

# Infección del SNC

# Epidemiología

- Anualmente se registran en todo el mundo aproximadamente 1,2 millones de casos de meningitis bacteriana aguda, excluyendo epidemias, causantes de 135.000 muertes.
- En general, la tasa de mortalidad de pacientes con meningitis va desde el 2% al 30%, dependiendo del agente etiológico, siendo del 20% en la mayoría de los casos de origen bacteriano.
- El riesgo de secuelas neurológicas (convulsiones, sordera neurosensorial, hidrocefalia...) depende del organismo causante de la infección, sin embargo, se ha asociado mayor riesgo a *S. pneumoniae*.
- En general el 30%-50% de los pacientes que sobreviven a la meningitis presentan secuelas neurológicas.
- Se han realizado 2 hallazgos de impacto epidemiológico de la meningitis bacteriana:
  - La exposición tanto activa como pasiva al humo del tabaco incrementa el riesgo de meningitis, especialmente meningocócica.
  - Niños con implante coclear que incluye un imán posicionador, tienen un mayor riesgo de meningitis bacteriana, especialmente neumocócica.

# Etiología

- Históricamente el origen de las infecciones del SNC era comunitario, si bien, la infección nosocomial ha ido en aumento.
- *Haemophilus influenzae* fue hasta 1995 (aprox. 5 años después de la introducción de la vacuna conjugada de *H. influenzae* tipo b (Hib)), el principal agente etiológico de meningitis bacteriana (45%), seguido de *S. pneumoniae* (18%) y *Neisseria meningitidis* (14%).
- Actualmente *S. pneumoniae* es el principal agente etiológico bacteriano de meningitis (47%), seguido de *N. meningitidis* (25%), streptococcus grupo B (13%), *Listeria monocytogenes* (8%), and *H. influenzae* (7%).
- Desde la introducción de la vacuna conjugada de Hib la incidencia de la infección invasiva por *H. influenzae* ha disminuido en más de un 90%.
- La comercialización de la vacuna antineumocócica heptavalente produjo un importante descenso de la infección invasiva por *S. pneumoniae* en todos los grupos de edad.

# Composición del LCR

**TABLE 115-1** Mean Values of the Components of Normal and Abnormal Cerebrospinal Fluid<sup>9,92</sup>

|                              | <b>Normal</b>                    | <b>Bacterial</b>                    | <b>Viral</b>      | <b>Fungal</b>    | <b>Tuberculosis</b> |
|------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------|------------------|---------------------|
| WBC (cells/mm <sup>3</sup> ) | <5                               | 1,000–5,000                         | 100–1,000         | 40–400           | 100–500             |
| Differential (%)             | >90 <sup>a</sup>                 | ≥80 PMNs                            | 50 <sup>b,c</sup> | >50 <sup>b</sup> | >80 <sup>b,c</sup>  |
| Protein (mg/dL)              | <50                              | 100–500                             | 30–150            | 40–150           | ≤40–150             |
| Glucose (mg/dL)              | 50%–66% simultaneous serum value | <40 (<60% simultaneous serum value) | <30–70            | <30–70           | <30–70              |

ocytes.

ocytes.

cerebrospinal fluid (CSF), while blood cell (WBC) count may reveal a predominance of polymorphonuclear neutrophils (PMNs).

El volumen de LCR depende de la edad. En adultos, en condiciones normales, el LCR supone 115-160 ml. El aumento de esta cantidad produce hidrocefalia. La producción diaria es de 500 ml, por lo que el LCR se renueva completamente cada 6-7 horas.

# Fisiopatología de la infección del SNC

- Por definición la meningitis se refiere a la inflamación de las leptomeninges (piamadre y aracnoides), mientras que la encefalitis hace referencia a la inflamación del encéfalo.
- El primer punto crítico para el desarrollo de una meningitis bacteriana aguda es la colonización nasofaríngea del hospedador.
- La producción de IgA en la mucosa nasofaríngea ofrece protección frente a la colonización bacteriana, no obstante las bacterias han desarrollado proteasas frente a IgA.
- Comúnmente las bacterias patógenas del SNC desarrollan una cápsula polisacáridica que las hace resistentes a la fagocitosis por los neutrófilos y a la opsonización por la vía del complemento.
- Las cepas de *H. influenzae*, *E. coli* y *N. meningitidis* carentes de cápsula polisacáridica no son capaces de producir meningitis.
- La cápsula polisacáridica activa la vía del complemento, por lo que los pacientes esplenectomizados o con anemia falciforme, incapaces de activar esta vía, tienen un mayor riesgo de desarrollar meningitis.
- Los productos de degradación procedentes de las bacterias, así como las especies reactivas de oxígeno liberadas por el endotelio vascular, inducen la liberación de mediadores inflamatorios con la consecuente activación de la cascada de coagulación, vasodilatación, y alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Todo ello puede resultar en edema cerebral, incremento de la presión intracraneal, pleocitosis, isquemia cerebral y muerte.

# Clínica de la infección

- **Signos y síntomas generales:**

- Triada clásica: fiebre, rigidez de nuca y alteración del estado mental.
- Escalofríos, vómitos, fotofobia y dolor de cabeza intenso, irritabilidad, delirio, letargia, convulsiones, coma.
- Signo de Kernig<sup>1</sup> y de Brudzinski<sup>2</sup>: son poco sensibles y suelen estar ausentes en niños.
- En niños, además se puede observar: fontanela abombada, apnea, púrpura y convulsiones (más frecuentes en niños que en adultos).

- **Signos y síntomas diferenciales:**

- Petequias y púrpura: suele aparecer en meningitis meningocócica, aunque también podría producirla *H. influenzae*. Es infrecuente en la infección neumocócica.
- Síndrome de Waterhouse-Friderichsen<sup>3</sup>: típico de meningitis meningocócica.
- *H. influenzae* y *N. meningitidis* producen afectación articular.
- Antecedentes de traumatismo craneoencefálico (con o sin fractura de cráneo) o el drenaje crónico de oído se asocian con meningitis neumocócica.

1. Signo de Kernig: Cierta rigidez de los tendones de la corva produce incapacidad para extender pasivamente la pierna cuando se flexiona la cadera a 90 grados.
2. Signo de Brudzinski: La rigidez severa del cuello produce que las rodillas y cadera del paciente se flexionen cuando se flexiona el cuello.
3. Síndrome de Waterhouse-Friderichsen: Se caracteriza por una púrpura generalizada, febril, de aparición brusca, que conduce a la muerte en el espacio de 12 a 24 horas en coma e hipotensión. Corresponde a una suprarrenalitis aguda hemorrágica, provocada por el meningococo. Se relaciona con la púrpura fulminante.

# Diagnóstico diferencial

- **Pruebas de laboratorio:**

- Punción lumbar: análisis bioquímico, microbiológico y hematológico del LCR.
  - **La muestra de LCR no debe refrigerarse ni congelarse.**
- Tinción de Gram y cultivo de LCR: son las técnicas más importantes en el diagnóstico de la meningitis bacteriana. La tinción de Gram realizada antes de iniciar el tratamiento antibiótico puede confirmar el diagnóstico de meningitis bacteriana en un 75-90% de los casos. Esta sensibilidad disminuye hasta el 40-60% cuando el tratamiento se ha iniciado previamente.
- Hemocultivo: suelen ser necesarios 2-3 cultivos separados por 24h para detectar bacteriemia.
- Pueden utilizarse técnicas de PCR para el diagnóstico de infección producida por *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

- **Otras pruebas diagnósticas:**

- Fijación en partículas de latex, coagulación en latex, enzimoimmunoensayo: son test rápidos útiles cuando hay una alta sospecha de meningitis bacteriana.
  - Resonancia magnética o tomografía axial computerizada: Indicada si se presentan convulsiones sin antecedentes previos, si hay signos de lesiones ocupantes de espacio o si el paciente presenta bajo nivel de consciencia.
    - Debe realizarse antes que la punción lumbar.
  - Diagnóstico de meningitis tuberculosa: tinción ácido alcohol resistente, cultivo y PCR de LCR.
  - Diagnóstico de meningitis viral: La PCR de LCR es la técnica diagnóstica preferida.
  - Diagnóstico de meningitis fúngica: cultivo, observación directa al microscopio, detección de antígenos de *Cryptococcus* e *Histoplasma* y ensayos de anticuerpos en suero y/o en LCR.
- En cualquier caso, las pruebas diagnósticas no deben retrasar el inicio del tratamiento antibiótico.

# Tratamiento: Generalidades

- Debe incluir:
  - Tratamiento de soporte: fluidos, electrolitos, analgésicos, antipiréticos...
  - Inicialmente, tratamiento antibiótico empírico:
    - Debe iniciarse lo antes posible, sin demorarse por pruebas diagnósticas.
      - Los cambios en la composición del LCR tras la administración del antibiótico suelen producirse a las 12-24h de su inicio.
    - La elección del antibiótico debe basarse en:
      - Perfil del paciente: alergias, edad y situación clínica actual.
      - Penetración del fármaco en SNC.
      - Espectro de acción.
    - El tratamiento empírico debe mantenerse al menos 48-72h o hasta que el diagnóstico de meningitis bacteriana pueda ser descartado.

# Tratamiento recomendado según edad y agente etiológico más probable

**TABLE 115-2** Bacterial Meningitis: Most Likely and Empirical Therapy by Age Group

| Age Commonly Affected | Most Likely Organisms  | Empirical Therapy  | Risk Factors for All Age Groups   |
|-----------------------|--|--|---|
| Newborn–1 mo          | Group B <i>Streptococcus</i><br>Gram-negative enterics <sup>a</sup><br><i>Listeria monocytogenes</i> | Ampicillin + cefotaxime or ceftriaxone or aminoglycoside               | Respiratory tract infection<br>Otitis media<br>Mastoiditis<br>Head trauma<br>Alcoholism<br>High-dose steroids |
| 1 mo–4 y              | <i>S pneumoniae</i><br><i>N meningitidis</i><br><i>H influenzae</i>                                  | Vancomycin <sup>b</sup> and cefotaxime or ceftriaxone                  | Splenectomy<br>Sickle cell disease<br>Immunoglobulin deficiency<br>Immunosuppression                          |
| 5–29 y                | <i>N meningitidis</i><br><i>S pneumoniae</i><br><i>H influenzae</i>                                  | Vancomycin <sup>b</sup> and cefotaxime or ceftriaxone                  |   |
| 30–60 y               | <i>S pneumoniae</i><br><i>N meningitidis</i>   | Vancomycin <sup>b</sup> and cefotaxime or ceftriaxone                  |   |
| >60 y                 | <i>S pneumoniae</i><br>Gram-negative enterics<br><i>L monocytogenes</i>                              | Vancomycin <sup>b</sup> plus ampicillin plus cefotaxime or ceftriaxone |   |

<sup>a</sup>*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp common.

<sup>b</sup>Vancomycin use should be based on local incidence of penicillin-resistant *S pneumoniae* and until cefotaxime or ceftriaxone minimum inhibitory concentration results are available.

# Accesibilidad de los antibióticos a LCR

**TABLE 115-3** Penetration of Antimicrobial Agents into the Cerebrospinal Fluid

| <b>Therapeutic levels in CSF with or without inflammation</b>     |   |
|---|---|
| Choramphenicol  | Pyrazinamide                                    |
| Cycloserine   | Rifampin  |
| Ethionamide   | Sulfonamides                                    |
| Isoniazid   | Trimethoprim                                    |
| Metronidazole   |   |
| <b>Therapeutic levels in CSF with inflammation of meninges</b>    |   |
| Acyclovir   | Ganciclovir                                     |
| Ampicillin ± sulbactam  | Imipenem  |
| Aztreonam   | Levofloxacin                                    |
| Carbenicillin   | Linezolid                                       |
| Cefotaxime  | Meropenem                                       |
| Ceftazidime   | Mezlocillin                                     |
| Ceftizoxime   | Moxifloxacin                                    |
| Ceftriaxone   | Nafcillin                                       |
| Cefuroxime  | Ofloxacin                                       |
| Ciprofloxacin   | Penicillin G                                    |
| Colistin  | Piperacillin                                    |
| Daptomycin  | Pyrimethamine                                   |
| Ethambutol  | Quinupristin/dalfopristin                       |
| Fluconazole   | Ticarcillin ± clavulanic acid                   |
| Flucytosine   | Vancomycin                                      |
| Foscarnet   | Vidarabine                                      |
| <b>Non-therapeutic levels in CSF with or without inflammation</b> |   |
| Aminoglycosides   | Cephalosporins (Second Generation) <sup>a</sup> |
| Amphotericin B  | Clindamycin <sup>b</sup>                        |
| Cefoperazone  | Itraconazole <sup>c</sup>                       |
| Cephalosporins (first generation)                                 | Ketoconazole                                    |

<sup>a</sup>Cefuroxime is an exception.

<sup>b</sup>Achieves therapeutic brain tissue concentrations.

<sup>c</sup>Achieves therapeutic concentrations for *Cryptococcus neoformans* therapy. CSF, cerebrospinal fluid.

# Tratamiento de infección y alternativas terapéuticas según agente etiológico

**TABLE 115-4** Antimicrobial Agents of First Choice and Alternative Choice in the Treatment of Meningitis Caused by Gram-Positive and Negative Microorganisms

| Organism                               | Antibiotic of First Choice   | Alternative Antibiotics  | Recommendation and Duration |
|--|--|--|-----------------------------|
| <b>Gram-positive</b>                   |  |  |                             |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>        |  |  | 10–14 days                  |
| Penicillin susceptible                 | Penicillin G or Ampicillin (A-III)                                 | Cefotaxime (A-III), Ceftriaxone (A-III), Chloramphenicol (A-III)   |                             |
| Penicillin intermediate                | Cefotaxime or Ceftriaxone (A-III)                                  | Cefepime (B-II), Meropenem (B-II), Moxifloxacin (B-II), Linezolid (C-III)  |                             |
| Penicillin resistant                   | Vancomycin <sup>a</sup> plus Cefotaxime or Ceftriaxone (A-III)     | Cefepime (B-II), Meropenem (B-II), Moxifloxacin (B-II), Linezolid (C-III)  |                             |
| Group B <i>Streptococcus</i>           | Penicillin G or Ampicillin ± Gentamicin <sup>a</sup> (A-III)       | Cefotaxime (B-III), Ceftriaxone (B-III), Chloramphenicol (B-III)   | 14–21 days                  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>           |  |  | 14–21 days                  |
| Methicillin susceptible                | Nafcillin or Oxacillin (A-III)                                     | Vancomycin <sup>a</sup> (A-III), Meropenem (B-III)   |                             |
| Methicillin resistant                  | Vancomycin <sup>a</sup> (A-III)                                    | Trimethoprim-sulfamethoxazole (A-III), Linezolid (B-III)   |                             |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>      | Vancomycin <sup>a</sup> (A-III)                                    | Linezolid (B-III)  | 14–21 days                  |
| <i>Listeria monocytogenes</i>          | Penicillin G or Ampicillin ± Gentamicin <sup>a</sup> (A-III)       | Trimethoprim-sulfamethoxazole (A-III), Meropenem (B-III)   | ≥21 days                    |
| <b>Gram-negative</b>                   |  |  |                             |
| <i>Neisseria meningitidis</i>          |  |  | 7 days                      |
| Penicillin susceptible                 | Penicillin G or Ampicillin (A-III)                                 | Cefotaxime (A-III), Ceftriaxone (A-III), Chloramphenicol (A-III)   |                             |
| Penicillin resistant                   | Cefotaxime or Ceftriaxone (A-III)                                  | Chloramphenicol (A-III), Meropenem (A-III), Fluoroquinolone (A-III)  |                             |
| <i>Haemophilus influenzae</i>          |  |  | 7 days                      |
| β-Lactamase negative                   | Ampicillin (A-III)   | Cefotaxime (A-III), Ceftriaxone (A-III), Chloramphenicol (A-III), Cefepime (A-III), Fluoroquinolone (A-III)  |                             |
| β-Lactamase positive                   | Cefotaxime or Ceftriaxone (A-I)                                    | Cefepime (A-I), Fluoroquinolone (A-III), Chloramphenicol (A-III)   |                             |
| <i>Enterobacteriaceae</i> <sup>d</sup> | Cefotaxime or Ceftriaxone (A-II)                                   | Cefepime (A-III), Fluoroquinolone (A-III), Meropenem (A-III), Aztreonam (A-III)  | 21 days                     |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>          | Cefepime or Ceftazidime (A-II) ± Tobramycin <sup>a,b</sup> (A-III) | Ciprofloxacin (A-III), Meropenem (A-III), Piperacillin plus Tobramycin <sup>a,b</sup> (A-III), Colistin sulfomethate <sup>a,c</sup> (B-III), Aztreonam (A-III) | 21 days                     |

**Strength of recommendation:** (A) Good evidence to support a recommendation for use; should always be offered. (B) Moderate evidence to support a recommendation for use; should be offered.

**Quality of evidence:** (I) Evidence from ≥1 properly randomized, controlled trial. (II) Evidence from ≥1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analysis (preferably from >1 center) or from multiple time-series. (III) Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.

<sup>a</sup>Monitor drug levels in serum.

<sup>b</sup>Direct central nervous system administration may be added; see Table 115-6 for dosage.

<sup>c</sup>Should be reserved for multidrug-resistant pseudomonal or *Acinetobacter* infections for which all other therapeutic options have been exhausted.

<sup>d</sup>Includes *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.

<sup>e</sup>Based on clinical experience; no clear recommendations.

# Dosificación antibiótica

**TABLE 115-6** Intraventricular and Intrathecal Antibiotic Dosage Recommendation

| Antibiotic                | Dose (mg)                                   | Expected CSF Concentration <sup>a</sup> (mg/L) | Reference     |
|---------------------------|---|--|---------------|
| Ampicillin                | 10–50                                       | 60–300   | 114–116       |
| Methicillin               | 25–100                                      | 160–600  | 114–116       |
| Nafcillin                 | 75  | 500  | 115           |
| Cephalothin               | 25–100                                      | 160–600  | 114–116       |
| Chloramphenicol           | 25–100                                      | 160–600  | 114, 116, 117 |
| Gentamicin                | 1–10  | 6–60   | 114–118       |
| Quinupristin/dalfopristin | 1–2   | 7–13   | 119           |
| Tobramycin                | 1–10  | 6–60   | 118           |
| Vancomycin                | 5   | 30   | 120–122       |
| Amphotericin B            | 0.05–0.25<br>to 0.05–1 mg/d<br>1–3 times wk | —  | 123           |

<sup>a</sup>Assumes adult CSF volume = 150 mL. CSF, cerebrospinal fluid.

**TABLE 115-5** Dosing of Antimicrobial Agents by Age Group

| Antimicrobial Agent       | Infants and Children       | Adults   |
|---------------------------|----------------------------|--|
| <b>Antibacterials</b>     |                            |  |
| Ampicillin                | 75 mg/kg every 6 h         | 2 g every 4 h  |
| Aztreonam                 |                            | 2 g every 6–8 h                                      |
| Cefepime                  | 50 mg/kg every 8 h         | 2 g every 8 h  |
| Cefotaxime                | 75 mg/kg every 6–8 h       | 2 g every 4–6 h                                      |
| Ceftazidime               | 50 mg/kg every 8 h         | 2 g every 8 h  |
| Ceftriaxone               | 100 mg/kg once daily       | 2 g every 12–24 h                                    |
| Chloramphenicol           | 25 mg/kg every 6 h         | 1–1.5 g every 6 h                                    |
| Ciprofloxacin             | 10 mg/kg every 8 h         | 400 mg every 8–12 h                                  |
| Colistin <sup>a,c</sup>   | 5 mg/kg once daily         | 5 mg/kg once daily                                   |
| Gentamicin <sup>a,b</sup> | 2.5 mg/kg every 8 h        | 2 mg/kg every 8 h                                    |
| Levofloxacin              | 10 mg/kg once daily        | 750 mg once daily                                    |
| Linezolid                 | 10 mg/kg every 8 h         | 600 mg every 12 h                                    |
| Meropenem                 | 40 mg/kg every 8 h         | 2 g every 8 h  |
| Moxifloxacin              |                            | 400 mg once daily                                    |
| Oxacillin/Nafcillin       | 50 mg/kg every 6 h         | 2 g every 4 h  |
| Penicillin G              | 0.05 mUnits/kg every 4–6 h | 4 mUnits every 4 h                                   |
| Piperacillin              | 50 mg/kg every 4–6 h       | 3 g every 4–6 h                                      |
| Tobramycin <sup>a,b</sup> | 2.5 mg/kg every 8 h        | 2 mg/kg every 8 h                                    |
| TMP-SMZ <sup>d</sup>      | 5 mg/kg every 6–12 h       | 5 mg/kg every 6–12 h                                 |
| Vancomycin <sup>e</sup>   | 15 mg/kg every 6 h         | 15 mg/kg every 8–12 h                                |
| <b>Antimycobacterials</b> |                            |  |
| Isoniazid <sup>e</sup>    | 10–15 mg/kg once daily     | 5 mg/kg once daily                                   |
| Rifampin                  | 10–20 mg/kg once daily     | 600 mg once daily                                    |
| Pyrazinamide              | 15–30 mg/kg once daily     | 15–30 mg/kg once daily                               |
| Ethambutol                | 15–25 mg/kg once daily     | 15–25 mg/kg once daily                               |
| <b>Antifungals</b>        |                            |  |
| Amphotericin B            |                            | 0.7–1 mg/kg once daily                               |
| Lipid amphotericin B      |                            | 4 mg/kg once daily                                   |
| Flucytosine               |                            | 25 mg/kg every 6 h                                   |
| Fluconazole               |                            | 400–800 mg once daily                                |
| Voriconazole              |                            | 6 mg/kg every 12 h × 2 doses then 4 mg/kg every 12 h |
| <b>Antivirals</b>         |                            |  |
| Acyclovir                 | 20 mg/kg every 8 h         | 10 mg/kg every 8 h                                   |
| Foscarnet                 |                            | 60 mg/kg every 8–12 h                                |

<sup>a</sup>Monitor drug levels in serum.

<sup>b</sup>Direct central nervous system administration may be added; see Table 115-6 for dosage.

<sup>c</sup>Should be reserved for multidrug-resistant pseudomonal or *Acinetobacter* infections for which all other therapeutic options have been exhausted.

<sup>d</sup>Dosing based on trimethoprim component.

<sup>e</sup>Supplemental pyridoxine hydrochloride (vitamin B<sub>6</sub>) 50 mg/day is recommended.

# *N. meningitidis*

- Es el principal agente etiológico de meningitis bacteriana en niños y adultos jóvenes en EEUU, y también en España.
- Vía de transmisión: contacto persona-persona (secreciones orales o nasales).
- La infección ocurre con mayor frecuencia en invierno o primavera.
- Existen 5 serogrupos como principales responsables de la infección (A, B, C, Y, W-135):
  - Serogrupo C: con frecuencia se asocia a infecciones en colegios.
  - Serogrupo A: más frecuente en Asia y África. Infrecuente en Europa y EEUU.
  - Serogrupo Y: frecuentemente asociado a neumonía. Está emergiendo en determinadas áreas.
- Produce aproximadamente el 25% de las meningitis.
- El 60% de los casos tienen entre 2-18 años.
- Tasa de mortalidad del 10%

# *N. meningitidis*

- **Clínica diferencial con otras meningitis:**

- Tras la fase aguda, después de 10-14 días del inicio de la enfermedad, se produce una reacción de tipo inmunológico característica, que cursa con fiebre, artritis y pericarditis, a pesar de que el tratamiento de la infección haya sido satisfactorio. La reacción puede durar 1 semana o incluso más y no requiere tratamiento antibiótico adicional. El tratamiento con AINEs puede ser beneficioso.
- Líquido sinovial: elevada presencia de polimorfonucleares, aumento de proteínas, glucosa normal y cultivo estéril.
- Convulsiones y coma son infrecuentes.
- El paciente puede cursar con comportamiento maniaco y agresividad.
- Puede producir sordera y alteraciones oculares transitorias.
- Pueden aparecer petequias y/o lesiones purpúricas en aproximadamente el 50% de los pacientes. Se recomienda extremar la precaución ante el riesgo de coagulación intravascular diseminada y en consecuencia de trombosis.

# *N. meningitidis:*

- **Tratamiento:**

- De elección: Penicilina G a altas dosis: 50.000UI/Kg c/4h
- Alternativa: cloranfenicol (bactericida) aunque tiene un metabolismo impredecible en niños e interacciona con muchos otros fármacos por lo que en muchos países no se utiliza.
- Si cepas productoras de betalactamasas:
  - De elección: Cefasporinas de 3<sup>a</sup> gen. (cefotaxima o ceftriaxona).
  - Alternativa: meropenem o fluoroquinolonas (FQ)

- **Profilaxis postexposición:**

- Adultos: Rifampicina 600mg/12h x 2 días
- Niños
  - ≥ 1 mes: rifampicina 10mg/Kg/12h x 2 días
  - < 1 mes: rifampicina 5mg /Kg/12h x 2 días
- Otras alternativas:
  - Ceftriaxona im (dosis única):
    - Adulto: 250mg
    - Niños (<12 años): 125mg
  - Ciprofloxacino 500mg/dosis única, en adultos y niños mayores de 12 años

# *S. pneumoniae*

- Es el principal causante de meningitis en adultos y en niños menores de 2 años (2ª causa en niños > 2 años).
- Aproximadamente el 50% de los casos son secundarios a un foco primario parameningeo como los oídos o los senos paranasales.
- Factores predisponentes: neumonía, endocarditis, fugas de LCR secundarias a un TCE, esplenectomía, alcoholismo, anemia falciforme, trasplante médula ósea.
- Complicaciones neurológicas comunes: convulsiones, coma.
- Tasa de mortalidad:
  - Infantil: 4-17%
  - Adultos: 20-30%

Aunque la mortalidad infantil es menor que en adultos, los niños que sobreviven tienen más secuelas neurológicas (29-56%).
- Pronóstico variable (según datos analíticos de LCR, sangre y nivel de consciencia).

# *S. pneumoniae*

## • Tratamiento:

- Penicilina G no debe utilizarse empíricamente por la elevada tasa de resistencias y la dificultad de alcanzar concentraciones terapéuticas en LCR con la dosis intravenosa convencional.
- Se recomiendan cefalosporinas de 3ª gen (ceftriaxona o cefotaxima) en cepas de resistencia intermedia y alta, aunque también se han notificado casos de fallo terapéutico.
- La adición de vancomicina y rifampicina al tratamiento con ceftriaxona ha demostrado un efecto sinérgico. (Sin embargo, no hay ensayos clínicos que apoyen el uso de rifampicina).
- Se ha sugerido el empleo de vancomicina + ceftriaxona como tratamiento empírico de elección, hasta conocer el antibiograma. Sin embargo, otros investigadores no consideran necesario añadir vancomicina debido a que la prevalencia de neumococo resistente a betalactámicos ha disminuido como consecuencia de la vacunación.
- No debe emplearse vancomicina en monoterapia.
- En casos graves puede ser necesaria la instilación directa en LCR

# *S. pneumoniae*

- **Alternativas al tratamiento estándar:**

- Meropenem: presenta igual eficacia que cefalosporinas de 3ª gen. Debe considerarse una alternativa en cepas resistentes a penicilinas.
- Se recomienda precaución con imipenem por el riesgo de convulsiones.
- Levofloxacin penetra bien en LCR pero no hay suficientes estudios para recomendar su uso rutinario.
- Linezolid y daptomicina han emergido como opciones terapéuticas en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias Gram positivas multirresistentes.
  - La asociación linezolid + ceftriaxona se ha empleado en casos limitados con resultados similares al tratamiento estándar.
  - Daptomicina podría ser una buena opción en cepas resistentes a cefalosporinas y quinolonas. Un estudio realizado en un modelo animal observó que la administración de daptomicina aclaraba en ambos casos el LCR más rápidamente que con el régimen estándar de vancomicina y ceftriaxona. Además, disminuye la respuesta inflamatoria, pero no hay suficientes estudios que avalen su utilización.

# *S. pneumoniae*

- Vacunación:

- La vacunación reduce el riesgo de desarrollar enfermedad neumocócica invasiva.
- El CDC recomienda la vacunación en la población de riesgo: personas mayores de 65 años, personas de entre 2 y 64 años con enfermedades crónicas, aquellos que viven en ambientes de alto riesgo para desarrollar la infección (residencias de ancianos), esplenectomizados y personas mayores de 2 años de edad inmunocomprometidos, incluidos los pacientes VIH.
- En el año 2000 se aprobó la vacuna conjugada heptavalente (Prevenar) para su utilización en niños a partir de los 2 meses de edad. Hasta entonces solo estaba comercializada la vacuna neumocócica no conjugada 23-valente, eficaz únicamente en niños mayores de 2 años de edad. La administración de la vacuna heptavalente ha disminuido la infección neumocócica invasiva, incluyendo sepsis y meningitis, en más de un 90%.
- Actualmente se encuentra comercializada la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente.

# *H. influenzae*

- Históricamente fue la causa más común de meningitis en niños de entre 6 meses y 3 años de edad.
- Desde la vacunación con el serotipo b la incidencia de meningitis por *H. influenzae* en niños de entre 1 mes y 5 años ha disminuido en un 87% (un 99% en la población general), resultando en una disminución del 55% sobre el total de casos de meningitis bacteriana.
- La infección en adultos y niños mayores de 3 años suele producirse a partir de un foco parameningeo (otitis media, infección de senos paranasales, fuga de LCR) o drenaje de LCR.
- La transmisión se produce por contacto directo persona-persona a través de secreciones oro y nasofaríngeas.
- Población de riesgo (200-1000 veces más riesgo que la población general): miembros de la familia, compañeros de habitación, cuidadores, usuarios de guarderías, residencias de ancianos, población hacinada...
- La infección invasiva debe notificarse al centro de vigilancia epidemiológica correspondiente.

# *H. influenzae*

## • **Tratamiento:**

- El 30-40% de las cepas de *H. influenzae* son resistentes a ampicilina.
- Se recomienda cefalosporina de 3<sup>a</sup> gen. hasta obtener el antibiograma y comprobar la sensibilidad a ampicilina.
- Las cefalosporinas de 3<sup>a</sup> gen. son activas frente a cepas productoras de betalactamasas.
- Cefepime y FQ son alternativas adecuadas independientemente de la producción de betalactamasas.

## • **Profilaxis postexposición:**

- Adultos: rifampicina 600mg/día, en una sola toma, durante 4 días.
- Niños: rifampicina 20mg/Kg/día x 4 días (Dmax= 600mg)
  - Cualquier niño de entre 2 y 11 meses no vacunado debe recibir tres dosis de vacuna.
  - Cualquier niño de entre 12 y 48 meses no vacunado debe recibir una dosis de vacuna.
  - No se recomienda profilaxis en aquellas personas que han sido completamente vacunadas.

## • **Vacunación:**

- La vacunación infantil se realizará en todos los niños, siguiendo el calendario vacunal correspondiente.
- Debe considerarse la vacunación en cualquier persona mayor de 5 años inmunocomprometida.

# *L. monocytogenes*

- Es el responsable del 8% de los casos de meningitis
- La transmisión normalmente se produce previa infección del tracto gastrointestinal (comida cruda, leche no pasteurizada, comida preparada...).
- La infección se produce con más frecuencia en verano y principios de otoño.
- Pacientes de riesgo: neonatos, alcohólicos, inmunocomprometidos y ancianos.
  - Es infrecuente en pacientes sanos.
  - En pacientes inmunocomprometidos, aproximadamente el 75% de las infecciones por *L. monocytogenes* resultan en infección del SNC.
  - *L. monocytogenes* está implicada en el 20% de las meningitis en pacientes mayores de 60 años, con una tasa de mortalidad del 15%.
- La infección suele presentarse de forma sutil e insidiosa y la afectación del SNC puede ser localizada o difusa.

# *L. monocytogenes*

## • **Tratamiento:**

- Penicilina G o ampicilina: puede llegar a tener solo efecto bacteriostático, por lo que existe el riesgo de persistencia de la infección.
- Penicilina G o ampicilina + aminoglucósido: efecto bactericida.
- Duración de tratamiento: mantener 2-3 semanas más tras la defervescencia de la infección.
  - En ocasiones se pautan como mínimo 10 días de tratamiento combinado y después se mantiene monoterapia con penicilina G o ampicilina.
- Alternativa: Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX): buena penetración en LCR.
- No es aceptable el uso de cloranfenicol ni vancomicina por la alta tasa de fallo terapéutico.

# Gram negativos

- En los últimos años la incidencia de meningitis por bacilos Gram negativos (excluyendo a *H. influenzae*) ha aumentado tanto en niños como en adultos.
  - Los organismos entéricos Gram negativos son la 4ª causa de meningitis.
- Factores predisponentes: defectos congénitos del SNC, traumatismo craneoencefálico, utilización de antibióticos con espectro restringido para Gram positivos en el preoperatorio de neurocirugía, diabetes, cáncer, edad avanzada, anestesia raquídea, infección parameningea...
  - Los ancianos frágiles tienen un alto riesgo de meningitis por bacterias Gram negativas pero es típica la ausencia de signos y síntomas de la enfermedad (ej. La rigidez de nuca es difícil de detectar por la artritis cervical).
  - Los neonatos son también un grupo de alto riesgo. En este caso *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* son los responsables del 60-70% de los casos.

# Gram negativos

- **Tratamiento:**

- En general es complejo por la gran variedad de microorganismos, el acceso limitado de los antibióticos al LCR y la alta tasa de resistencias.
- *P. aeruginosa*:
  - Inicialmente, betalactámico de espectro extendido: ceftazidima o cefepime.
  - Alternativa: piperacilina/tazobactam ó meropenem + aminoglucósido (habitualmente tobramicina: a pesar de penetrar mal en LCR son útiles para cubrir la infección extracerebral).
  - Si sospecha de *P. aeruginosa* multirresistente: valorar la administración intraventricular de antibióticos (sin conservantes) junto con la administración intravenosa.
    - En niños no se recomienda la administración intraventricular por elevado riesgo de mortalidad.
  - Si *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* multirresistente:
    - Colistina iv + intratecal.
    - Combinación sinérgica: colistina + ceftazidima.
    - La utilización de colistina debe reservarse para los casos más graves.

# Gram negativos:

- **Tratamiento (cont.)**

- Otros Gram negativos:

- De elección: Cefalosporinas de 3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> gen (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima o cefepime).
- En neonatos no se recomienda ceftriaxona porque produce el desplazamiento de la bilirrubina de su unión a albúmina. En estos casos se recomienda cefotaxima.
- Enterobacterias y *L. monocytogenes*: TMP-SMX. Penetra en LCR independientemente del grado de inflamación de las meninges, sin embargo es bacteriostático.
- Las FQ han demostrado buenos resultados en modelos animales, pero hay pocos datos de eficacia en la práctica clínica.
  - Ciprofloxacino se recomienda como alternativa en el tratamiento de enterobacterias (*E. coli*) y *P. aeruginosa*.
- Meropenem y aztreonam son otras alternativas terapéuticas.

# Gram negativos:

- Los cultivos de LCR pueden permanecer positivos durante varios días con un tratamiento que se espera sea curativo.
- La monitorización del tratamiento se hace mediante el recuento de colonias bacterianas cada 2-3 días.
- Duración de tratamiento: al menos 21 días.

# *B. anthracis*

- Puede producir meningitis tras la infección cutánea o respiratoria.
- La complicación neurológica más grave que produce es la meningoencefalitis fatal hemorrágica.
- Es sensible a penicilina, amoxicilina, eritromicina, doxiciclina, ciprofloxacino y cloranfenicol.
- En el tratamiento de la infección respiratoria actualmente se recomienda ciprofloxacino o doxiciclina junto con 1 ó 2 antibióticos más (rifampicina, vancomicina, imipenem, meropenem, cloranfenicol, clindamicina, aminoglucósidos).
- En infección del SNC no está indicada la doxiciclina por su limitado acceso a SNC y elevada resistencia demostrada in vitro.

# Controversia sobre el uso de dexametasona

- La mayoría de los estudios están realizados en niños y tuvieron lugar cuando *H. influenzae* era el principal agente etiológico. Además los estudios realizados en meningitis meningocócica se llevaron a cabo antes del desarrollo de cepas resistentes o se realizaron en países donde la tasa de resistencia era mínima. Por ello, actualmente no está claro su beneficio en la meningitis producida por *S. pneumoniae* penicilin-resistente, *N. meningitidis*, y estreptococos del grupo B.
- El tratamiento con corticoides ha demostrado mejorar los marcadores de infección activa (concentración de citoquinas proinflamatorias, glucosa, proteínas y lactato en LCR).
- Ensayos consistentes han demostrado una baja incidencia de secuelas neurológicas asociadas comúnmente a meningitis bacteriana cuando se administran corticoides. Sin embargo, un metaanálisis sugirió que a excepción de la pérdida auditiva, los corticoides no protegían frente a otras secuelas neurológicas.
- Un análisis retrospectivo de niños con meningitis neumocócica y un ensayo abierto no controlado sugirieron que el uso de corticoides podía disminuir las secuelas neurológicas y la mortalidad asociada a la infección producida por *S. pneumoniae*.
- El efecto protector se ha visto más marcado cuando la infección se debe a *H. influenzae*.
- Los datos sobre el uso de corticoides en adultos son escasos. Un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico demostró que el tratamiento precoz mejora los resultados clínicos disminuyendo el riesgo de muerte pero no disminuye las secuelas neurológicas incluida la pérdida de audición. Un metanálisis objetivó una reducción en la mortalidad en los pacientes tratados con corticoides.

# Recomendaciones sobre el uso de corticoides

- La Academia Americana de Pediatría sugiere:
  - Debe considerarse el uso de dexametasona en niños  $\geq 2$  meses con meningitis neumocócica.
  - Debe administrarse cuando la infección se deba a *H. influenzae*.
  - La administración de dexametasona debe realizarse previamente o junto con la primera dosis de antibiótico, no una vez iniciado el tratamiento antibiótico.
  - No debe administrarse dexametasona a niños menores de 6 semanas ya que interfiere en la interpretación de la respuesta clínica.
  - La posología recomendada es 0.15mg/Kg/6h durante 2-4 días ó 0,4mg/Kg/12h durante 2 días (pauta igual de efectiva pero menos tóxica).
- En adultos, si se sospecha o se constata la infección neumocócica, se recomienda administrar dexametasona 0,15mg/Kg/6h durante 2-4 días, administrando la primera dosis 10-20 min previo a la primera dosis de antibiótico.
  - Debido a la dificultad en la identificación del patógeno responsable de la clínica inicial, algunos clínicos recomiendan iniciar el tratamiento con dexametasona en todos los adultos.
  - No obstante existe controversia en cuanto a su uso rutinario debido a que su efecto antiinflamatorio a nivel meníngeo puede disminuir la penetración de algunos fármacos.
- Durante el tratamiento con corticoides debe monitorizarse el riesgo de sangrado gastrointestinal.

# *M. tuberculosis*

- La incidencia de tuberculosis en general ha aumentado un 15% desde 1985, especialmente en niños.
- La meningitis tuberculosa es la forma de tuberculosis extrapulmonar que pone en mayor riesgo la vida.
- Alta mortalidad: 10-50%
- Signo diagnóstico: parálisis del VI par craneal, inicialmente unilateral y progresivamente bilateral.
- Los cultivos microbiológicos de LCR son positivos en un 45-90% de los casos, sin embargo pueden tardar hasta 8 semanas en positivizarse.

# *M. tuberculosis*

- Tratamiento:
  - Inicialmente 4 tuberculostáticos: isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, durante 2 meses, seguidos de isoniazida + rifampicina.
  - En pacientes VIH se recomienda sustituir rifampicina por rifabutina por presentar menos interacciones farmacológicas con los inhibidores de proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.
  - La duración mínima de tratamiento es de 9 meses, y si hay resistencia a rifampicina, el tratamiento se mantiene hasta 18-24 meses.
  - Isoniazida, etionamida y cicloserina penetran bien en SNC, independientemente del grado de inflamación de las meninges.
  - Estreptomina y aminoglucósidos penetran mal incluso con inflamación meníngea.
  - El uso de etambutol está limitado debido a la incidencia de neuritis óptica dosis dependiente.
  - El tratamiento concomitante de pirazinamida con isoniazida y rifampicina se limita a 2 meses para evitar la aparición de hepatotoxicidad.
  - Se recomienda suplementar con piridoxina para prevenir la aparición de neuropatía periférica asociada a la administración de isoniazida.
  - No está claro el papel de los corticoides en el tratamiento de la meningitis tuberculosa. Disminuyen las secuelas neurológicas y la mortalidad pero también disminuyen la penetración de los tuberculostáticos en SNC.

# *C. neoformans*

- Es una de las principales causas de morbimortalidad en el paciente inmunocomprometido.
  - El periodo de incubación en el paciente VIH es mucho menor que en el paciente no inmunocomprometido.
- **Diagnóstico:**
  - Cultivo de sangre, LCR, orina y/o esputo.
  - Observación directa al microscopio (tinción con tinta china), aglutinación en latex.
  - Test de antígeno criptococo: Tiene una buena relación pronóstica en paciente no VIH.
- **Tratamiento de elección:**
  - Anfotericina B 0,5-1mg/Kg/día + flucitosina 100mg/Kg/día.
  - El paciente VIH suele presentar mala tolerancia gastrointestinal a la flucitosina, además de supresión de médula ósea. Por ello, en pacientes con granulocitopenia se recomienda monoterapia con anfotericina B.
  - No obstante la tasa de mortalidad en paciente VIH es del 40%, y la tasa de recaídas del 50%.

# *C. neoformans*

- Estudios con anfotericina B liposomal han demostrado una eficacia moderada y una buena tolerancia.
- Un estudio con anfotericina B liposomal a altas dosis (4mg/Kg) demostró un aclaramiento más rápido de los cultivos de LCR respecto al tratamiento con anfotericina B convencional, aunque las diferencias en la eficacia clínica no fueron significativas.
- El tratamiento con azoles es la terapia alternativa más estudiada para el tratamiento de meningitis por *C. neoformans* en pacientes con SIDA:
  - Fluconazol a 200mg/día comparado con anfotericina B (0,4mg/Kg/día) en monoterapia no demostró diferencias significativas en la mortalidad global en ambos grupos. Sin embargo los pacientes que recibieron fluconazol presentaron una mayor tasa de mortalidad a las 2 semanas y un mayor tiempo para la conversión del LCR.
  - La adición de fluconazol a la terapia estándar de anfotericina B + flucitosina presentó una menor actividad fungicida frente a *C. neoformans*, que la terapia estándar.

# *C. neoformans*

- Fluconazol demostró ser superior a itraconazol en la prevención de recaídas.
- Voriconazol ha demostrado buena actividad in vitro, pero no hay datos que sugieran superioridad con respecto a fluconazol.
- Posaconazol es bien tolerado y podría ser una alternativa pero aún no se ha establecido su papel en la infección criptocócica.
- Actualmente la guías de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con meningitis criptocócica asociada a SIDA recomiendan:
  - Fase de inducción: 2 semanas de tratamiento combinado con anfotericina B 0,7-1mg/Kg/día y flucitosina 100mg/Kg/día.
  - Fase de consolidación: 8 semanas de fluconazol 400mg/día.
  - En cualquier caso, debe mantenerse el tratamiento con fluconazol 200mg/día hasta que la reconstitución inmune tenga lugar.

# Encefalitis viral

- El virus de la varicela es el principal causante de encefalitis viral en países con baja tasa de vacunación.
- Otros enterovirus, diferentes de la polio, como los coxsackievirus A y B, echovirus, y enterovirus 70 y 71 son los causantes del aproximadamente 85% de los casos de encefalitis víricas.
- El otro 15% se debe a arbovirus, adenovirus, influenza A y B, rotavirus, coronavirus, CMV, VVZ, VHS, Epstein Barr y coriomeningitis linfocítica.

# Encefalitis viral

- La adquisición de la encefalitis viral se produce por diseminación hematológica o por vía neuronal del agente causal.
- La respuesta del hospedador en infecciones asépticas del SNC es mediada por una cascada compleja de citocinas inflamatorias, de forma similar a la que se produce en la meningitis purulenta.
- Al contrario que en la meningitis purulenta, la meningitis viral es mediada por linfocitos T citotóxicos, y además, en este caso no se incrementa la concentración de TNF.
- El síndrome clínico es generalmente independiente de la etiología viral. Los signos y síntomas más comunes son: cefalea, fiebre ( $<40^{\circ}\text{C}$ ), rigidez de nuca, malestar, somnolencia, náuseas, vómitos y fotofobia. En los niños puede que solo se evidencie fiebre e irritabilidad.

# Encefalitis viral

- La encefalitis viral causada por enterovirus tiene lugar con más frecuencia en verano y principios de otoño. La transmisión es por vía fecal-oral. Su tratamiento consiste en tratamiento de soporte con fluidos, analgésicos y antipiréticos. Es una enfermedad autolimitada y el paciente se recupera completamente sin complicaciones neurológicas a largo plazo.
- Herpesvirus simple (HSV) 1 se ha asociado con encefalitis en adultos, mientras que el tipo 2 se ha asociado con más frecuencia a neonatos. La tasa de mortalidad en pacientes no tratados es de 50-85%, pero a diferencia de otras encefalitis víricas existe tratamiento específico. El tratamiento de elección es aciclovir a 10mg/Kg cada 8h iv durante 2-3 semanas. El tratamiento alternativo en casos de resistencia es foscarnet a 40mg/Kg en infusión intravenosa de 1h administrado cada 8-12h durante 2 ó 3 semanas. Es imprescindible una correcta hidratación del paciente, y en el caso de foscarnet hay que monitorizar el tratamiento por el riesgo de convulsiones asociado a alteraciones electrolíticas.

# Encefalitis viral

- Históricamente, los 4 arbovirus patógenos más importantes en EEUU fueron virus de St. Louis, virus de La Crosse, y los virus equinos del Este y el Oeste. Sin embargo tras la epidemia ocurrida en 1999, causada por el virus del Nilo Occidental se ha considerado este como un patógeno emergente. Su transmisión se produce por picaduras de mosquitos, y aunque es una enfermedad autolimitada sus síntomas incluyen fiebre, cefalea, parálisis y coma. Su tratamiento se basa en tratamiento de soporte, incluyendo el control de crisis convulsivas.
- Al igual que otros arbovirus el virus del Nilo Occidental tiene un periodo de incubación de 3 días a 2 semanas. En la mayoría de los adultos la infección es asintomática o cursa con un cuadro pseudogripal, siendo menos de un 1% los pacientes que desarrollan enfermedad neurológica. Con frecuencia los pacientes presentan un rash eritematoso macropapular que es más común en niños que en adultos y que raramente aparece en otras encefalitis virales. Otro de los síntomas que se producen es la poliomielitis, la cual se ha asociado a pacientes de edad avanzada.
- La ribavirina ha demostrado inhibir los efectos del virus del Nilo Occidental en cultivos celulares neurales, pero no ha sido estudiado en ensayos clínicos.
- La encefalitis viral en pacientes VIH es la complicación más común a nivel del SNC, pero también son frecuentes los síntomas neurológicos como consecuencia de otras enfermedades oportunistas por lo que debe realizarse el diagnóstico diferencial.

# Conceptos clave

1. Los principales agentes bacterianos causantes de meningitis en Europa y EEUU son *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*, aunque la vacunación rutinaria ha sido determinante en la disminución de la incidencia de meningitis causada por estas bacterias.
2. Los signos y síntomas de la meningitis bacteriana aguda incluyen: fiebre, dolor de cabeza, rigidez de nuca (triada clásica), signo de Brudzinski o de Kernig, alteración del estatus mental y alteraciones en la composición del líquido cefalorraquídeo (LCR): aumento leucocitario ( $>100$  leucocitos/mm<sup>3</sup>), incremento de proteínas ( $>50$  mg/dL), y descenso de la glucosa ( $<40$  mg/dL).
3. Ante la sospecha de infección debe realizarse tinción de Gram y cultivo microbiológico.

# Conceptos clave

4. Los objetivos principales del tratamiento de la meningitis incluyen: a) erradicación de la infección, b) disminución de signos y síntomas, y c) prevención del desarrollo de secuelas neurológicas (convulsiones, sordera), coma y muerte.
5. La elección del tratamiento empírico debe basarse en la edad, condiciones predisponentes y comorbilidades, y debe tener en cuenta la accesibilidad del fármaco a SNC así como el espectro de actividad antibacteriana.
  - ✓ Ceftriaxona, cefotaxima y vancomicina son inicialmente los fármacos de elección en el tratamiento empírico de meningitis adquirida en la comunidad en pacientes adultos.
  - ✓ *Listeria monocytogenes* es un patógeno común en niños y ancianos. En estos casos se debe añadir ampicilina al tratamiento empírico.
6. Ante la sospecha de meningitis el tratamiento empírico debe comenzarse lo antes posible. No debe demorarse la administración de la primera dosis de antibiótico aún cuando la punción lumbar se retrase (incluso 30-60min) o el paciente esté siendo sometido a pruebas de neuroimagen. Los cambios en la composición del LCR se producen normalmente a las 12-24h del inicio del tratamiento.

# Conceptos clave

7. En el tratamiento de la meningitis deben maximizarse las dosis de los fármacos empleados para optimizar su penetración en el SNC.
8. La duración del tratamiento de la meningitis no se ha estandarizado. En general depende del agente etiológico y de cada caso individual pero habitualmente va desde los 7 a los 21 días de tratamiento.
9. Los contactos cercanos y parientes del caso índice deben ser evaluados para realizar el tratamiento profiláctico apropiado, en especial, si se trata de meningitis por *N. meningitidis* o *H. influenzae*.
10. El tratamiento con corticoides incluye dexametasona 0.15 mg/kg/dosis 4 veces al día durante 4 días en niños mayores de 2 meses de edad con una fuerte sospecha de infección bacteriana. Los corticoides deben administrarse antes del tratamiento antibiótico.