

## MENINGITIS

# 43

La meningitis o inflamación de las meninges se identifica por las alteraciones en las características físico-químicas y del recuento de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), conjuntamente con manifestaciones clínicas de un síndrome meníngeo.

Existen diferentes formas de clasificación de las meningitis. Según la etiología se pueden considerar las causas infecciosas (virales, bacterianas, parasitarias, micóticas y tuberculosa) o no infecciosas. Teniendo en cuenta las características del LCR se pueden distinguir meningitis a LCR claro o asépticas (aquellas con pleocitosis linfocítica sin causa aparente en la evaluación inicial, Gram y cultivos de rutina) y las meningitis a LCR turbio o bacterianas.

Si bien la introducción de antibióticos y medidas de soporte han mejorado el curso de esta entidad, la morbimortalidad aún persiste elevada. La mortalidad oscila entre el 7-10% de los casos, pudiendo llegar hasta el 25% en adultos con comorbilidad.

### FISIOPATOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

El trastorno consiste esencialmente en la inflamación de la piamadre, aracnoides y del LCR que las rodea a lo largo de todo el neuroeje, incluyendo los ventrículos cerebrales. La meningitis de etiología bacteriana constituye el mejor ejemplo para describir esta patología.

La mayoría de los casos de meningitis bacterianas siguen un proceso de 4 pasos:

- 1) infección de la vía aérea superior
- 2) invasión de la sangre a punto de partida del foco respiratorio
- 3) siembra hematógena en meninges
- 4) inflamación de las meninges y el cerebro

La insuficiente capacidad de opsonización y fagocitosis del LCR hace que los organismos se multipliquen rápidamente, liberando endotoxinas o componentes de la pared bacteriana capaces de generar estímulo proinflamatorio en células de la glía y el endotelio. La migración de neutrófilos hacia la piamadre y el espacio subaracnoideo, produce un exudado subaracnoideo que se extiende hacia la base de cráneo, las vainas de nervios craneales, raquídeos y espacios perivasculares de la corteza, pudiendo llegar incluso al bloqueo del espacio y así provocar hidrocefalia. La interleuquinas y citoquinas liberadas contribuyen a la disrupción de la barrera

hematoencefálica (en especial  $TNF\alpha$ , IL-1e IL 6), alterando la permeabilidad y generando edema vasogénico que se suma al edema citotóxico generado por los radicales libres, proteasas y sustancias tóxicas locales. El proceso puede extenderse hacia el parénquima cerebral, generando el cuadro de meningoencefalitis.

Si el proceso inflamatorio descrito no es detenido rápida y efectivamente, se produce una profunda alteración del metabolismo cerebral y la autorregulación del flujo sanguíneo, con edema cerebral severo, caída de la presión de perfusión cerebral y edema intersticial por alteración en el proceso de reabsorción del LCR.

Ciertos factores del huésped condicionan una mayor susceptibilidad a padecer meningitis. Entre ellos cabe destacar: la edad, la inmunosupresión (HIV positivos, inmunodeficiencias congénitas, tratamiento corticoideo prolongado, esplenectomizados, déficits del complemento), el alcoholismo y la residencia en comunidades cerradas (ej: instituciones geriátricas)

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Ningún signo clínico es patognomónico de meningitis. La presentación del cuadro dependerá de la edad del paciente, su condición inmunológica y el tiempo de evolución de los síntomas.

La tríada clásica consiste en:

1. Fiebre
2. Rigidez de nuca
3. Alteración del sensorio

Solo un tercio de los pacientes presentan los 3 componentes de la tríada, aunque todos los pacientes presentan al menos uno de ellos. La cefalea es también uno de los síntomas más frecuentes. Generalmente es severa y generalizada.

Clásicamente, las manifestaciones descritas se engloban dentro del llamado "Síndrome meníngeo", el cual está constituido por síndromes asociados:

- Sme de hipertensión endocraneana (HTE): cefalea (gravativa, difusa, rebelde a los antiinflamatorios, predominio matutino),



vómitos, fotofobia, oftalmoplejía, bradicardia, edema de papila

- **Sme. de hipertensión endorraquídea e irritación meníngea:** posición en gatillo de fusil, trastornos motores, sensitivos (hiperestesia), alteración de los ROT, contractura (rigidez de nuca que imposibilita tocar el pecho con el mentón, vientre en batea, signos de Kernig I y II, signos de Brudzinsky I y II).
- **Sme. encefalítico:** alteraciones psíquicas, convulsiones, parálisis, confusión, estupor o coma, afasia, nistagmo, parálisis oculares.
- **Sme. infeccioso:** fiebre, eritema, púrpura, herpes simplex bucal peribucal, hepatoesplenomegalia, manifestaciones vasomotoras (raya meníngea de Trosseau).

#### **Modos de presentación y curso de la enfermedad:**

- **afecciones agudas** (< 24 hs): súbita instalación de los síntomas en horas, con rápido cuadro de hipotensión y falla multiorgánica, muchas veces fulminante. Típicamente se atribuye esta forma a la infección por meningococo, pero no sólo depende del agente etiológico sino de la capacidad de respuesta del huésped.
- **subagudas** (1 a 7 días).
- **crónicas** (4 semanas), con desarrollo progresivo e insidioso de los síntomas: es posible encontrar esta presentación en cuadros de tuberculosis, afecciones micóticas o carcinomatosis meníngeas. Cabe destacar que para hacer el diagnóstico de este tipo de meningitis se requieren síntomas y alteraciones del LCR de 4 semanas o más de existencia.

#### **Signos o condiciones asociadas:**

- **Manifestaciones cutáneas:** existe variedad de lesiones posibles: púrpura o petequias (infecciosas o no), rash máculopapular (virales), raya meníngea.
- **Convulsiones:** se observan más en niños, pero también en adultos. Generalizadas o parciales.
- **Foco deficitario neurológico:** hemiparesia, cuadriparesia, parálisis facial, defectos del campo visual, etc.
- **Alteración del estado de conciencia:** suele correlacionar con mal pronóstico.
- **Ataxia / pérdida de la audición:** presumible laberintitis.
- **Infecciones sistémicas:** celulitis, artritis séptica o neumonía, como foco primario o secundario de infección.

#### **LIQUIDO CEFALORAQUIDEO**

**FRENTE A UN DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS EL ANÁLISIS DEL LCR CONSTITUYE EL PRINCIPAL ELEMENTO DIAGNÓSTICO.**

#### **• Sitio de acceso y condiciones:**

La punción lumbar (PL) es el procedimiento habitual para la obtención de LCR. Se realiza siempre bajo condiciones estériles, con paciente sentado o acostado en decúbito lateral, "enrollado sobre sí mismo", de manera tal que la cabeza se acerque a las rodillas. La zona de punción se encuentra entre los espacios intervertebrales L2 / L3 / L4, teniendo como referencia la línea bicrestílea. Se inyecta inicialmente anestésico local en la piel y tejido subcutáneo, para luego introducir una aguja de PL (20 G). No se debe olvidar tomar la presión de apertura, colocando una línea de suero estéril a la salida de la aguja, para poder medir los cm de agua que se eleva la columna de LCR.

La punción cisternal podrá ser realizada por médicos experimentados en casos de contraindicación para la lumbar.

#### **• Contraindicaciones para la PL:**

- **Absolutas:** paciente en coma, presencia de edema de papila en el fondo de ojo, TAC o RMN que demuestre existencia de edema cerebral, angioma o tumor de la zona lumbar, infección del sitio de punción.
- **Relativas:** coagulopatías (se requiere como mínimo 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y RIN <2 para este procedimiento).

#### **• Complicaciones de la PL:**

- **Cefalea post-punción:** Es la complicación más frecuente, por disminución de la presión del LCR y tracción sobre estructuras sensibles al dolor. Se caracteriza por cefalea frontal u occipital dentro de las 24-48 hs de realizado el procedimiento, exacerbada por la posición erguida y que mejora en decúbito supino. Se puede asociar a náuseas, vómitos, tinnitus y alteraciones visuales. Se observa más frecuentemente en mujeres jóvenes. La mayoría de los casos son leves y resuelven espontáneamente en 24 hs, con reposo en cama y analgésicos.
- **Herniación:** Es la complicación más seria, cuando existe un gradiente de presión entre los compartimentos lumbar y craneal. Este gradiente puede aumentar durante la PL, resultando en herniación cerebral.
- **Dolor radicular:** por irritación ante punción no direccionada en forma adecuada
- **Hemorragia en los espacios meníngeos raquídeos:** en caso de pacientes que han sido



punzados teniendo  $< 50000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$  o RIN  $>2$  o protrombina  $> 13.5''$  o disfunción plaquetaria por uremia o alcoholismo. La hemorragia resultante puede causar compresión espinal.

- Infección del sitio de punción: en los casos de técnica estéril imperfecta.

- **¿Cuándo solicitar una TAC de cerebro previa a la realización de la PL?**

Sigue siendo una controversia si a todos los pacientes adultos con sospecha de meningitis se les debe solicitar una TC de cerebro de rutina previa a la realización de una PL.

Ciertas condiciones clínicas al ingreso pueden predecir la necesidad o no de solicitar una TC previa a la PL: la edad mayor o igual a 60 años, la historia de enfermedad del SNC (ACV, infección focal), estado de inmunocompromiso (HIV, terapia inmunosupresora, transplantados), la presencia de convulsiones en la semana previa al ingreso, el hallazgo de deterioro del sensorio, foco neurológico, parálisis facial o anomalías del campo visual. Estas características se asociaron a TC patológica. Según los autores, la ausencia de estas condiciones al ingreso tienen un valor predictivo negativo (VPN) del 97%.

Algunos autores recomiendan demorar la PL por 30 minutos o no realizarla en pacientes con convulsiones ya que estas pueden estar asociadas a un aumento de la presión intracraneal.

### **¿Existen situaciones donde la PL se puede omitir?**

Las siguientes condiciones pueden llevar a la NO realización de una PL, aún con la sospecha de meningitis:

- Paciente hemodinámicamente inestable y/o con deterioro de la mecánica ventilatoria. En esta condición se privilegian otras maniobras y conductas tendientes a la estabilización del paciente.

- Signos y/o síntomas de hipertensión endocraneana

- Antecedente de trastorno hemorrágico no corregible o presencia de diátesis hemorrágica.

- Infección del sitio de punción e imposibilidad de realizar punción cisternal.

Se toman hemocultivos, urocultivo y muestra de eventual lesión infecciosa en piel (ejemplo: flictena hemorrágica). A posteriori se inicia antibioticoterapia empírica. Si la causa del retaso de la PL se resuelve, se podrá hacer la punción más tarde. Si bien los cultivos pueden

ser negativos una vez iniciado el esquema antibiótico, la presencia de leucocitos, las alteraciones físico-químicas, el Gram y los test bacterianos rápidos podrán realizarse con relativa eficacia. Existe evidencia que indica que hasta luego de 24 hs de antibioticoterapia adecuada, el 38% de los casos tienen cultivos positivos. Es de suponer que si la PL se hace luego de 2 o 3 hs de iniciado el antibiótico, el resultado seguirá siendo positivo.

- **¿Cuándo repetir una PL?**

- Después de un resultado negativo en la primera muestra y persiste la sospecha de meningitis: dado que la meningitis puede progresar muy rápidamente, un resultado inicial normal no debe impedir realizar una nueva PL horas o días después.

- Cuando los cultivos son positivos con físico-químico inicial normal: se supone que la PL fue realizada en un estadio inicial de la agresión bacteriana, sin montar la respuesta inflamatoria.

- Cuando después de 24-72 hs de instaurada la terapéutica no se observa mejoría clínica. Si el organismo etiológico se identifica nuevamente se deberá replantear el esquema antibiótico.

- Si el agente etiológico es una bacteria resistente, bacilo gram negativo, micobacteria, hongo o espiroqueta se recomienda repetir la PL para valorar la evolución del LCR.

### **3- ANÁLISIS DEL LCR**

#### **Características normales:**

<p><b>Aspecto:</b> transparente, incoloro, cristal de roca <b>Tensión (presión de apertura):</b> 7-17 cm de agua (acostado) <b>Proteínas totales:</b> 10 – 40 mg/dl (80% albúmina y 20% globulinas) <b>Glucosa:</b> 50-60% del valor de la glucemia <b>Cloruros:</b> 700 – 750 mg/dl <b>Células:</b> 0 - 4 por <math>\text{mm}^3</math> (linfocitos o monocitos) <b>Bacteriología (tinción de Gram y cultivo):</b> estéril</p>
--

#### **¿Qué solicitar al laboratorio?**

- I. Análisis físico-químico: incluye descripción del aspecto y centrifugado, con dosaje de glucorraquia y proteinorraquia (la medición de cloro no suele usarse actualmente)
- II. Recuento celular
- III. Directo (tinciones de Gram, tinta china, Zhiel Nilssen)



- IV. Cultivo: para gérmenes comunes y en casos de sospecha clínica se solicita para tuberculosis u hongos
- V. Tests de antígenos bacterianos rápidos: se solicitan en casos de directo negativo con celularidad no definitiva (entre 50 y 500 células/mm<sup>3</sup>) o si el paciente tiene antecedentes de antibioticoterapia previa.

Dependiendo del caso, se podrá guardar o enviar muestras para VDRL, PCR virales, citología (búsqueda de neoplasias), examen parasitológico fresco o serologías específicas. De ser posible, es conveniente guardar muestra de LCR y suero congelado para diagnóstico retrospectivo o por si se presentaran dudas diagnósticas.

#### Alteraciones:

En las **meningitis a líquido claro** el directo del Gram suele ser negativo, la glucorraquia normal, el cociente glucorraquia/glucemia mayor de 0.4, la proteinorraquia es normal o no excede los 150 mg% y la cifra de leucocitos oscila entre 100-250 células/mm<sup>3</sup>, a predominio linfocítico. Sin embargo, se ha descrito que un 40% de las meningitis asépticas tienen predominio PMN en las primeras 12-24 hs de evolución y luego viran a pleocitosis linfocítica.

En las **meningitis a líquido turbio** el 70% de las tinciones de Gram arrojan resultados positivos, el cociente glucorraquia / glucemia es menor de 0.4, las proteínas superan los 170 mg% y la cifra de leucocitos oscila alrededor de 1000 células/mm<sup>3</sup>, a predominio polimorfonuclear.

Ha quedado en desuso la antigua denominación "meningitis decapitada", la cual hacía referencia a una meningitis bacteriana previamente tratada con antibióticos, en la cual se alteraban las características patológicas del LCR y simulaba una forma a líquido claro. No obstante, es necesario recordar que la antibioticoterapia previa a la PL constituye el 50% de las causas de meningitis con cultivo y directo del LCR negativo.

Algunos datos a considerar:

- El LCR debe ser evaluado rápidamente, ya que luego de 90 minutos los glóbulos blancos comienzan a destruirse
- El 95% de la población NO tiene polimorfonucleares (PMN) en el LCR, con lo cual la presencia de sólo un PMN debería poner en observación clínica a ese paciente. Como contraparte, considerar que el 5% de la población tiene PMN en LCR normalmente y entre el 30 a 90% de los casos de meningitis asépticas pueden tener PMN en las primeras 24-48 hs de la afección.

- Es importante tener en cuenta el alto valor predictivo positivo de la presencia de PMN en LCR para el diagnóstico de meningitis.
- El 1% de las meningitis bacterianas tiene LCR normal y ello implica peor pronóstico.
- Si la PL fue traumática, el número total de células/mm<sup>3</sup> debería ser contado en una cámara contadora. Si el número de leucocitos comparado con el de los eritrocitos excede el valor de la sangre entera, entonces se considera la pleocitosis del LCR (recordar que la proporción en sangre es de 1 leucocito cada 700 hematíes)
- Por cada 1000 hematíes/mm<sup>3</sup> en LCR se debe restar 1 mg% de proteínas totales  
La probabilidad de ver bacterias en el directo dependerá del número de organismos presentes: 25% de los extendidos son positivos con valores iguales o menores a 10<sup>3</sup> UFC/ml, 60% son positivos con valores entre 10<sup>3</sup> y 10<sup>5</sup> UFC/ml y 97% son positivos con más de 10<sup>5</sup> UFC/ml. En líneas generales, el Gram permite la identificación rápida del germen con un 60 a 90% de sensibilidad y ≥ 97% de especificidad. Puede tener falsos positivos por contaminación de la muestra, el vidrio del extendido o el colorante.
- La solicitud de tinción con tinta china deberá solicitarse ante todo paciente con sospecha de inmunocompromiso.

#### Tests de diagnóstico rápido:

Si bien no constituyen pruebas esenciales, constituyen una forma rápida de diagnóstico. Existen kits diagnósticos que utilizan la técnica de aglutinación del látex para identificar los antígenos polisacáridos de *H. Influenzae*, *N. Meningitidis*, *S. Pneumoniae*, *E.coli* K1 y subgrupo de estreptococo B. La aglutinación del latex es un método sensible y puede detectar bacterias no viables (por ejemplo, tras recibir antibióticos). Como ya fuera mencionado, se solicitan sólo en casos puntuales (ver laboratorio del LCR).

#### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

Al momento de evaluar a un paciente con sospecha de meningitis debemos considerar datos de laboratorio y estudios complementarios:

- Glucemia (en ayunas, en el momento de la extracción del LCR, para cociente glucorraquia / glucemia)
- Hemograma: buscar leucocitosis, leucopenia y plaquetopenia (especialmente en casos de diátesis hemorrágica)
- Ionograma plasmático: alteraciones de la osmolaridad plasmática serían perjudiciales para un SCN inflamado. Considerar síndrome



de secreción inadecuada de ADH (SIHAD) como potencial complicación.

- Hemocultivos x 2: 50 a 80% de los hemocultivos son positivos en casos de meningitis bacteriana (según etiología)
- Cultivo bacteriano o micótico de cualquier lesión o líquido sospechoso (no se recomienda cultivo de hisopado de fosas nasales o fauces del paciente ni del contacto)
- Serología para Toxoplasmosis, Chagas, VDRL, HIV.
- Ante la sospecha de enterovirus: materia fecal para procesamiento virológico
- Reactantes de fase aguda: la proteína C reactiva (PCR) ha demostrado utilidad para evaluar la evolución del paciente. Se solicita de inicio y a los 7 días, siendo índice de pronóstico favorable su descenso progresivo.
- Rx tórax – Rx senos paranasales: según sospecha clínica
- Fondo de ojo: deberá realizarse a todo paciente con sospecha de meningitis. El hallazgo de papiledema es poco sensible pero muy específico para detectar edema cerebral y riesgo de herniación al hacer la PL (ver más arriba)
- TC de cerebro sin contraste: tema discutido previamente
- TC de cerebro con contraste / RMN con gadolinio: en caso de colección parameningea o absceso cerebral.

### ETIOLOGÍAS Y ESQUEMAS EMPÍRICOS INICIALES SEGÚN GRUPO ETARIO:

Lo habitual es definir rápidamente el esquema antibiótico empírico, considerando el grupo etario del paciente, los resultados del análisis físico-químico y directo del LCR. **El diagnóstico de meningitis bacteriana implica la cobertura antibiótica empírica.** En casos donde el resultado del Gram es contundente (ej: diplococos gram negativos → meningococo), se puede dirigir la terapéutica antibiótica y limitar el espectro antibiótico sólo a ese agente etiológico.

Si existe la clara sospecha que se trata de una meningitis a líquido claro, la terapéutica no requerirá de antibióticos, o bien se indicará tratamiento específico (ver en apartado de consideraciones etiológicas). Si quedaran dudas, se cubrirá como bacteriana en forma empírica.

Una vez identificado el agente etiológico y su sensibilidad antibiótica, se ajustará el esquema en forma adecuada.

Si el paciente hubiera recibido antibiótico oral previo al diagnóstico y la bacteria responsable de la meningitis fuera sensible al mismo, NO se considerarán esos días como tratamiento eficaz. El

tratamiento deberá ser endovenoso y por el tiempo adecuado.

Cabe destacar que han surgido cambios en las recomendaciones de tratamiento antibiótico empírico en las guías de EEUU. La aparición de cepas de neumococo resistentes a penicilina ha determinado que el inicio del esquema considere Vancomicina + cefalosporina de 3ra generación (habitualmente ceftriaxona o cefotaxime). En nuestro país el porcentaje de neumococo resistente a penicilina es < 1%, motivo por el cual el tratamiento empírico no ha sufrido cambios.

### Uso empírico de corticoides:

Un estudio reciente randomizado, placebo-control, sobre 301 pacientes con sospecha de meningitis bacteriana demostró que la terapéutica adyuvante con dexametasona antes o conjuntamente con la primera dosis de antibióticos redujo el riesgo de evolución desfavorable de 25% a 15%, reduciendo la mortalidad del 15% al 7%. El mayor beneficio fue para pacientes con severidad intermedia, definida por Score de Glasgow al ingreso entre 11 y 8, y neumococo como agente etiológico. En el caso especial de meningitis por neumococo, los eventos desfavorables se redujeron del 52% al 26%, reduciendo la mortalidad de 34% a 14%. La dosis utilizada de *dexametasona fue 10 mg cada 6hs por 4 días*. Los efectos adversos por el uso de dexametasona no fueron significativos. A partir de estos datos recientes, del poco riesgo que tuvo el uso de corticoides y el gran beneficio obtenido, muchos autores recomiendan que todos los adultos con sospecha de meningitis bacteriana reciban este esquema desde el primer momento del tratamiento, sin importar el germen causante o la severidad del cuadro clínico. Otros expertos recomiendan suspender la dexametasona en los casos donde la etiología no es neumococcica.

Cabe destacar que no existen estudios que avalen el uso de este esquema en meningitis con shock séptico ni en casos de insuficiencia suprarrenal asociada, dado que el paciente se beneficiaría con dosis fisiológicas de corticoides y en tiempo mayor a 4 días.

### Duración y dosificación de antibioticoterapia:

Microorganismo	Duración del tratamiento
Neisseria Meningitidis	7 días
Haemophilus Influenzae	7 días
Streptococcus Pneumoniae	10 – 14 días
Streptococcus Agalactiae	14 – 21 días
BGN	21 días



Listeria Monocytogenes	>21 días
------------------------	----------

Edad / Características	Tratamiento Empírico	Etiología más probable
< 1 mes	Cefotaxime + Ampicilina o Ampicilina + Aminoglicosido Antibiótico Penicilina G	S. Agalactiae, E. coli, Listeria M, Klebsiella Dosis 4.000.000 U cada 4 hs.
1-23 meses	Cefalosporina 3ra. (Ceftriaxona o Cefotaxime) (+ Vancomicina) Nafcilina	Neumo, Hib, S. Agalactiae, E. Coli, S. Agalactiae
2-50 años	Cefalosporina 3ra. (+ Vancomicina) Meropenem Ceftriaxona	Neumo, Hib, S. Agalactiae, E. Coli, S. Agalactiae 2 gr cada 12 hs.
>50 años	Cefalosporina 3ra. + Ampicilina (+ Vancomicina) Cefotaxime Ceftazidime Vancomicina	Neumo, Hib, S. Agalactiae, E. Coli, S. Agalactiae 2 gr cada 4 hs. 2 gr cada 8 hs. 500 mg cada 6 hs.
Fractura base cráneo	Vancomicina + Cefalosporina 3ra Gentamicina Amikacina	Neumo, Hib, S. Agalactiae, E. Coli, S. Agalactiae 1-1.5 mg/kg cada 8 hs. 5 mg/kg cada 8 hs.
Trauma penetrante o Postneurocirugía	Vancomicina + Cefalosporina 3ra Vancomicina + Meropenem	S. Aureus, S. coag negativos (epidermidis), BGN (Pseudom.)
Shunt de LCR	Vancomicina + Cefalosporinas 3ra Vancomicina + Meropenem	Idem + Propionibacterium Acnes

Es ideal que en las primeras horas de internación el paciente se encuentre en una unidad de cuidados intensivos, monitoreado, con el objetivo de reconocer cambios en el estado de conciencia, detectar convulsiones, foco neurológico y tratar efectivamente los casos de agitación severa. Muchas veces la meningitis bacteriana se asocia a shock séptico, el cual es predictor de evolución desfavorable.

#### CONSIDERACIONES ETIOLÓGICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS

##### ◆ MENINGITIS A LÍQUIDO CLARO

La meningitis a líquido claro es la forma más frecuente de meningitis, con síntomas que suelen ser leves, autolimitados, de baja mortalidad y que no mayormente no requiere tratamiento específico. La etiología predominante es la viral, de preferencia estival. Sin embargo algunos casos se presentan como cuadros graves, con compromiso encefálico y es allí donde el diagnóstico correcto y el tratamiento específico hacen a la evolución del paciente (ej: herpes simplex).

Entre las etiologías de meningitis asépticas debemos considerar:

**Virales:** 80% enterovirus (Cosaxie, Echo), adenovirus, CMV, Mononucleosis, Arbovirus, herpes simple 1 y 2, herpes humano 6,7,8, HIV, V zoster, Coriomeningitis, Parotiditis.

**Bacterianas:** TBC, Treponema, Micoplasma, Leptospira, Borrelia, Infecciones parameningeas (abscesos cerebrales, epidurales o empiemas subdurales).

**Otras:** Hongos, Meningitis carcinomatosas, vasculitis, Reacciones de HS frente a vacunas o fármacos (sulfas, AINEs), Afecciones autoinmunes (LES, Bèchet).

Para arribar al diagnóstico de certeza se requieren cultivos, técnicas de aislamiento o de biología molecular (PCR) que suelen ser dificultosas, no siempre disponibles y la mayoría de las veces innecesarias si consideramos el curso benigno de la mayoría de estas afecciones. Sin embargo, cuando existe firme sospecha de una entidad en particular como responsable del cuadro de meningitis aséptica y su evolución dependa del tratamiento a instaurar, todos los esfuerzos diagnósticos serán adecuados (ej: meningitis por TBC, sífilis, enfermedades autoinmunes o hipersensibilidad por drogas).



Finalmente, debemos considerar que la gran mayoría de las meningitis a líquido claro no requieren tratamiento específico y sólo ha sido demostrada la eficacia del aciclovir en casos de infección herpética primaria con síntomas neurológicos severos.

#### ◆ MENINGITIS BACTERIANA

La meningitis bacteriana es una urgencia médica, con mortalidad global del 7-10% y secuelas neurológicas que oscilan entre el 21 y 28%.

Dentro de las formas esporádicas adquiridas de la comunidad, el 75% de las etiologías son el *S.pneumoniae* y la *N.meningitidis*. Es una patología de distribución mundial, predominantemente invernada. En los últimos años el uso de vacunas y antibióticos han determinado cambios epidemiológicos importantes, con menor incidencia de HI tipo b, mayor número de adultos afectados y aumento de los casos de neumococos resistentes a la penicilina.

Por otro lado, existen formas adquiridas intrahospitalariamente (nosocomiales), en las cuales los principales factores de riesgo son la neurocirugía (68%), prótesis neuroquirúrgica (35%), déficit inmunológicos, historia de traumatismo encéfalo craneano reciente y rinoarraquia. Los responsables son Bacilos Gram neg. (38%, mayoría pseudomona), *S. aureus* (9%), *S. coagulasa neg.* (9%) y estreptococcus (9%). En las meningitis adquiridas en la comunidad los bacilos Gram negativos (exceptuando el *H.influenzae*) causan menos del 3% de los casos. La mortalidad promedio oscila alrededor del 25%

Los factores de riesgo son las infecciones asociadas, siendo las vías de acceso a meninges la forma hematogena y por contiguidad desde focos endocraneales. En orden de frecuencia podemos nombrar a la otitis media aguda (26%), situaciones de inmunidad alterada (19%), alcoholismo (18%), neumonía (15%), sinusitis (12%), historia reciente o remota de traumatismo encéfalo craneano (13%), diabetes (10%) y rinoarraquia (8%).

Los factores predisponentes son la colonización y posterior invasión de la nasofaringe, las fracturas de base de cráneo, los focos sistémicos distantes (infecciones urinarias, endocarditis) y los déficits inmunológicos del paciente (asplenia, déficit de complemento, HIV+, uso de corticoides sistémicos)

La mortalidad y la tasa de secuelas de la meningitis bacteriana dependerá de la edad y enfermedad de base del paciente. La mortalidad es menor en niños, con un rango del 3.8% para *H influenzae*, 7.5% para meningococo y 15% para neumococo. El 80% suele tener recuperación ad íntegrum, aunque existe un 10% de pacientes que persisten con

sordera unilateral, 5% bilateral, 4% retraso mental y 4% de convulsiones. En adultos las complicaciones son más comunes, con mortalidad que alcanza el 18 a 25% según los distintos estudios y las complicaciones se presentan en el 50% de los casos (15% de compromiso cerebrovascular, 14% edema cerebral, 11% hidrocefalia, 11% shock séptico, 8% CID, 3.5% distress respiratorio). La hipotensión, la alteración del estado mental y las convulsiones se consideran factores predictivos independientes asociados a mal pronóstico.

#### a- Meningitis meningocócica

La *Neisseria meningitidis* es la responsable de este cuadro de presentación endemo-epidémica, que predomina en invierno-primavera, afectando un amplio rango etario (entre 13 y 64 años) y que desde 1991 se presenta con brotes cada vez más frecuentes. Es el principal patógeno causante de meningitis entre los 2 y 18 años. Según los polisacáridos de la cápsula existen 13 serogrupos distintos de *N. meningitidis*. El B y el C son los comunes en Europa y América, el A y C en Asia-África y se considera que el Y y W-135 están en aumento y ambos asociados a neumonía.

El contagio se produce por contacto directo o a través de secreciones nasofaríngeas de personas enfermas o portadores sanos (5-10% de la población), siendo el hombre es el único reservorio. Los individuos más susceptibles son los que tienen déficit en respuesta humoral, complemento, asplenia, patología crónica VASup., son fumadores o viven en condiciones de hacinamiento.

El período de incubación es de 2 a 10 días y suele relacionarse con cuadro de VASup. El inicio de los síntomas es brusco, con franco Sme meníngeo, fiebre de 39-40°C, compromiso del sensorio, excitación, lesiones dermatológicas (herpes labial, máculas-petequias-púrpura- necrosis cutánea), tendencia al shock y hemorragias (CID-W.Friederichsen en 5-20% de los casos). La evolución rápida y desfavorable, con fallo multiorgánico en el término de horas, debe hacernos sospechar en primer lugar de meningococo y luego de neumococo.

El LCR es típico de meningitis bacteriana y el directo muestra la presencia de diplococos Gram negativos. Los hemocultivos suelen tener un 75% de rescate del germen y en casos de cultivos negativos la aglutinación del látex y la contraelectroforesis (CIEF) ayudan al diagnóstico.

La mortalidad oscila entre el 5 y 12 % aún con tratamiento adecuado, alcanzando hasta un 40%



en casos de meningococcemia y un 19% de secuelas neurológicas.

Tratamiento específico requiere Penicilina G endovenosa durante 7-10 días y en casos de alergia a penicilina se utiliza Ceftriaxona, Cefotaxime o Cloranfenicol.

La profilaxis se dará a todos aquellos que han tenido contacto directo con el enfermo o sus secreciones -sin importar los cultivos de nasoro-faringe-, dado que estos individuos tienen 400 a 800 veces más riesgo de contagio que el resto de la población. Se denomina **contacto** a toda aquella persona que estuvo como mínimo 20 hs semanales o más de 4 hs por día con el paciente, o que asistió en el manejo de las secreciones o la respiración boca a boca del paciente. Todos estos casos deberán recibir profilaxis.

Un paciente que se encuentra bajo tratamiento antibiótico adecuado por más de 24 hs puede ser desaislado.

#### Profilaxis contactos de meningococo

##### Rifampicina

- niños < 1 mes: 5mg/kg cada 12hs por 2 días
- niños > 1 mes: 10mg/kg cada 12hs por 2 días
- adultos: 600 mg cada 12hs por 2 días

##### Ciprofloxacina

- adultos 500 md en dosis única

La eficacia de las vacunas depende del serotipo. La que se dispone actualmente es cuadrivalente, con antígenos A, C, Y y W-135 (el B poco inmunogénico). Se recomienda vacunar a niños >2 años, pacientes con asplenia anatómica, funcional o con déficit de complemento. Es útil para el control de las epidemias. En nuestro país también existe la vacuna cubana (serotipos bc) y otra con serotipos a-c, con resultado dispares desde el punto de vista de la eficacia.

#### b- Meningitis neumocócica

La meningitis por *Streptococo pneumoniae* es la forma más frecuente de meningitis en adultos. La vía de acceso es hematogena, ya sea desde focos distantes (ej. neumonía, endocarditis infecciosa) o por contiguidad, en relación a fístulas de LCR, fracturas de base de cráneo o neurocirugías. Afecta tanto a individuos inmunocompetentes como inmunocomprometidos y tiene mayor predisposición a la colonización la asistencia a guarderías, el uso de  $\beta$  lactámicos y la inmunosupresión.

La clínica es la de un Sme meníngeo de evolución rápida y desfavorable, con frecuentes signos focales y compromiso de pares craneales. El LCR es también típicamente bacteriano y el directo muestra cocos Gram positivos en cadena. Los hemocultivos son positivos en el 40-60% de los casos y técnicas de IEF o coaglutinación pueden ayudar en los casos de cultivos negativos.

En lo que respecta al tratamiento antibiótico para neumococo, cabe destacar el aumento de la incidencia de casos resistentes a la penicilina. En EEUU se informa hasta un 15% de resistencia, motivo por el cual el esquema empírico inicial considera la vancomicina. En nuestro país los aislamientos de neumococo causantes de meningitis son resistentes en un 4%, pero considerando la tasa global de infección por neumococo (incluye sinusitis, neumonías, etc) llega a ser del 30%.

#### CIM de Penicilina < o igual 0.06 $\mu$ g/ml (sensible)

-Peni G o ampi y de 2da. opción Cefalo 3ra. o cloranfenicol

#### CIM de Penicilina entre 0.12-1 $\mu$ g/ml (sensibilidad intermedia)

-Cefalo 3ra. y de 2da. opción Vancomicina

#### CIM de Penicilina > o igual a 2 $\mu$ g/ml (resistente)

-Vancomicina y de 2da. opción Imipinem

La mortalidad con tratamiento adecuado es del 19 al 26 %, con alto porcentaje de secuelas.

El tratamiento específico es con Penicilina G endovenosa a dosis que dependerán de la CIM de la bacteria aislada. Tabla 2.

Para la profilaxis el CDC recomienda vacunar a adultos inmunocompetentes asociados a mayor probabilidad de infección neumocócica (> 65 años, EPOC, ICC, IRC, rinorraquia, DBT, hepáticos, alcohólicos) o bien a los inmunocomprometidos (asplenas quirúrgicas o funcionales, HIV positivos, síndromes nefróticos, linfomas, mieloma, transplantados).

c- **H. Influenzae tipo b:** fue causa importante de meningitis entre las décadas del 60 y el 0. El advenimiento de la vacuna conjugada en los años '90 ha convertido a esta patología en muy infrecuente.

d- **Listeria monocitogenes:** Afecta a todos los grupos etarios, siendo causa frecuente de meningitis. De preferencia afecta a personas portadoras de enfermedades crónicas, mayores de 60 años y neonatos. Es un cocobacilo Gram+. El tratamiento requiere ampicilina y aminoglucósido (gentamicina) por 4 a 6



semanas. En alérgicos se utiliza trimetoprima / sulfametoxazol.

- e- **Bacilos gram negativos:** Meningitis a *Klebsiella*, *E.coli* y *Pseudomona* se observan en relación con traumatismos de cráneo o post-neuroquirúrgico. El tratamiento es de 3 semanas y suele asociarse aminoglucósido.
- f- **Estafilococos:** *S. epidermidis* suele relacionarse con derivaciones de LCR y *S. aureus* con osteomielitis, endocarditis infecciosa, celulitis, neurocirugías, prótesis endovasculares, sinusitis y neumonías. La mortalidad es alta. El tratamiento específico es con cefalosporinas de 3ra. (ceftriaxona) o vancomicina (Recordar que la cefalotina no pasa BHE). El agregado de rifampicina no ha demostrado utilidad, pero algunos autores la recomiendan o la utilizan una vez que se identificó al estafilococo en el aislamiento.
- g- **Naegleria y Acanthamoeba:** Estas amebas se adquieren al nadar en agua de estanques, lagos y piletas. Los síntomas comienzan con síndrome meníngeo súbito, convulsiones y foco neurológico, pudiendo evolucionar mortalmente en el término de una semana. El LCR es semejante a una meningitis bacteriana aguda, por lo cual suelen recibir primero este tratamiento y sólo se arriba al diagnóstico si ante la sospecha se solicita un directo para detectar trofozoítos en el LCR NO centrifugado (Gram y cultivo son negativos). Tratamiento: Anfotericina B +/- Rifampicina
- h- **MENINGITIS CRÓNICA:** Se define por la presencia de un Sme. meníngeo con LCR patológico que permanece alterado por más de 4 semanas. Los síntomas y signos son proteiformes (irritabilidad, cefalea, fiebre, deterioro del sensorio, rigidez de nuca), la pleocitosis del LCR no siempre está presente y en un tercio de los casos no se arriba a diagnóstico etiológico.

La etiología infecciosa dependerá del tipo de huésped. En huésped inmunocompetente puede deberse a TBC, brucelosis, sífilis, lepra, actinomicosis, nocardia, cisticercosis, micosis sistémicas, enf. de Lyme. En el huésped inmunocomprometido es más frecuente encontrar casos de TBC, criptococosis, CMV, toxoplasmosis y hongos oportunistas.

En el diagnóstico diferencial se deben considerar causas no infecciosas tales como sarcoidosis, vasculitis, LES, linfoma, infiltración carcinomatosa, HSA, meningitis crónica linfocitaria benigna y enf. de Bèchet.

### Meningitis tuberculosa

Es la forma más común de afección tuberculosa del SNC, por vía hematógena. En un 70% de las veces existe foco tuberculoso identificable. La mortalidad global es aproximadamente del 10%, pero el pronóstico es peor en niños menores de 2 años, ancianos y en el paciente HIV positivo.

Luego de días a semanas con cefalea intermitente, fiebre o febrícula vespertina, hiporexia, pérdida de peso, somnolencia y trastornos de la conducta se instala un sme. meníngeo con variable compromiso de pares III,IV,VI (base de cráneo), deterioro de la conciencia, foco y papiledema (20%).

El LCR presenta aumento de tensión, pudiendo ser claro o xantocrómico, con hiperproteorraquia, hipoglucorraquia, cloruros disminuidos y pleocitosis linfocítica entre 50-500 células. El Z-Neelsen suele ser negativo, dado el carácter paucibacilar de esta afección. Debe solicitarse cultivo (BACTEC).

Otros métodos diagnósticos a utilizar son la PCR del LCR e imágenes (TC, RMN con gadolinio).

El tratamiento incluye 4 drogas durante 2 meses y luego isoniazida y rifampicina hasta completar los 18 meses. Como complicaciones se puede observar hidrocefalia, ceguera, parálisis óculomotoras, aracnoiditis, trastornos psiquiátricos, convulsiones recurrentes, sordera, etc.

La mejor forma de prevenir cuadros neurológicos graves por TBC es mediante la vacuna BCG.

### Meningitis criptocócica

La criptococosis asociada al SIDA es una afección sistémica, aguda o subaguda, con elevado compromiso meningoencefálico. La padece el 5-10% de los pacientes con SIDA en el curso de su enfermedad, aunque en general acontece con recuentos de CD4 menores a 100/mm<sup>3</sup>. La sobrevida promedio posterior a esta afección es de 18 meses. Habitualmente el responsable es el *Cryptococcus neoformans var. neoformans*, serotipo A.

La presentación de cualquier meningitis en un HIV+ suele ser tenue, con lo cual en cualquier cefalea con fiebre de más de 1 semana, se debe considerar hacer una PL.

En una serie de 114 pacientes del Hospital Muñiz, en el 96.5% se detectó cuadro infeccioso general (fiebre, astenia, pérdida de peso, anemia, hepatoesplenomegalia, adenopatías), el 90% tenía cuadro neurológico (cefalea persistente, vómitos, fotofobia o Sme. meníngeo incompleto), el 44% tenía síntomas respiratorios inespecíficos y el 6% tenía lesiones cutáneas de aspecto moluscoide.

El LCR se caracteriza por su elevada presión de apertura, celularidad menor a 20 cél/mm<sup>3</sup>,



proteínoorraquia ligeramente aumentada y glucorraquia normal. El directo con tinta china es positivo en el 80% y el cultivo positivo en el 90%; los hemocultivos por lisis-centrifugación son positivos en el 67% y el sedimento urinario es en un 30-40% positivo. La demostración del Ag. capsular en los fluidos orgánicos (sangre, LCR, orina) mediante aglutinación de látex o ELISA tiene alto rédito diagnóstico (alrededor del 95%).

Se relaciona con peor pronóstico:

- Elevada presión de apertura LCR
- Antigenemia y antigenorraquia > 1/1000
- Numerosos sitios de cultivo positivo
- Alteración de conciencia o HTE
- < 8 cél/mm<sup>3</sup> en LCR
- CD4 < 50/mm<sup>3</sup>

El tratamiento de elección es la Anfotericina B (EV) 0.7 - 0.8 mg/kg/día + 5 fluorocitosina (VO o EV) a 100 mg/kg/día por 2 semanas. De esta manera se logra un 80% de esterilización del LCR y se continúa con fluconazol 400 mg/día por 10 semanas. De segunda elección se puede utilizar Anfotericina B (EV) 0.8 mg/kg/día por 6-8 semanas, aunque conlleva a mayor riesgo de anemia grave y nefrotoxicidad. Otros esquemas utilizan sólo Fluconazol (VO o EV) 400-800 mg/día por 10-12 semanas o Fluconazol 1600 mg (EV) el 1er. día y luego 800 mg (VO o EV) por 12 semanas, pero este esquema está asociado a mayor riesgo de recaída.

Otra parte importante del tratamiento es el manejo de la elevada presión intracraneal, con la repetición de la PL hasta evidenciar disminución de la misma. Es uno de los factores más importantes para reducir la mortalidad y minimizar la morbilidad de estos pacientes.

La evolución se controla por cultivo del LCR (el directo de tinta china puede seguir positivo luego de esterilizado el LCR) y posteriormente el paciente recibe profilaxis secundaria con 200 mg/día fluconazol.

## **CONCLUSIONES**

- En todo paciente febril, con letargo, cefalea o confusión de brusca instalación y SIRS debe realizarse una punción lumbar.
- Las primeras medidas deben enfocarse a evitar el shock e iniciar el tratamiento empírico ATB correcto, tras una PL que debe ser inmediata.
- El papiledema, foco neurológico, o coma requieren TAC previa urgente. Si demora la realización del estudio se instala el tratamiento empírico sin PL.

- No se requieren PL repetidas si la evolución del paciente es favorable.
- La prolongación de la fiebre, la aparición tardía de somnolencia, foco neurológico deben hacer sospechar complicaciones: empiema subdural, trombosis de senos, absceso encefálico, flebitis séptica o mastoiditis.
- Todos los aislamientos de neumococo deben tener CIM. Donde haya alta incidencia de cepas resistentes se debe iniciar con Vancomicina + Cefalos 3ra. En los casos de alergia severa a penicilina se administrará vancomicina + rifampicina



## Bibliografía

- Tunkel A., Hartman B., Kaplan S., Kaufman B., Roos K., Scheld W., Whitley R. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:1267-84.
- Ellenby M., Tegtmeyer K., Lai S., Braner D.. Lumbar Puncture. *NEJM* 2006, 355; 13.
- Van de Beek D., De Gans J et al. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. *NEJM* 2004; 351: 1849-59.
- Van de Beek D., Drake J., Tunkel A. Nosocomial Bacterial Meningitis. *NEJM* 2000; 362: 146-54
- J.Benetucci y col. "SIDA y enfermedades asociadas". FUNDAI. 2da. edición. 2001.
- Rosenstein N, Perkins B, Stephens D, Popovic T, Hughes J. "Meningococcal disease". *NEJM* 2001;344: 1378-88..
- De Gans J, van de Beek D. Dexametasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002; 347:1540-56
- van de Beek D, de Gans J et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. Review article. *N Engl J Med* 2006; 354:44-53
- Gilbert D, Moellering R, Sande M. "The Sanford Guide to antimicrobial therapy". 32° edición. 2009.
- Hasburn R, Abrahams J, Jekel J, et al. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspectes meningitis. *NEJM* 2001; 345:1727-33.