flora intrahospitalaria así como la concentración de los antibióticos en el LCR.

Se recomienda evaluar a los pacientes con estudios por imágenes para diagnosticar precozmente encefalitis, abscesos intraparenquimatosos, colecciones parameningeas, osteomielitis, etc. En cada caso es importante definir las conductas quirúrgicas necesarias y efectuarlas sin dilación.

La prevención de la meningitis posquirúrgica se vincula a promover las medidas de control de infecciones de heridas quirúrgicas y a la utilización de antibioticoterapia profiláctica adecuada.

Bibliografía

1. Kaufman, B A, Tunkell, A R, Pryor, J C, Dacey, R G, Meningitis in the Neurosurgical Patient. En Moellering, R G, Scheld, W M, Wispelwey, B. Meningitis. Infectious Disease Clinics of North America, Volume 4 - N 4, W: B: Saunders Company, Philadelphia, 1990.
2. Morris, A, Low, D E, Nosocomial Bacterial Meningitis, including Central Nervous System Shunt Infections. En Moellering, R C, Schaad URS B. Bacterial Meningitis. Infectious Disease Clinics of North America, Volume 13- N 3, W B Saunders Company, Philadelphia, 1999.
3. Korinek AM: Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: A prospective multicenter study of 2944 patients. The French Study Group of Neurosurgical Infections, the C-CLIN Paris -Nord. Service Epidemiologie Hygiene et Prevention. *Neurosurgery* 1997; 41: 1073-9.
4. Ezcurra, C, Fóccoli, M, Lattes, R, Famiglietti, A, Fernández, A, Oviedo, J, Lasala, MB. Meningitis en Neurocirugía: ¿Aséptica o Bacteriana? Trabajo Libre 5127. II Congreso de la SADI, I Congreso de Infectología Pediátrica de la SAP, I Simposio de Control de Infecciones. Libro de Resúmenes, Buenos Aires, abril 1992.

Infecciones del sistema nervioso central en el paciente inmunocomprometido

Jorge A. Benetucci

Diversas enfermedades o terapéuticas pueden generar una deficiencia de intensidad variable del sistema inmune. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la diabetes, las terapias inmunosupresoras administradas a los pacientes trasplantados, la quimioterapia antineoplásica y la corticoterapia en altas dosis en las colagenopatías son algunos de los ejemplos más frecuentes.

Los cuadros clínicos habituales pueden ser agrupados en tres grandes síndromes: el meningoencefálico, el encefálico y el de masa ocupante central (cerebral o cerebelosa). Con menor frecuencia puede observarse afectación medular o del sistema nervioso periférico.

Síndrome meningoencefálico

Suele ser provocado por diversos agentes microbianos tales como bacterias (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* y otros menos frecuentes), por virus tales como el HIV, por diversos hongos entre los que se destacan el *Cryptococcus neoformans*, el *Histoplasma capsulatum*, el *Coccidioides immitis* y *Aspergillus* sp y, para finalizar, por parásitos tales como el *Toxoplasma gondii* y el *Tripanosoma cruzi*.

Los pacientes afectados en mayor proporción son los HIV+ y los pacientes oncohematológicos, y las etiologías más frecuentes son la cryptococosis y la infección por *Streptococcus pneumoniae*.

Es de destacar que la cryptococosis, en los pacientes HIV reactivos es una de las afecciones que no ha disminuido desde el advenimiento de las terapias antirretrovirales de alta eficacia y sólo es superada por la tuberculosis en todas sus formas clínicas y la infección por *Pneumocystis carinii*, estando presente en uno de cada 6 enfermos de SIDA en algún momento de su evolución.

Se asocia a enfermedad avanzada, caracterizada por bajos recuentos de linfocitos CD4+ y sus manifestaciones clínicas tienen una magnitud variable estrechamente relacionada con dicho deterioro inmunológico. En los pacientes más deteriorados puede haber sólo hipertermia prolongada, ausencia de signos meníngicos y, en algunos casos, hasta de cefaleas por lo que es importante tener presente este hecho para realizar estudios de LCR sistemáticos en pacientes que reúnan las condiciones mencionadas.

Las personas que aún conservan alguna respuesta inflamatoria pueden tener cefaleas, presencia de signos meníngicos y, a veces, trastornos de la conciencia y con-

vulsiones. El pronóstico de esta afección está directamente relacionado con la magnitud de la signosintomatología neurológica, el nivel de deterioro inmunológico y la precocidad del diagnóstico y del tratamiento.

El tratamiento de elección sigue siendo la anfotericina B en dosis crecientes hasta alcanzar los 0,7 mg/kg/día hasta obtener cultivos de LCR negativos, pasando entonces a una terapia de sostén con fluconazol a razón de 400 mg/día por vía oral.

Las meningoencefalitis bacterianas, especialmente las neumocócicas, suelen ser de comienzo más agudo, con manifestaciones clínicas más ricas que posibilitan una sospecha precoz. Un número no despreciable de casos, alrededor del 20% se deben a *S. pneumoniae* resistente a la penicilina por lo que el tratamiento con ceftriaxona es de primera elección.

En algunas oportunidades, hemos detectado meningo-encefalitis causadas por *Histoplasma capsulatum*, *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi* o *Aspergillus* sp.

Síndrome encefalítico

Es muy común que estos cuadros estén provocados por infecciones virales y lo que predomina son las alteraciones de conciencia y de conducta, las cefaleas, las convulsiones, las manifestaciones focales y, en una medida importante, el coma. Dentro de los agentes más comunes tenemos al HVS-1 con su habitual compromiso de los lóbulos temporales, manifestaciones focales y rápida evolutividad. La presunción diagnóstica debe estar presente para realizar un diagnóstico, por lo menos de sospecha, lo más precoz posible ya que la documentación de la presencia viral puede llevar 4 o 5 días y ese lapso es definitorio para una evolución desfavorable. El tratamiento con aciclovir o foscarnet, instituido precozmente, puede ser salvador ya que la mortalidad es elevada y la incidencia de secuelas neurológicas definitivas es también alta. El mismo HIV y el citomegalovirus (CMV) suelen dar cuadros similares pero con menor incidencia de manifestaciones focales. En el primer caso se pueden observar dos formas distintas de presentación: la primera, durante la infección aguda, se asemeja a cualquier meningoencefalitis viral estacional, siendo leve o moderada en sus manifestaciones clínicas, autolimitada y cura, casi siempre, sin secuelas. Las formas más tardías son de evolución subaguda, con un lento y marcado deterioro intelectual previo hasta llegar al deterioro psiquiátrico, la postración, la desconexión con el medio y la muerte. Desde la introducción de la terapia antirretroviral, aún en la época de la monoterapia con zidovudina, la incidencia de esta forma clínica ha ido declinando paulatinamente.

El CMV puede producir un cuadro similar a las formas tardías de encefalopatía por HIV pero no es fácil diferen-

ciarlas ya que aun con la anatomía patológica es habitual encontrar que ambos agentes coexisten.

El *T. gondii* y el *Trypanosoma cruzi* son responsables de cuadros encefalíticos de rápida evolución y mal pronóstico, relacionados especialmente con las dificultades diagnósticas. De todas maneras suelen ser casos anecdóticos.

Síndrome de masa ocupante

Dentro de las causas infecciosas tenemos a la Toxoplasmosis, a los abscesos piógenos y a la enfermedad de Chagas (especialmente en pacientes HIV+). Las manifestaciones clínicas son las de cualquier proceso expansivo y variarán en función del tamaño y de la localización del mismo. Las lesiones por *Toxoplasma gondii* pueden ser únicas o múltiples, con localización preferencial a nivel de los ganglios basales o en áreas subcorticales, con "forma de anillo" y rodeadas por importante edema. No hay posibilidades de distinguir, con los estudios radiológicos, entre ambas parasitosis por lo que la búsqueda del parásito en el hemocultivo y en el sedimento del LCR para el caso de la tripanosomiasis o la PCR en LCR para la toxoplasmosis son necesarios para intentar hacer un diagnóstico diferencial. La práctica diaria aconseja realizar tratamiento empírico para esta última y evaluar la respuesta. De no responder clínica y radiológicamente en tres semanas, se debe intentar la realización de una biopsia cerebral.

Los abscesos piógenos suelen ser únicos, de comienzo más agudo, generalmente únicos y con fiebre elevada, leucocitosis con desviación a la izquierda de la fórmula leucocitaria y antecedentes, en no pocos casos, de afecciones supuradas craneofaciales vecinas o a distancia (celulitis, endocarditis, etc.) en individuos adictos a drogas de uso intravenoso. El diagnóstico puede no ser fácil y los antecedentes, los estudios radiográficos y la prueba terapéutica ayudan a concretarlo. El tratamiento incluye asociaciones de antibióticos que cubran gérmenes cocos aerobios Gram+, cocos o bacilos anaerobios y bacterias aerobias Gram negativas, especialmente cefalosporinas de tercera generación y clindamicina o metronidazol.

Las meningitis crónicas. Diagnósticos diferenciales

Federico Micheli

Se define como meningitis crónica al síndrome clínico/licuoral que persiste por más de 4 semanas. Estos cuadros son infrecuentes y corresponden al 8% aproximadamente de todos las meningitis. Hasta un tercio de los casos queda sin diagnóstico etiológico y dado que la

mortalidad asciende a un 35% de los casos y un porcentaje importante de sobrevivientes queda con secuelas invalidantes, es importante tratar de identificar la causa para poder efectuar un tratamiento apropiado.

El cuadro clínico no es tan uniforme ni típico como el de las meningitis agudas presentando combinaciones variables de fiebre, deterioro del sensorio, rigidez de nuca, compromiso de diversos pares craneales, cambios de personalidad, irritabilidad y otros déficits neurológicos que entorpecen el diagnóstico. La pleocitosis en el LCR que suele ser el sello diagnóstico de las meningitis puede estar ausente en los cuadros crónicos.

Al surgir dudas en relación con el diagnóstico etiológico, éstas se trasladan a los tipos de tests diagnósticos a realizar, el momento apropiado para hacerlos y eventualmente repetirlos, cuándo decidir la biopsia de meninges y cerebro y especialmente qué tratamiento iniciar cuando todos los estudios son negativos y durante cuánto tiempo mantenerlos en caso de falta de respuesta a los mismos.

Las meningitis crónicas pueden ser de causa infecciosa o no infecciosa. Dentro del primer grupo la meningitis tuberculosa y la causada por criptococos son las más frecuentes mientras que dentro de las no infecciosas las meningitis neoplásicas y las causadas por sarcoidosis y vasculitis son las más comunes.

El cuadro clínico debe diferenciarse de las meningitis agudas y subagudas, encefalitis y meningitis recurrentes. En los cuadros agudos los síntomas suelen presentarse en forma brusca y el paciente aparenta estar más gravemente enfermo que en las crónicas mientras que en los cuadros encefalíticos el deterioro del sensorio es uno de los signos prominentes.

La historia clínica y el examen físico tienen un rol muy importante en el estudio de las meningitis crónicas al identificar el compromiso extraneurológico y potenciales sitios de biopsia. El análisis del LCR también suele ser muy útil para orientar los estudios en busca de la etiología de estos cuadros.

En la exposición se discutirán los problemas centrales del diagnóstico de las meningitis crónicas así como aspectos específicos de su etiología y tratamiento.

Bibliografía

Anderson NE, Willoughby EW: Chronic meningitis without predisposing illness- a review of 83 cases. *Quart J Med* 1987, 63: 283-91.
 Ellner JJ, Bennett JE: Chronic Meningitis. *Medicine* 1976, 55: 341-69.
 Coyle PK: Chronic Meningitis. In "Current Diagnosis in Neurology". Feldmann E, Eds, Mosby Year Book, St. Louis 1994, p. 101-6.
 Katzman M, Ellner JJ, Chronic Meningitis. In "Principles and Practice of Infectious Disease". 3rd ed. Mandell GL, Douglas RG, Benett JE eds. Churchill-Livingstone, New York 1990, p. 755-62.

Smith JE, Aksamit AJ Jr: Outcome of Chronic idiopathic meningitis. *Mayo Clinic Proc* 1994, 69: 755-62.
 Tucker T, Ellner JJ, Chronic Meningitis. In "Infections of the Nervous System". Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds Raven, New York 1991, p. 703-28.

Treatment of bacterial meningitis with special reference to antibiotic resistance

John A. Jernigan

Hospital Infections Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

I. Epidemiology of bacterial meningitis

Emerging trends among meningitis pathogens

The etiology of community-acquired meningitis has changed dramatically in the United States over the last 15 years, primarily due to the dramatic reduction in meningitis caused by *Haemophilus influenzae* due to vaccine use in children. As a result, the most common cause of meningitis in US children is now *Streptococcus pneumoniae*, and the median age of meningitis in the US has shifted from 15 months(1986) to 25 years (1995).

Nosocomial meningitis is caused mostly by aerobic gram-negative bacilli (including *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, or *Staphylococcus epidermidis*,

Etiology of bacterial meningitis in the United States, 1978-1995

Organism	Percentage of total cases		
	US, 1978-1981	US, 1986	US, 1995
<i>Haemophilus influenzae</i>	48	45	7
<i>Neisseria meningitidis</i>	20	14	25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13	18	47
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	6	12
<i>Listeria monocytogenes</i>	2	3	8
other	8	14	—
unknown	6	—	—

From reference 1

II. Antibiotic resistance among meningitis pathogens

A. *Neisseria meningitidis*

Penicillin G or Ampicillin remain the drugs of choice for empiric treatment of suspected meningococcal meningitis. However, strains with relative penicillin resistance (MIC of 0.1-1.0 µg/ml) have been reported

Antibiotic treatment recommendations

TABLE 1.— Empirical therapy for acute meningitis

Predisposing Factor Age	Pathogens	Antibiotic Therapy
< 3 month	Group B Streptococci, <i>E. coli</i> , <i>Listeria</i>	3 rd Ceph* + ampicillin
3 month-18 years	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	3 rd Ceph* + vancomycin
19-50 years	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> ,	3 rd Ceph* + vancomycin +/- rifampin
> 50 years	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Listeria</i> , gram - rods	same as 19-50 years + ampicillin
Immunocompromised	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Listeria</i> , gram - rods	same as > 50 years
Nosocomial	staphylococci, gram - rods (including <i>Pseudomonas</i>)	Ceftazidime + vancomycin

* Third generation cephalosporin (ceftriaxone or cefotaxime)

TABLE 2.— Pathogen specific antimicrobial therapy for acute meningitis

Microorganism	Recommended Therapy	Alternative Therapy
<i>H. influenzae</i>		
-lactamase negative	ampicillin	3 rd gen ceph, chloramphenicol, cefepime, aztreonam
-lactamase positive	3 rd gen ceph*	chloramphenicol, cefepime, aztreonam, FQ**
<i>N. meningitidis</i>		
Pen† MIC <0.1µg/ml	pen G or ampicillin	3 rd gen ceph, chloramphenicol
Pen MIC 0.1-1.0µg/ml	3 rd gen ceph	chloramphenicol, FQ
<i>S. pneumoniae</i>		
Pen MIC <0.1µg/ml	pen G or ampicillin	3 rd gen ceph, chloramphenicol, vancomycin
Pen MIC 0.1-1.0µg/ml	3 rd gen ceph	meropenem, vancomycin
Pen MIC 2.0µg/ml	vancomycin + 3 rd gen ceph +/- rif	meropenem, FQ
Enterobacteriaceae	3 rd gen ceph	aztreonam, FQ, TMP/SMX‡, meropenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidime +/- aminoglycoside	aztreonam, FQ, meropenem, all +/- aminoglycoside
<i>Listeria monocytogenes</i>	ampicillin or pen G	TMP/SMX
<i>S. agalactiae</i>	ampicillin or pen G	3 rd gen ceph, vancomycin
Staphylococci		
methicillin-sensitive	nafcillin or oxacillin	vancomycin
methicillin-resistant	vancomycin	

*third generation cephalosporin (cefotaxime or ceftriaxone)

**fluoroquinolone

†penicillin

‡trimethoprim/sulfamethoxazole

adapted from reference 1

in several areas of the world, including the US, and particularly Spain. The clinical significance of this is unclear, and therefore empiric treatment recommendations have not changed. Some recommend using a third generation cephalosporin if the isolate is known to be relatively penicillin resistant.

B. *Haemophilus influenzae*

Choice of antibiotic has been influenced by the emergence of beta-lactam producing strains of *H. influenzae* (up to 32% in the US). Chloramphenicol resistance has also been described, mainly in Spain. However, even for isolates found to be sensitive to

chloramphenicol in vitro, chloramphenicol may be less efficacious than ampicillin or third generation cephalosporins. In the United States, third generation cephalosporins are recommended. Second generation cephalosporins (e.g. cefuroxime) should not be considered first line therapy. No resistance to third generation or fluoroquinolones has been described.

C. *Streptococcus pneumoniae*

In the past, pneumococcal isolates were uniformly susceptible to penicillin (0.06 µg/ml), but now strains relatively resistant (0.1-1.0 µg/ml) and highly resistant (2.0µg/ml) to penicillin are commonly isolated. In many geographic areas of the US, > 30% of all pneumococcal isolates exhibit some level of penicillin resistance. *Penicillin, therefore, can no longer be recommended for empirical treatment of suspected pneumococcal meningitis in the US.* Many penicillin-resistant isolates are also resistant to multiple other classes of antibiotics, including macrolides, sulfonamides, and chloramphenicol.

Third generation cephalosporins (ceftriaxone, cefotaxime) are the drug of choice for meningitis caused by relatively penicillin resistant (mic 0.1-1.0 µg/ml) strains, although some resistance to cephalosporins has been reported among such isolates.

Chloramphenicol has been studied in the treatment of pneumococcal meningitis, and should be used with caution. Chloramphenicol tends to be less bactericidal to penicillin-resistant pneumococci, even when found to be sensitive to chloramphenicol in vitro. Clinical failures and unsatisfactory outcomes have been described when chloramphenicol has been used in this setting.

Isolates of *S. pneumoniae* that are highly resistant to penicillin (2.0µg/ml) tend to be resistant to multiple antibiotic classes, greatly limiting treatment alternatives. Vancomycin is the primary drug of choice in these cases, although failures have been reported when this drug is used alone. It is therefore recommended to use it in combination with other drugs. Rifampin is

sometimes used in combination with vancomycin, but clinical data to support this are lacking. There is some evidence that the combination of vancomycin and third generation cephalosporins is synergistic in the setting of penicillin-resistant pneumococcal meningitis. Other drugs that can be considered in the treatment of highly penicillin-resistant (2.0 µg/ml) pneumococcal meningitis include carbapenems (e.g. meropenem, imipenem) or newer generation fluoroquinolones (e.g. trovafloxacin, moxifloxacin). Clinical experience with these agents, however, is extremely limited.

D. Nosocomial Pathogens

Nosocomial meningitis primarily occurs after neurosurgical intervention, and is most often caused by aerobic gram-negative bacilli (including *Pseudomonas aeruginosa*), *Staphylococcus aureus*, or *Staphylococcus epidermidis*. Third generation cephalosporins are preferred for nosocomial gram negative meningitis, however, multiply resistant gram-negative bacteria are also commonly involved, including resistance mediated by extended spectrum beta-lactamases. When pathogens resistant to third generation cephalosporins are involved, other potential treatment options include carbapenems (e.g. meropenem), fourth generation cephalosporins (e.g. cefepime), or fluoroquinolones. Aminoglycosides can be used in combination with these agents, although because of their poor penetration into the cerebrospinal fluid, some recommend giving aminoglycosides intrathecally in this setting.

Although nafcillin or oxacillin are the preferred agents for treating staphylococcal meningitis, most isolates of *S. epidermidis* and up to half of all *S. aureus* isolates in the US are resistant to methicillin, therefore vancomycin must be used.

Reference

1. Tunkel AR, Scheld WM. Acute Meningitis. In Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed., Mandell, Bennett, Dolin, eds. 2000, pp 959-97.