



AVANCES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Publicado por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (<http://www.saei.org/>)

Volumen 7, suplemento 1 ■ 2006

MENINGITIS BACTERIANA EN PACIENTES ADULTOS

Documento de Consenso

Coordinador:

Manuel Torres Tortosa. Hospital Punta de Europa. Algeciras.
(mtt@comcadiz.com)

Redactores:

Juan de Dios Colmenero Castillo. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.
(jdcolmenero@telefonica.net)

Mercedes González Serrano. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.
(med006801@saludalia.com)

Enrique Jiménez Mejías. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.
(mej-mejias@telefonica.net)

Julián Palomino Nicas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.
(jnicas@cica.es)

Salvador Pérez Cortés. Hospital del Servicio Andaluz de Salud. Jerez de la Frontera.
(tito.pc@telefonica.net)

Manuel Torres Tortosa. Hospital Punta de Europa. Algeciras.
(mtt@comcadiz.com)

Junio 2005

Índice.

Índice	2
1. Introducción	3
2. Manejo inicial	4
2.1. Consideraciones clínicas	4
2.1.1. Manifestaciones clínicas de la Meningitis Aguda	4
2.1.2. Examen físico	6
2.1.3. Examen físico de la rigidez de nuca y de los signos de irritación meníngea	7
2.1.4. Clínica y examen físico en las personas mayores	8
2.1.5. Pronóstico de la Meningitis Bacteriana	8
2.1.6. Predicción del riesgo para un pronóstico desfavorable	9
2.2. Indicaciones de Tomografía Axial Computerizada de cráneo previo a la realización de punción lumbar	9
2.3. Pruebas diagnósticas para determinar la etiología bacteriana de la Meningitis	10
2.3.1. Tinción de Gram	11
2.3.2. Detección de antígenos bacterianos con técnicas inmunológicas	12
2.3.3. Reacción en cadena de polimerasa	12
2.3.4. Otras pruebas	13
2.4. Pruebas de laboratorio de ayuda para distinguir la Meningitis Bacteriana de la Meningitis Viral	13
2.4.1. Lactato en líquido cefalorraquídeo	13
2.4.2. Determinación de proteína C reactiva en suero y líquido cefalorraquídeo	14
2.4.3. Determinación de procalcitonina sérica	14
2.4.4. Otras pruebas	14
2.5. Tratamiento antibiótico empírico	15
2.5.1. Principios de la terapia antibiótica en Meningitis Bacteriana	15
2.5.2. Consideraciones sobre el momento de inicio del tratamiento en pacientes con sospecha de Meningitis Bacteriana	15
2.5.3. Recomendaciones para el tratamiento antibiótico inicial en pacientes con sospecha o confirmación de Meningitis Bacteriana	18
2.6. Recomendaciones sobre el uso de Dexametasona en pacientes adultos con Meningitis Bacteriana	19
2.6.1. Fundamentos del uso de Dexametasona en Meningitis Bacteriana	19
2.6.2. Dexametasona en meningitis producida por <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a antibióticos	20
2.6.3. Recomendaciones	21
3. Tratamiento antimicrobiano específico	21
3.1. Elección del tratamiento antibiótico según el microorganismo causal	21
3.1.1. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	21
3.1.2. <i>Neisseria meningitidis</i>	23
3.1.3. <i>Haemophilus influenzae</i>	24
3.1.4. <i>Staphylococcus</i> spp	24
3.1.5. <i>Streptococcus agalactiae</i>	25
3.1.6. <i>Enterococcus</i> spp	25
3.1.7. Bacilos gram-negativos	25
3.1.8. <i>Listeria monocytogenes</i>	26
3.2. Duración del tratamiento antibiótico e indicaciones de punción lumbar de control	26
3.3. Indicaciones y pautas de administración de terapia antimicrobiana por vía intratecal e intraventricular	27
4. Tratamiento de soporte y otras consideraciones	28
4.1. Otras medidas terapéuticas	28
4.1.1. Tratamiento anticomicial	28
4.1.2. Tratamiento del edema cerebral agudo y presión de líquido cefalorraquídeo marcadamente elevada	28
4.1.3. El manejo del paciente con Meningitis y Fístula de líquido cefalorraquídeo	29
4.1.4. Tratamiento de pacientes con Derivación de líquido cefalorraquídeo y Meningitis asociada	30
4.1.5. Otras recomendaciones	31
4.2. Indicaciones, tipo y duración de Aislamiento Clínico	32
4.3. Consideraciones legales	33
Referencias Bibliográficas	35
Apéndices	50

1. Introducción.

La meningitis bacteriana (MB) es una infección producida por la invasión de bacterias piógenas y produce un proceso inflamatorio que evoluciona rápidamente afectando a la aracnoides, la piamadre y al líquido cefalorraquídeo (LCR). El comienzo es usualmente agudo y en la mayoría de las ocasiones cursa con pleocitosis polimorfonuclear en el LCR. Infrecuentemente la MB está producida por bacterias no piógenas tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella* spp, *Treponema pallidum*, *Francisella tularensis*, *Leptospira interrogans*, *Nocardia asteroides*, *Actinomyces* spp, *Borrelia burgdorferi* y *Tropheryma whippelii*. En estos procesos el curso habitualmente es subagudo o crónico, la pleocitosis del LCR suele ser linfocitaria y no serán tratados en este documento.

La evolución natural de la MB sin tratamiento es invariablemente fatal¹. Este documento pretende ayudar a los médicos clínicos que atienden pacientes con sospecha o evidencia de MB a indicar con prontitud los procedimientos diagnósticos y el tratamiento más adecuado, lo cual resulta esencial para influir favorablemente sobre el pronóstico¹. Se ha intentado especialmente que el diseño sea práctico y de consulta fácil y a la vez, que esté profundamente fundamentado. Cuando se ha considerado necesario, se ha expresado los niveles de evidencia de las recomendaciones y afirmaciones con la clasificación que se detalla en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de niveles de evidencia²

Grado y Categoría	Definición
Fuerza de recomendación	
A	Buena evidencia para apoyar el uso de una recomendación; sería ofrecida siempre
B	Moderada evidencia para apoyar el uso de una recomendación; generalmente sería ofrecida
C	Pobre evidencia para soportar una recomendación; opcional
D	Moderada evidencia en contra de una recomendación; generalmente no sería ofrecida
E	Buena evidencia en contra de una recomendación; nunca sería ofrecida
Calidad de evidencia	
I	Evidencia derivada de al menos, un ensayo clínico controlado adecuadamente randomizado
II	Evidencia derivada de un ensayo clínico sin aleatorización; de estudios de cohortes o caso-control (preferentemente multicéntricos); de múltiples series temporales; o de resultados notables de experiencias no controladas
III	Evidencia derivada de opiniones de autoridades en ese tema, basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

El tratamiento de la MB incluye¹: a) Identificación rápida del germen causal. b) Administración precoz de terapia antibiótica adecuada, definida por los resultados iniciales del examen del LCR o de forma empírica según el contexto clínico. c) Manejo de las complicaciones sistémicas y neurológicas y de infecciones focales predisponentes (por ejemplo mastoiditis). d) Estudio y tratamiento de los factores predisponentes en pacientes con MB recurrente (por ej. fistula de LCR).

El factor más notable que ha hecho disminuir la incidencia de MB en países occidentales ha sido la introducción de medidas preventivas como la vacunación generalizada para *Haemo-philus influenzae* tipo b³. En este entorno, la incidencia de MB se estima alrededor de 2,5 casos/100.000 habitantes/año^{3,4}. La MB del adulto de adquisición comunitaria está producida de forma predominante por *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*^{4,5,6}. *Streptococcus agalactiae* y *Listeria monocytogenes* producen la mayoría de los casos en niños menores de un mes. Este último microorganismo también produce muchos casos de MB en personas mayores de 60 años⁴.

A lo largo de las últimas décadas la incidencia de meningitis nosocomial ha aumentado acorde con el mayor número de procedimientos neuroquirúrgicos que se realizan, aunque ello depende particularmente del área y del centro estudiados. Así, en una extensa serie de MB documentada en un hospital español de tercer nivel entre 1977 a 1983, el 18,7 % de los casos fueron de origen nosocomial⁵. En un estudio similar realizado en Estados Unidos entre 1962 a 1988, ese porcentaje se situó en el 40 %⁶.

La vía de contagio en las MB de adquisición nosocomial se debe en más del 80 % de los casos a una transmisión directa secundaria a la realización de diferentes intervenciones o procedimientos invasivos neuroquirúrgicos. La extensión desde un foco contiguo (otitis, mastoiditis, sinusitis, empiema subdural o absceso epidural) y los casos secundarios a bacteriemia desde un foco distante no suponen más del 20 % de las MB nosocomiales.

En los pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos, la incidencia de meningitis nosocomial varía ampliamente entre 3 y 17,5 %. El riesgo de meningitis nosocomial en estos pacientes guarda relación con: características del procedimiento neuroquirúrgico, la existencia de una puntuación menor de 10 en la escala de Glasgow, el carácter urgente del procedimiento quirúrgico, la presencia de infección de la herida quirúrgica, la existencia de un drenaje externo de LCR, la duración de éste mayor de 5 días, la fuga pericatéter, la necesidad de reintervención precoz y la ausencia de profilaxis antibiótica⁷.

2. Manejo inicial.

2.1. Consideraciones clínicas.

2.1.1. Manifestaciones clínicas de la Meningitis Aguda.

La meningitis es un síndrome que clínicamente puede ser fulminante o autolimitado y etiológicamente puede ser causado por múltiples agentes infecciosos y procesos no infecciosos. Ya que las manifestaciones clínicas dependientes de los diversos agentes o procesos causales pueden ser indistinguibles, es prudente asumir que todo síndrome meníngeo recién detectado es de origen bacteriano hasta que no se demuestre lo contrario. Para optimizar el desenlace, el médico debe ser capaz de realizar de manera eficiente el manejo diagnóstico y el tratamiento de los pacientes en los que se sospecha una meningitis aguda. Para ello, debe conocer la sensibilidad de los signos y síntomas de presentación clínica, el espectro etiológico en su área geográfica, el manejo adecuado de las pruebas diagnósticas y las directrices de tratamiento más recientes^{2,8}. El diagnóstico diferencial de la meningitis aguda incluye múltiples causas infecciosas y no infecciosas. La etiología de la meningitis no infecciosa es también amplia y su exposición escapa a los objetivos de esta revisión, centrada en la MB.

El espectro de microorganismos causantes de meningitis bacteriana en el adulto es amplio, como queda reflejado en la tabla 2 que recoge datos de España, Estados Unidos, Islandia, Canadá y Países Bajos. Aún así, un elevado porcentaje de casos es originado por un reducido número de gérmenes. Los microorganismos que originan MB, distribuidos según la edad y las situaciones predisponentes específicas, se muestran en la tabla 1^{1,2,9}.

Tabla 2. Microorganismos causales de Meningitis Bacteriana comunitaria en pacientes adultos.

Microorganismo	España ⁵	EEUU ⁶	Islandia ¹⁰	Canadá ¹¹	Países Bajos ¹²
	1977-1983 n=392	1962-1988 n=296	1975-1994 n=132 (a)	1985-1996 n=103 (b)	1988-2000 n=696
	Porcentaje de casos				
<i>N. meningitidis</i>	58,9	14	56	2	37
<i>S. pneumoniae</i>	19,6	38	20	41	51
<i>H. influenzae</i>	1	4	5	6	2
<i>L. monocytogenes</i>	2,2	11	6	10	4
Bacilos Gram negativos	3	4	2	4	1
<i>Streptococcus</i> spp.	2,2	7	2	6	3
<i>S. aureus</i>	1,2	5	-	4	1
Otros	-	4	1	5	1
Cultivo negativo	11,4	13	8	22	0

(a) dos casos nosocomiales

(b) trece casos nosocomiales

Como una clara expresión de la vía de contagio y de las condiciones del huésped, la etiología de la MB de adquisición nosocomial varía sustancialmente de las de origen comunitario. En la tabla 3 se muestra la distribución de microorganismos causales en 2 grandes series, una española⁵ y otra norteamericana⁶.

Los datos clínicos que pueden permitir orientar la etiología de la meningitis bacteriana del adulto adquirida en la comunidad quedan reflejados en la tabla 4^{1,9,12,13,14,15,16,17,18}.

A pesar de la disponibilidad de antimicrobianos eficaces, las tasas de mortalidad de la meningitis bacteriana siguen siendo elevadas. En las últimas décadas, la mortalidad provocada por la meningitis meningocócica se ha mantenido alrededor del 10 %, la mortalidad debida a la meningitis por *H. influenzae* se ha reducido a menos del 5 % y la causada por la meningitis neumocócica ha permanecido alrededor del 20 %¹⁹.

El retraso en el diagnóstico es uno de los factores que condicionan un mal pronóstico. Por ello, es fundamental el reconocimiento clínico precoz de la meningitis, con objeto de realizar las exploraciones complementarias con celeridad e iniciar rápidamente el tratamiento antimicrobiano apropiado que pueda evitar una evolución desfavorable.

Las MB nosocomiales se manifiestan de una forma muy diferente a las de adquisición comunitaria. La mayoría muestran un comienzo insidioso. Al ser la cefalea, los signos de irritación meníngea y la alteración del nivel de conciencia hallazgos habituales en los pacientes postquirúrgicos (a), los mismos carecen de valor localizador. La presencia de fiebre sin otra causa aparente, una recuperación inusualmente lenta de los síntomas y los signos propios del postoperatorio y una alteración o empeoramiento del nivel de relación o de la focalidad neurológica no explicable por otra causa, son los datos que deben orientar hacia la existencia de infección meníngea y la puesta en marcha de las medidas diagnósticas y terapéuticas oportunas^{7,20}.

Tabla 3. Microorganismos productores de Meningitis Nosocomial

Microorganismo	n (%)	
	Ref 5 (n=90)	Ref 6 (n=151)
Bacilos Gram negativos (*)	37 (41,1)	57 (38)
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	1 (0,7)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (1,1)	6 (4)
Cocos Gram positivos	38 (42,2)	51 (33,8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (2,2)	8 (5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (5,5)	13 (9)
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	25 (27,7)	13 (9)
<i>Streptococcus spp.</i>	6 (6,6)	13 (9)
<i>Enterococcus spp.</i>	-	4 (3)
<i>Listeria monocytogenes</i>	2 (2,2)	5 (3)
<i>Propionibacterium acnes</i>	4 (4,4)	-
Otros	-	5 (3)
Polimicrobiana	-	10 (7)
Desconocido	8 (8,8)	16 (11)

(*) Distintos a *Haemophilus influenzae*

Desde el punto de vista diagnóstico, la rentabilidad del hemocultivo en la MB nosocomial es muy escasa, lo cual, unido a las frecuentes alteraciones del LCR en los pacientes postquirúrgicos, hace que el examen microbiológico mediante tinción de Gram y cultivo sean las pruebas claves para el diagnóstico (BII). Por otra parte, las alteraciones en el recuento de leucocitos, la proteinorraquia y la glucorraquia no tienen el mismo valor en las MB de la comunidad que en las nosocomiales, al estar alterado el LCR por el propio acto neuroquirúrgico^{6,37}. La alta probabilidad preprueba de la presencia de hipertensión endocraneal hace obligatoria la realización de tomografía axial computerizada (TAC) previa a la punción lumbar (PL) en cualquier paciente con sospecha de meningitis nosocomial (AII).

(a) especialmente en la cirugía de la fosa cerebral posterior

2.1.2. Examen físico.

El uso adecuado del examen clínico sirve de ayuda para identificar a los pacientes que tienen un riesgo alto de padecer una meningitis y por tanto van a requerir una PL diagnóstica. Para evitar punciones innecesarias, sería útil identificar características clínicas que pudieran distinguir a los pacientes con riesgo alto o bajo de meningitis. Datos clínicos con una elevada especificidad ayudarán a la decisión de realizar una PL. A la inversa, los datos clínicos con una alta sensibilidad ayudarán al médico a evitar una prueba invasiva, particularmente en aquellos pacientes en los que la sospecha clínica de meningitis es relativamente baja.

Tabla 4. Datos clínicos según los distintos gérmenes causales de la meningitis bacteriana del adulto de adquisición comunitaria^{1,9,12,13,14,15,16,17,18}

Dato clínico	Microorganismo causal			
	<i>N. meningitidis</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>L. monocytogenes</i>	<i>H. influenzae</i>
Inicio	Agudo	Agudo	Agudo/Subagudo	Agudo
Fiebre	+++	+++	+++	+++
Rigidez de nuca	+++	+++	++	+++
Déficit focal	+	++	+	++
Convulsiones	+	++	++	+
Afectación de pares craneales, vías largas y cerebelo	-	-	++	-
Exantema petequial	+++	+	+	+
Fístula de LCR	-	+	-	++
Infección ótica o sinusal	-	++	-	++
Inmunodepresión	-	-/+	++	
Enfermedad debilitante crónica	-	++	+	-/+

LCR: líquido cefalorraquídeo. -: prácticamente inexistente. -/+ : muy escaso porcentaje de casos. +: escaso porcentaje de casos. ++: moderado porcentaje de casos. +++: elevado porcentaje de casos.

Las características clínicas de la meningitis son un reflejo del proceso fisiológico subyacente, que incluye la infección sistémica y la inflamación meníngea. La primera origina datos inespecíficos como fiebre, mialgias o exantema. La respuesta inflamatoria meníngea provoca un reflejo protector para evitar el estiramiento de las raíces nerviosas inflamadas e hipersensibles, que se detecta clínicamente por la rigidez nuchal y los signos de Kernig y Brudzinski. También puede ser la causante de cefalea y parálisis de pares craneales. Si el proceso inflamatorio progresa hasta causar vasculitis cerebral u origina edema cerebral y presión intracraneal elevada, pueden aparecer a continuación cambios en el nivel de conciencia, cefalea, vómitos, convulsiones y parálisis de pares craneales²¹.

La MB suele cursar de forma aguda. La duración de los síntomas antes del ingreso hospitalario ha mostrado una mediana de 24 horas (rango 1 a 14 días)²². La forma de presentación clásica de la meningitis aguda es la triada de fiebre, rigidez de nuca y signos de disfunción cerebral (confusión, delirio o alteración del nivel de conciencia), pero esta triada la presentan menos de dos tercios de pacientes^{6,10,12}. Los datos del examen físico de tres amplias series de casos y de pacientes con edad media superior a 60 años^{21,23} se exponen en la tabla 5^{6,10,12,21,23}. La fiebre existe en un porcentaje muy elevado de pacientes al inicio y suele durar una media de 4 días (rango de 0 a 14 días). No obstante, puede llegar a durar diez o más días en un 20 % de casos, pero en la mayoría de estos existe otro foco identificable de fiebre⁶. La rigidez de nuca también existe en un elevado número de casos en el examen inicial y continúa durante más de 7 días en algunos pacientes a pesar de una mejoría evidente del estado general. Las formas más frecuentes de alteraciones de disfunción cerebral son confusión o letargia y entre un 6 % a 16 % de pacientes presenta coma^{6,12,22,24}.

Aunque uno o más de los datos clásicos de la historia clínica y examen físico (fiebre, disfunción cerebral, cefalea, rigidez de nuca) están ausentes en muchos pacientes, casi todos tienen al menos uno de los datos clínicos de la clásica triada de fiebre, rigidez de nuca y disfunción cerebral. Los autores de un estudio que revisó la precisión del examen clínico en el diagnóstico de la meningitis del adulto encontraron que el diagnóstico puede ser excluido con la ausencia de fiebre, rigidez de nuca y disfunción cerebral (sensibilidad de 99 %-100 % para la presencia de uno de dichos datos)²¹. Neonatos, personas mayores, neutropénicos y pacientes con traumatismo craneal pueden no mostrar dichos signos y síntomas clásicos⁸.

Tabla 5. Examen físico en Meningitis Bacteriana de adquisición comunitaria en adultos y en pacientes mayores de 60 años

Síntoma / Signo	Ref 6	Ref 10	Ref 12	Enf > 60 a. Ref 21,23
	Porcentaje			
Fiebre	95	97	77	79-95
Rigidez de nuca	88	82	83	54-92
SDC	78	66	69	69-89
Cefalea	NE	NE	87	31-81
F + RN + SDC	66	51	44	NE
Dos de los 4 datos	NE	NE	95	NE

F: fiebre. NE: no especificado. RN: rigidez de nuca. SDC: signos de disfunción cerebral

Además de los clásicos hallazgos, en los pacientes con MB pueden aparecer otras manifestaciones clínicas neurológicas y no neurológicas. Las convulsiones, mucho más frecuentes en la meningitis neumocócica, pueden existir hasta en el 30 % de pacientes y déficits neurológicos focales aparecen en 20 % a 33 % de casos^{6,10,12,21,22}. *Neisseria meningitidis* puede originar manifestaciones cutáneas, tales como Petequias, púrpura o equimosis, además de exantema maculopapular. El exantema petequeal, no obstante, no es específico de la infección meningocócica. En tres grandes series de pacientes con meningitis adquirida en la comunidad, el exantema estuvo presente entre 11 % y 52 % de casos, y en los pacientes con exantema entre 75 % y 92 % de los casos fueron debidos a meningitis meningocócica^{6,10,12}. *Listeria monocytogenes* puede causar déficits de pares craneales (sobre todo VI, VII, IX, X y V) junto a signos de vías largas (hemiparesia, hemihipoestesia) y signos cerebelosos ipsilaterales o contralaterales, por su peculiar tendencia a afectar también el rombencéfalo¹⁶. La meningitis no suele afectar a otros órganos a menos que se asocie una sepsis. No obstante, si la meningitis es la secuela de una infección focal (otitis, sinusitis) puede haber datos clínicos de esa infección presentes en el momento del diagnóstico.

2.1.3. Examen físico de la rigidez de nuca y de los signos de irritación meníngea.

Aunque los pacientes no refieran espontáneamente rigidez de su cuello, es fácil demostrar rigidez de nuca. La flexión activa o pasiva del cuello demostrará habitualmente una incapacidad para tocar el tórax con el mentón.

El signo de Brudzinski hace referencia a la flexión refleja de las caderas y rodillas cuando se flexiona pasivamente la cabeza del paciente hacia el tórax. El signo de Kernig se explora en supino y la cadera flexionada a 90 grados y es positivo cuando el paciente muestra resistencia a la extensión de la rodilla a los 135 grados (o a los 90 grados en casos graves) o nota dolor en la espalda o zona posterior del muslo.

Tabla 6. Exactitud diagnóstica de la rigidez de nuca y signos de Kernig y Brudzinski en adultos con sospecha clínica de meningitis²⁶

	IM ligera 6-99 (a)				IM moderada 100-999 (a)				IM intensa ≥ 1000 (a)			
	S	E	CP+	CP+/CP-	S	E	CP+	CP+/CP-	S	E	CP+	CP+/CP-
Rigidez de nuca	30	68	0,94	0,92	32	71	1,77	2,6	100	70	3,3	infinito
Kernig	5	95	0,97	0,97	9	96	2,07	2,15	0	95	0	0
Brudzinski	5	95	0,97	0,97	9	96	2,06	2,17	25	96	5,6	7,2

(a) leucocitos/mL de líquido cefalorraquídeo

IM: inflamación meníngea. S: sensibilidad. E: especificidad. CP+: cociente de probabilidades (likelihood ratio) positivo.

CP-: cociente de probabilidades (likelihood ratio) negativo

Las pruebas que ponen de manifiesto la irritación meníngea (signos de Kernig y Brudzinski) fueron originariamente ideadas a partir de la observación de pacientes con meningitis graves y en fases evolutivas avanzadas. Ya en 1909 se

describió que en pacientes con meningitis bacteriana o tuberculosa las sensibilidades de los signos de Kernig y Brudzinski eran de 57 % y 96 %, respectivamente²⁵. Desde entonces, la presencia de estos signos clínicos se ha interpretado como evidencia de inflamación meníngea. No obstante, no ha sido hasta recientemente cuando se ha evaluado la precisión diagnóstica de la rigidez nuca y de los signos de Kernig y Brudzinski, mediante un estudio prospectivo y bien diseñado, en una cohorte de adultos con sospecha clínica de meningitis²⁶. Los resultados de este estudio (tabla 6) han demostrado que la precisión diagnóstica de los signos de Kernig y Brudzinski es escasa, no sólo cuando existe inflamación meníngea ligera sino también cuando la inflamación meníngea es moderada o intensa. El cociente de las probabilidades positiva (CP+) y negativa (CP-) no fue superior a 10 para ninguno de los signos en los tres subgrupos de pacientes. Es decir, incluso en los casos de meningitis con alteraciones licuorales más graves, los signos de Kernig y Brudzinski tuvieron poco valor diagnóstico. En cambio, la rigidez de nuca sí demostró tener un poder discriminatorio clínicamente útil en los casos con inflamación meníngea intensa. En ese subgrupo de pacientes, mostró una sensibilidad de 100 %, especificidad de 70 % y un valor predictivo negativo de 100 %, además de un cociente CP+/CP- que tendió al infinito. Este hallazgo concuerda con los datos descritos hace un siglo, es decir, los signos meníngeos clásicos (rigidez de nuca, sobre todo) identifican fundamentalmente los casos graves de meningitis, los que presentan una inflamación meníngea intensa. Por otra parte, los resultados de este estudio también ponen de manifiesto que dichos signos exploratorios son poco sensibles para identificar a la mayoría de pacientes con meningitis en la práctica actual, en la que el fácil acceso a los servicios sanitarios hace que los pacientes consulten al médico en estadios evolutivos precoces o poco avanzados. Por ello, las decisiones del médico clínico en cuanto a pruebas diagnósticas adicionales, incluida la PL, no deberían basarse exclusivamente en la presencia o ausencia de los signos de irritación meníngea y de rigidez de nuca.

Otra de las maniobras que explora la irritación meníngea es la intensificación de la cefalea mediante la rotación en sacudidas. Se explora haciendo rotar horizontalmente la cabeza dos a tres veces por segundo y se considera positiva si el paciente nota cefalea más intensa. Dicha intensificación de la cefalea mediante sacudidas parece ser una prueba diagnóstica más sensible. Su valor diagnóstico ha sido evaluado en un solo estudio de 34 pacientes²⁷, mostrando una sensibilidad de 97 % y una especificidad de 60 % para el diagnóstico de pleocitosis de LCR.

2.1.4. Clínica y examen físico en las personas mayores.

La sospecha de una meningitis bacteriana en las personas mayores plantea un desafío importante, ya que hay una considerable variabilidad en los hallazgos clínicos. El análisis aportado por la revisión de las series de pacientes con edad media superior a 60 años indica que la rigidez de nuca y la cefalea pueden ser menos frecuentes a esas edades (ver tabla 5). La exploración de la rigidez de nuca y los otros signos de irritación meníngea requieren una correcta interpretación en personas mayores. En ausencia de meningitis, se puede encontrar rigidez de nuca en el 35 % y signo de Kernig en el 12 % de pacientes geriátricos²⁸. La intensificación de la cefalea mediante rotación en sacudidas no ha sido investigada en personas mayores con meningitis.

Un problema frecuente que se plantea en personas mayores es la asociación de fiebre y alteración aguda del nivel de conciencia. Supone un auténtico desafío diagnóstico en el que no es fácil distinguir una MB de otras infecciones. En pacientes hospitalizados no sometidos a neurocirugía, se ha demostrado que los dos síntomas anteriores no son debidos a MB nosocomial si no existen además signos meníngeos o cefalea²⁹. No obstante, a la hora de decidir si realizar o no una PL es difícil establecer directrices rígidas.

En personas mayores, la presencia de fiebre y alteración del nivel de conciencia puede ser debida a masas intracraneales con o sin edema acompañante, tales como infarto o hemorragia cerebral, hematoma subdural, absceso cerebral y neoplasia. Con estas lesiones puede existir un riesgo significativo de herniación si se realiza una punción lumbar y, por otra parte, la visualización del fondo de ojo puede ser dificultosa en las personas mayores por constricción pupilar o cataratas. Por tanto, debería realizarse una TAC craneal en la mayoría de estos pacientes antes de practicar una PL²³.

2.1.5. Pronóstico de la Meningitis Bacteriana.

A pesar de un tratamiento antimicrobiano eficaz, la MB sigue originando una elevada morbimortalidad. Un diagnóstico rápido y la instauración precoz del tratamiento adecuado son elementos clave en el manejo de esta infección, pero no se conoce bien si el pronóstico clínico depende más de la gravedad inicial o de la demora en la instauración del tratamiento antibiótico.

La mortalidad asociada con la meningitis bacteriana en el adulto es aún elevada y oscila entre 18 % y 25 %^{6,10,11,12}. Sin embargo, la muerte es atribuida a otras causas distintas a la meningitis en un 23 % de casos³⁰. En pacientes adultos

ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, la mortalidad descrita recientemente en una serie (10,9 %) ha sido menor³¹.

La tasa global de mortalidad ha sido de 21 % en la serie más amplia de pacientes adultos con MB publicada en 2004, siendo la tasa de mortalidad por meningitis neumocócica de 30 % y de meningitis meningocócica de 7 %¹². Treinta y cuatro por ciento de los episodios tuvieron un pronóstico desfavorable, definido por una puntuación de 1 a 4 en la Glasgow Outcome Scale. Durante el curso clínico se detectaron déficits neurológicos focales en el 50 % de los episodios (33 % en el momento del ingreso), convulsiones en el 15 % e insuficiencia cardiorrespiratoria en 29 % y dichas complicaciones fueron más frecuentes en los casos de etiología neumocócica. En el momento del alta hospitalaria las alteraciones neurológicas más frecuentes fueron pérdida de audición (14 %) y hemiparesia (4%).

Cuando se han estudiado prospectivamente en la meningitis bacteriana aguda del adulto, durante la fase aguda se han detectado complicaciones neurológicas en el 41 % de pacientes, complicaciones sistémicas en el 22 % y de ambos tipos en el 13 %. Entre las primeras, destacan las alteraciones cerebrovasculares (15 %), edema cerebral (14 %), déficits focales (14 %) e hidrocefalia (12 %). Las principales complicaciones sistémicas son shock séptico (12 %), coagulación intravascular diseminada (8 %) y distrés respiratorio agudo (4 %)³².

La meningitis neumocócica del adulto comporta también mayor morbilidad que la causada por los otros agentes microbianos. Así, origina complicaciones intracraneales en el 75 % de pacientes, causando edema cerebral en 29 % de casos, hidrocefalia en 16 %, complicaciones cerebrovasculares en 31 %, hemorragia intracraneal espontánea en 9 %, hipoacusia en 20 % y mielitis aguda en 2 por ciento de casos. Las complicaciones sistémicas aparecen en 38 % de casos de meningitis neumocócica, en forma de shock séptico (31 %), coagulación intravascular diseminada (23 %), insuficiencia renal (12 %) y distrés respiratorio (7 %)¹⁵. Aunque el pronóstico sea favorable, la meningitis neumocócica del adulto provoca alteraciones neuropsicológicas significativas, principalmente en forma de lentitud cognitiva, que se detecta en el 27 % de los pacientes que sobreviven sin secuelas neurológicas. Estas alteraciones se detectan sólo en el 4 % de pacientes que padece meningitis meningocócica³³.

2.1.6. Predicción del riesgo para un pronóstico desfavorable.

Diversos datos clínicos y de laboratorio se han relacionado con un pronóstico desfavorable. Así, diversos estudios han detectado asociaciones de un mal pronóstico con la edad, nivel de conciencia, presencia de convulsiones, duración de la enfermedad antes del ingreso hospitalario, esterilización tardía del LCR, etiología neumocócica y recuento leucocitario del LCR. No obstante, las limitaciones metodológicas de muchos estudios han impedido catalogar a dichas variables como predictoras independientes de mal pronóstico⁸.

Recientemente, tres datos clínicos obtenidos en situación basal (hipotensión arterial, alteración del nivel de conciencia y convulsiones) han mostrado asociación independiente con un pronóstico desfavorable de la meningitis bacteriana, definido éste por la aparición de muerte o de secuelas neurológicas persistentes. Dichos datos han servido además para crear un modelo que permite estratificar a los pacientes en estadios pronósticos de riesgo bajo (ningún factor clínico de riesgo, 9% de pacientes con pronóstico desfavorable), riesgo intermedio (un factor de riesgo, 33% con pronóstico desfavorable) y riesgo elevado (dos o tres factores de riesgo, 56% con pronóstico desfavorable). El pronóstico desfavorable fue más frecuente en los pacientes cuyo estadio pronóstico avanzó hasta el de riesgo elevado antes del inicio del tratamiento antibiótico²⁴.

Estudios recientes, con diseños metodológicos rigurosos, han permitido identificar diversos factores de riesgo para un pronóstico desfavorable en la meningitis bacteriana aguda. Los más potentes factores de riesgo para un pronóstico desfavorable han sido la edad avanzada, presencia de otitis o sinusitis, ausencia de exantema petequial, baja puntuación en la escala Glasgow, APACHE mayor de 13, taquicardia, hemocultivo positivo, trombocitopenia y recuento leucocitario bajo en LCR^{12,31}. La interpretación de dichos datos se puede hacer en el sentido de afirmar que los factores de riesgo más potentes que predicen un pronóstico desfavorable son aquellos que indican un compromiso sistémico, un bajo nivel de conciencia y una etiología debida a neumococo¹².

2.2. Indicaciones de Tomografía Axial Computerizada de cráneo previo a la realización de punción lumbar.

La PL, necesaria para el análisis bioquímico y microbiológico del LCR ante la sospecha de meningitis, no es una exploración inocua y el clínico debe conocer las situaciones en las que puede existir una contraindicación para realizar esta

prueba. La práctica de hacer una TAC craneal a todos los pacientes con sospecha de meningitis aguda antes de practicar una PL, para descartar alteraciones intracraneales ocultas y así evitar el riesgo de herniación cerebral, supone una demora para el inicio del tratamiento antimicrobiano y puede tener graves consecuencias para el paciente.

Tabla 7. Criterios recomendados de realización de tomografía axial computarizada de cráneo previa a la punción lumbar, para pacientes adultos con sospecha de Meningitis Bacteriana² (BII)

Criterio	Comentario
Inmunodepresión	Infección por VIH o Sida, recibir terapia inmunosupresora o después de un trasplante
Historia de enfermedad del SNC	Lesión con efecto de masa, ictus o infección focal
Convulsión reciente	Dentro de la semana previa. Algunos expertos no hacen PL en pacientes con convulsiones prolongadas o retardan la PL 30 minutos en pacientes con convulsiones de corta duración.
Edema de papila	La presencia de pulsaciones venosas sugiere ausencia de presión intracraneal aumentada.
Nivel de conciencia anormal	
Déficit neurológico focal	Midriasis arreactiva, alteraciones de la motilidad ocular extrínseca, alteraciones del campo visual, parálisis de la mirada, parálisis facial, incapacidad para responder a dos preguntas consecutivas correctamente o para entender dos órdenes consecutivos correctamente, paresia de miembros o trastorno del lenguaje (afasia, disartria o extinción)
Edad \geq 60 años	

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. SNC: sistema nervioso central.

Dicha práctica ha sido matizada por trabajos recientes^{34,35}. En un estudio prospectivo de 301 adultos con sospecha de meningitis, ciertas características clínicas (datos de la historia clínica y hallazgos del examen neurológico) se asociaron con hallazgos anormales en la TAC craneal. Los datos de la historia clínica fueron los siguientes: edad mayor de 60 años, antecedente de enfermedad del sistema nervioso central (lesión ocupante de espacio, accidente vascular, infección focal), inmunodepresión (infección por el VIH, SIDA, tratamiento inmunosupresor o trasplante) y antecedente de crisis comicial en la semana previa. Los hallazgos neurológicos asociados a alteraciones de la TAC fueron: una alteración del nivel de conciencia, la incapacidad para responder a dos preguntas consecutivas correctamente, la incapacidad para entender dos órdenes consecutivos correctamente, la parálisis de la mirada, la existencia de trastornos en el campo visual, parálisis facial, monoparesia y trastorno del lenguaje (afasia, disartria o extinción). La ausencia de las citadas características clínicas en la exploración basal tuvo un valor predictivo negativo del 97 %³⁴. Los resultados aportados por este estudio sugieren que en los pacientes que presentan en la exploración basal alguno de los datos clínicos citados, debe realizarse una TAC craneal antes de realizar la PL. Aquellos sin ninguna de las alteraciones citadas son candidatos a una punción lumbar inmediata, ya que tienen un riesgo muy bajo de herniación cerebral.

Aunque no existan anomalías en la TAC, la presencia de signos clínicos sugestivos de hipertensión intracraneal grave debe advertirnos que puede existir una contraindicación para la punción lumbar o, si esta se realiza, hacerla con una aguja de calibre 22 o 25³⁶.

Teniendo en cuenta los datos anteriores, la Infectious Diseases Society of America ha establecido unos criterios (tabla 7) para realizar una TAC craneal antes de la PL en pacientes adultos con sospecha de meningitis, con objeto de evitar la aparición de herniación cerebral².

2.3. Pruebas diagnósticas para determinar la etiología bacteriana de la Meningitis.

El diagnóstico de MB se establece en función de determinados hallazgos en el análisis básico del LCR, obtenido tras efectuar una PL a los pacientes que presentan síntomas y/o signos sugestivos de esta entidad^{2,38,39}. Las características observadas en el LCR de los enfermos con MB en extensas series clínicas^{6,12,22} figuran en la tabla 8.

Tabla 8. Características del líquido cefalorraquídeo en la Meningitis Bacteriana

Presión apertura	Media: 370 ± 130 mm agua (39 % casos > 300 mm;; 9 % casos < 140 mm)
Aspecto	Turbio
Leucocitos	Habitualmente 1.000-5.000/mm ³ (de < 100 a > 10.000) (7 % casos < 100; 14 % casos: 100-999; 78 % casos > 999)
Neutrófilos	80-95 % (10 % casos: linfocitos > 50 %)
Glucosa	< 40 mg/dL (50-60 % casos) LCR/suero 0,2 ± 0,2 LCR/suero ≤ 0,4 (80 % sensibilidad., 98 % especificidad)
Proteínas	Media: 490 ± 450 mg/dL (44 % casos < 200 mg/dL)

Ya que el espectro de las alteraciones del LCR en los pacientes con MB es muy amplio, la ausencia de una o varias de ellas es de escaso valor predictivo negativo en casos individuales^{6,22,24}. Sin embargo, consideradas conjuntamente, poseen un elevado valor predictivo positivo y se han propuesto modelos de regresión logística múltiple para identificar, en función de las anomalías iniciales del LCR y de ciertos datos clínicos, a aquellos pacientes con meningitis aguda subsidiarios de recibir tratamiento antibiótico, fundamentalmente en el campo pediátrico^{40,41}. En una serie de 422 pacientes con meningitis aguda e importante representación de adultos se estableció que la presencia de una cualquiera de 5 alteraciones en el LCR inicial (tabla 9) permitía efectuar el diagnóstico de MB con una sensibilidad ≥ 99 %⁴². Este modelo fue validado en una cohorte externa de carácter retrospectivo⁴³, pero no debe usarse como único criterio para tomar decisiones en pacientes individuales, puesto que su validez no se ha verificado en estudios prospectivos.

El diagnóstico definitivo de MB y la identificación del germen responsable se alcanzan cuando se dispone de los resultados del cultivo del LCR, que resulta positivo en el 70-85 % de los casos que no han recibido tratamiento antimicrobiano previo^{2,6} y/o de los hemocultivos que son positivos entre el 50 y el 75 % de los pacientes, correspondiendo la menor sensibilidad a los casos de infección meningocócica y a aquellos tratados previamente con antibióticos^{12,22,24}.

Tabla 9. Alteraciones del líquido cefalorraquídeo altamente predictivas de Meningitis Bacteriana en el adulto^{42,43}

Glucorraquia	< 0,23 mg/dL
Glucosa LCR/suero	< 0,23
Proteinorraquia	> 220 mg/dL
Leucocitos	> 2000 mm ³
Neutrófilos	> 1100 mm ³

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

Por lo expresado, se recomienda que en los pacientes en los que se sospeche MB (y antes de administrar antimicrobianos, salvo casos seleccionados como se indica posteriormente) se debe efectuar una PL para medir la presión de apertura del LCR y enviar muestras al laboratorio para cuantificar su contenido en leucocitos, neutrófilos, glucosa y proteínas, así como para su cultivo en los medios adecuados. Simultáneamente se medirá la glucemia para calcular el cociente glucosa sérica/glucosa en LCR y se extraerán hemocultivos (AIII). Sin embargo, los resultados de estos cultivos pueden demorarse hasta 48 horas, por lo que se han desarrollado métodos más rápidos para determinar el agente causal de la MB, los cuales se revisan a continuación.

2.3.1. Tinción de Gram.

La tinción de Gram permite la identificación rápida y exacta del germen causante de la MB en el 60-90 % de los pacientes, con una especificidad cercana al 100 %^{2,6,12,44,45}. En los pacientes tratados con antibióticos la sensibilidad parece reducirse moderadamente, si bien en una serie reciente¹² no se observaron diferencias a este respecto entre los enfermos que habían recibido antimicrobianos y los que no. El método permite establecer el agente causal en un 10 % de los casos

con cultivo negativo⁶. Existe una correlación directa entre la concentración de bacterias en el LCR y la probabilidad de visualizar el agente mediante este procedimiento: cantidades inferiores a 10^3 unidades formadoras de colonias (UFC)/mL deparan tinciones positivas en el 25 % de los casos, tasa que se eleva hasta el 97 % con cargas bacterianas superiores a 10^5 UFC/mL⁴⁵. Ciertos procedimientos de concentración aumentan notablemente la sensibilidad de la técnica⁴⁶.

También la naturaleza del germen se relaciona con la rentabilidad de la tinción de Gram, que varía desde un 90 % en los casos de meningitis neumocócica hasta un tercio de los episodios causados por *Listeria monocytogenes*^{47,48}. Aunque no exenta de falsos positivos, la tinción de Gram es un procedimiento rápido, económico y altamente específico para establecer la causa de la MB^{2,39,45,49}.

Se recomienda, por tanto, efectuar una tinción de Gram en toda muestra de LCR obtenida ante la sospecha de MB. El resultado de esta tinción, obtenido con urgencia, puede permitir orientar el tratamiento antimicrobiano empírico, como se comenta en el apartado correspondiente.

2.3.2. Detección de antígenos bacterianos con técnicas inmunológicas.

Existen una serie de pruebas destinadas a la rápida detección de los polisacáridos capsulares específicos de las bacterias que habitualmente causan meningitis aguda mediante técnicas inmunológicas, que incluyen contrainmunolectroforesis, aglutinación con látex (AL) y enzimoimmunoanálisis^{2,45,47,49,50}. La más utilizada, por su simplicidad, superior sensibilidad y rapidez es la AL, capaz de detectar en unos quince minutos antígenos de *H. influenzae* tipo B, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *E. coli* K1 y estreptococos del grupo B en el LCR, con una sensibilidad variable entre el 50 % y el 100 % en función del germen de que se trate^{45,47}. Pocos ensayos comerciales de los disponibles incluyen antígenos de meningococo del grupo B, y se considera poco probable que los que lo hacen sean fiables para detectar este germen poco inmunogéno. Una prueba negativa no elimina la infección por un patógeno concreto.

Varios trabajos han estudiado la utilidad clínica del test de AL en el manejo de los pacientes con sospecha de MB, la mayoría en el campo pediátrico^{51,52}. Se han observado falsos positivos infrecuentes, pero hay que destacar sobre todo que el resultado de la AL no modificó prácticamente nunca las decisiones de hospitalización y tratamiento antibiótico previamente tomadas. En una serie de pacientes pediátricos y adultos con cultivo de LCR negativo la sensibilidad de la AL resultó solamente del 7 %⁵³, comentando los autores que en los casos de MB con Gram y cultivo negativos, que es donde se requieren métodos complementarios como la prueba de AL, la sensibilidad de esta última, lejos del 50-100 % observado en las series generales, se reduce a un 0-20 %. El coste de una prueba de AL es de unos 100 dólares.

Recientemente se indicaba la posibilidad de limitar la realización de la AL a aquellos pacientes con MB pretratada con antibióticos, con tinción de Gram y cultivo negativos². Sin embargo, en un estudio publicado posteriormente y referido a este escenario clínico, no se observó ninguna prueba de AL positiva entre 176 pacientes con meningitis y cultivo negativo que habían recibido antibióticos antes de la punción lumbar⁵⁴. El test de AL por tanto, tiene una sensibilidad reducida en aquellos casos en los que es más necesario, resulta costoso y no aporta valor diagnóstico añadido a los estudios convencionales del LCR.

Por ello, no se aconseja el uso rutinario de la aglutinación con latex en pacientes con sospecha de MB, independientemente de los resultados de la tinción de Gram y del cultivo, tanto si el paciente ha sido previamente tratado con antibióticos como si no (DII).

2.3.3. Reacción en cadena de polimerasa.

La reacción en cadena de polimerasa (RCP) permite amplificar el ADN de los patógenos meníngeos habituales^{45,47}. Pueden elegirse cebadores ("primers") correspondientes a regiones específicas de cada microorganismo (RCP específica) u otros que seleccionan regiones presentes en todas las especies de bacterias, como los genes 16S rARN y 23S rARN (RPC de amplio espectro).

Dentro del primer tipo, un pequeño ensayo utilizando un cebador específico para *N. meningitidis* en muestras de LCR de pacientes con meningitis meningocócica⁵⁵, la sensibilidad y la especificidad resultaron del 91 %. En otro trabajo se aplicó un cebador específico de meningococo a 110 muestras de LCR o plasma de pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad meningocócica⁵⁶, obteniéndose sensibilidades del 93 % y el 89,4 % en enfermos no tratados y tratados respectivamente (en comparación con 55,8 % y 10,5 % para los cultivos). Una técnica de RCP semianidada para la detección simultánea de *N. meningitidis*, *H. influenzae* y estreptococos aplicada en 304 muestras de LCR⁵⁷, proporcionó

una sensibilidad del 94 % y una especificidad del 96 % con algunos falsos positivos, resultando positiva incluso con cantidades tan reducidas de meningococos como 3×10^2 UFC/mL. En otro estudio con técnica específica para meningococo aplicada a 281 muestras de LCR en pacientes con sospecha de MB⁵⁸, la sensibilidad resultó del 97 % (55 % para el cultivo) y la especificidad del 99,6 %, obteniéndose los resultados en menos de dos horas desde el comienzo del análisis.

Se han desarrollado también técnicas de RCP de amplio espectro, con un cebador dirigido a ciertas regiones del ADN presentes en todas las especies de bacterias (genes 16S rARN y 23S rARN)^{59,60,61}. En un estudio de 125 muestras de LCR de pacientes con MB⁵⁹, la sensibilidad fue del 100 %, y la especificidad del 98,2 %. En otra serie de 227 muestras⁶⁰, la sensibilidad fue del 86 % y la especificidad del 97 %, resultado el método superior a los convencionales en los pacientes que habían recibido antibióticos.

Así pues, la RCP aplicada al estudio del LCR de los pacientes con sospecha de MB supera ampliamente en sensibilidad y rapidez a los métodos bacteriológicos convencionales en la detección de patógenos bacterianos, resultando de especial utilidad en los enfermos previamente tratados con antimicrobianos, aunque no sustituyen a los cultivos que son necesarios para estudiar la sensibilidad del germen. Las pruebas específicas permiten la identificación del microorganismo responsable, mientras que las de amplio espectro pueden excluir el diagnóstico de MB y, eventualmente, influir en la toma de decisiones sobre iniciar o suspender el tratamiento antibiótico.

Por ello, se estima que la aplicación de técnicas basadas en la RCP a muestras de LCR de pacientes con sospecha de MB es una estrategia prometedora para su diagnóstico etiológico y su futuro perfeccionamiento garantizará su utilidad en los casos en que la tinción de Gram resulte negativa (BII).

2.3.4. Otras pruebas.

Dos estudios han analizado la utilidad del lisado del amebocito del cangrejo *Limulus polyphemus* en la detección de la endotoxina de bacterias Gram negativas en el LCR de neonatos con MB producida por este tipo de bacterias. La sensibilidad, en comparación con el cultivo, resultó del 93 % en el primero⁴⁷ y del 71 % en el segundo⁶². Su sensibilidad, su escasa disponibilidad y el hecho de no distinguir entre patógenos específicos no hacen recomendable su utilización en los neonatos y, por supuesto, tampoco en los adultos.

2.4. Pruebas de laboratorio de ayuda para distinguir la Meningitis Bacteriana de la Meningitis Viral.

Como se dijo en el apartado anterior³⁹, en pacientes con evidencia o sospecha de meningitis no existe ninguna alteración en los parámetros convencionales del LCR que permita asegurar si la causa de la infección es bacteriana o viral. Un estudio que identificó el elevado poder predictivo positivo de ciertas alteraciones⁴², no ha sido validado en cohortes prospectivas y su aplicación no permite por lo tanto tomar decisiones relativas al inicio o la continuación del tratamiento antimicrobiano. Para mejorar la sensibilidad de los análisis habituales en este importante aspecto, se ha estudiado el posible papel de ciertas técnicas complementarias que se analizan a continuación.

2.4.1. Lactato en líquido cefalorraquídeo.

En un estudio de 78 pacientes con meningitis aguda⁶³, la presencia de niveles de lactato en LCR superiores a 4,2 mmol/L obtuvo una sensibilidad del 96 % y una especificidad del 100 % para el diagnóstico de MB. A pesar de ello, el análisis proporciona escasa información suplementaria y otros factores ajenos a la presencia de bacterias (isquemia/hipoxia cerebral, metabolismo leucocitario...) pueden provocar asimismo elevación de los niveles de lactato.

En otro estudio efectuado en 73 pacientes neuroquirúrgicos⁶⁴ se comparó la rentabilidad diagnóstica de la concentración de lactato ($\geq 4,0$ mmol/L) respecto a la del cociente glucosa LCR/plasma, resultando superiores la sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivo y negativo en este tipo de enfermos en los que los parámetros convencionales son de utilidad reducida.

Por todo ello, no se recomienda la determinación del nivel de lactato en el LCR de pacientes con sospecha de MB adquirida en la comunidad (DIII), pero debe considerarse el inicio de tratamiento antibiótico empírico en aquellos pacientes que durante el postoperatorio de neurocirugía presenten cifras de lactato en LCR ≥ 4 mmol/L (BII).

2.4.2. Determinación de proteína C reactiva en suero y líquido cefalorraquídeo.

La proteína C reactiva (PCR), un reactante de fase aguda de síntesis hepática segregado a partir de las 6 horas de la existencia de una inflamación aguda ha sido estudiada por su posible papel en la distinción entre formas virales y bacterianas de meningitis⁶⁵ y se ha publicado un metaanálisis de 35 trabajos efectuados al respecto en pacientes pediátricos y adultos⁶⁶. En 21 de ellos se determinó la PCR en LCR, en 10 en el suero y en los 4 restantes en ambas muestras. En la combinación de estos estudios, la elevación de la PCR en el suero obtuvo una sensibilidad entre el 69 y el 99 % y una especificidad entre el 28 y el 99 % para el diagnóstico de MB. A pesar de estos amplios márgenes, la Odds Ratio (OR) para el diagnóstico de MB fue de 150 [intervalo de confianza (IC) al 95 % 44-509]. En una amplia serie publicada después de este metaanálisis, la sensibilidad del procedimiento resultó del 96 % y la especificidad del 93 %⁶⁷. La sensibilidad de la elevación de PCR en el LCR varió, en el citado metaanálisis⁶⁶, entre el 18 y el 100 % y la especificidad entre el 75 y el 100 %, con una OR de 241 (IC al 95 % 59-980). En un estudio de 23 niños con MB y 51 con meningitis vírica⁶⁸, los valores de PCR en el LCR inicial fueron de 143,3 mg/L (rango 28-351) en los casos de etiología bacteriana y de 13,9 (rango 1-48) en los de origen viral.

En pacientes con alteraciones del LCR compatibles con meningitis y tinción de Gram negativa en los que se está considerando suspender el tratamiento antibiótico, la determinación de PCR en suero y LCR resulta útil dado que niveles normales de este reactante se asocian a un alto valor predictivo negativo para el diagnóstico de MB (BII).

2.4.3. Determinación de procalcitonina sérica.

Las concentraciones séricas elevadas de procalcitonina (PCT) también son útiles para diferenciar entre meningitis de causa bacteriana y viral^{45,65}. En un estudio de 59 niños con meningitis⁶⁹, la sensibilidad de un nivel de PCT > 0,5 ng/mL para el diagnóstico de MB fue del 94 % y la especificidad del 100 %, resultados confirmados en un trabajo posterior con una muestra más amplia⁶⁸.

En una serie de 105 adultos con sospecha de meningitis⁷⁰, un nivel de PCT superior a 0,2 ng/mL resultó superior a los parámetros convencionales del LCR en la distinción entre las causas bacteriana y viral, con una sensibilidad y especificidad del 100 % para el diagnóstico de MB, permitiendo a los autores concluir que el nivel sérico de PCT es el mejor marcador para diferenciar las MB de las víricas en los adultos, si bien otros autores⁷¹ han descrito menores tasas de sensibilidad para esta técnica. En un reciente estudio de niños con fiebre incluyendo 25 con sepsis y/o MB, 18 con meningitis viral y 22 con infecciones bacterianas localizadas⁷² se observó una sensibilidad y especificidad del 100 % para un valor de PCT \geq 2 ng/mL comparándose ventajosamente con la elevación de la PCR por encima de 40 mg/L y comprobándose la existencia de una estrecha correlación entre las determinaciones de PCT mediante técnicas cuantitativas y semicuantitativas, estando éstas últimas más fácilmente al alcance de los laboratorios clínicos.

Por tanto, en pacientes con alteraciones del LCR compatibles con meningitis y tinción de Gram negativa en los que se está considerando suspender el tratamiento antibiótico, la determinación de PCT en suero resulta útil para ayudar a distinguir los cuadros de origen bacteriano de los de origen viral (BII).

2.4.4. Otras pruebas.

Previamente ya se ha comentado el papel de la RCP, especialmente la variedad de amplio espectro, en la identificación de pacientes con MB. En el campo pediátrico se ha comprobado⁷³ que la aplicación de una RCP específica para enterovirus en el LCR contribuye a la toma de decisiones asistenciales y permite reducir el número de intervenciones diagnósticas y terapéuticas, así como acelerar el alta hospitalaria de los pacientes con sospecha de meningitis.

Un trabajo reciente⁷⁴ analizó la utilidad de la determinación de ferritina en LCR para el diagnóstico precoz de la MB en niños. Un nivel \geq 15,6 ng/mL obtuvo una sensibilidad del 96,2 % y una especificidad del 96,6 %. No existen estudios sobre la aplicación de esta técnica en adultos.

2.5. Tratamiento antibiótico empírico.

2.5.1. Principios de la terapia antibiótica en Meningitis Bacteriana.

Los antimicrobianos presentan una penetración en LCR pobre y variable. La inflamación meníngea presente en las meningitis, aumenta la penetración de antimicrobianos. Pero la acción de éstos y otras drogas (como los esteroides) disminuyen la inflamación y por consiguiente la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y penetración de antibióticos. Por ello, el tratamiento debe mantenerse durante todo el curso por vía intravenosa, a dosis elevadas y con la misma dosis. Las circunstancias o situaciones que aumentan la penetración de un antimicrobiano en el LCR son: meningitis inflamadas, bajo peso molecular y estructura molecular simple, bajo grado de unión a proteínas séricas y solubilidad en lípidos elevada^{76,79}.

La MB es una infección que se localiza en un área con mecanismos de defensa limitados^{1,75,76,77}. Es habitual la ausencia de anticuerpos específicos y complemento en el LCR de pacientes con la enfermedad, produciendo una fagocitosis inefectiva y, en consecuencia, una rápida multiplicación bacteriana⁷⁸. Por ello, el tratamiento antibiótico óptimo requiere que los fármacos tengan efecto bactericida en el LCR. Los tres factores fundamentales que influyen en la actividad bactericida de un antibiótico en el LCR son su relativo grado de penetración en el líquido, la concentración alcanzada y su actividad intrínseca en el líquido infectado⁷⁵. Varias condiciones influyen en la actividad de un antibiótico en LCR purulento. Entre otras^{77,79}:

- 1) El pH disminuido en el LCR (por acumulación de lactato) que ocurre en la MB, contribuye, al menos en parte, a la pobre respuesta observada con el uso de algunos antibióticos en modelos de meningitis experimental.
- 2) Fármacos con elevada capacidad de unión a proteínas pueden tener disminución de su actividad por la alta concentración de proteínas del LCR en MB, produciendo una disminución de droga libre para producir la acción antibacteriana.
- 3) Después de la penetración en el LCR algunos antibióticos pueden ser metabolizados *in vivo* a metabolitos inactivos. En cambio, la cefotaxima es metabolizada a desacetilcefotaxima que tiene una actividad antibacteriana similar al compuesto base.
- 4) Ciertas combinaciones de antibióticos pueden ser sinérgicas (por ej. ampicilina más gentamicina para *Listeria monocytogenes* y *Streptococcus agalactiae*), mientras que otras pueden ser antagonicas (cloranfenicol con penicilina o gentamicina).
- 5) La concentración de bacterias en el LCR de pacientes con MB puede ser muy elevada ($\geq 10^8$ UFC/mL). En esas condiciones, la concentración mínima inhibitoria (CMI) de un antibiótico puede aumentar sustancialmente. Con una densidad de gérmenes tan alta, muchas bacterias entran en una fase estacionaria de crecimiento. Ello reduce la acción bactericida de los antibióticos betalactámicos *in vivo* (es el llamada efecto inóculo).
- 6) Parámetros farmacodinámicos: los antibióticos betalactámicos presentan una actividad bactericida tiempo-dependiente, por lo que sus concentraciones deben ser superiores de la concentración bactericida mínima (CBM) durante el 95-100 % del intervalo entre dosis. Con fluorquinolonas y aminoglucósidos son necesarios más estudios farmacodinámicos para dilucidar si su acción bactericida en LCR es tiempo ó concentración dependiente.
- 7) Se ha comprobado la existencia de una vía de transporte activo, de bajo grado, desde plasma a LCR y viceversa (a través de los plexos coroideos) para penicilina y cefalosporinas, y en menor grado de aminoglucósidos y fluorquinolonas.

La interrelación de todos estos factores hace que la actividad bactericida máxima se alcance con concentraciones de antibióticos de 10 a 30 veces de la CBM del microorganismo *in vitro*⁸⁰.

2.5.2. Consideraciones sobre el momento de inicio del tratamiento en pacientes con sospecha de Meningitis Bacteriana.

Desde hace tiempo se conoce que en pacientes con MB, el desarrollo de secuelas moderadas y severas se asoció con mayor carga bacteriana en LCR⁸¹. Por otro lado, en niños con MB y cultivo de LCR positivo 18 y 36 horas después del inicio del tratamiento antibiótico fue más frecuente la presencia de convulsiones, derrame subdural, hemiparesia y anomalías neurológicas al alta, en comparación con los que tuvieron LCR estéril tras ese periodo⁸². Por estos datos y otros similares, es ampliamente aceptado que toda intervención terapéutica que disminuya o detenga la proliferación de microorganismos en el LCR mejorará el pronóstico de la MB.

En cualquier caso, no existen estudios prospectivos que aclaren de forma directa que grado de influencia tiene en el pronóstico la administración precoz de antibióticos. Por un lado, el momento de llegada de las bacterias al sistema

nervioso central (SNC) no se expresa clínicamente de forma específica y, por otro, no son aceptables éticamente el diseño de estudios con grupos control donde se retrase deliberadamente el tratamiento. Pero sí existen datos retrospectivos, algunos de ellos muy convincentes, que apoyan la necesidad del tratamiento antibiótico precoz. Así, en un estudio de cohortes retrospectivo realizado sobre 269 episodios de MB adquirida en la comunidad en pacientes adultos se identificaron 3 niveles (I, II y III) pronósticos²⁴; tuvieron peor evolución los enfermos en los que se comprobó un avance de nivel pronóstico antes de la administración de antibióticos. En otro estudio la mortalidad de pacientes con MB donde el tratamiento antibiótico se inició en la sala de urgencias fue del 7,9 % y el tiempo medio de administración del mismo fue de 1 hora \pm 13 minutos; por contra la mortalidad de los pacientes que iniciaron el tratamiento una vez ingresados fue notablemente superior (29 %) y el retraso del inicio de antimicrobianos fue de 6 ± 9 horas⁸³. En otro trabajo se comprobó que la prontitud en la administración de antimicrobianos adecuados fue un determinante mayor en la supervivencia o en menores secuelas neurológicas de pacientes con MB adquirida en la comunidad⁸⁴.

Otro aspecto a considerar es el potencial riesgo de la actividad bactericida en el LCR. Dado que la terapia bactericida a menudo produce intensa bacteriolisis, el tratamiento puede promover la liberación de productos de la pared celular activos biológicamente. Esta liberación puede incrementar la producción de citoquinas en el LCR, exacerbación de la inflamación y ulterior daño de la barrera hematoencefálica, con aparición de edema cerebral, hipertensión intracraneal, isquemia y daño neuronal. Sin embargo, en ensayos de meningitis experimental se ha comprobado que la cantidad de endotoxinas bacterianas liberadas fue mucho menor tras el tratamiento antibiótico que la producida tras la evolución de la enfermedad no tratada⁸⁵.

Por todo ello, aunque es conocido que el pronóstico de la MB es multifactorial y que los datos anteriormente señalados son indirectos, la MB debe ser considerada como una emergencia médica y se recomienda que el tratamiento antibiótico sea administrado lo más pronto posible una vez que el diagnóstico sea considerado probable^{75,76} (BII).

La recomendación anterior implica que la realización de hemocultivos y la PL (si no existen contraindicaciones para la misma) deben hacerse de forma inmediata ante la sospecha de MB y posteriormente administrar dexametasona y terapia antibiótica. Si el paciente precisa la realización de una TAC de cráneo previo a la PL, ello no debe retrasar la administración del tratamiento, por lo que se harán hemocultivos y se iniciará el mismo esquema terapéutico señalado. Una vez realizado la TAC, si no existen contraindicaciones para ello, se realizará la PL. Lo referido se refleja en esquema en la figura 1. Siempre que se indique y se utilice dexametaxona, es conveniente administrarla concomitantemente o unos 15-20 minutos antes del tratamiento antibiótico²².

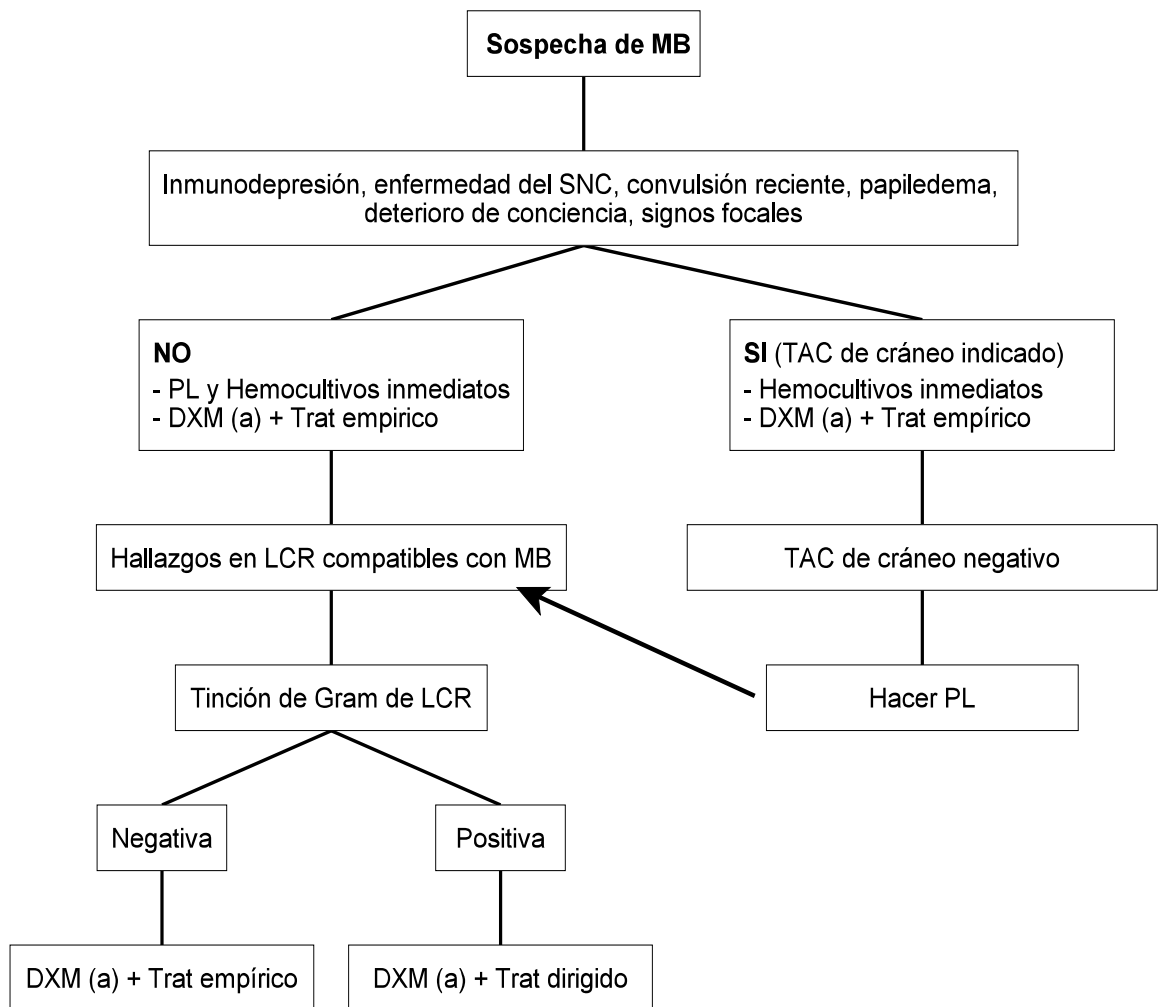


Figura 1. Diagrama del manejo inicial del paciente con sospecha de Meningitis Bacteriana. DXM: dexametasona, LCR: líquido cefalorraquídeo, MB: meningitis bacteriana, PL: punción lumbar, SNC: sistema nervioso central. (a) para indicaciones y dosis ver texto.

2.5.3. Recomendaciones para el tratamiento antibiótico inicial en pacientes con sospecha o confirmación de Meningitis Bacteriana.

Una vez establecido el diagnóstico de MB, el tratamiento antibiótico se inicia basado en los resultados de la tinción de Gram de LCR o bien según el contexto clínico. El tratamiento basado en los resultados de la tinción de Gram de LCR se señalan en la tabla 10. Cuando el tratamiento se indica antes de realizar la PL, ésta no se realiza o la tinción de Gram es negativa ante la presencia de meningitis purulenta, el régimen de antibióticos se elige según el contexto clínico como se refleja en la tabla 11^{1,2,9}. La dosis diaria y los intervalos de administración para cada antibiótico se muestran en la tabla 12.

Tabla 10. Recomendaciones de terapia antimicrobiana en pacientes adultos según el presunto patógeno señalado en la tinción de Gram de líquido ceforraquídeo^{2,9}

Microorganismo	Terapia recomendada	Terapia alternativa
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Vancomicina más cefotaxima (a)	Meropenem, fluorquinolona
<i>Neisseria meningitidis</i>	Cefalosporina de 3ª generación (b)	Penicilina G, Ampicilina, Cloranfenicol, fluorquinolona, Aztreonam
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina o Penicilina G (c)	Cotrimoxazol, Meropenem
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ampicilina o Penicilina G (c)	Cefalosporina de 3ª generación (a)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Cefalosporina de 3ª generación (b)	Cloranfenicol, Cefepime, Meropenem, fluorquinolona
<i>Escherichia coli</i>	Cefalosporina de 3ª generación (b)	Cefepime, Meropenem, Aztreonam, fluorquinolona, Cotrimoxazol

(a) Algunos expertos recomiendan añadir Rifampicina, si se indica dexametasona

(b) Cefotaxima o Ceftriaxona

(c) Considerar añadir aminoglucósido

Los antimicrobianos a emplear se seleccionan teniendo en cuenta el patrón de susceptibilidad de los microorganismos causales más probables.

Si se indica una cefalosporina de 3ª generación, cefotaxima puede ser preferible a ceftriaxona. Cefotaxima presenta una excelente tolerancia y seguridad a dosis elevadas (350 mg/kg/día; 18-24 gr/día) junto a ventajas farmacodinámicas. Ese rango de dosis ha mostrado ser muy eficaz en el tratamiento de meningitis por *S. pneumoniae* con CMI a cefotaxima entre 0,5 y 2 mg/L⁸⁶. Ello es especialmente importante si tenemos en cuenta que meningitis neumocócicas en adultos producidas por cepas con CMI a cefotaxima > 2 mg/L son, en España y en el momento actual, altamente excepcionales⁸⁷. Por contra ceftriaxona presenta un alto potencial de toxicidad a dosis elevadas (100 mg/kg/día o superiores).

No existen ensayos clínicos aleatorizados en base a los que decidir el tratamiento más adecuado en las meningitis nosocomiales. Así pues, las recomendaciones han de basarse en los resultados comunicados en estudios descriptivos, en los cuales además, el número de casos incluido es generalmente escaso^{37,88,89}. Los regímenes de tratamiento empírico y específico aconsejados en la meningitis bacteriana nosocomial se muestran en las tablas 11 y 13. Si los pacientes son portadores de catéteres de drenaje ventricular externo, estos deben ser retirados definitivamente o recambiados a la posición contralateral caso de que no pueda prescindirse del drenaje de LCR (AII).

Los fundamentos en los que se basa el tratamiento antimicrobiano de la meningitis nosocomial son los mismos que los de la MB aguda de adquisición comunitaria. No obstante, a diferencia de estas, en las MB nosocomial, a veces es necesario recurrir el tratamiento intraventricular o intratecal (CIII).

Tabla 11. Recomendaciones de terapia empírica para meningitis purulenta según la edad o factores predisponentes específicos^{1,2,9,45,76,77}

Factor predisponente	Bacterias más frecuentes	Terapia recomendada
Edad		
< 1 mes	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> spp	Ampicilina más cefotaxima o ampicilina más aminoglucósido
1-23 meses	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>S agalactiae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B (c), <i>E coli</i>	Vancomicina más cefalosporina de 3ª generación (a) (b)
2-50 años	<i>N meningitidis</i> , <i>S pneumoniae</i>	Vancomicina más cefalosporina de 3ª generación (a) (b)
> 50 años	<i>S pneumoniae</i> , <i>N meningitidis</i> , <i>L monocytogenes</i> , bacilos aerobios gram negativos	Vancomicina más ampicilina más cefalosporina de 3ª generación (a) (b)
Trauma craneal		
Fractura de la base del cráneo	<i>S pneumoniae</i> , <i>H influenzae</i> tipo B, <i>Streptococcus pyogenes</i>	Vancomicina más cefalosporina de 3ª generación (a) (b)
Trauma penetrante	<i>Staphylococcus aureus</i> , estafilococos coagulasa negativo, bacilos aerobios gram negativos (incluyendo <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Vancomicina más cefepime, vancomicina más ceftazidima o vancomicina más meropenem
Tras neurocirugía	Bacilos aerobios gram negativos (incluyendo <i>P aeruginosa</i>), <i>S aureus</i> , estafilococos coagulasa negativo	Vancomicina más cefepime, vancomicina más ceftazidima o vancomicina más meropenem
Fístula crónica de LCR	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , bacilos aerobios Gram negativos, (incluyendo <i>P aeruginosa</i>)	Vancomicina más cefepime o vancomicina más meropenem
Derivación de LCR	Estafilococos coagulasa negativo, <i>S aureus</i> , bacilos aerobios gram negativos (incluyendo <i>P aeruginosa</i>), <i>Propionibacterium acnes</i>	Vancomicina más cefepime, vancomicina más ceftazidima o vancomicina más meropenem
Esplenectomía	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> tipo b, <i>N. meningitidis</i> .	Vancomicina más cefalosporina de 3ª generación (a) (b)
Inmunodeprimidos y pacientes oncológicos	<i>L. monocytogenes</i> , Bacilos aerobios gram negativos	Ampicilina más cefalosporina de 3ª generación o cefepime

(a) Cefotaxima o ceftriaxona

(b) Algunos expertos recomiendan añadir Rifampicina, si se indica dexametasona

(c) Mucho menos frecuente desde el empleo de vacuna de forma sistemática

2.6. Recomendaciones sobre el uso de Dexametasona en pacientes adultos con Meningitis Bacteriana.

2.6.1. Fundamentos del uso de Dexametasona en Meningitis Bacteriana.

En la MB se produce una respuesta inflamatoria del huésped frente a los componentes liberados en la lisis de las bacterias. Esta respuesta es responsable de múltiples fenómenos adversos como edema cerebral, aumento de la presión intracraneal, trastornos del flujo sanguíneo y vasculitis cerebral, que pueden causar lesión neuronal y secuelas neurológicas^{1,90,91}. En modelos experimentales, esta reacción está mediada por citoquinas proinflamatorias, enzimas proteolíticas y oxidantes, cuyos niveles elevados en LCR se han relacionado con formas más graves de meningitis, mientras que su bloqueo disminuye el edema cerebral y la lesión neuronal⁹¹. Las primeras investigaciones sobre estos mecanismos fisiopatológicos fueron la base para valorar la eficacia clínica de la dexametasona en el tratamiento de la MB^{92,93}.

Una revisión sistemática hasta abril 2002 de los ensayos clínicos controlados aleatorizados sobre el uso de esteroides en la meningitis bacteriana aguda, concluyó que los datos disponibles hasta entonces no permitían hacer una recomendación definitiva en pacientes adultos⁹⁴.

Tabla 12. Dosis recomendada de terapia antibiótica en pacientes adultos con Meningitis Bacteriana (AIII)

Antibiótico	Dosis diaria total (intervalo de dosis en horas)
Amikacina	15 mg/kg (8)
Ampicilina	12 g (4)
Aztreonam	6-8 g (6-8)
Cefepime	6 g (8)
Cefotaxima	300 mg/kg; max 24 g (4-6)
Ceftazidima	6 g (8)
Ceftriaxona	4 g (12-24)
Cloranfenicol	4-6 (6)
Cloxacilina	12 g (4)
Ciprofloxacino	800-1200 mg (8-12)
Colistina	5-10 mg/kg (6) (a)
Gatifloxacino	400 mg (24)
Gentamicina	5 mg/kg (8)
Meropenem	6 g (8)
Moxifloxacino	400 mg (24)
Penicilina G	24 mU (4)
Rifampicina	600 mg (24)
Tobramicina	5 mg/kg (8)
Cotrimoxazol	10-20 mg/kg (6-12) (b)
Vancomicina	30-45 mg/kg (8-12) (c)

(a) dosis máxima 480 mg.

(b) dosis aplicable a la cantidad de trimetropin.

(c) puede indicarse en perfusión continua.

Sin embargo, este mismo estudio añadió un erratum que modificaba esa conclusión tras publicarse los resultados de un ensayo multicéntrico prospectivo, aleatorizado y doble ciego²². A lo largo de 9 años, en cinco países centroeuropeos, un total de 301 pacientes adultos (edad superior a 16 años; 57 % varones) fueron aleatorizados para recibir dexametasona (10 mg iv cada 6 horas durante 4 días) o placebo. La dexametasona se administró 15-20 minutos antes o concomitante a la primera dosis de antibiótico. A las 8 semanas, el porcentaje de pacientes con evolución desfavorable (15 % vs 25 %; $p=0,03$) y muerte (7 % vs 15 %; $p=0,04$), fue significativamente menor en los que recibieron dexametasona. En el subgrupo con meningitis neumocócica (108 pacientes: 35,9 %), el beneficio de la dexametasona fue aún más evidente tanto en menor evolución desfavorable (26 % vs 52 %; $p=0,006$) como en mortalidad (14 % vs 34 %; $p=0,02$). En los casos con meningitis meningocócica (97 pacientes: 32,2 %) la dexametasona no tuvo beneficio significativo. Tampoco lo hubo en MB producida por otros gérmenes aunque se recogieron pocos casos. En 65 pacientes (22 %) no se identificó el microorganismo causal. No se observaron más efectos adversos en el grupo de dexametasona. Este estudio también ha sido el fundamento para las recomendaciones de una Guía americana recientemente publicada².

2.6.2. Dexametasona en meningitis producida por *Streptococcus pneumoniae* resistente a antibióticos.

En meningitis por *S. pneumoniae* resistente a penicilina y cefalosporinas, se recomienda asociar vancomicina a cefotaxima/ceftriaxona^{2,75,76,77,79}. Ahora bien, en estudios experimentales de meningitis neumocócica, el uso conjunto de dexametasona disminuyó los niveles de vancomicina en LCR y retrasó su esterilización^{95,96}, existiendo el riesgo de fracaso terapéutico. Del mismo modo, aunque la ceftriaxona a dosis elevada (100 mg/kg/día), fue eficaz en meningitis experimental por *S. pneumoniae* (CMI de ceftriaxona $\geq 2 \mu\text{g/ml}$), su eficacia disminuyó al 72 % al asociar dexametasona⁹⁷. Por

otro lado, en otro ensayo experimental, la combinación de vancomicina con rifampicina no afectó a la concentración de ambos antibióticos y mostró buena actividad bactericida⁹⁸.

En el estudio centroeuropeo señalado sobre el uso de dexametasona en meningitis bacteriana del adulto²², hubo 108 aislamientos de neumococo y en los 78 casos en que se hizo antibiograma todas las cepas fueron sensibles a penicilina. Sin embargo, la resistencia de neumococo a penicilina en España es una de las más elevadas de la Unión Europea. En un estudio multicéntrico reciente⁸⁷, en el que participaron 33 hospitales con un área de influencia del 25 % de la población española, se estudiaron cepas de *S. pneumoniae* productor de infección invasiva (sangre y LCR) en 622 pacientes. Presentaban pérdida de sensibilidad a penicilina el 33,1 % (intermedia 22,2 %; resistentes 10,9 %) y a cefotaxima el 11 % (0,9 % resistentes). En los niños esta situación fue aún más preocupante pues en los menores de 4 años de edad, el 51,7 % de las cepas no fueron sensibles a penicilina.

2.6.3. Recomendaciones.

En todo paciente con MB se recomienda administrar dexametasona (10 mg por vía intravenosa cada 6 horas), comenzando 15-20 minutos antes o concomitante con la primera dosis de antibiótico (AIII). Continuar con dexametasona (10 mg por vía intravenosa cada 6 horas durante 4 días) si la tinción de Gram del LCR muestra diplococos Gram positivos o se aísla *S. pneumoniae* en LCR o en hemocultivos (AI). Si la tinción de Gram es negativa, dado que no puede descartarse la etiología neumocócica, se recomienda continuar la pauta con dexametasona hasta tener los resultados de los cultivos. En cepas de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y cefalosporinas de 3ª generación también se recomienda el uso de dexametasona (BIII). Ahora bien, considerando las interacciones farmacológicas entre dexametasona y vancomicina, en caso de sospecha o confirmación de dicha resistencia, se recomienda antibioticoterapia múltiple con cefalosporina de tercera generación, vancomicina y rifampicina (BIII).

Los datos disponibles en adultos son insuficientes para recomendar dexametasona en MB producida por otros gérmenes. Por tanto se recomienda suspender la dexametasona si se detecta etiología no neumocócica (DIII).

En pacientes con MB que ya han recibido antibióticos no se recomienda dexametasona porque no hay datos sobre su uso en esta situación y el beneficio es improbable (DIII). Tampoco se recomienda dexametasona como terapia adjunta en MB aguda de pacientes con otras situaciones clínicas: shock séptico, meningitis neuroquirúrgica o pacientes inmunocomprometidos por enfermedades oncohematológicas o tratamiento inmunosupresor^{99,100} (DIII).

3. Tratamiento antimicrobiano específico.

El tratamiento antibiótico de elección y una pauta alternativa para cada germen se exponen en la tabla 13. Una vez conocido el agente etiológico causante de la MB, y su susceptibilidad *in vitro*, el tratamiento antimicrobiano empírico debe ser modificado, a fin de prescribir el tratamiento farmacológico más adecuado

3.1. Elección del tratamiento antibiótico según el microorganismo causal.

3.1.1. *Streptococcus pneumoniae*.

El tratamiento antimicrobiano de la meningitis por *S. pneumoniae* ha cambiado de forma significativa por la emergencia de cepas con sensibilidad disminuida o resistentes a penicilina. Si la cepa aislada es sensible a penicilina (CMI < 0.1 mg/l), el tratamiento de elección es penicilina G sódica a altas dosis (24.000.000 UI/24 h, en 6 dosis) (A-III). Por el contrario, si la cepa presenta una CMI a penicilina de 0.1-1.0 mg/l, o incluso superior, el tratamiento antimicrobiano de elección sería una cefalosporina de 3ª generación^{101,102,103,104} (cefotaxima o ceftriaxona) (AIII).

La resistencia a penicilina de *S. pneumoniae* es un buen marcador de resistencias a otros betalactámicos. Se ha demostrado que los *S. pneumoniae* resistentes a penicilina muestran una actividad disminuida a cefalosporinas de 3ª generación y a cloranfenicol¹⁰⁵. En las meningitis causadas por *S. pneumoniae* con CMI a cefotaxima de 0,5-1 mg/l se deben administrar dosis máximas de cefotaxima^{86,106} (300-350 mg/Kg/día, máximo 24 g/día) (AIII). En pacientes con meningitis por *S. pneumoniae* con alta resistencia a penicilina y a cefalosporinas (CMI a cefotaxima = 2 mg/l) se debe realizar un tratamiento combinado de cefotaxima y vancomicina^{2,101,103} (30 mg/Kg. en adultos, 60 mg/Kg. en niños) (AIII). Esta combinación ha demostrado ser sinérgica en meningitis experimental y, como mínimo, aditiva en niños^{107,108}. El tratamiento con vancomicina como monoterapia está contraindicado (EII), ya que se han documentado fallos en el tratamiento de este

tipo de meningitis¹⁰⁹, demostrándose concentraciones en LCR muy bajas o indetectables a las 48 h. Además, el hecho de administrar dexametasona, disminuye aún más la penetración de vancomicina en LCR. El aumento de la dosis de vancomicina puede soslayar esta disminución en la penetración de vancomicina en LCR, como se ha demostrado por lo menos a nivel experimental¹¹⁰. Se recomienda establecer una dosis de vancomicina que proporcione unas concentraciones séricas de 15-20 mg/l (BIII). Hay autores que recomiendan la adición de rifampicina (900 mg/día) al tratamiento con cefalosporinas de 3ª generación y/o vancomicina en casos de meningitis causadas por *S. pneumoniae* con CMI = 2 mg/l^{102,111}.

Tabla 13. Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano específico en Meningitis Bacteriana basado en el microorganismo causal y en las pruebas de susceptibilidad.

Microorganismo	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
CMI penicilina < 0,1 mg/L	Penicilina G o Ampicilina	Cefalosporina 3ª generación (a)
CMI penicilina 0,1-1 mg/L	Cefalosporina 3ª generación (a)	Meropenem, Cefepima,
CMI penicilina ≥ 2 mg/L	Vancomicina más cefalosporina 3ª generación (a)	Fluorquinolona
CMI cefotaxima 0,5-1 mg/L	Cefotaxima a altas dosis	Vancomicina más Rifampicina
CMI cefotaxima ≥ 2 mg/L	Cefotaxima a altas dosis más vancomicina (b)	Vancomicina más Rifampicina, Fluorquinolona, Meropenem
<i>Neisseria meningitidis</i>		
CMI penicilina < 0,1 mg/L	Penicilina G ó Ampicilina	Cefalosporina 3ª generación (a), Cloranfenicol
CMI penicilina 0,1-1 mg/L	Cefalosporina 3ª generación (a)	Cloranfenicol, Meropenem, Fluorquinolona
<i>Haemophilus influenzae</i> b		
β-lactamasa negativo	Ampicilina	Cefalosporina 3ª generación (a), Cloranfenicol, Cefepime, Fluorquinolona, Meropenem
β-lactamasa positivo	Cefalosporina 3ª generación	Cloranfenicol, Cefepime, Fluorquinolona
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina ó Penicilina G (c)	Trimetoprim-sulfametoxazol, Meropenem
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ampicilina ó Penicilina G (c)	Cefalosporina 3ª generación (a)
<i>Escherichia coli</i> y otras enterobacterias	Cefalosporina 3ª generación	Fluorquinolona, Meropenem, Aztreonam, Trimetoprim-sulfametoxazol
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima más Aminoglucósido	Cefepime (c), Aztreonam (c), Meropenem (c)
<i>Acinetobacter baumannii</i>		
Carbapenem sensible	Meropenem	Sulbactam, Colistina
Carbapenem resistente	Sulbactam	Colistina
Carbapenem y Sulbactam resistente	Colistina	Sulbactam más Imipenem, Imipenem más Rifampicina, Sulbactam más Rifampicina
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Meticilin sensible	Cloxacilina	Vancomicina, Meropenem
Meticilin resistente	Vancomicina (d)	Trimetoprim-Sulfametoxazol, Linezolid
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos	Vancomicina (d)	Linezolid
<i>Enterococcus</i> spp		
Ampicilina sensible	Ampicilina más Gentamicina	
Ampicilina resistente	Vancomicina más Gentamicina	
Ampicilina y Vancomicina resistente	Linezolid	

(a) Cefotaxima o ceftriaxona

(b) Considerar añadir vancomicina si la CMI a cefotaxima > 2 mg/L

(c) Considerar añadir un aminoglucósido

(d) Considerar añadir rifampicina

La rifampicina presenta una buena penetración en LCR y a nivel experimental se ha comprobado que la adición de rifampicina a ceftriaxona disminuye la liberación de componentes proinflamatorios bacterianos y reduce la mortalidad temprana¹¹². Sin embargo, los datos de eficacia en adultos, son escasos, y la aparición de resistencias en monoterapia es la norma. Por ello, el tratamiento con rifampicina sólo está recomendado en combinación con cefalosporinas y/o vancomici-

na y en cepas que sean sensibles a rifampicina (AIII). La asociación vancomicina y rifampicina es una alternativa en pacientes alérgicos a betalactámicos.

La emergencia creciente de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y cefotaxima, ha llevado a estudiar otras alternativas terapéuticas, que a continuación resumimos:

- **Cefepime** ha mostrado ser más efectiva que ceftriaxona en meningitis experimental en conejos por una cepa de *S. pneumoniae* resistente a penicilina (CMI = 4 mg/l)^{113,114}. En dos estudios abiertos, aleatorizados y comparativos, cefepime ha demostrado ser al menos tan efectiva como cefotaxima o ceftriaxona en 24 niños con meningitis por *S. pneumoniae*, con tasas de erradicación del 94 % (versus 89 %) ¹¹⁵.
- **Imipenem** se ha demostrado efectivo en el tratamiento de este tipo de meningitis¹¹⁶. Sin embargo, dado que en un estudio¹¹⁷ se comprobó un posible incremento de la frecuencia de convulsiones en niños con meningitis tratados con este fármaco, su utilización es desaconsejada (DII).
- **Meropenem** muestra una actividad clínica y microbiológica similar a cefotaxima o ceftriaxona¹⁰², tanto en adultos¹¹⁸ como en niños^{119,120} y con una incidencia de convulsiones similares a la acontecida en los grupos de cefalosporinas (6 % y 12 % vs. 5 % y 17 %) ^{119,120}, por lo que ha sido recomendado con un nivel de evidencia A1. Se ha demostrado efectivo frente a cepas de *S. pneumoniae* con alta resistencia a penicilina y cefalosporinas^{120,121}. Sin embargo, en un estudio más reciente¹²² se comprobó que los neumococos con susceptibilidad disminuida a penicilina y cefotaxima, suelen ser resistentes a meropenem: de 29 aislamientos resistentes a penicilina, 27 fueron no susceptibles a meropenem (13 intermedios y 14 resistentes); de 11 aislamientos resistencia intermedia a cefotaxima, 10 lo fueron a meropenem (9 intermedios y 1 resistente); y de 20 aislamientos con alta resistencia a cefotaxima, 17 lo fueron a meropenem (4 intermedios y 13 resistentes). Por otro lado, se ha comprobado que meropenem interacciona con el ácido valproico, disminuyendo sus niveles, pudiendo desencadenar crisis comiciales^{123,190}. Estos últimos datos nos llevan a reconsiderar el tratamiento con meropenem de meningitis ocasionadas por cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y cefotaxima.
- Las **fluorquinolonas** penetran en LCR, con las meninges inflamadas, mejor que la ceftriaxona; y en meningitis experimentales se ha comprobado su actividad antineumocócica¹²⁴. Levofloxacin actúa de forma sinérgica con cefotaxima y ceftriaxona tanto in vitro, como en un modelo de meningitis experimental por neumococos resistentes a penicilina, reduciendo además la aparición de cepas de neumococos resistentes a levofloxacin^{125,126}. En humanos, levofloxacin ha mostrado una relación Cmax sérica/Cmax LCR de 0,47¹²⁷. Moxifloxacin ha demostrado ser tan efectiva como vancomicina y ceftriaxona en meningitis experimental por *S. pneumoniae* resistentes a penicilina^{128,129} y más efectiva que ciprofloxacino¹³⁰, aunque en Europa no está disponible una formulación parenteral. De lo expuesto se puede deducir que son necesarios más estudios clínicos con esta familia de antimicrobianos, aunque pueden ser una opción terapéutica en la meningitis neumocócica por microorganismos resistentes a penicilina asociados siempre a una cefalosporina de 3ª generación (BII).

3.1.2. *Neisseria meningitidis*.

La elección del tratamiento antimicrobiano va a depender de la sensibilidad a penicilina que presente la cepa aislada. Si *N. meningitidis* presenta una CMI a penicilina <0.1 mg/l, el paciente puede ser tratado con penicilina G Na (24.000.000 UI/24 h, en 6 dosis) o con ampicilina (12 g/24h en 4-6 dosis) (AIII).

La aparición cada vez más frecuente de cepas de *N. meningitidis* con sensibilidad disminuida a penicilina (CMI= 0.1-1.0 mg/l) llega a ser del 34 %¹³¹ en algunos lugares de nuestro país; ello se asocia a un mayor riesgo de muerte o de secuelas neurológicas. En estos casos el tratamiento de elección es una cefalosporina de 3ª generación^{101,132} (AIII) y además, eliminaría el estado de portador (lo cual no se consigue con el tratamiento con penicilina). En muchos casos la meningitis meningocócica se acompaña de sepsis grave, habiéndose comprobado una mayor mortalidad en casos en los que se retrasa el tratamiento antimicrobiano. Por ello se recomienda la administración parenteral de cefalosporinas de 3ª generación en el momento en que establezca la sospecha de este cuadro clínico (AIII).

Cloranfenicol, es una alternativa económica y cómoda (administración intramuscular) (AIII), aunque la aparición de cepas con resistencia a cloranfenicol esta emergiendo^{133,134}. Es además una de los fármacos alternativos en caso de alergia.

Meropenem muestra una buena actividad *in vitro* frente a *N. meningitidis*, pudiendo ser una alternativa terapéutica^{135,136} (BIII). Las fluorquinolonas, en especial levofloxacin, también pueden ser una opción, para cepas que presenten una CMI= 0.1-0.2 mg/l¹³⁷ (CIII).

3.1.3. *Haemophilus influenzae*.

Desde la vacunación sistemática de los niños frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, la incidencia de meningitis por este microorganismo ha disminuido mucho. En adultos es poco frecuente, y acontece en pacientes inmunodeprimidos, ancianos, o con fistula de LCR o patología ótica muy poco sintomática. Si la cepa aislada no es productora de betalactamasas, el tratamiento de elección sería ampicilina (12 g iv, en 4-6 dosis) (AII).

Existen varios estudios^{138,139,140} que demuestran que las cefalosporinas de 3ª generación son superiores a cloranfenicol y cefuroxima: más rápida esterilización del LCR y menor frecuencia de alteraciones auditivas residuales (4% vs. 17%). Esto, junto a la emergencia de cepas productoras de betalactamasas, y resistentes a cloranfenicol hace que las cefalosporinas de 3ª generación sean consideradas como el tratamiento de elección en este tipo de meningitis¹⁴¹ (AI).

Cefepime ha demostrado ser terapéuticamente equivalente a cefotaxima en un estudio prospectivo y randomizado de meningitis en niños¹⁴² y puede ser una buena alternativa terapéutica (AI). El problema puede existir con la neurotoxicidad descrita en tratamientos a altas dosis con cefepime.

Las fluorquinolonas se han utilizado ocasionalmente y también pueden ser una alternativa terapéutica en casos en los que no se pueda utilizar cefalosporinas, demostrándose buenas concentraciones en LCR. Su utilización en niños y adultos jóvenes está limitada (CIII).

3.1.4. *Staphylococcus spp.*

La meningitis aguda causada por *Staphylococcus spp.* suele ser nosocomial, bien secundaria a neurocirugía o en pacientes portadores de derivaciones de LCR.

En las meningitis causadas por *S. aureus* meticilin-sensible el tratamiento de elección es cloxacilina¹⁴³ (2g/4h) (AIII). En meningitis causadas por *S. aureus* meticilin-resistentes o en pacientes alérgicos a betalactámicos, el tratamiento de elección sería vancomicina¹⁴⁴ (30-45 mg/Kg/día en 2 o 3 dosis) (AIII). El pronóstico es independiente de la existencia de resistencia a meticilina¹⁴⁴.

En las meningitis causadas por estafilococos coagulasa-negativos, fundamentalmente *Staphylococcus epidermidis*, si el microorganismo es meticilin-sensible, estimamos que pueden ser tratadas con cloxacilina (AIII), y si es meticilin-resistente con vancomicina. En todos los casos se puede asociar rifampicina (900 mg/24h), sobre todo en pacientes en los que no existe mejoría, o bien ésta es lenta^{2,20}, o en portadores de derivaciones de LCR o prótesis craneales. En estos últimos es necesario plantear la retirada del material protésico y de todos los componentes de la derivación^{145,146} (AII). La administración intratecal de vancomicina se puede considerar en aquellos casos que no responden adecuadamente al tratamiento parenteral² (BIII). La acción de la vancomicina es dependiente del tiempo por encima de la CMI. Se debe considerar la administración de vancomicina en perfusión continua: se consiguen concentraciones séricas más sostenidas, con igual penetración en LCR que en picos aunque con menos efectos indeseables y menor coste económico^{147,148,149}.

Trimetoprim-sulfametoxazol ha sido utilizado en algunos estudios experimentales¹⁵⁰ y en casos aislados¹⁵¹. Puede ser una alternativa, en determinados casos de meningitis por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente² (CIII), aunque se han descrito casos de meningitis aséptica con su uso^{152,153}.

Linezolid alcanza buenas concentraciones en LCR en pacientes con meningitis/ventriculitis post-neurocirugía: 1.46-5.3 mg/l; relación Cmax LCR/Cmax plasma: 1.2-2.7¹⁵⁴. Ha sido utilizado con buenos resultados en varios casos de meningitis y ventriculitis por *S. aureus* y *S. epidermidis* resistentes a meticilina y sin respuesta al tratamiento con glicopéptidos^{154,155,156,157,158}. Linezolid puede ser una buena alternativa terapéutica en casos de infecciones por *Staphylococcus spp.* resistentes a meticilina y/o con mala respuesta a glicopéptidos (BIII), aunque se necesitan más estudios para establecer conclusiones, sobre todo conocimiento de sus efectos secundarios (neuropatías, anemia, trombocitopenia, síndrome serotoninérgico, etc).

3.1.5. *Streptococcus agalactiae*.

El tratamiento de elección para las meningitis por *S. agalactiae*, es penicilina G sódica, o bien ampicilina¹⁶⁰. Se ha comprobado que la mortalidad es menor que con otros regímenes terapéuticos¹⁶¹. Se recomienda añadir un curso corto de aminoglucósidos, dado su efecto sinérgico demostrado *in vitro* y la existencia de algunas cepas tolerantes⁷⁶ (AIII). Como alternativas, se podrían utilizar cefalosporinas de 3ª generación y vancomicina en casos de alergia a betalactámicos^{2,101} (BIII).

3.1.6. *Enterococcus* spp.

El tratamiento de elección es ampicilina a la que se puede añadir gentamicina² (AIII). En cepas productoras de beta-lactamasas (ampicilina-resistentes), vancomicina es una buena alternativa, a la que también se le puede añadir gentamicina (AIII). Se ha comprobado que la mortalidad es similar entre los pacientes tratados con ampicilina o penicilina, con vancomicina o con otros antimicrobianos, así como entre los tratados con monoterapia y a los que se les añade aminoglucósidos¹⁶². Linezolid ha sido utilizado con éxito en varios casos de *Enterococcus* spp resistentes a vancomicina^{163,164}, considerándose como una alternativa en casos de meningitis por *Enterococcus* spp. multirresistentes (BIII).

3.1.7. Bacilos gram-negativos.

Las meningitis por bacilos gram-negativos suelen ser nosocomiales, tras intervenciones neuroquirúrgicas o bien ocurrir en pacientes con enfermedades debilitantes. El problema con el tratamiento en estas meningitis viene dado por el incremento en la aparición de resistencias en este grupo de microorganismos. Cada hospital tiene una microflora específica, lo cual hace necesario el conocer la susceptibilidad de estos microorganismos en cada caso, a fin de instaurar el tratamiento antimicrobiano adecuado.

De forma general, la mayoría de las meningitis agudas causadas por Enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*,...) pueden ser tratadas con cefalosporinas de 3ª generación (cefotaxima 2 g iv/4 h. o ceftriaxona 2 g iv/12h). Con este tratamiento se consiguen unas tasas de curación del 78-92%, frente al 10-40 % que se obtenían previamente con otros regímenes terapéuticos^{165,166,167} (AII).

Las meningitis causadas por *Pseudomonas aeruginosa* pueden ser tratadas con ceftazidima^{168,169} (2 g iv/6-8 h) (AII). Cefepime, una cefalosporina de 4ª generación, tiene mayor actividad *in vitro* que las cefalosporinas de 3ª generación frente a *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp. y ha sido utilizada con éxito en meningitis en niños^{115,141,170} (AII). Sin embargo su uso puede estar limitado por la aparición relativamente frecuente de alteraciones neurológicas en tratamientos a dosis elevadas, especialmente encefalopatías y status epiléptico convulsivo y no convulsivo^{171,172}. Ello puede dificultar la evaluación correcta de la clínica neurológica dependiente de la meningitis.

Enterobacter spp y los bacilos no fermentadores nosocomiales son a menudo multirresistentes precisando la utilización de carbapenems. Imipenem ha demostrado su utilidad en meningitis causadas por *Enterobacter* spp y *Acinetobacter baumannii*^{173,174,175,176,177,178,179,180}. Sin embargo su utilización en infecciones del SNC no está recomendada, ya que disminuye el umbral convulsivo¹⁸¹: en un estudio en niños con MB el 28 % presentó convulsiones¹¹⁷ (DII). Sin embargo en 21 casos tratados con imipenem^{174,175,176,177,178,179,180}, no se presentaron convulsiones y en 27 casos de meningitis causados por *Acinetobacter baumannii* multirresistente y tratados con imipenem, los éxitos y las complicaciones no mostraron diferencias con otras 27 tratadas con otros regímenes terapéuticos¹⁸², cuando la dosificación se ajusta a peso y a función renal. Otro estudio¹⁸³ demuestra que el tratamiento con imipenem o cefalosporinas de 3ª generación versus meropenem en 5000 infecciones de localización diferente del SNC, no presenta diferencias en eficacia o tolerabilidad (convulsiones, efectos gastrointestinales, etc).

El otro carbapenem, que ha demostrado eficacia en el tratamiento de las meningitis por bacilos gram-negativos hiperproductores de beta-lactamasas (como *Citrobacter* spp, *Enterobacter* spp, o *Serratia marcescens*), o bien productores de betalactamasas de espectro ampliado o que muestran resistencia a cefalosporinas de tercera generación, es meropenem^{119,183,184,185,186} (2g/8h) (AIII). Como posible ventaja, presenta menor capacidad de provocar convulsiones que imipenem^{101,181}, posiblemente por su estructura molecular¹⁸⁷. Sin embargo, no hay estudios comparativos entre estos dos carbapenems y es un tema bastante discutido^{188,189}. No hay que olvidar la interacción con el ácido valproico^{123,190} y la posibilidad de ocasionar convulsiones.

La meningitis aguda bacteriana por *A. baumannii* multiresistente es un problema terapéutico importante, ya que en ocasiones muestra resistencia a todas las cefalosporinas y a carbapenemes. Sulbactam (1 g/6 h) presenta una buena penetración en LCR¹⁹¹ y se ha mostrado eficaz en este tipo de meningitis^{192,193,194}, por lo que es una alternativa terapéutica a considerar (BIII). Cuando *A. baumannii* es resistente, la alternativa es colistina (80-120 mg/6h) (CIII) en monoterapia^{195,196,197,198,199} (intravenosa o intratecal), o intravenosa más intratecal²⁰⁰. Las fluorquinolonas a altas dosis penetran adecuadamente en LCR^{127,137,201} y han sido utilizadas con éxito en meningitis causadas por bacilos gram-negativos, especialmente ciprofloxacino^{201,202,203,204}. Sin embargo su uso debe restringirse a casos en los que no pueda utilizarse los antimicrobianos antes descritos (por ejemplo: alergias, toxicidad, efectos colaterales,...) o en casos de bacilos gram-negativos multiresistentes y sensibles a fluorquinolonas (AIII). Levofloxacin (500 mg/12 h) consigue niveles aceptables en LCR y puede ser una alternativa terapéutica para microorganismos que presenten una CMI = 0.1-0.2 mg/l (*E. coli* y otras Enterobacterias)¹³⁷.

3.1.8. *Listeria monocytogenes*.

Listeria monocytogenes es un microorganismo intracelular facultativo, lo que hace que muchos antimicrobianos no sean útiles. El tratamiento de elección es penicilina G sódica ó ampicilina; aunque ampicilina parece ser superior a penicilina²⁰⁵. Estudios *in vitro* y en experimentación animal han mostrado una acción sinérgica de los aminoglucósidos con penicilina y ampicilina^{48,206} con una mortalidad menor⁴⁸ (14 % frente al 22 % de monoterapia), aunque no existe ningún estudio controlado que lo confirme. El aminoglucósido debe ser administrado en dosis única diaria (AIII).

En casos de alergia o intolerancia a betalactámicos el tratamiento alternativo es trimetoprim-sulfametoxazol²⁰⁷ (BIII), aunque los resultados son peores que con ampicilina más aminoglucósido²⁰⁸. En un estudio, ampicilina más trimetoprim-sulfametoxazol ha demostrado ser superior a ampicilina más aminoglucósido²⁰⁹ (menos secuelas y menor mortalidad).

Las fluorquinolonas (principalmente levofloxacin y moxifloxacin) son eficaces frente a *L. monocytogenes* en modelos animales^{210,211,212}, aunque se necesitan más estudios para recomendar su utilización generalizada²¹³. Linezolid se ha demostrado eficaz tanto en experimentos *in vitro*, como en modelos animales^{212,214} y puede ser una alternativa a tener en cuenta. *L. monocytogenes* es altamente susceptible *in vitro* a meropenem y se ha utilizado con éxito en experimentación animal^{212,215} y en algunos casos de listeriosis en humanos^{216,217}. Sin embargo, últimamente se ha descrito un caso de fallo clínico en un paciente, aunque *in vitro* *L. monocytogenes* era muy susceptible²¹⁸. Otros tratamientos propuestos como cloranfenicol, vancomicina, rifampicina han demostrado ser poco eficaces, por lo que no está recomendado su uso.

3.2. Duración del tratamiento antibiótico e indicaciones de punción lumbar de control.

La duración del tratamiento antimicrobiano debe ser individualizada en base a la respuesta clínica del paciente. La actuación sobre el foco de origen de la MB, si existe (sinusitis, otitis, otomastoiditis, fistula de LCR, focos parameningeos, etc.) es fundamental, no sólo para la curación y evitar la recaída y/o reinfección; sino también para determinar el tiempo total de tratamiento antimicrobiano. Por otro lado, la duración del tratamiento antimicrobiano recomendada en bastantes casos no se basa en estudios controlados (por otro lado muy difíciles de realizar en este tipo de enfermedad) y suelen ser recomendaciones tomadas de artículos entre distintos autores^{2,101,111,219,220}. En la tabla 14 se resume la duración recomendada en base a los microorganismos aislados.

La meningitis neumocócica puede ser tratada de 10 a 14 días si la cepa es penicilin-sensible, debiéndose mantener 14 días si la cepa aislada muestra resistencia a cefotaxima (CMI = 2 mg/l). El tratamiento durante 7 días, es suficiente para la meningitis meningocócica. Incluso hay autores que preconizan tratamientos de sólo 4 días²²¹. En países en vías de desarrollo se han tratado con una dosis (a veces 2) de una penicilina de acción prolongada o cloranfenicol^{222,223}.

Varios estudios comparan 7 con 10 días de tratamiento antimicrobiano en la meningitis por *H. influenzae*, meningococo y neumococo, no observándose diferencias^{224,225}, con disminución significativa de las complicaciones nosocomiales²²⁶. Incluso un trabajo más reciente²²⁷, no encuentra diferencias en la evolución en pacientes que mejoran rápidamente los parámetros licuorales, entre los que reciben 4 y 7 días de tratamiento para MB causada por estos gérmenes. La meningitis estafilocócica debe tratarse 14 días. No hay que olvidar, que es necesario retirar todo el material protésico, si lo hubiera.

Listeria monocytogenes, al ser un microorganismo intracelular precisa un tratamiento antimicrobiano a altas dosis y más prolongado (hasta cuatro semanas). Se han comprobado mala evolución con tratamientos de 14 días; así como la presencia de microabscesos cerebrales en casos de meningitis con alguna focalidad neurológica^{48,228}.

No existen datos suficientes para hacer recomendaciones acerca de la duración del tratamiento de las meningitis nosocomiales. En la MB producidas por *Staphylococcus* coagulasa negativo con escasa reacción inflamatoria, o en aquellos casos que evolucionan bien tras la retirada de drenajes ventriculares o derivaciones el tratamiento puede interrumpirse a los 10-14 días. En los demás, la mayoría de los autores preconiza un tratamiento no inferior a 3 semanas (CIII). De manera similar, las meningitis causadas por bacilos gram-negativos deben tratarse durante 21 días, dado el riesgo de recurrencias con tratamientos más cortos.

Tabla 14. Duración del tratamiento antibiótico según el microorganismo causal.

Microorganismo	Duración (días)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
CMI penicilina < 0,1 mg/l	10
CMI penicilina ≥ 2 mg/l	14
<i>Neisseria meningitidis</i>	
CMI penicilina < 0,1 mg/l	7
CMI penicilina 0,1-1 mg/l	7
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	7
<i>Listeria monocytogenes</i>	21-28
<i>Staphylococcus</i> spp	14
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14-21
<i>Enterococcus</i> spp	14-21
Enterobacterias	21
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21
<i>Acinetobacter baumannii</i>	21

La PL de control de rutina para valorar la respuesta al tratamiento de MB en pacientes adultos con diagnóstico y tratamiento correctos tiene una utilidad limitada. Al final del tratamiento los valores de proteínas y glucosa en LCR se sitúan en un amplio rango, puede existir pleocitosis persistente en un LCR estéril y, en ocasiones, la punción de control no sirvió para identificar recidivas posteriores²²⁹. Por todo ello, se considera que los signos clínicos de mejoría son mejor indicador de respuesta al tratamiento que repetir la PL al final del mismo. Sin embargo, aunque no rutinariamente recomendada, en determinadas situaciones es procedente realizar una PL de control: a) cuando no hay evidencia de mejoría a las 72 horas de iniciado el tratamiento y b) dos o tres días después de iniciado el tratamiento de MB producida por microorganismos especialmente resistentes al tratamiento antibiótico estándar, como ocurre por ejemplo con MB producida por determinados bacilos gram negativos, habitualmente de origen nosocomial.

3.3. Indicaciones y pautas de administración de terapia antimicrobiana por vía intratecal e intraventricular.

La administración de antimicrobianos por vía intraventricular es controvertida. Sus indicaciones no están bien definidas y hasta el momento su uso se ha realizado de forma empírica, al no existir suficientes datos acerca de la distribución, eliminación y toxicidad de la mayoría de los antibióticos^{230,231}. La administración de fármacos por estas vías se puede ver dificultada por la existencia de sinequias, débitos elevados de LCR, imposibilidad de cerrar el drenaje ventricular (para facilitar la distribución del fármaco) al no poder soportarlo el paciente. Sin embargo, el tratamiento intraventricular es ocasionalmente necesario para tratar meningitis por infecciones en las que fracasa el tratamiento sistémico, casos debidos a gérmenes multirresistentes o solo sensibles a fármacos cuya penetración en el LCR es pobre, o cuando existe dificultad o imposibilidad de retirar material extraño del SNC (CIII). Las dosis de los fármacos más usados por vía intraventricular se muestran en la tabla 15.

Una vez que se decide el uso de antimicrobianos por vía intraventricular, es recomendable monitorizar el tratamiento tomando periódicamente muestras de LCR en el valle y ajustar la dosis para lograr un cociente inhibitorio (a) del antibiótico en LCR mayor de 10. La manipulación frecuente de los sistemas de derivación de LCR, para toma de muestras o administración de fármacos, hace que las complicaciones infecciosas y accidentes sean más frecuentes

Tabla 15. Dosis intraventricular diaria recomendada de fármacos con los que se tiene alguna experiencia.

Antibiótico	mg/día
Vancomicina	10 - 20
Teicoplanina	5 - 40 *
Gentamicina	5 - 10
Tobramicina	5 - 10
Amikacina	10 - 30
Colistina	10
Polimixina B	5

* Algunos autores aconsejan administrar la dosis cada 48 h.

4. Tratamiento de soporte y otras consideraciones.

4.1. Otras medidas terapéuticas.

4.1.1. Tratamiento anticomercial.

Las convulsiones aparecen en el 20-30 % de las meningitis en adultos; y su presencia empeora el pronóstico y aumenta la morbimortalidad^{232,233}. Se ha comprobado un efecto neuroprotector de los anticonvulsivantes y dexametasona²³⁴. Por ello es necesario un tratamiento rápido y agresivo de la misma²³⁵. Si presenta convulsiones debe administrarse diazepam (0,25-0,4 mg/kg a razón de 1-2 mg/minuto, máximo 10 mg) o lorazepam (1-4 mg). Si el paciente ha presentado convulsiones o tiene antecedentes convulsivos, datos epidemiológicos o microbiológicos compatibles con padecer una meningitis neumocócica, lesiones cerebrales previas traumáticas o vasculares, o una enfermedad subyacente que empeore con las convulsiones, o es anciano, se administrará una dosis inicial de fenitoína de 18 mg/kg iv; y en cualquier caso se continúa, primero por vía intravenosa y cuando sea posible por vía oral, con 2 mg/kg/8 h, durante el tiempo de tratamiento de la meningitis (CIII). Si la fenitoína no logra controlar las crisis, el paciente debe ser intubado, sometido a ventilación mecánica y tratado con fenobarbital¹⁰¹ (CIII).

4.1.2. Tratamiento del edema cerebral agudo y presión de líquido cefalorraquídeo marcadamente elevada.

Si existen signos graves de hipertensión endocraneal o el paciente está estuporoso o en coma, la implantación de un sensor de presión intracraneal para la monitorización de la mismas puede ser recomendado^{101,236,237,238} (BIII). Si la presión de salida de LCR es de 20 cm de H₂O debe ser tratada de forma enérgica. Incluso elevaciones menores (15 cm de H₂O) se deben tratar a fin de evitar elevaciones más amplias que conllevan daños irreversibles. Existen varios métodos para disminuir la presión endocraneal^{232,238,239}:

- a) Medidas físicas:
- Elevación de la cabecera de la cama 30°, para favorecer el drenaje venoso.
 - Evitar la lateralización de la cabeza, la hiperextensión del cuello y las maniobras que puedan incrementar la presión yugular.

(a) Concentración valle en LCR / CMI en LCR

- Evitar la succión intratraqueal o la intubación endotraqueal. Para ello debe realizarse previamente instilación de lidocaina endotraqueal o el uso de succinyl-colina y opiáceos.
- b) Hiperventilación para mantener la pCO₂ de 27-32 mm Hg. La hiperventilación provoca vasoconstricción cerebral y reducción de volumen sanguíneo en cerebro; aunque algunos autores cuestionan su utilidad generalizada²³³ (CIII). Debe ser utilizada por periodos cortos de tiempo hasta el establecimiento de otras medidas terapéuticas definitivas y cuidando de evitar un efecto rebote al suspenderla. Su utilidad después de 48 h. comienza a descender rápidamente, pudiendo ser perjudicial²⁴⁰.
- c) Agentes hipermolares: Su utilización por vía intravenosa conlleva que el espacio intravascular sea hiperosmolar para el cerebro, permitiendo la salida de agua desde el tejido cerebral al compartimento intravascular.
 - Manitol: Es efectivo en la reducción de la hipertensión endocraneal¹⁰¹ (AI). Se administra en bolo (0,5-1 g/kg peso en infusión rápida en 15 minutos); o en varias dosis más pequeñas (250 mg/kg cada 2-3 h), seguidas de otras dosis cada 3-4 h a fin de mantener una osmolaridad sérica de 315-320 mOsm/L²³². Son contraindicaciones para su uso la existencia de signos de insuficiencia cardíaca, inestabilidad hemodinámica o shock séptico.
 - Glicerol: ha demostrado su utilidad en un estudio en niños, observándose disminución de las secuelas neurológicas y auditivas (7% vs. 19%) en el grupo tratado con glicerol por vía oral²⁴¹ (4,5 g/kg/día, máximo 180 g/día) (BI).
 - Soluciones salinas hipertónicas: La utilización de diuréticos osmóticos puede provocar riesgo de deshidratación, descenso de la perfusión cerebral y efecto rebote. Por ello, hay autores que recomiendan el uso de soluciones salinas hipertónicas como tratamiento alternativo seguro y eficaz frente al manitol^{242,243} (CIII).
- d) Barbitúricos: Su utilización se fundamenta en que disminuyen las necesidades metabólicas cerebrales así como el flujo cerebral, sobre todo en las áreas normales con redistribución de la sangre hacia las zonas isquémicas y protección del tejido cerebral de la isquemia^{238,232,244,245}. Su administración puede ocasionar inestabilidad cardiovascular y alteraciones metabólicas, aunque estas complicaciones no suelen ser tan intensas como para suspender el tratamiento o no recomendar su uso²⁴⁴.
 - Pentobarbital: 5-10 mg/kg a razón de 1 mg/kg/minuto, seguido de una dosis de 1-3 mg/kg/h, manteniendo al paciente con monitorización de presión endocraneal (para evitar descensos bruscos), monitorización cardiológica y de concentraciones séricas de droga^{101,238}.
 - Tiopental: 25 mg/kg en 1h, seguido de 4-10 mg/kg/h²⁴⁴.
- e) Hipotermia inducida: Provoca disminución del metabolismo cerebral (6-7 % menos por cada 1°C), mejorando el aporte de oxígeno a áreas isquémicas²⁴⁶ y disminuyendo la presión endocraneal. Además, tiene un efecto anticonvulsivo²⁴⁷. En numerosas enfermedades se ha utilizado y propuesto su uso²⁴⁸. En estudios experimentales en animales se ha comprobado su papel antiinflamatorio^{249,250}. En un modelo de meningitis neumocócica en ratas se ha comprobado mejor flujo cerebral, menor presión intracraneal, menor pleocitosis y factor de necrosis tumoral en LCR²⁴⁹. En un modelo de meningitis estreptocócica se comprobó disminución transitoria de los marcadores inflamatorios, y mejoría de marcadores bioquímicos de daño neuronal²⁵⁰. En humanos, se ha demostrado efectiva, en algunos casos de hipertensión endocraneal refractaria²⁴⁴. Se recomienda su utilización precoz (demora menor de 4 h) junto a barbitúricos y manitol²⁵¹ (CIII).

4.1.3. El manejo del paciente con Meningitis y Fístula de líquido cefalorraquídeo.

La aparición de fistulas de LCR es un acontecimiento clínico relativamente frecuente tras traumatismos craneoencefálicos (TCE) y ciertos tipos de procedimientos quirúrgicos. La incidencia de fístula de LCR tras un TCE varía desde 2,6 al 30% dependiendo del tipo y la localización del traumatismo²⁵². Otras causas de fístulas de LCR como; malformaciones congénitas, neoplasias, osteorradionecrosis, las de aparición espontánea, etc son raras²⁵³. Las fugas de LCR pueden ser asintomáticas o clínicamente aparentes, y ambas pueden causar complicaciones severas como meningitis ascendente y abscesos cerebrales, tanto de forma inmediata, como años después de la aparición de la fístula. La incidencia acumulada a los 10 años de meningitis en las fístulas de LCR sin tratamiento, oscila entre el 10-30 % y su mortalidad atribuible puede llegar a ser superior al 10 %²⁵⁴.

El agente etiológico más frecuente en las meningitis asociadas a fístulas de LCR es *S. pneumoniae*. En una amplia serie de meningitis por *S. pneumoniae*, el 11 % de los casos eran secundarias a fístulas de LCR²⁵⁵. En cualquier meningitis recurrente, y en las producidas por *S. pneumoniae* en particular, debe buscarse activamente la existencia de una fístula de LCR. Dada su elevada morbimortalidad, las fístulas de LCR crónicas y las agudas postraumáticas o postquirúrgicas que no desaparecen rápidamente con medidas conservadoras (reposo, medicación sintomática y drenaje lumbar) deben localizarse y tratar de repararse lo antes posible²⁵⁶.

La determinación de $\beta 2$ -transferrina se ha mostrado con un excelente marcador para la verificación de fugas de LCR, y el TAC helicoidal de alta resolución y la cisternografía mediante resonancia nuclear magnética, como la mejores técnicas de imagen para la localización anatómica del origen de la fuga²⁵³. Ante una fistula evidente o la sospecha de padecerla, estas técnicas deberían ofrecerse de forma reglada y secuencial a todos los pacientes (AII). Una vez localizada la fistula, la recomendación actual es proceder a su cierre mediante técnicas mínimamente invasivas o neuroendoscópicas^{257,258} (AII).

La profilaxis de la meningitis en los pacientes con fistulas de LCR no se ha mostrado eficaz, por lo que no debería recomendarse²⁵⁹ (DII). El tratamiento empírico de la meningitis asociada a fistulas de LCR se muestra en la tabla 11 (AII). Una vez conocido el agente etiológico, el tratamiento definitivo debe ser diseñado en base a la naturaleza del agente causal y su sensibilidad *in vitro*.

4.1.4. Tratamiento de pacientes con Derivación de líquido cefalorraquídeo y Meningitis asociada.

El perfeccionamiento de los sistemas de derivación y el avance de la neurocirugía moderna ha hecho aumentar de forma continua la prevalencia de portadores de sistemas de derivación permanente del LCR. Sin embargo la colocación de estos sistemas conllevan un considerable riesgo de infección²⁶⁰. Dentro de los distintos tipos de derivación, las ventrículo-peritoneales (DVP) son con mucho las más usadas. La derivación consta de un catéter con extremos proximal y distal multiperforados, una válvula unidireccional de abertura de presión variable, hasta 10 cm de agua, y de un reservorio cuya finalidad principal es comprobar el correcto funcionamiento del sistema y facilitar la toma de muestras de LCR, en casos muy seleccionados. En los pacientes portadores de derivaciones permanentes ventrículo-peritoneales está contraindicada la realización de una PL, ya que hay peligro de enclavamiento, y la muestra de LCR tomada por PL puede ser bioquímica y microbiológicamente diferente de la tomada del reservorio (lugar de la infección).

La incidencia de infección de las derivaciones internas de LCR es variable y oscila entre el 0,7 % y el 20 % según las series²⁶¹. Además de las condiciones en las que se coloca el sistema y la pericia técnica del neurocirujano, los factores de riesgo más comúnmente relacionados con las infecciones de las DVP son: edades extremas de la vida, lesiones cutáneas (especialmente del cuero cabelludo), hemorragia ventricular, infecciones concomitantes, hospitalización prolongada previa a la inserción del sistema y recolocación por infección previa¹⁴⁵. La vía de contagio más habitual es la contaminación del catéter durante el acto quirúrgico a partir de la flora cutánea del paciente, aunque existen otros posibles mecanismos, como son la infección de la herida quirúrgica de inserción, decúbitos de la piel a lo largo del trayecto subcutáneo del catéter, la vía hematogena y la vía ascendente a partir de la flora del colon tras producirse un decúbito del catéter distal, son bastante menos frecuentes y suelen ser más tardías que las anteriores (incluso años desde la colocación de la derivación). En el primer caso, los gérmenes responsables son los propios de la flora cutánea: *Staphylococcus* coagulasa negativo (principalmente *S. epidermidis*), *S. aureus*, *Corynebacterium* spp, *Propionibacterium acnes*, y más raramente bacilos Gram negativos aerobios. En el caso de infección retrógrada ascendente, los gérmenes implicados son los habituales de la flora entérica^{145,262}.

La infección de un sistema derivativo, es necesario considerarla como la infección de todo el sistema (catéter proximal, dispositivo valvular y catéter distal). Sin embargo, en muchas ocasiones las manifestaciones clínicas corresponden a la infección de una parte del sistema. Así la infección del catéter proximal y dispositivo valvular, ocasiona una ventriculitis. El síndrome meníngeo clásico se presenta solo aproximadamente en un tercio de los casos, y su existencia denotaría un grado intenso de ventriculitis. Sin embargo en la mayoría de los casos, las infecciones de las DVP cursan sin fiebre ni síntomas meníngeos, y se presentan con síntomas propios de hipertensión endocraneal debidos a un mal funcionamiento de la derivación. En otras ocasiones, el protagonismo clínico lo ejercen los síntomas abdominales: dolor en fosa iliaca derecha, náuseas vómitos o síntomas propios de perforación intestinal con o sin peritonitis asociada. Cualquier síntoma abdominal en un paciente portador de una DVP debe hacer pensar en la posibilidad de infección del sistema²⁶³.

La toma de hemocultivos solo resulta rentable en los portadores de derivaciones ventrículo-atriales. Al ser ocasionalmente poco expresivas, o incluso ausentes las alteraciones citológicas y bioquímicas del LCR, el diagnóstico de seguridad de las infecciones de los dispositivos de DVP requiere un cultivo positivo del LCR extraído por punción del reservorio, o del propio catéter caso de ser retirado o externalizado. En los pacientes con síntomas abdominales es obligado realizar una ecografía o TAC abdominal para detectar la presencia de una colección líquida adyacente al extremo distal del catéter. Una vez obtenidas las muestras adecuadas, ante la sospecha de infección de una DVP, se iniciará un tratamiento antibiótico empírico por vía parenteral. Al igual que ocurre con las demás meningitis nosocomiales, no existen ensayos clínicos controlados en los que apoyar las recomendaciones terapéuticas. Si la tinción de Gram del LCR es negativa, o no es posible disponer de la misma, la pauta más aconsejable en base a los datos actuales podría ser la combinación de vancomicina y meropenem (AII). Como alternativas al meropenem puede emplearse cefepima, ceftazidima o aztreonam. Si la tinción de Gram es positiva, el espectro de tratamiento empírico podría ser reducido. Una vez conocida la etiología

de la infección, el tratamiento antibiótico se adecuará a los agentes aislados y a su sensibilidad *in vitro*^{118,158} (tabla 13) (AII).

Debido a la capacidad de adherirse a las superficies inertes de muchos de los microorganismos causantes de las infecciones de las DVP, el éxito terapéutico sin la retirada del material infectado es muy reducido. Así pues, siempre que no exista una contraindicación absoluta, debe aconsejarse la retirada de todos los componentes de la derivación^{7,37,88,89,145,146} (AII). Según sea o no imprescindible el mantenimiento continuo del drenaje de LCR, el tipo de hidrocefalia que motivó la inserción de la derivación y las preferencias del equipo quirúrgico, existen diferentes opciones terapéuticas:

- a) Si la situación del paciente requiere una derivación permanente y la causa que motivó la colocación de la derivación fue una hidrocefalia obstructiva, puede optarse por una de las siguientes opciones: a) Externalización del extremo distal del catéter, lo cual permite aliviar la hipertensión endocraneal y drenar el LCR infectado. Tras 3-5 días de tratamiento antibiótico adecuado que consiga la esterilización de los ventrículos, se retirará el resto del sistema y se colocará un drenaje ventricular externo en el ventrículo contralateral, continuando el tratamiento antibiótico. b) Retirada de todo el catéter infectado, e inserción en el mismo acto quirúrgico de un catéter ventricular externo en el lado contralateral. Si el paciente necesita de forma permanente la derivación y la indicación de la misma fue una hidrocefalia comunicante, se recomienda retirar todo el sistema infectado y colocar un catéter lumbar para el drenaje externo del LCR.
- b) Si el paciente puede permanecer sin drenaje del LCR, al menos temporalmente, se recomienda la retirada precoz del catéter infectado junto al tratamiento antibiótico oportuno. Una vez curada, o al menos controlada, la infección con el tratamiento antibiótico, se colocará el nuevo sistema en el lado contralateral.

El momento adecuado para la reimplantación definitiva de la derivación depende del agente causal de la infección, de la respuesta inicial al tratamiento antibiótico y la retirada del sistema infectado. Para ello, debe monitorizarse la evolución cada tres días mediante análisis citológico, bioquímico y cultivo del LCR²⁶⁹ (BII). En los pacientes con infección por gérmenes menos agresivos como *Staphylococcus* coagulasa negativo, *P. acnes* o *Corynebacterium* spp y sin signos severos de ventriculitis, la recolocación puede realizarse con garantía tras 7 días de negativización del cultivo de LCR. En los casos más severos, o cuando el agente causal es *S. aureus*, este periodo debe prolongarse no menos de 10 días. En los casos producidos por bacilos Gram negativos o flora mixta, se recomienda un periodo no inferior a 14 días (CIII). No existen evidencias que justifiquen la verificación de la persistencia de cultivos negativos del LCR unos días después de la conclusión del tratamiento antes de la nueva reimplantación de la derivación⁷⁹.

4.1.5. Otras recomendaciones.

Las medidas de soporte hemodinámico pretenden mantener una oxigenación e hidratación correctas, evitar y tratar la inestabilidad hemodinámica y el shock. Todo ello tendente a restaurar y mantener la presión de perfusión cerebral y sistémica, y evitar el daño cerebral secundario²⁴³.

No se debe realizar restricción hídrica. En un estudio prospectivo, randomizado y controlado en niños se ha observado que una disminución del 10 % del agua extracelular inducida por una restricción hídrica, se asocia a mayor mortalidad^{38,264} (AI). Sin embargo en meningitis experimental, el aporte hídrico libre no se asoció a mayor edema cerebral²⁶⁵.

En un alto porcentaje de pacientes con meningitis se observa hiponatremia, atribuible a secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) de diversa magnitud: hiponatremia, orina concentrada, ausencia de deshidratación y funciones renal y adrenal normales. El SIADH aparece en el 4-88 % de las meningitis y se asocia a mayor edema cerebral, por lo que en su tratamiento la restricción hídrica es importante. En pacientes con hiponatremia y sin deshidratación o shock la administración de fluidos debe ser de 800-1000 ml/m²/día de solución glucosalina con suplementos de potasio. De cualquier forma, se aconseja que el manejo de los líquidos debe ser individualizado^{243,266} (BII).

En modelos experimentales y en pacientes se ha comprobado que la presencia de fiebre y/o hiperglucemia aumenta la isquemia y se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad²⁶⁷. Por ello se requiere control de la hipertermia (antitérmicos, medidas de enfriamiento,...) y de la glucemia²⁴³ (< 160 mg/dl).

La actuación quirúrgica sobre el foco de origen de la meningitis (sinusitis, otitis, otomastoiditis, fistula de LCR, focos parameningeos, etc.) es fundamental para la curación y evitar la recaída y/o reinfección. Se recomienda efectuarlo tras 48-72 h de tratamiento antimicrobiano (CIII).

Debido a su elevada mortalidad, las medidas de prevención de la meningitis nosocomial deben ser muy estrictas en lo que se refiere a la preparación del campo, profilaxis antibiótica, técnica quirúrgica, tunelización de los drenajes ventriculares externos, protocolos de manejo de éstos después de su colocación y retirada de los mismos lo más precozmente posible. No existen evidencias de que el riesgo de infección en los pacientes con drenajes ventriculares externos disminuya en los pacientes que reciben profilaxis durante el tiempo que permanecen con el drenaje. Por el contrario, la profilaxis continua aumenta el riesgo de colonización por gérmenes resistentes, por lo que su uso debería ser desaconsejado²⁶⁸ (EII). Así mismo existen evidencias de que el recambio de los drenajes ventriculares en ausencia de infección no está indicada²⁶⁹ (EII). La vigilancia de la infección debería incluir el análisis y cultivo del LCR cada 3 días (BII).

4.2. Indicaciones, tipo y duración de Aislamiento Clínico.

En ausencia de antecedente quirúrgico o fistula de LCR, la colonización de la nasofaringe suele ser el primer escalón para los patógenos causantes de MB. Si fallan los factores defensivos locales y generales del portador, el germen, tras invadir el torrente circulatorio, atraviesa la barrera hematoencefálica y se replica en el espacio subaracnoideo^{91,270}. La transmisión de algunos agentes infecciosos, como *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*, se produce cuando gotas gruesas (> 5 µm) de las secreciones respiratorias de un enfermo o portador, entran en contacto con la mucosa conjuntival, nasal u oral de una persona susceptible. Estas gotas, que se generan al toser, estornudar, hablar o durante algunas manipulaciones (aspiración, intubación, broncoscopia,...), debido a su tamaño, no tienen capacidad de permanecer suspendidas en el aire, por lo que no llegan a alcanzar distancias superiores a 1 metro desde su emisión²⁷¹.

Existe relación entre la exposición a enfermedad meningocócica y el desarrollo de la misma. En un informe de vigilancia epidemiológica, la tasa de transmisión a los contactos caseros de pacientes con enfermedad meningocócica esporádica fue de cuatro casos por 1000 personas expuestas, es decir, 500-800 veces superior a la población total²⁷². La enfermedad secundaria suele ocurrir dentro de la primera semana después del caso índice. Sin embargo, la transmisión nosocomial de *N. meningitidis* es rara si se aplican las precauciones adecuadas²⁷³. Igualmente, hay mayor riesgo de enfermar entre los contactos estrechos de personas con enfermedad por *H. influenzae* tipo b. En varios estudios este riesgo fue dependiente de la edad, siendo máximo (3,8 %) en niños de menos de 2 años²⁷⁴. El tratamiento de la meningitis con ceftriaxona es eficaz para reducir rápidamente el estado de portador nasal de *N. meningitidis* del caso índice y, por tanto, el riesgo de transmisión²⁷². Sin embargo, el tratamiento con penicilina no erradica el estado de portador.

En 1996 los Centers for Control Diseases (CDC) publicaron una nueva guía sobre precauciones de aislamiento en los hospitales, cuyo objetivo es prevenir la transmisión de infecciones en el ámbito hospitalario²⁷⁵. En esta guía se establecen dos niveles de precauciones de aislamiento: a) primer nivel o **precauciones estándar**, aplicables a los cuidados de todos los pacientes; b) segundo nivel o **precauciones específicas**, para aplicar a los pacientes conocidos o con sospecha de estar infectados/colonizados por patógenos con relevancia clínica o epidemiológica. Las precauciones específicas se basan en la vía de transmisión del germen: transmisión aérea (como *M. tuberculosis*), transmisión por gotas (como *N. meningitidis*) y transmisión por contacto (como en infecciones por gérmenes multirresistentes). La transmisión por gotas no debe confundirse con la aérea, en la cual los gérmenes están en partículas respiratorias ($\leq 5 \mu\text{m}$) que permanecen suspendidas en el aire por períodos de tiempo prolongados.

Las precauciones de aislamiento aplicables en las MB son las siguientes:

Precauciones estándar:

- Lavado de manos: antes y después del contacto con el paciente; en un mismo paciente, cuando se pasa de una zona contaminada a otra limpia; tras quitarse los guantes.
- Guantes: cuando haya contacto con piel no íntegra y/o fluidos corporales; cambiar de guantes entre paciente y paciente; y, en un mismo paciente, si se contacta con material que pueda contener alta concentración de microorganismo. La utilización de guantes no exime del lavado de manos.
- Mascarilla, protectores oculares y bata: cuando se prevea la producción de aerosoles y/o salpicaduras de secreciones o fluidos.

Precauciones según el mecanismo de transmisión:

- Transmisión por gotas.
- Transmisión por contacto.

Precauciones en la transmisión por gotas:

- Ubicación del paciente: habitación individual si es posible. Si no, habitación compartida con otro paciente con el mismo proceso. Si tampoco es posible, habitación compartida con otro paciente, manteniendo una distancia no inferior a un metro entre el paciente infectado y otros pacientes o visitantes.
- Mascarilla: en las situaciones referidas en las precauciones estándar; cuando se esté trabajando a menos de un metro del paciente. Puede ser más práctico el uso de mascarilla al entrar en la habitación.
- Desplazamiento del paciente: limitarlo en lo posible. Si es necesario que salga de la habitación, debe llevar una mascarilla quirúrgica.

Precauciones en la transmisión por contacto:

- Ubicación del paciente: Habitación individual si es posible. Si no, habitación compartida con otro paciente con el mismo microorganismo.
- Guantes y lavado de manos: Además de en las situaciones recomendadas en las precauciones estándar, debe usarse guantes al entrar en la habitación, retirarlos antes de abandonar la misma y lavar las manos con jabón antiséptico.
- Bata: Además de en las situaciones recomendadas en las precauciones estándares, entrar en la habitación con una bata limpia si se prevé contacto con el paciente, fluidos o secreciones del mismo, o superficies ambientales, retirándola antes de salir de la habitación.
- Desplazamiento del paciente: limitar su salida fuera de la habitación. Si es necesario que salga de la misma, asegurar que se aplican las medidas de contacto.
- Equipo de cuidado del paciente: limpiarlo y desinfectarlo antes de utilizarlo en otro paciente.

Las recomendaciones que se asumen en este Documento son las de la guía de los CDC, revisadas en 1996 y aún vigentes. La fuerza de sus recomendaciones procede de la opinión de los expertos y se basa en la experiencia clínico-epidemiológica, pues no existen estudios que las fundamenten con evidencia científica. El grado de evidencia de las recomendaciones es A3 en todos los casos.

- MB con sospecha o confirmación de etiología por *N. meningitidis*, *H. influenzae* o tinción de Gram del LCR no orientadora: Precauciones estándar. Precauciones de transmisión por gotas suspendiéndolas a las 24 horas de tratamiento antibiótico con ceftriaxona o cefotaxima.
- MB de otra etiología: Precauciones estándar.
- MB por gérmenes multirresistentes: Precauciones estándar. Precauciones de transmisión por contacto hasta la resolución de la enfermedad.

4.3. Consideraciones legales.

Como es bien conocido, la PL es un procedimiento invasivo y, aunque con baja probabilidad, puede tener complicaciones, algunas de ellas graves. En España existe normativa legal expresa que obliga a la solicitud de consentimiento informado escrito para la realización de cualquier exploración invasiva, incluyendo la PL²⁷⁶(a). Esa misma ley prevé también circunstancias que eximen al facultativo de la solicitud del consentimiento informado (por ejemplo, paciente con deterioro del nivel de conciencia y ausencia de familiares responsables).

Por otro lado, la PL en un paciente con sospecha de MB debe ser realizada de forma inmediata una vez establecida su indicación. Este escenario, habitualmente se desarrolla en los servicios de urgencias de los distintos hospitales y, por tanto, puede ocurrir en momentos de sobrecarga asistencial notable en un ambiente poco propicio para establecer el deseable nivel de comunicación. Con idea de facilitar este procedimiento, se presenta en la sección de Apéndices de este documento, un modelo de Consentimiento Informado para punción lumbar.

(a) "... 2. El consentimiento será verbal por regla general. Sin embargo, se prestará por escrito en los casos siguientes: intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores y, en general, aplicación de procedimientos que suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente. 3. El consentimiento escrito del paciente será necesario para cada una de las actuaciones especificadas en el punto anterior de este artículo, dejando a salvo la posibilidad de incorporar anejos y otros datos de carácter general, y tendrá información suficiente sobre el procedimiento de aplicación y sobre sus riesgos...."

Referencias Bibliográficas.

1. Swartz M. Acute Bacterial Meningitis. En Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR eds. Infectious Diseases, Third edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1264-1286.
2. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. Clin Infect Dis 2004; 39: 1267-1284.
3. Gold R. Epidemiology of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 1999; 13: 515-525.
4. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL. Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 1997; 337: 970-976.
5. Fernández-Viladrich P, Gudiol F, Rufi G, Ariza J, Pallarés R, Casanova A et al. Meningitis bacteriana. Etiología y focos de origen de 482 episodios. Med Clin (Barc) 1986; 86: 615-620.
6. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med 1993; 328: 21-28.
7. Morris A, Low DE. Nosocomial bacterial meningitis, including central nervous system shunt infections. Infect Dis Clin North Am. 1999 ; 13: 735-750.
8. Aronin SI, Quagliarello VJ. Bacterial meningitis. Infect Med 2003; 20: 142-153.
9. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6ª ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 1083-1126.
10. Sigurdardottir B, Bjornsson OM, Jonsdottir KE, Erlendsdottir H, Gudmundsson S. Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. Arch Intern Med 1997; 157: 425-430.
11. Hussein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis in adults. Medicine (Baltimore) 2000; 79: 360-368.
12. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Eng J Med 2004; 351: 1849-1859.
13. Andersen J, Backer V, Voldsgaard P, Skinhoj P, Wandall JH. Acute meningococcal meningitis: analysis of features of the disease according to the age of 255 patients. J Infect 1997; 34: 227-235.
14. Kaplan S. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. Infect Dis Clin N Am 1999; 13: 579-594.
15. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. Brain 2003; 26: 1015-1025.
16. Alcoba Leza M, Carro Fernández JA, Pérez Simón MR, Guerra Laso J, Alonso Fernández A, Arto Millán L. Meningitis por *Listeria monocytogenes* en el adulto en España. Presentación de 10 casos y revisión de la literatura. Rev Clin Esp 2002; 202: 638-643.
17. Apicella MA. Neisseria meningitidis. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5ª ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; p. 2228-2241.
18. Domingo P, Pericas R, Mirelis B, Nolla J, Prats G. Meningitis por *Haemophilus influenzae* en adultos: análisis de 12 casos. Med Clin (Barc) 1998; 111: 294-297.
19. Swartz MN. Bacterial meningitis. A view of the past 90 years. N Engl J Med 2004; 351: 1826-1828.
20. Kaufman BA, Tunkel AR, Pryor JC, Dacey RG Jr. Meningitis in the neurosurgical patient. Infect Dis Clin North Am 1990; 4: 677-701

21. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis?. *JAMA* 1999; 282: 175-181.
22. de Gans J, van de Beek D and European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1549-1556.
23. Choi C. Bacterial meningitis in aging adults. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1380-1385.
24. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med* 1998; 129: 862-869.
25. Verghese A, Gallenmore G. Kernig's and Brudzinski's signs revisited. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 1187-1192.
26. Thomas, KE, Hasbun, R, Jekel, J, Quagliarello, VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 46-52.
27. Uchihara T, Tsukagoshi H. Jolt accentuation of headache: the most sensitive sign of CSF pleocytosis. *Headache* 1991; 31: 167-71.
28. Puxty JAH, Fox RA, Horan MA. The frequency of physical signs usually attributed to meningeal irritation in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31: 590-592.
29. Metersky ML, Williams A, Rafanan AL. Retrospective analysis: are fever and altered mental status indications for lumbar puncture in a hospitalized patient who has not undergone neurosurgery? *Clin Infect Dis* 1997; 25: 285-288.
30. McMillan DA, Lin CY, Aronin SI, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis in adults: categorization of causes and timing of death. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 969-975.
31. Flores-Cordero JM, Amaya-Villar R, Rincon-Ferrari MD, Leal-Noval SR, Garnacho-Montero J, Llanos-Rodriguez AC, Murillo-Cabezas F. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults admitted to the intensive care unit: clinical manifestations, management and prognostic factors. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1967-1973.
32. Pfister HW, Feiden W, Einhüpl KM. Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. Results of a prospective clinical study. *Arch Neurol* 1993; 50: 575-581.
33. Van de Beek D, Schmand B, de Gans J, Weisfelt M, Vaessen H, Dankert J, Vermeulen M. Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. *J Infect Dis* 2002; 186: 1047-1052.
34. 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: 1727-1733.
35. Gopal AK, Whitehouse JD, Simel DL, Corey GR. Cranial computed tomography before lumbar puncture: a prospective clinical evaluation. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2681-2685.
36. Steigbigel NH. Computed tomography of the head before a lumbar puncture in suspected meningitis - Is it helpful? *N Engl J Med* 2001; 345: 1768-1770.
37. Parodi S, Lechner A, Osih R, Vespa P, Pegues D. Nosocomial enterobacter meningitis: risk factors, management, and treatment outcomes. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 159-166.
38. Begg N, Cartwright KAV, Cohen J, Kaczmarek JA, Innes JA, Nathwani D et al. Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. *J Infect* 1999; 39: 1-15.
39. Heyderman RS, Lambert HP, O'Sullivan I, Stuart JM, Taylor BL, Wall RA. Early management of suspected bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in adults. *J Infect* 2003; 46: 75-77.
40. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-*Haemophilus influenzae* era. *Pediatrics* 2002; 110: 712-719.

41. Bonsu BK, Harper MB. Differentiating acute bacterial meningitis from acute viral meningitis among children with cerebrospinal fluid pleocytosis. A multivariable regression model. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 511-517.
42. Spanos A, Harrell FE, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA* 1989; 262: 2700-2707.
43. McKinney WP, Heudebert GR, Harper SA, Young MJ, McIntire DD. Validation of a clinical prediction rule for the differential diagnosis of acute meningitis. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 8-12.
44. La Scolea LJ Jr, Dryja D. Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood in children with meningitis and its diagnostic significance. *J Clin Microbiol* 1984; 19: 187-190.
45. Tunkel AR, Scheld WM. Central nervous system infections. En Betts RF, Chapman SW, Penn RL eds. *A Practical Approach to Infectious Diseases*. Fifth edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2003: 173-221.
46. Chapin-Robertson K, Dahlberg SE, Edberg SC. Clinical and laboratory analyses of cytospin-prepared Gram stains for recovery and diagnosis of bacteria from sterile body fluids. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 377-380.
47. Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 130-145.
48. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*: 33 year's experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 313-336.
49. Feigin RD, McCracken GH Jr, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 785-814.
50. Rai GP, Zachariah K, Sharma R, Phadake S, Balapurkar KM. Development of a sandwich-dot enzyme linked immunosorbent assay for *Streptococcus pneumoniae* antigen detection in cerebrospinal fluid. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2004; 27: 217-223.
51. Maxson S, Lewno MJ, Schutze GE. Clinical usefulness of cerebrospinal fluid bacterial antigen studies. *J Pediatr* 1994; 125: 235-238.
52. Hayden RT, Frenkel LD. More laboratory testing: greater cost but not necessarily better. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 290-292.
53. Tarafdar K, Rao S, Recco RA, Zaman MM. Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 406-408.
54. Nigrovic LE, Kupperman N, McAdam AJ, Malley R. Cerebrospinal latex agglutination fails to contribute to the microbiologic diagnosis of pretreated children with meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 786-788.
55. Ni H, Knight AI, Cartwright K, Palmer WH, McFadden J. Polymerase chain reaction for diagnosis of meningococcal meningitis. *Lancet* 1992; 340: 1432-1434.
56. Muñoz-Almagro C, Palomeque A, Roca J, Gene A, Palacin E, Latorre C. Diagnóstico de la enfermedad meningocócica mediante reacción en cadena de polimerasa. *Med Clin* 2003; 120: 721-724.
57. Radstrom P, Backman A, Qian N, Kragstjerg P, Pahlson C, Olcen P. Detection of bacterial DNA in cerebrospinal fluid by an assay for simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and streptococci using a seminested PCR strategy. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2738-2744.
58. Richardson DC, Louie L, Louie M, Simor AE. Evaluation of a rapid PCR assay for diagnosis of meningococcal meningitis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3851-3853.
59. Saravolatz LD, Manzor O, VanderVelde N, Pawlak Joan, Belian B. Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 40-45.

60. Schuurman T, de Boer RF, Kooistra-Smid AMD, van Zwet AA. Prospective study of use of PCR amplification and sequencing of 16S ribosomal DNA from cerebrospinal fluid for diagnosis of bacterial meningitis in a clinical setting. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 734-740.
61. Uzuka R, Kawashima H, Hasegawa D, Ioi H, Amaha M, Kashiwagi Y et al. Rapid diagnosis of bacterial meningitis by using multiplex PCR and real time PCR. *Pediatr Int* 2004; 46: 551-554.
62. McCracken GH Jr, Sarff LD. Endotoxin in cerebrospinal fluid: detection in neonates with bacterial meningitis. *JAMA* 1976; 235: 617-620.
63. Genton B, Berger JP. Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adult meningitis. *Intensive Care Med* 1990; 16: 196-200.
64. Leib SL, Boscacci R, Gratzl O, Zimmerli W. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 69-74.
65. Nathan BR, Scheld WM. The potential roles of C-reactive protein and procalcitonin concentrations in the serum and cerebrospinal fluid in the diagnosis of bacterial meningitis. En: Remington JS, Swartz M, eds. *Current clinical topics in infectious diseases*, vol 22. Oxford: Blackwell Science, 2002: 155-165.
66. Gerdes LU, Jorgensen PE, Nexø E, Wang P. C-reactive protein and bacterial meningitis: a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58: 383-393.
67. Sormunen P, Kallio MJ, Kilpi T, Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr* 1999; 134: 725-729.
68. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Avenel S, Lefevre H, Ravilly S et al. Procalcitonin, C-reactive protein and interleukin 6 in bacterial and viral meningitis in children. *Presse med* 1998; 27: 1135-1139.
69. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1240-1242.
70. Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1313-1316.
71. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 2000; 28: 1828-1832.
72. Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Blanco S et al. Use of quantitative and semiquantitative procalcitonin measurements to identify children with sepsis and meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 136-138.
73. Ramers C, Billman G, Hartin M, Ho S, Sawyer MH. Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. *JAMA* 2000; 283: 2680-2685.
74. Kim YO, Kang JS, Youm MH, Jong Woo Y. Diagnostic capability of CSF ferritin in children with meningitis. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 271-276.
75. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of Bacterial Meningitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 708-716.
76. Saez-Llorens X, McCracken GH. Antimicrobial and antiinflammatory treatment of Bacterial Meningitis. *Infec Dis Clin North Am* 1999; 13: 619-636.
77. Chowdhury MH, Tunkel AR. Antibacterial agents in infection of the Central Nervous System. *Infec Dis Clin North Am* 2000; 14: 391-408.
78. Feldman WE. Concentrations of bacteria in cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *J Pediatr* 1976; 88 (4 Pt 1): 549-552 .

79. Sinner SW, Tunkel AR. Antimicrobial agents in the treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18: 581-602.
80. Tauber MG, Doroshov CA, Hackbarth CJ, Rusnak MG, Drake TA, Sande MA. Antibacterial activity of beta-lactam antibiotics in experimental meningitis due to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1984; 149: 568-574.
81. Feldman WE, Ginsburg CM, McCracken GH Jr, Allen D, Ahmann P, Graham J et al. Relation of concentrations of *Haemophilus influenzae* type b in cerebrospinal fluid to late sequelae of patients with meningitis. *J Pediatr* 1982; 100: 209-212.
82. Lebel MH, McCracken GH Jr. Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatrics* 1989; 83: 161-167.
83. Miner JR, Heegaard W, Mapes A, Biros M. Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center. *J Emerg Med* 2001; 21: 387-392.
84. Lu CH, Huang CR, Chang WN, Chang CJ, Cheng BC, Lee PY et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 352-358.
85. Friedland IR, Jafari H, Ehrett S, Rinderknecht S, Paris M, Coulthard M et al. Comparison of endotoxin release by different antimicrobial agents and the effect on inflammation in experimental *Escherichia coli* meningitis. *J Infect Dis* 1993; 168: 657-662.
86. Viladrich PF, Cabellos C, Pallares R, Tubau F, Martinez-Lacasa J, Linares J et al. High doses of cefotaxime in treatment of adult meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibilities to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40: 218-220.
87. Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Sáez-Nieto JA, Baquero F y miembros españoles del Grupo del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (ERAS). Resistencia a antibióticos en 622 *Streptococcus pneumoniae* aislados de líquido cefalorraquídeo y sangre en 33 hospitales españoles de la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos (2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21:12-19.
88. Rodríguez Guardado A, Maradona JA, Asensi V, Carton JA, Perez F, Blanco A et al. Meningitis postquirúrgica causada por *Acinetobacter baumannii*: estudio de 22 casos y revisión de la literatura. *Rev Clin Esp* 2001; 201: 497-500.
89. Rodríguez Guardado A, Maradona Hidalgo JA, Asensi Alvarez V, Carton Sanchez JA, Perez Gonzalez F, Arribas Castrillo JM. Meningitis postquirúrgica causada por *Pseudomonas aeruginosa*: estudio de 15 casos y revisión de la literatura. *Rev Clin Esp.* 2000; 200: 301-304.
90. Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 118-136.
91. Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister HW. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanisms of neuronal injury. *J Infect Dis* 2002; 186 (suppl 2): s225-s233.
92. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, Chrane DF, Hoyt MJ, Stewart SM et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988; 319: 964-971.
93. Chaudhuri A. Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 54-62
94. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids in acute bacterial meningitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003. Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
95. Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, Shelton S, Olsen KD, McCracken GH. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1320-1324.

96. Cabellos C, Martínez-Lacasa J, Martos A, Tubau F, Fernández A, Viladrich PF et al. Influence of dexamethasone on efficacy of ceftriaxone and vancomycin therapy in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2558-2560.
97. Cabellos C, Martínez-Lacasa J, Tubau F, Fernández A, Viladrich PF, Liñares J et al. Evaluation of combined ceftriaxone and dexamethasone therapy in experimental cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 315-320.
98. Martínez-Lacasa J, Cabellos C, Martos A, Fernández A, Tubau F, Viladrich PF et al. Experimental study of the efficacy of vancomycin, rifampicin and dexamethasone in the therapy of pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 507-513.
99. Tunkel AR, Scheld WM. Corticosteroids for everyone with meningitis?. *N Engl J Med* 2002; 347: 1613-1614.
100. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, and Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 139-143.
101. Tunkel AR. *Bacterial meningitis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
102. Bradley JS, Scheld WM. The challenge of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis: current antibiotic therapy in the 1990s. *Clin Infect Dis*. 1997; 24 Suppl 2: s213-s221.
103. Kaplan SL, Mason EO Jr Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11: 628-644.
104. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. *Pediatrics* 1997; 99:289-99.
105. Friedland IR, Klugman KP. Failure of chloramphenicol therapy in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *Lancet*. 1992; 339: 405-408.
106. Tan TQ, Schutze GE, Mason EO Jr, Kaplan SL. Antibiotic therapy and acute outcome of meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* considered intermediately susceptible to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994; 38: 918-923.
107. Friedland IR, Paris M, Ehrett S, Hickey S, Olsen K, McCracken GH Jr. Evaluation of antimicrobial regimens for treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993; 37:1630-1636.
108. Doit C, Barre J, Cohen R, Bonacorsi S, Bourrillon A, Bingen EH. Bactericidal activity against intermediately cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis treated with high doses of cefotaxime and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2050-2052.
109. Viladrich PF, Gudiol F, Linares J, Pallares R, Sabate I, Rufi G, Ariza J. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35: 2467-2472.
110. Ahmed A, Jafri H, Lutsar I, McCoig CC, Trujillo M, Wubbel et al. Pharmacodynamics of vancomycin for the treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43: 876-881.
111. Kaplan SL. Management of pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 589-591.
112. Nau R, Wellmer A, Soto A, Koch K, Schneider O, Schmidt et al. Rifampin reduces early mortality in experimental *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *J Infect Dis*. 1999; 179: 1557-1560.
113. Cottagnoud P, Acosta F, Cottagnoud M, Tauber MG. Cefepime is efficacious against penicillin- and quinolone-resistant pneumococci in experimental meningitis. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 49: 327-330.

114. Gerber CM, Cottagnoud M, Nefel K, Tauber MG, Cottagnoud P. Evaluation of cefepime alone and in combination with vancomycin against penicillin-resistant pneumococci in the rabbit meningitis model and in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 63-68.
115. Saez-Llorens X, O'Ryan M. Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 356-361.
116. Asensi F, Otero MC, Perez-Tamarit D, Rodriguez-Escribano I, Cabedo JL, Gresa S, Canton E. Risk/benefit in the treatment of children with imipenem-cilastatin for meningitis caused by penicillin-resistant pneumococcus. *J Chemother*.1993; 5:133-134.
117. Wong VK, Wright HT Jr, Ross LA, Mason WH, Inderlied CB, Kim KS. Imipenem/cilastatin treatment of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1991; 10: 122-125.
118. Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G, Chmelik V, Pfausler B, Featherstone A. A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. Meropenem Meningitis Study Group. *J Antimicrob Chemother*. 1995;36 Suppl A: 85-97.
119. Klugman KP, Dagan R. and Meropenem Meningitis Study Group. Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39:1140-1146.
120. Odio CM, Puig JR, Feris JM, Khan WN, Rodriguez WJ, McCracken GH Jr, Bradley JS. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 581-590.
121. John CC, Aouad G, Berman B, Schreiber JR. Successful meropenem treatment of multiply resistant pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:1009-1011.
122. Buckingham SC, Davis Y, English BK. Pneumococcal susceptibility to meropenem in a mid-south children's hospital. *South Med J* 2002; 95: 1293-1296.
123. Coves-Orts FJ, Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Murcia-Lopez A, Palacios-Ortega F. Acute seizures due to a probable interaction between valproic Acid and meropenem. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: 533-537.
124. Nau R, Schmidt T, Kaye K, Froula JL, Tauber MG. Quinolone antibiotics in therapy of experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39: 593-597.
125. Flatz L, Cottagnoud M, Kuhn F, Entenza J, Stucki A, Cottagnoud P. Ceftriaxone acts synergistically with levofloxacin in experimental meningitis and reduces levofloxacin-induced resistance in penicillin-resistant pneumococci. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:305-10.
126. Kuhn F, Cottagnoud M, Acosta F, Flatz L, Entenza J, Cottagnoud P. Cefotaxime acts synergistically with levofloxacin in experimental meningitis due to penicillin-resistant pneumococci and prevents selection of levofloxacin-resistant mutants in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:2487-2491.
127. Pea F, Pavan F, Nascimben E, Benetton C, Scotton PG, Vaglia A, Furlanut M. Levofloxacin disposition in cerebrospinal fluid in patients with external ventriculostomy. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3104-8.
128. Schmidt H, Dalhoff A, Stuert K, Trostdorf F, Chen V, Schneider O, Kohlsdorfer C, Bruck W, Nau R. Moxifloxacin in the therapy of experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1397-1407.
129. Ostergaard C, Sorensen TK, Knudsen JD, Frimodt-Moller N. Evaluation of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, for treatment of meningitis caused by a penicillin-resistant pneumococcus in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1706-1712.
130. Tarasi A, Capone A, Tarasi D, Cassone M, Bianco G, Venditti M. Comparative in-vitro activity of moxifloxacin, penicillin, ceftriaxone and ciprofloxacin against pneumococci isolated from meningitis. *J Antimicrob Chemother*. 1999; 43: 833-835.
131. Luaces Cubells C, Garcia Garcia JJ, Roca Martinez J, Latorre Otin CL. Clinical data in children with meningococcal meningitis in a Spanish hospital. *Acta Paediatr* 1997; 86: 26-29.

132. Tunkel AR, Scheld WM. Treatment of Bacterial Meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4: 7-16.
133. Tondella ML, Rosenstein NE, Mayer LW, Tenover FC, Stocker SA, Reeves MW, Popovic T. Lack of evidence for chloramphenicol resistance in *Neisseria meningitidis*, Africa. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 163-164.
134. Shaw WV. Chloramphenicol resistance in meningococci. *N Engl J Med* 1998; 339: 917-918.
135. Van de Beek D, Hensen EF, Spanjaard L, de Gans J, Enting RH, Dankert J. Meropenem susceptibility of *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae* from meningitis patients in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 895-897.
136. Abadi FJ, Yakubu DE, Pennington TH. In vitro activities of meropenem and other antimicrobial agents against British meningococcal isolates. *Chemotherapy* 1999; 45: 253-257.
137. Scotton PG, Pea F, Giobbia M, Baraldo M, Vaglia A, Furlanut M. Cerebrospinal fluid penetration of levofloxacin in patients with spontaneous acute bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: e109-e111.
138. Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A, Pfenninger J, Auckenthaler R, Bernath O, Cheseaux JJ, Wedgwood J. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 322:141-147.
139. Peltola H, Anttila M, Renkonen OV. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. Finnish Study Group. *Lancet* 1989; 1:1281-1287.
140. Cherubin CE, Eng RH, Norrby R, Modai J, Humbert G, Overturf G. Penetration of newer cephalosporins into cerebrospinal fluid. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 526-548.
141. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Treatment of bacterial meningitis. *Pediatrics* 1988; 81: 904-907.
142. Saez-Llorens X, Castano E, Garcia R, Baez C, Perez M, Tejeira F, McCracken GH Jr. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 937-940.
143. Jensen AG, Espersen F, Skinhoj P, Rosdahl VT, Frimodt-Moller N. *Staphylococcus aureus* meningitis. A review of 104 nationwide, consecutive cases. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1902-1908.
144. Rodriguez Guardado A, Maradona Hidalgo JA, Perez Gonzalez F, Carton Sanchez JA, Blanco A, Rial JC, Asensi Alvarez V. Postsurgery meningitis by *Staphylococcus aureus*: comparison between methicillin-sensitive and resistant strains. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 102-103.
145. McGirt MJ, Zaas A, Fuchs HE, George TM, Kaye K, Sexton DJ. Risk factors for pediatric ventriculoperitoneal shunt infection and predictors of infectious pathogens. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 858-862.
146. Schreffler RT, Schreffler AJ, Wittler RR. Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections: a decision analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 632-636.
147. Byl B, Jacobs F, Wallemacq P, Rossi C, de Francquen P, Cappello M et al. Vancomycin penetration of uninfected pleural fluid exudate after continuous or intermittent infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2015-2017.
148. Albanese J, Leone M, Bruguerolle B, Ayem ML, Lacarelle B, Martin C. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1356-1358.
149. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 2460-2467.
150. Scheld WM, Keeley JM, Field MR, Brodeur JP. Co-trimoxazole versus nafcillin in the therapy of experimental meningitis due to *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19: 647-658.

151. Levitz RE, Quintiliani R. Trimethoprim-sulfamethoxazole for bacterial meningitis. *Ann Intern Med.* 1984; 100: 881-890.
152. Therrien R. Possible trimethoprim/sulfamethoxazole-induced aseptic meningitis. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1863-1867.
153. Muller MP, Richardson DC, Walmsley SL. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced aseptic meningitis in a renal transplant patient. *Clin Nephrol* 2001; 55: 80-84.
154. Villani P, Regazzi MB, Marubbi F, Viale P, Pagani L, Cristini F et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 936-937.
155. Viale P, Pagani L, Cristini F, Stefini R, Bergomi R, Colombini P, Carosi G. Linezolid for the treatment of central nervous system infections in neurosurgical patients. *Scand J Infect Dis.* 2002; 34: 456-459.
156. Lalueza Broto MP, Lopez Martinez R, Dominguez Cenzano L, Garnacho de Vega A. Treatment of multiresistant *Staphylococcus epidermidis* meningitis with Linezolid. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 238-239.
157. Krueger WA, Kottler B, Will BE, Heininger A, Guggenberger H, Unertl KE. Treatment of meningitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* with linezolid. *J Clin Microbiol* 2004;42:929-32.
158. Gill CJ, Murphy MA, Hamer DH. Treatment of *Staphylococcus epidermidis* ventriculo-peritoneal shunt infection with linezolid. *J Infect* 2002; 45: 129-132.
159. Pistella E, Campanile F, Bongiorno D, Stefani S, Di Nucci GD, Serra P, Venditti M. Successful treatment of disseminated cerebritis complicating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Endocarditis unresponsive to vancomycin therapy with linezolid. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 222-225.
160. Dunne DW, Quagliarello V. Group B streptococcal meningitis in adults. *Medicine (Baltimore).* 1993;72:1-10.
161. Saez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet*, 2003; 361:2139-48.
162. Pintado V, Cabellos C, Moreno S, Meseguer MA, Ayats J, Viladrich PF. Enterococcal meningitis: a clinical study of 39 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 346-364.
163. Steinmetz MP, Vogelbaum MA, De Georgia MA, Andrefsky JC, Isada C. Successful treatment of vancomycin-resistant Enterococcus meningitis with linezolid: case report and review of the literature. *Crit Care Med* 2001; 29: 2383-2385.
164. Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P, Hammer SM. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium meningitis successfully managed with linezolid: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 477-482..
165. Landesman SH, Cherubin CE, Corrado ML. Gram-negative bacillary meningitis. New therapy and changing concepts. *Arch Intern Med* 1982;142:939-940.
166. Kaplan SL, Patrick CC. Cefotaxime and aminoglycoside treatment of meningitis caused by gram-negative enteric organisms. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 810-814.
167. Cherubin CE, Corrado ML, Nair SR, Gombert ME, Landesman S, Humbert G. Treatment of gram-negative bacillary meningitis: role of the new cephalosporin antibiotics. *Rev Infect Dis* 1982; 4 Suppl: s453-s464.
168. Rodriguez WJ, Khan WN, Cocchetto DM, Feris J, Puig JR, Akram S. Treatment of Pseudomonas meningitis with ceftazidime with or without concurrent therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:83-87.
169. Fong IW, Tomkins KB. Review of *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with special emphasis on treatment with ceftazidime. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 604-612.
170. Rousseau JM, Soullie B, Villevielle T, Koeck JL. Efficiency of cefepime in postoperative meningitis attributable to *Enterobacter aerogenes*. *J Trauma.* 2001; 50:971.

171. Abanades S, Nolla J, Rodriguez-Campello A, Pedro C, Valls A, Farre M. Reversible coma secondary to cefepime neurotoxicity. *Ann Pharmacother* 2004;38: 606-608.
172. Chow KM, Szeto CC, Hui AC, Wong TY, Li PK. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 369-373.
173. Huang CR, Lu CH, Chang WN. Adult Enterobacter meningitis: a high incidence of coinfection with other pathogens and frequent association with neurosurgical procedures. *Infection* 2001; 29: 75-79.
174. Chang WN, Chuang YC, Lu CH. Acinetobacter meningitis: four nosocomial cases. *J Formos Med Assoc* 1999; 98: 214-217.
175. Seifert H, Richter W, Pulverer G. Clinical and bacteriological features of relapsing shunt-associated meningitis due to *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 130-134.
176. Nguyen MH, Harris SP, Muder RR, Pasculle AW. Antibiotic-resistant Acinetobacter meningitis in neurosurgical patients. *Neurosurgery* 1994; 35: 851-855.
177. Baltas I, Tsoulfa S, Sakellariou P, Vogas V, Fylaktakis M, Kondodimou A. Posttraumatic meningitis: bacteriology, hydrocephalus, and outcome. *Neurosurgery* 1994; 35: 422-426.
178. Sanchez JF, Sanz-Hospital J, Guerrero A, Martinez-Beltran J, Quereda C. Imipenem-cilastatin cure of meningitis caused by *Acinetobacter calcoaceticus*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991; 9: 512-513.
179. Rouveix E, Bure AM, Regnier B, Wolff M, Pango B, Laisne MJ, Vachon F. Experience with imipenem/cilastatin in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 Suppl E: 153-160.
180. Rodriguez K, Dickinson GM, Greenman RL. Successful treatment of gram-negative bacillary meningitis with imipenem/cilastatin. *South Med J* 1985; 78: 731-732.
181. Norrby SR. Neurotoxicity of carbapenem antibiotics: consequences for their use in bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 5-7.
182. Jiménez-Mejías ME, Becerril B, Alarcón JC, Martínez-Marcos FJ, Cisneros JM, Rodríguez-Cobacho A, Revuelta M. Meningitis postneuroquirúrgicas causadas por *Acinetobacter baumannii* multirresistente. Tratamiento con imipenem. VII Congreso Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Torremolinos (Málaga), 1996.
183. Norrby SR, Gildon KM. Safety profile of meropenem: a review of nearly 5,000 patients treated with meropenem. *Scand J Infect Dis*. 1999; 31: 3-10.
184. Capitano B, Nicolau DP, Potoski BA, Byers KE, Horowitz M, Venkataramanan R, Paterson DL. Meropenem administered as a prolonged infusion to treat serious gram-negative central nervous system infections. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 803-807.
185. Fernandez Viladrich P. Papel de meropenem en las meningitis bacterianas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15 Suppl 1: 57-61.
186. Segal-Maurer S, Mariano N, Qavi A, Urban C, Rahal JJ Jr. Successful treatment of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* ventriculitis with intravenous meropenem and intraventricular polymyxin B: case report and review. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1134-1138.
187. Sunagawa M, Matsumura H, Sumita Y, Nouda H. Structural features resulting in convulsive activity of carbapenem compounds: effect of C-2 side chain. *J Antibiot (Tokyo)* 1995; 48: 408-416.
188. Schranz J. Comparisons of seizure incidence and adverse experiences between imipenem and meropenem. *Crit Care Med* 1998; 26: 1464-1465.
189. Seiger B. Comparisons of seizure incidence and adverse experiences between imipenem and meropenem. *Crit Care Med*. 1998; 26: 1465-1466.

190. De Turck BJ, Diltoer MW, Cornelis PJ, Maes V, Spapen HD, Camu F, Huyghens LP. Lowering of plasma valproic acid concentrations during concomitant therapy with meropenem and amikacin. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 563-564.
191. Foulds G, McBride TJ, Knirsch AK, Rodriguez WJ, Khan WN. Penetration of sulbactam and ampicillin into cerebrospinal fluid of infants and young children with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1703-1705.
192. Jiménez-Mejías ME, Pachón J, Becerril B, Palomino-Nicas J, Rodríguez-Cobacho A, Revuelta M. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with ampicillin/sulbactam. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 932-935.
193. Cawley MJ, Suh C, Lee S, Ackerman BH. Nontraditional dosing of ampicillin-sulbactam for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Pharmacotherapy*. 2002; 22: 527-532.
194. Kendirli T, Aydın HI, Hacıhamdioglu D, Gulgun M, Unay B, Akin R et al. Meningitis with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *J Hosp Infect* 2004; 56:328.
195. Jiménez-Mejías ME, Becerril B, Marquez-Rivas FJ, Pichardo C, Cuberos L, Pachon J. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with intravenous colistin sulfomethate sodium. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 970-971.
196. Jiménez-Mejías ME, Pichardo-Guerrero C, Márquez-Rivas FJ, Martín-Lozano D, Prados T, Pachón J. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002; 21: 212-214.
197. Vasen W, Desmery P, Ilutovich S, Di Martino A. Intrathecal use of colistin. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 3523.
198. Benifla M, Zucker G, Cohen A, Alkan M. Successful treatment of *Acinetobacter* meningitis with intrathecal polymyxin E. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 290-292.
199. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis*. 1999; 28: 1008-1011.
200. Fernandez-Viladrich P, Corbella X, Corral L, Tubau F, Mateu A. Successful treatment of ventriculitis due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with intraventricular colistin sulfomethate sodium. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 916-917.
201. Lipman J, Allworth A, Wallis SC. Cerebrospinal Fluid Penetration of High Doses of Intravenous Ciprofloxacin in Meningitis. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1131-1133.
202. Schonwald S, Beus I, Lisic M, Car V, Gmajnicki B. Ciprofloxacin in the treatment of gram-negative bacillary meningitis. *Am J Med* 1989; 87(5A): 248S-249S.
203. Wong-Beringer A, Beringer P, Lovett MA. Successful treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with high-dose ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 936-937.
204. Cottagnoud P, Tauber MG. Fluoroquinolones in the Treatment of Meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2003; 5: 329-336.
205. Jones EM, MacGowam P. Antimicrobial chemotherapy of human infection due to *Listeria monocytogenes*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 165-175.
206. Hof H. An update on the medical management of listeriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1727-1735.
207. Spitzer PG, Hammer SM, Karchmer AW. Treatment of *Listeria monocytogenes* infection with trimethoprim-sulfamethoxazole: case report and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 427-430.
208. Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M. Management of listeriosis. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 345-357.

209. Merle-Melet M, Dossou-Gbete L, Maurer P, Meyer Ph, Lozniewski A, Kuntzburger O, Wéber M, Gérard A. Is amoxicillin-cotrimoxazole the most appropriate antibiotic regimen for listeria meningoenzephalitis? Review of 22 cases and the literature. *J Infect* 1996; 33: 79-85.
210. Nichterlein T, Bornitz F, Kretschmar M, Hof H. Successful treatment of murine listeriosis and salmonellosis with levofloxacin. *J Chemother* 1998; 10: 313-319.
211. Carryn S, Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Comparative intracellular (THP-1 macrophage) and extracellular activities of beta-lactams, azithromycin, gentamicin, and fluoroquinolones against *Listeria monocytogenes* at clinically relevant concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2095-2103.
212. Carryn S, Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Activity of beta-lactams (ampicillin, meropenem), gentamicin, azithromycin and moxifloxacin against intracellular *Listeria monocytogenes* in a 24 h THP-1 human macrophage model. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1051-1052.
213. Seral C, Barcia-Macay M, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM, Van Bambeke F. Comparative activity of quinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and garenoxacin) against extracellular and intracellular infection by *Listeria monocytogenes* and *Staphylococcus aureus* in J774 macrophages. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 511-517.
214. Callapina M, Kretschmar M, Dietz A, Mosbach C, Hof H, Nichterlein T. Systemic and intracerebral infections of mice with *Listeria monocytogenes* successfully treated with linezolid. *J Chemother* 2001; 13: 265-269.
215. Nairn K, Shepherd GL, Edwards JR. Efficacy of meropenem in experimental meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (suppl A): 74-84.
216. Gaya H. Carbapenems in febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 667-668.
217. Weston VC, Punt J, Vloebeeghs M, Watson AR, Ispahani P. *Listeria monocytogenes* meningitis in a penicillin-allergic paediatric renal transplant patient. *J Infect* 1998; 37: 77-78.
218. Stepanovic S, Lazarevic G, Jesic M, Kos R. Meropenem therapy failure in *Listeria monocytogenes* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 484-486.
219. Radetsky M. Duration of treatment in bacterial meningitis: a historical inquiry. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 2-9.
220. O'Neill P. How long to treat bacterial meningitis. *Lancet* 1993; 341:530.
221. Viladrich PF, Pallares R, Ariza J, Rufi G, Gudiol F. Four days of penicillin therapy for meningococcal meningitis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2380-2382.
222. Macfarlane JT, Anjorin FI, Cleland PG, Hassan-King M, Tor-Agbidye S, Wali SS et al. Single injection treatment of meningococcal meningitis. 1. Long-acting penicillin. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979; 73: 693-697.
223. Wali SS, Macfarlane JT, Weir WR, Cleland PG, Ball PA, Hassan-King M et al. Single injection treatment of meningococcal meningitis. 2. Long-acting chloramphenicol. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1979; 73: 698-702.
224. Lin TY, Chrane DF, Nelson JD, McCracken GH Jr. Seven days of ceftriaxone therapy is as effective as ten days' treatment for bacterial meningitis. *JAMA* 1985; 253: 3559-3563.
225. Peltola H, Anttila M, Renkonen OV. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. Finnish Study Group. *Lancet*. 1989; 1: 1281-1287.
226. Singhi P, Kaushal M, Singhi S, Ray P. Seven days vs. 10 days ceftriaxone therapy in bacterial meningitis. *J Trop Pediatr* 2002; 48: 273-279.
227. Roine I, Ledermann W, Foncea LM, Banfi A, Cohen J, Peltola H. Randomized trial of four vs. seven days of ceftriaxone treatment for bacterial meningitis in children with rapid initial recovery. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 219-222.
228. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1-9.

229. Durack DT, Spanos A. End-of-treatment spinal tap in bacterial meningitis. Is it worthwhile?. *JAMA* 1982; 248: 75-78.
230. Wen DY, Bottini AG, Hall WA, Haines SJ. Infections in neurologic surgery. The intraventricular use of antibiotics. *Neurosurg Clin N Am.* 1992; 3: 343-354.
231. Luer MS, Hatton J. Vancomycin administration into the cerebrospinal fluid: a review. *Ann Pharmacother.* 1993; 27: 912-921.
232. Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis in children and adults. En: Scheld WM, Whittley RJ, Durack DT, eds. *Infectious of the Central Nervous System*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997: 335-401.
233. Ashwal S. Neurologic evaluation of the patient with acute bacterial meningitis. *Neurol Clin.* 1995; 13: 549-577.
234. Martos A, Cabellos C, Martinez-Lacasa J, Viladrich PF, Gudiol F. Efecto protector de dexametasona y fenitoína en el tratamiento de la meningitis neumocócica experimental. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 13: 146-150.
235. Duke T, Curtis N, Fuller DG. The management of bacterial meningitis in children. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1227-1240.
236. Czosnyka M, Pickard JD. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 813-821.
237. Tunkel AR. Reducing Intracranial Pressure may Increase Survival among Patients with Bacterial Meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2004; 6: 296-297.
238. Lyons MK, Meyer FB. Cerebrospinal fluid physiology and the management of increased intracranial pressure. *Mayo Clin Proc* 1990;65:648-707.
239. Roos KL, Scheld WM. The management of fulminant meningitis in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3: 137-154.
240. Skippen P, Seear M, Poskitt K, Kestle J, Cochrane D, Annich G et al. Effect of hyperventilation on regional cerebral blood flow in head-injured children. *Crit Care Med* 1997; 25: 1402-1409.
241. Kilpi T, Peltola H, Jauhiainen T, Kallio MJ. Oral glycerol and intravenous dexamethasone in preventing neurologic and audiological sequelae of childhood bacterial meningitis. The Finnish Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 270-278.
242. Georgiadis AL, Suarez JJ. Hypertonic saline for cerebral edema. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003, 3:524-530.
243. Michelson DJ, Ashwal S. Evaluation of coma and brain death. *Semin Pediatr Neurol* 2004; 11: 105-118.
244. Cuthbertson BH, Dickson R, Mackenzie A. Intracranial pressure measurement, induced hypothermia and barbiturate coma in meningitis associated with intractable raised intracranial pressure. *Anaesthesia* 2004; 59: 908-911.
245. Cormio M, Gopinath SP, Valadka A, Robertson CS. Cerebral hemodynamic effects of pentobarbital coma in head-injured patients. *J Neurotrauma* 1999; 16: 927-936.
246. Kawamura S, Suzuki A, Hadeishi H, Yasui N, Hatazawa J. Cerebral blood flow and oxygen metabolism during mild hypothermia in patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 1117-1121.
247. Orlowski JP, Erenberg G, Lueders H, Cruse RP. Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1984;12: 367-372.
248. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med* 2003; 31: 2041-2051.
249. Angstwurm K, Reuss S, Freyer D, Arnold G, Dirnagl U, Schumann RR et al. Induced hypothermia in experimental pneumococcal meningitis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 834-838.

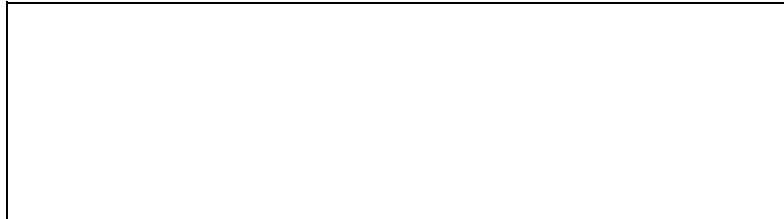
250. Irazuzta, JE, Pretzlaff, RK, Zingarelli, B, Xue V; Zemlan F. Modulation of nuclear factor-[kappa]B activation and decreased markers of neurological injury associated with hypothermic therapy in experimental bacterial meningitis. *Crit Care Med* 2002; 30: 2553-2559.
251. Clifton GL. Is keeping cool still hot?. An update on hypothermia in brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 116-119.
252. Bernal-Sprekelsen M, Bleda-Vazquez C, Carrau RL. Ascending meningitis secondary to traumatic cerebrospinal fluid leaks. *Am J Rhinol.* 2000 ;14: 257-259.
253. Meco C, Oberascher G. Comprehensive algorithm for skull base dural lesion and cerebrospinal fluid fistula diagnosis. *Laryngoscope.* 2004; 114: 991-999.
254. Eljamel MS, Foy PM. Acute traumatic CSF fistulae: the risk of intracranial infection. *Br J Neurosurg.* 1990; 4: 381-385.
255. Almirante B, Cortes E, Pigrau C, Gasser I, del Valle O, Campos L, Pahissa A. Treatment and outcome of pneumococcal meningitis in adults. Study of a recent series of 70 episodes. *Med Clin (Barc).* 1995; 105: 681-686.
256. Arrer E, Meco C, Oberascher G, Piotrowski W, Albegger K, Patsch W. beta-Trace protein as a marker for cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Clin Chem.* 2002; 48: 939-941.
257. Hegazy HM, Carrau RL, Snyderman CH, Kassam A, Zweig J. Transnasal endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea: a meta-analysis. *Laryngoscope.* 2000; 110: 1166-1172.
258. Floris R, Salvatore C, Fraioli B, Pastore FS, Vagnozzi R, Simonetti G. Trans-sphenoidal treatment of postsurgical cerebrospinal fluid fistula: CT-guided closure. *Neuroradiology.* 1998; 40: 690-694.
259. Eljamel MS. Antibiotic prophylaxis in unrepaired CSF fistulae. *Br J Neurosurg.* 1993; 7: 501-505.
260. Borgbjerg BM, Gjerris F, Albeck MJ, Bergesen SE. Risk of infection after cerebrospinal fluid shunt: an analysis of 884 first-time shunts. *Acta Neurochir* 1995; 136: 1-7.
261. Choux M, Genitori L, Lang D, Lena G. Shunt implantation: reducing the incidence of shunt infection. *J Neurosurg* 1992; 77: 875-880.
262. Stamos JK, Kaufman BA, Yogev R. Ventriculoperitoneal shunt infections with gram-negative bacteria. *Neurosurgery* 1993; 33: 858-862.
263. Salomao JF, Leibinger RD. Abdominal pseudocysts complicating CSF shunting in infants and children. Report of 18 cases. *Pediatr Neurosurg.* 1999; 31: 274-278.
264. Singhi SC, Singhi PD, Srinivas B, Narakesri HP, Ganguli NK, Sialy R, Walia BN. Fluid restriction does not improve the outcome of acute meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 495-503.
265. Tauber MG, Sande E, Fournier MA, Tureen JH, Sande MA. Fluid administration, brain edema, and cerebrospinal fluid lactate and glucose concentrations in experimental *Escherichia coli* meningitis. *J Infect Dis* 1993; 168: 473-476.
266. Yu PL, Jin LM, Seaman H, Yang YJ, Tong HX. Fluid therapy of acute brain edema in children. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 298-301.
267. Wass CT, Lanier WL. Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:801-812.
268. Alleyne CH Jr, Hassan M, Zabramski JM. The efficacy and cost of prophylactic and perioperative antibiotics in patients with external ventricular drains. *Neurosurgery.* 2000; 47: 1124-1127.
269. Pfisterer W, Muhlbauer M, Czech T, Reinprecht A. Early diagnosis of external ventricular drainage infection: results of a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74: 929-932.

270. Van Deuren M, Brandtzaeg P, Van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 144-166.
271. Nelson JD. Jails, microbes and the three-foot barrier. N Engl J Med 1996; 335: 885-886.
272. Centers for Control Disease (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2000; 49 (NO. RR-7).
273. Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, Pearson ML, Shapiro NC, Deitchman SD. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for infection control in health care personnel, 1998. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19: 407-463.
274. Centers for Control Disease (CDC). Current trends. Prevention of secondary cases of *Haemophylus influenzae* type b disease. MMWR 1982; 31:672-674.
275. Garner JS and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 53-80. Disponible en <http://cdc.gov/ncidod/hip/ISOLAT/Isolat.htm>.
276. Ley 41/2002 reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado, 15 noviembre 2002. Número 274: 40126-40132

Apéndices

PUNCIÓN LUMBAR

CONSENTIMIENTO INFORMADO



INFORMACIÓN GENERAL

La punción lumbar es un procedimiento simple y seguro que consiste en la extracción de una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante la punción con una aguja en la columna lumbar. El líquido cefalorraquídeo (LCR) es un líquido que se encuentra rodeando al cerebro ya la médula espinal, en íntimo contacto, por lo que se alteran en muchos procesos patológicos que afectan a éstos. Su estudio resulta fundamental para el diagnóstico de muchas enfermedades neurológicas, al igual que es útil para conocer la presión a la que se encuentra, administrar medicaciones o contrastes o de forma terapéutica en algunos trastornos .

EN QUE CONSISTE LA PUNCIÓN LUMBAR

Es una técnica que los médicos realizan prácticamente a diario muy similar a la que se emplea para administrar la anestesia epidural en las embarazadas realizándose en la misma cama de la habitación La punción se hace a nivel de la columna lumbar entre dos vértebras tras desinfectar la zona y siempre en condiciones estériles, extrayéndose una muestra de LCR para ser analizado.

RIESGOS DE LA PUNCIÓN LUMBAR

A pesar de la correcta realización de la técnica pueden presentarse efectos indeseables específicos del procedimiento.

Lo más común es que aparezca dolor de cabeza. Se debe a la disminución de presión secundaria o lo extracción de líquido. Los maniobras habituales para disminuirlo son reposo en cama e ingesta abundante de líquidos durante las horas siguientes a la punción. Durante la técnica puede notar una sensación de descarga eléctrica hacia la pierna, que traduce el contacto con una raíz nerviosa, muy próxima al líquido que queremos obtener. Esto habitualmente es pasajero, ya que no corta la raíz nerviosa tan sólo la desplaza y en contadas ocasiones, puede originar una secuela motora o sensitiva.

Las infecciones (meningitis, espondilodiscitis, celulitis) son raras al realizarse en condiciones estériles.

Otras complicaciones poco frecuentes son hematomas locales en el sitio de la punción apareciendo con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades hematológicas o tratados con fármacos anticoagulantes Excepcionalmente se han descrito hematomas intracraneales secundarios a la hipotensión del LCR así como la herniación transtentorial, complicación potencialmente mortal y

que puede aparecer en pacientes con algunos procesos intracraneales como grandes masas, procesos que por medio de la historia clínica y las pruebas complementarias habrán sido razonablemente descartados en su caso.

Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos sueros etc.) pero pueden llegar a requerir una intervención, en algunos casos de urgencia.

Ningún procedimiento invasivo está absolutamente exento de riesgos importantes incluyendo el de mortalidad, si bien esta posibilidad es bastante infrecuente

De cualquier forma, si ocurriera una complicación, debe saber que todos los medios técnicos de este Centro están disponibles para intentar solucionarla.

RIESGOS PERSONALIZADOS

QUE OTRAS ALTERNATIVAS HAY

No hay otras alternativas a la Punción Lumbar.

Si después de leer detenidamente este documento desea más información, por favor no dude en preguntar al especialista responsable. que le atenderá con mucho gusto.

Consentimiento

Yo, D/Dña, _____ doy mi consentimiento para que me sea realizada una **PUNCIÓN LUMBAR**. Se me ha facilitado esta hoja informativa, habiendo comprendido el significado del procedimiento y los riesgos inherentes al mismo, y declaro estar debidamente informado/a, según dispone el artículo 10.6 de la Ley General de Sanidad, habiendo tenido oportunidad de aclarar mis dudas en entrevista personal con el Dr. _____

Testigo:	, a	de	de
DNI:	Paciente:	Médico:	
Fdo:	DNI:	Nº Colegiado	
	Fdo:	Fdo:	

Denegación o Revocación

Yo, D/Dña _____ después de ser informado/a de la naturaleza y riesgo del procedimiento de la **PUNCIÓN LUMBAR**, manifiesto de forma libre y consciente mi denegación / revocación (tachese lo que no proceda) para su realización, haciendome responsable de las consecuencias que puedan derivarse de esta decisión.

Testigo:	, a	de	de
DNI:	Paciente:	Médico:	
Fdo:	DNI:	Nº Colegiado	
	Fdo:	Fdo:	

Consentimiento

Yo, D/Dña, _____ en calidad de _____ doy mi consentimiento para que me sea realizada una **PUNCIÓN LUMBAR** a _____. Se me ha facilitado esta hoja informativa, habiendo comprendido el significado del procedimiento y los riesgos inherentes al mismo, y declaro estar debidamente informado/a, según dispone el artículo 10.6 de la Ley General de Sanidad, habiendo tenido oportunidad de aclarar mis dudas en entrevista personal con el Dr. _____

_____, a _____ de _____ de

Testigo:	Representante del Paciente:	Médico:
DNI:	DNI:	Nº Colegiado
Fdo:	Fdo:	Fdo:

Denegación o Revocación

Yo, D/Dña _____ en calidad de _____ después de ser informado/a de la naturaleza y riesgo del procedimiento de la **PUNCIÓN LUMBAR**, manifiesto de forma libre y consciente mi denegación / revocación (tachese lo que no proceda) para su realización a _____, haciendome responsable de las consecuencias que puedan derivarse de esta decisión.

_____, a _____ de _____ de

Testigo:	Representante del Paciente:	Médico:
DNI:	DNI:	Nº Colegiado
Fdo:	Fdo:	Fdo:

Notas:

Notas:

Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, calle Reposo 6, bajo 6, 41002 Sevilla.. Teléfono 954389553.
Fax 954389553. Correo electrónico: secretariatecnica@saei.e.telefonica.net.

Avances en Enfermedades Infecciosas es un boletín de comentarios independientes sobre avances notables y de difusión reciente en Enfermedades Infecciosas, publicado 6 veces al año por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Pretende facilitar el conocimiento de lo publicado en la literatura científica, pero el tratamiento de los pacientes o la metodología de los procedimientos diagnósticos no pueden estar basados exclusivamente en estos comentarios. Tampoco lo divulgado en **Avances en Enfermedades Infecciosas** pretende sustituir el contenido de la publicación original, sino por el contrario, estimular su lectura. Los comentarios pueden reflejar opiniones personales de cada Redactor que no tienen porqué coincidir con las de la SAEI.

Depósito Legal SE-99-2000. ISSN 1576-3129. Todos los derechos reservados.

En la edición de esta publicación han colaborado como Socios Protectores de SAEI los Laboratorios **Abbott, Bristol-Myers Squibb, Pfizer y Roche** y como Socios Patrocinadores de SAEI los laboratorios **Boehringer, Gilead, Glaxo-SmithKline, Merck Sharp & Dohme y Schering Plough**.