

Revisión

Tratamiento de las meningitis agudas bacterianas (excluido el período neonatal)

J.B. GONZÁLEZ DE LA ROSA, S. ANSÓ OLIVÁN, J.M. MERINO, T. ÁLVAREZ MARTÍN, J. SÁNCHEZ MARTÍN

Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe. Burgos.

RESUMEN

Objetivos: Revisar la práctica actual más común en las meningitis bacterianas agudas (MAB) en Pediatría.

Métodos: Hemos realizado una revisión de los artículos de la base de datos MEDLINE en los últimos 10 años. Fueron seleccionados los artículos relacionados con las meningitis bacterianas por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. Se revisaron la administración de líquidos, respuesta moduladora inflamatoria y el tratamiento antibiótico.

Resultados y conclusiones: 1) Administración de líquidos: La restricción de líquidos es una práctica habitual en el tratamiento de las MAB. Sin embargo, la morbilidad y mortalidad, fue más alta en pacientes con MAB en los que tuvo lugar depleción de volumen extracelular. Por lo que la restricción de líquidos no es recomendada para el tratamiento de MAB. 2) Tratamiento de la inflamación: La respuesta inflamatoria a los componentes bacterianos aumenta la morbilidad y mortalidad de las MAB. En modelos experimentales el tratamiento con dexametasona disminuye la presión intracraneal, el contenido de líquido cerebral y las concentraciones de lactato y PGE₂. En las MAB en Pediatría el tratamiento con dexametasona está indicado como terapia coadyuvante en meningitis aguda por *H. influenzae* y *S. pneumoniae* en pacientes de más de 1 mes de edad. La dexametasona debe ser administrada en bolos por vía intravenosa antes de iniciar el tratamiento antibiótico. La dosis recomendada es de 0,6 mg/kg/día repartido en 4 dosis durante 2 ó 4 días. La dexametasona está contraindicada en pacientes con MAB con líquido cefalorraquí-

deo aséptico, parcialmente tratados, líquido cefalorraquídeo con tinción de Gram negativa o líquido cefalorraquídeo con predominio linfocitario y si el paciente muestra hemorragias gastrointestinales. 3) Tratamiento antibiótico: El tratamiento antibiótico en las MAB debe iniciarse inmediatamente que se sospeche la enfermedad. Un retraso en el inicio del tratamiento antibiótico aumenta la morbilidad y la mortalidad en pacientes con MAB. En la meningitis por *N. meningitidis*, normalmente es suficiente el tratamiento con penicilina G durante 7 días. No obstante, debido al aumento de resistencias del *N. meningitidis* a la penicilina, se recomienda un tratamiento de 7 días con ceftriaxona o cefotaxima. En la MAB por *H. influenzae* se recomienda cefotaxima o ceftriaxona durante 7 ó 10 días. En la MAB por *S. pneumoniae* se recomienda cefotaxima o ceftriaxona y vancomicina con una duración entre 10 y 14 días. En los pacientes con MAB por *S. pneumoniae* con total resistencia a las cefalosporinas un tratamiento alternativo es la vancomicina, junto con rifampicina o el menopenem.

Palabras Clave: Meningitis aguda bacteriana; Tratamiento; *N. meningitidis*; *S. pneumoniae*; *H. influenzae*.

TREATMENT OF ACUTE BACTERIAL MENINGITIS (EXCLUDING THE NEONATAL PERIOD)

ABSTRACT

Objective: To review the current practice in the most common pediatric acute bacterial meningitis (ABM).

Methods: A literature review from MEDLINE data base 10 years ago. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*

Correspondencia: J.B. González de la Rosa. Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe. Avda del Cid, s/n. 09005 Burgos
Recibido: Diciembre 1998. Aceptado: Diciembre 1998

and *Neisseria meningitidis* acute meningitis treatment related papers were selected. Fluid administration, inflammatory response modulation, antibiotic therapy were reviewed.

Results and conclusions: 1) Fluid administration: Fluid restriction is a common practice in ABM treatment. However, mortality and morbidity were higher in patients with ABM and extracellular volume depletion. Thus, fluid restriction is not recommended for ABM treatment. 2) Inflammatory response treatment: Inflammatory response to bacterial components increased the morbidity and mortality of ABM. Dexametasone therapy reduce the intracranial pressure, brain water content and lactate and PGE₂ concentrations in experimental models. In pediatric ABM dexametasone therapy is indicated as adjunctive therapy in *H. influenzae* and *S. pneumoniae* ABM in patients more than 1 month of age. Dexametasone should be done in bolus by endovenous line before the antibiotic therapy start. The recommended dose is 0.6 mg/kg/day in four divided doses during 2 to 4 days. Dexametasone is contraindicated in aseptic, partially treated, negative Gram stain or bacterial antigens and lymphocytic LCR predominance ABM and if the patient showed gastrointestinal bleeding. 3) Antibiotic therapy: Antibiotic therapy in ABM should be started promptly after the disease was suspected. Delayed antibiotic therapy increased the morbidity and mortality in ABM. In *N. meningitidis* ABM, penicilin G for seven days is usually curative. However, ceftriaxone or cefotaxime treatment for 7 days is recommended because of an increase in isolation of *N. meningitidis* strains intermediately susceptible to penicilin. In *H. influenzae* ABM, cefotaxime or ceftriaxone for 7-10 days is recommended. In *S. pneumoniae* ABM, cefotaxime or ceftriaxone and vancomicin for 10-14 days is recommended. Vancomicin and rifampicin or meropenem could be an alternative in cases of total cephalosporin-resistant *S. pneumoniae*.

Key words: Acute bacterial meningitis; Treatment; *S. pneumoniae*; *N. meningitidis*; *H. influenzae*.

INTRODUCCIÓN

La meningitis aguda bacteriana (MAB) es una enfermedad grave entre los pacientes de cualquier grupo de edad. Si en la era preantibiótica la MAB era una enfermedad siempre mortal, el descubrimiento de los antibióticos en los años

40 mejoró ostensiblemente el pronóstico de la enfermedad⁽¹⁾. Sin embargo, a pesar de que en la actualidad se dispone de agentes antimicrobianos cada vez más potentes, del 1,5 al 5% de los niños con meningitis bacterianas fallecen y del 15 al 20% presentan secuelas neurológicas a largo plazo⁽²⁾.

Durante los años setenta y principios de los ochenta la investigación en la MAB, ha ido especialmente dirigida al desarrollo de nuevos antibióticos que alcanzaran, de forma rápida, elevados títulos bactericidas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en un intento de acelerar la cura bacteriológica. El descubrimiento de las cefalosporinas de 3ª generación no ha mejorado substancialmente el pronóstico de la enfermedad, como se esperaba, porque la aparición de resistencias ligadas al uso continuado de éstas ha complicado el tratamiento empírico de la meningitis.

Un hallazgo realmente sorprendente del estudio de las MAB en los últimos años ha sido la constatación de que una parte de la lesión tisular en el sistema nervioso central (SNC) se produce inmeditamente después de iniciarse el tratamiento antibiótico. A pesar de la idea de que una muerte rápida de las bacterias en el espacio subaracnoideo es el objetivo esencial del tratamiento de las MAB, la acción de estos antibióticos se asocia con una rápida lisis de las bacterias y una liberación masiva de sus productos bacterianos, lo que condiciona una respuesta inflamatoria masiva y desproporcionada.

Dos son, pues, los problemas a los que nos enfrentamos actualmente en el tratamiento de las MAB: 1) la elevada frecuencia con que las bacterias causantes de meningitis presentan resistencias a los antibióticos considerados hasta ahora como eficaces; y 2) la consecución de una aceptable modulación de la respuesta inflamatoria desencadenada en el espacio subaracnoideo tras la lisis bacteriana⁽³⁾.

El tratamiento de la inflamación no ha conseguido por el momento los objetivos pretendidos y continúa siendo objeto de debate. También otras cuestiones, como las vías o el tiempo de administración y el manejo de los líquidos, han sufrido modificaciones persistiendo gran cantidad de preguntas sin respuesta.

ADMINISTRACIÓN DE LÍQUIDOS

Tradicionalmente, la restricción de líquidos ha formado parte del tratamiento de rutina de las MAB con objeto de dis-

minuir el edema cerebral y tratar o prevenir el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)^(4,5).

En condiciones normales hay mecanismos para la autorregulación del flujo cerebral en los vasos cerebrales, los cuales están dirigidos a que los cambios en la presión arterial media no produzcan trastornos de la perfusión y oxigenación cerebral. En las MAB hay una pérdida de estos mecanismos, lo que sumado al edema cerebral y al aumento de la presión intracraneal que se produce en esta enfermedad, condiciona que pequeñas oscilaciones de la presión arterial media generen hipoperfusión e isquemia cerebral.

Algunos autores han demostrado que la disminución del volumen extracelular en niños con MAB en más de 10 cc/kg en las 48 horas que siguen al ingreso, se acompaña de un incremento en la mortalidad y el número de secuelas, por lo que la restricción hídrica que históricamente se ha estado realizando en el tratamiento de las meningitis no sólo no es beneficiosa para la evolución de la enfermedad, sino que es perjudicial para la misma⁽⁶⁾. Se ha comprobado que la mayoría de los niños con MAB tienen un aumento del agua corporal total y del agua extracelular, exceso que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y que la secreción de ADH podría no ser inadecuada si la administración de agua y de sodio suprimen su secreción⁽⁷⁾.

De todo lo dicho parece desprenderse que el aumento del agua extracelular puede ser un mecanismo compensador para mantener el flujo cerebral y que cualquier intervención dirigida a disminuirlo sería perjudicial para el niño. Por ello se ha abandonado la rutina de aportar dos tercios de las necesidades basales de líquidos en las MAB y que los líquidos a administrar se calculan individualmente según las pérdidas (falta de ingesta, fiebre, vómitos...), la situación hemodinámica y los factores fisiopatológicos.

TRATAMIENTO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Actualmente se tiene la impresión de que la solución para limitar el daño neurológico que ocasiona la MAB no va a depender del desarrollo de nuevos antimicrobianos, sino del progreso en el conocimiento de la fisiopatología de la inflamación y de sus mediadores para mejorar su modulación.

La patogénesis de la pérdida de la función auditiva neurossensorial, por otra parte la secuela neurológica más fre-

cuente de las MAB, podría diferir, ya que el grado de pérdida de la función auditiva, por lo general, no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.

La cascada inflamatoria que desencadenan las partículas bacterianas y los efectos nocivos que la exagerada respuesta inflamatoria produce en un sistema cerrado como el SNC, ha hecho que en los últimos años se han estudiado distintos fármacos antiinflamatorios, como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), dexametasona, pentoxifilina, anticuerpos monoclonales frente a factor necrosis tumoral (FNT), interleuquina-1 (IL-1) o factor activador de las plaquetas (PAF).

Por su reconocida acción antiinflamatoria, los corticoides se han ensayado en diferentes modelos experimentales. La dexametasona, como único tratamiento en la meningitis por neumococo reduce la presión intracraneal, el contenido de agua cerebral y las concentraciones de lactato, posteriormente otros autores utilizando el mismo modelo experimental y con meningitis producidas por *Haemophilus influenzae* tipo b observaron que la dexametasona disminuía la concentración de PGE₂ y el paso de proteínas desde el suero al LCR⁽⁸⁾.

La asociación dexametasona-anticuerpos monoclonales anti CD18 intensifica la acción antiinflamatoria sin que se altere la cinética de muerte bacteriana en el espacio subaracnoideo, demostrándose un efecto sinérgico entre ambos fármacos, pero desgraciadamente los anticuerpos monoclonales anti CD18 han sido suspendidos por su elevada toxicidad⁽⁹⁾.

Se han realizado numerosos estudios^(10,2) sobre la utilización de la dexametasona en niños con meningitis. No existen aún resultados concluyentes para los microorganismos más comunes, salvo para la meningitis por *H. influenzae* en que sí que disminuye las secuelas neurológicas auditivas y los pacientes se vuelven afebriles antes, si bien en algunos casos puede producir fiebre secundaria que, aunque es de naturaleza benigna, su evaluación y tratamiento acarrea molestias y alargamiento de la hospitalización⁽²⁾. Otra consideración es que la dexametasona produce un descenso rápido de la fiebre y una mejoría clínica general, que puede estar presente a pesar de la persistencia del crecimiento bacteriano en el LCR. Habiendo demostrado la correlación de las secuelas neurológicas con el tiempo de esterilización del LCR, este fenómeno podría producir un aumento del riesgo de secuelas, especialmente en las MAB causadas por bac-

terias resistentes a los antibióticos⁽¹¹⁾. La dexametasona puede producir hemorragias digestivas y teóricamente puede retrasar la esterilización del LCR, debiendo usarse con precaución o evitarse:

- En meningitis asépticas.
- Parcialmente tratadas.
- Con tinción de Gram negativa.
- Con antígenos bacterianos negativos.
- Con nivel de glucorraquia cerca de lo normal.
- Con predominio de linfocitos en el LCR.
- Con cultivo de LCR negativo después de 24 horas de incubación.
- Cuando se sospeche estado de inmunodeficiencia que predisponga al paciente a infecciones inusuales.
- Cuando se han administrado antibióticos por otro tipo de infección.
- En aquellos casos subagudos o crónicos.
- En aquellos niños con sospecha de meningitis bacteriana vacunados contra el *H. influenzae*⁽¹²⁾.

En resumen y de acuerdo con las recomendaciones del Comité de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Canadiense de Pediatría⁽¹³⁾ similares a las del Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría⁽¹⁴⁾, la dexametasona está indicada:

- Como terapéutica añadida en el manejo de niños con meningitis por *H. influenzae*, para reducir el riesgo de pérdida de audición.
- Como terapéutica añadida en el caso de meningitis por *Streptococcus pneumoniae* (pero no por meningococo), por los datos que sugieren una acción beneficiosa sobre la mortalidad y las secuelas neurológicas.
- En lactantes mayores de 1 mes, ya que en los menores la seguridad no está establecida y los beneficios no demostrados.
- Durante 4 días y a la dosis de 0,6 mg/kg/día repartida en 4 dosis y por vía intravenosa, en los primeros 4 días de tratamiento antibiótico (si bien otros trabajos proponen utilizarlo durante sólo 2 días con resultados similares).
- Administrar la dexametasona en bolo i.v. antes del antibiótico. Si se inicia 4 horas o más después del comienzo del tratamiento específico parenteral, es poco probable que la dexametasona resulte eficaz. Algunos expertos consideran que un intervalo de más de 1 ó 2 horas anula su posible eficacia.

- No utilizar la dexametasona en meningitis asépticas o parcialmente tratadas o con antígenos bacterianos negativos o con predominio de linfocitos en el LCR y en los casos dudosos en que se inició dicho tratamiento suspenderlo cuando se haya descartado el origen bacteriano de la infección.

- Suspender la dexametasona cuando se sospeche sangrado intestinal por su utilización.

La presentación de secuelas puede ser prevenida por otros mecanismos que no sean bloqueando la respuesta inflamatoria del huésped. En este sentido se ha ensayado el glicerol oral, cuyo mecanismo de acción no está claro, pero que podría ser por disminución del edema cerebral y la presión intracraneal, pero que también pudiera servir como fuente de energía en el cerebro mejorando la fosforilación oxidativa. La administración de glicerol oral a dosis de 1,5 g/kg cada 8 horas durante 3 días produjo una disminución de las secuelas neurológicas y de la sordera moderada o grave^(14,15). Son necesarios más estudios para establecer las indicaciones del glicerol, porque la administración de esta sustancia en humanos pudiera causar depleción sostenida de los niveles de ATP del hígado y corteza renal como se ha visto en ratas^(5,16).

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Dada la potencial morbilidad neurológica y la alta mortalidad de las meningitis bacterianas, siempre tendremos en cuenta:

- No demorar el inicio del tratamiento, cuando se sospeche la enfermedad, ya que la meningitis bacteriana es una infección con asiento en un área de débil resistencia del huésped, y los anticuerpos específicos y el complemento faltan con frecuencia en el LCR de los enfermos, lo cual tiene como resultado una fagocitosis ineficaz y permite una rápida multiplicación bacteriana.

- Seleccionar antibióticos con rápido efecto bactericida en el LCR. La mayoría de las veces se recomienda una cefalosporina de tercera generación como cefotaxima o ceftriaxona, la cual se asociará a ampicilina en los menores de 3 meses (en quienes el *Streptococcus agalactiae*, el *Enterococcus* o la *Listeria monocytogenes* pueden ser los agentes causales).

Estudios comparativos entre cefuroxima y cefotaxima o ceftriaxona han demostrado mayor frecuencia de déficit auditivos moderados o profundos en los niños tratados con

cefuroxima asociada a una demora en la esterilización del LCR⁽¹⁷⁾.

En los pacientes inmunocomprometidos, por patología tumoral, quimioterapia o altas dosis de corticoides, se aconseja una cefalosporina de tercera generación como la ceftazidima (más activa contra los gérmenes gramnegativos, incluidas *Pseudomonas*) y ampicilina por la posible infección por *Listeria monocytogenes*.

En los pacientes con reciente trauma craneal, neurocirugía o con válvula de derivación ventriculoperitoneal, el tratamiento debe ser eficaz contra gérmenes grampositivos y gramnegativos, recomendándose la asociación de vancomicina y ceftazidima.

Si la tinción de Gram del LCR identifica un tipo de bacteria, el tratamiento debe dirigirse contra el patógeno presuntivo y cuando los cultivos demuestran un patógeno, la terapéutica inicial debe ser reemplazada por la específica, teniendo en cuenta el grado de sensibilidad⁽¹⁶⁾.

Las meningitis bacterianas pueden considerarse como piógenas de evolución aguda. Dentro de este grupo, tres bacterias representan la causa más frecuente de meningitis en nuestro entorno, llegando hasta más del 75% de todos los casos: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*.

Meningitis por *N. meningitidis*

Desde la introducción de la penicilina en la clínica, siempre se ha considerado la exquisita y uniforme sensibilidad de *N. meningitidis* frente a ella, de modo que dosis de 250.000 UI/kg/día ha constituido el tratamiento de elección de la enfermedad meningocócica.

Por este motivo, en la mayoría de los laboratorios clínicos no se realizaban pruebas de sensibilidad a los meningococos aislados. De las cepas aisladas desde 1978-1985 coincidiendo con la última epidemia que hubo en España (cuya incidencia media fue de 17,62 casos por 100.000 habitantes), el Laboratorio Nacional de Referencia para Meningococos de Majadahonda (Madrid) no encontró cepa de meningococo con una CMI a penicilina igual o superior a 0,1 µg/ml⁽¹⁸⁾. Ahora bien, desde que en octubre de 1985 se informó en España del primer caso de meningococo moderadamente resistente a la penicilina (en Madrid en un paciente afecto de sepsis y meningitis), estamos asistiendo a un incremento en el aislamiento de cepas de meningococos moderada-

mente resistentes a la penicilina y, sobre todo, a la ampicilina, llegando en algunas zonas de nuestro país a más del 50%, cifras que se elevan hasta el 90% para el serogrupo C del meningococo, y aunque el serogrupo B siga siendo el más frecuente en nuestro país, existe como se ha observado en países de características epidemiológicas similares al nuestro, un aumento progresivo de meningitis meningocócicas debidas al meningococo serotipo B^(3,19,20).

A la vista de la frecuencia de portadores humanos de meningococos en la orofaringe (hasta un 10% en algunas zonas de nuestro país), al frecuente uso de la penicilina durante años y a los bajos niveles de penicilina que se alcanzan en la saliva, resulta sorprendente que la resistencia haya tardado tanto tiempo en aparecer, más si tenemos en cuenta que los primeros gonococos y neumococos resistentes a la penicilina aparecieron en 1958 y 1977 respectivamente. Tal resistencia es gradual, es más frecuente en niños que en adultos y está mediada por una disminución de la afinidad de la penicilina por una de las proteínas fijadoras de penicilina, alteración que se debe a una recombinación genética con otras especies saprofitas de *Neisseria*. La resistencia de *N. meningitidis* por producción de β-lactamasas es mucho más rara, si bien se han descrito esporádicamente en España cepas con estas características⁽²¹⁾.

Esta alta incidencia de cepas de meningococo con sensibilidad intermedia a la penicilina, concentrada en algunas zonas geográficas, ha hecho cambiar el tratamiento empírico de la meningitis meningocócica, substituyendo la penicilina por una cefalosporina de 3ª generación, como ceftriaxona, (de eliminación hepática y vida media larga (8 horas) que permite su administración en una sola dosis al día, 100 mg/kg/día cada 12-24 horas), o bien cefotaxima 200 mg/kg/día cada 8 horas.

En la clínica, la meningitis por *N. meningitidis* responde de forma adecuada al tratamiento con penicilina G por vía intravenosa cuando se usa a dosis altas (500.000 UI/kg/día en 6 dosis), aun en los casos de sensibilidad intermedia. Ahora bien, parece prudente en la actualidad iniciar el tratamiento con cualquiera de las dos cefalosporinas hasta completar los estudios de sensibilidad.

Para el enfermo con antecedentes de reacción alérgica a la penicilina el tratamiento de elección es el cloranfenicol, muy activo sobre las cepas sensibles y resistentes a la penicilina y con una excelente penetración en LCR.

La realización de una punción lumbar de control no es útil, ni después de 48 horas ni al final del tratamiento, a menos que la evolución sea atípica por cualquier razón.

Meningitis por *H. influenzae*

Muchas cepas de *H. influenzae* tipo *b* son actualmente resistentes a la ampicilina y cloranfenicol, antibióticos ampliamente utilizados hasta hace unos años en el tratamiento de las MAB por *H. influenzae*.

La resistencia de *H. influenzae* tipo *b* a ampicilina se debe casi siempre a la producción de una β -lactamasa. En 1990 en Europa, alrededor del 10% de las cepas de *H. influenzae* fueron productoras de β -lactamasas. La prevalencia varía muchos de unos países a otros siendo mayor en España, Francia y Bélgica, pero incluso dentro de un mismo país las resistencias pueden variar ampliamente, llegando en algunas regiones españolas hasta el 60%⁽⁶⁾. Se desconoce la razón de esta alta prevalencia de *Haemophilus* resistentes a la ampicilina en algunas zonas y el porqué de la variación dentro de un mismo país, postulándose que el tratamiento con un antibiótico betalactámico puede ser causa de aumento en la colonización por *H. influenzae* productor de β -lactamasa⁽²²⁾. Existen otros mecanismos de resistencia a ampicilina (suponen entre el 1 y el 5% de las resistencias) en los *H. influenzae* casi siempre en cepas no tipables y ocasionalmente en cepas del tipo *b*, por alteración en la afinidad de las proteínas fijadoras de la penicilina, disminución de la permeabilidad de la membrana externa o defecto en el sistema autolítico de la bacteria. Por ello, aunque un aislado de *H. influenzae* sea no productor de β -lactamasa no debe emplearse ampicilina hasta que no se conozca su CMI para la misma, ya que a pesar del bajo porcentaje que suponen estos últimos, la severidad de esta meningitis exige asegurar la capacidad bactericida del antibiótico a utilizar⁽¹⁶⁾.

La resistencia a cloranfenicol está mediada por una acetiltransferasa plasmídica y es infrecuente en Europa, Canadá y EE.UU., siendo nuevamente España una excepción con un 17% de cepas resistentes a este antimicrobiano⁽⁵⁾. Un problema añadido es la aparición de cepas con resistencia combinada a ampicilina y cloranfenicol.

Las cefalosporinas de 3ª generación como cefotaxima (200 mg/kg/día en 4 dosis) o ceftriaxona (100 mg/kg/día en 1-2 dosis), tienen una actividad excelente frente a *H. influenzae* tipo *b*, incluso frente a las cepas resistentes a ampicilina

y cloranfenicol y son actualmente los antibióticos de elección.

Últimamente han surgido algunas cepas resistentes a cefotaxima y aunque este porcentaje es por el momento muy bajo, hay que tener en cuenta esta posibilidad y en caso de evolución desfavorable con la cefotaxima se recurrirá a la administración de cloranfenicol (100 mg/kg/día en 4 dosis), el cual a pesar de ser bacteriostático frente a muchas bacterias, contra el *H. influenzae* se comporta como bactericida.

Meningitis por *S. pneumoniae*

El *S. pneumoniae* sigue siendo el microorganismo que más morbimortalidad causa tras un episodio de meningitis. El tratamiento de elección hasta hace unos años era la penicilina, debido a la sensibilidad universal del neumococo y al alto poder bactericida del antibiótico. Sin embargo, desde que en 1976 en Australia se empezaron a comunicar casos de cepas de neumococos altamente resistentes a la penicilina, la frecuencia de aparición de estas cepas ha ido aumentando progresivamente en todo el mundo, siendo en España como uno de los países, junto a Hungría, Sudáfrica e Israel con más alta prevalencia de neumococos resistentes a penicilina, con lo que el planteamiento terapéutico ha cambiado. Este fenómeno puede deberse a que otros gérmenes, como el *Streptococcus viridans*, incorpora parte de su genoma al del neumococo o porque el genoma de la bacteria cambie por la presión selectiva de los antibióticos, en cualquier caso, lo que parece claro es que la aparición de resistencias está muy ligada al consumo previo de antibióticos. En la actualidad, en España las cifras de resistencia oscilan entre el 30 y el 60%⁽²³⁾.

Cefotaxima y ceftriaxona se utilizan con buenos resultados en pacientes con meningitis neumocócica resistente a penicilina, si las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) de estos antibióticos son adecuadas (< 1,0 μ g/ml)^(24,25). Sin embargo, también se ha señalado ineficacia terapéutica con MIC de 2,0 μ g/ml o menores e incluso se han comunicado cepas de neumococos con resistencia de alto nivel a las cefalosporinas^(26,27), aproximadamente la mitad de las cepas altamente resistentes a la penicilina G también lo son a la cefotaxima o ceftriaxona. La prevalencia de las cepas resistentes varía geográficamente por lo que es conveniente conocer la situación de cada área geográfica y actuar en consecuencia⁽²⁸⁾.

El cloranfenicol, como antibiótico alternativo para el tratamiento de los neumococos resistentes a penicilina y cefa-

TABLA I. DOSIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS MÁS USADOS EN LAS MAB.

Ampicilina	300 mg/kg/día (4 dosis)
Cefotaxima	200 mg/kg/día (3 dosis)
Ceftazidina	150 mg/kg/día (3 dosis)
Ceftriaxona	100 mg/kg/día (1-2 dosis)
Cloranfenicol	100 mg/kg/día (4 dosis)
Penicilina G	300-500.000 UI/kg/día (6 dosis)
Rifampicina	20 mg/kg/día (2 dosis)
Vancomicina	60 mg/kg/día (4 dosis)

losporinas, ha sido ineficaz en Sudáfrica y EE.UU. posiblemente porque las concentraciones en LCR eran demasiado bajas para una adecuada actividad bactericida⁽²⁹⁾.

El imipenem tiene una excelente actividad "in vitro" frente al *S. pneumoniae* y penetra bien en el LCR, asimismo es eficaz en las meningitis por *S. pneumoniae* resistente a penicilina, sin embargo, su uso está muy limitado en niños por su propensión a producir convulsiones, más frecuentes en casos de meningitis bacteriana.

El meropenem, menos proclive a producir convulsiones que el imipenem, ha demostrado ser un antibiótico muy eficaz en el tratamiento de las meningitis infantiles si bien son necesarios más estudios para determinar su papel en el tratamiento de las meningitis por neumococo^(30,31).

También se han comunicado casos de fallos terapéuticos con el uso de la vancomicina en el tratamiento de la meningitis neumocócica en adultos, ahora bien, las dosis que se emplearon son más bajas que las dosis que se emplean en los niños (60 mg/kg/día).

Está claro que los resultados experimentales no son totalmente superponibles a la clínica y así, en general, los neumococos parcialmente resistentes a cefalosporinas se tratan con cefotaxima a altas dosis con resultados favorables, en cambio, cuando los neumococos son totalmente resistentes a las cefalosporinas su empleo ha conducido al fracaso.

En resumen en las áreas de alta prevalencia de neumococos resistentes a la penicilina, si la tinción de Gram del LCR es sugestiva de neumococo, se usará cefotaxima o ceftriaxona y vancomicina como tratamiento inicial con o sin dexametasona^(26,32,33). Este régimen se continuará si el neumococo tiene resistencia intermedia a la cefalosporina (MIC > 0,5 µg/ml), pudiendo añadirse rifampicina si existe resistencia total a las cefalosporinas⁽¹⁶⁾. En el caso de que a pesar

TABLA II. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN LAS MAB.

<i>Neisseria meningitidis</i>	7 días
<i>Haemophilus influenzae</i>	7-10 días
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-14 días

de la sospecha de resistencia a la penicilina, nos encontremos con cepas sensibles a penicilina, los antibióticos antes mencionados deben ser substituidos por penicilina o ampicilina con mayor poder bactericida.

En niños con hipersensibilidad importante a los β-lactámicos, hay que considerar la administración de vancomicina y rifampicina. La vancomicina nunca debe administrarse sola, ya que es difícil mantener concentraciones bactericidas en LCR y existe una experiencia clínica mínima que apoye su utilización como monoterapia. Lo mismo ocurre con la rifampicina, dada la posibilidad de que se desarrolle resistencia durante el tratamiento⁽²⁸⁾.

Además, hay que realizar siempre punción lumbar de vigilancia para corroborar que se ha esterilizado el LCR a las 36 horas de la terapia inicial⁽²⁷⁾.

A modo de resumen se especifica en la [tabla I](#), la dosificación de los antibióticos más comúnmente usados en las MAB.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La duración del tratamiento en las MAB es difícil de precisar, incluso para los patógenos más comunes, y siempre habrá que tener en cuenta la singularidad de cada caso. A modo de esquema y coincidiendo con la mayor parte de los autores sugerimos los tiempos enunciados en la [tabla II](#).

BIBLIOGRAFÍA

1. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:389-394.
2. Prober CG. Comentario sobre el papel de los corticoides en el tratamiento de los niños con meningitis bacteriana. *Pediatrics (ed. esp.)* 1995;39(1):3-5.
3. Parras F. Tratamiento de la meningitis bacteriana aguda: presente y futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995;13:411-418.

4. Kaplan SL, Fishman MA. Supportive therapy for bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:670-677.
5. Ruiz Contreras J, Sánchez Díaz JI, Bravo Acuña J. Estado actual del tratamiento de la meningitis bacteriana en el niño. *An Esp Pediatr* 1995;**43**:229-236.
6. Singhi SC, Singhi PD, Srinivas B et al. Fluid restriction does not improve the outcomes of acute meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995;**14**(6):495-503.
7. Powell KR, Sugarman LI, Eskenazi AE et al. Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr* 1990;**117**:515-522.
8. Tauber MG, Sande MA. Pathogenesis of bacterial meningitis: Contributions by experimental models in rabbits. *Infection* 1984;**12** (5):3-10.
9. Sáez Llorens X, Jafari H, Severian C, Parras F et al. Enhanced attenuation of meningeal inflammation and brain edema by concomitant administration of anti CD18 monoclonal antibodies and dexamethasone in experimental Haemophilus meningitis. *J Clin Invest* 1991;**88**:2003-2011.
10. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, Odio Perez CM. Dexametasone as Adjunctive Therapy in Bacterial Meningitis. A meta-analysis of Randomized Clinical Trials Since 1988. *Jama* 1997;**278**(11).
11. Committee on Infectious diseases 1997. American Academy of Pediatrics. Tratamiento con dexametasona de la meningitis bacteriana en lactantes y niños. En: Red Book 1997. 24ª ed. (ed española). p. 681-683.
12. Larry E, Davis MD. Danger of Corticosteroid Administration in Meningitis Due to Misdiagnosed Agent. *Pediatric Neurol* 1994;**10**(4): 338-339.
13. Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. Dexametasone in bacterial meningitis in an era of decreasing invasive Haemophilus influenzae disease. *Can J of Paediatrics* 1995;**2** (3):321-323.
14. Kilpi T, Peltola H, Jauhainem T, Kallio MJT and The Finnish Study Group. Oral glycerol and intravenous dexametasone in preventing neurologic and audiological sequelae of childhood bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995;**14**:270-278.
15. Thrs JH, Hauhart RE, Dirgo JA et al. Glycerol treatment in bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1996;**15**(1):99-100.
16. Corradi Giangaspro E. Meningitis bacteriana. En: Patología infecciosa del SNC. Monografías de Pediatría. Director A. Nogales Espert. 1997 p. 3-28.
17. Schaad UB, Suter S, Gianella Borradori A et al. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990;**322**:141-147.
18. Fontanals Aymerich D. Meningococo y resistencia a β -lactámico. *Forhos* 1993;18-24.
19. Osona Rodríguez B, Casado Flores J, Menéndez-Rivas M, Mora Muñoz E. Infección meningocócica: Cambios en los serogrupos y en la sensibilidad a penicilina. *An Esp Pediatr* 1997;**46**:233-236.
20. Sáez-Nieto JA, Fontanals D, García de Jalón J et al. Isolation of Neisseria meningitidis strains with increase of penicilin minimal inhibitory concentrations. *Epidemiol Infect* 1987;**99**:463-469.
21. Quiles Durá JL, Rico Urios E et al. Neisseria meningitidis con moderada sensibilidad frente a penicilina y ampicilina. *An Esp Pediatr* 1997;**46** (4):325-327.
22. Nee CA. Haemophilus influenzae: antibiotic susceptibility. *Clin Microbiol Rev* 1988;**1**:2182-2127.
23. Bouza E. Infección neumocócica. Patrones de susceptibilidad antibiótica en España. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1993;**11**:S15-S22.
24. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae. *N Engl J Med* 1994;**331**:377-381.
25. 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.
26. Sloas MM, Barrett FF, Chesney PJ, et al. Cephalosporin treatment failure in penicilin and cephalosporin-resistant Streptococcus pneumoniae meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;**11**:662.
27. Schreiber JR, Jacobs MR. Neumococos resistentes a los antibióticos. *Clin Pediatr North (ed esp)* 1995;**3**:481-498.
28. Committee on Infectious diseases. American Academy of Pediatrics. Neumococos (infecciones). En: Red Book 1997. 24ª ed. (ed española). p. 399-408.
29. Friedland IR, Shelton S, McCracken GH Jr. Chloramphenicol in penicilin-resistant pneumococcal meningitis. *Lancet* 1993;**342**:240-241.
30. Norrby SR, Newell PA, Kaulkner KL, Lesky W. Safety profile of meropenem international clinical experience based on the first 3125 patients treated with meropenem. *J Antimicrob Chemother* 1995;**36**(Suppl A):207-223.
31. Wisseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, Bryson HM. Meropenem. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1995;**50**(1):73-101.
32. Viladrich PF, Gudiol F, Linares J et al. Evaluation of vancomycin for therapy of adults pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;**35**:2467-2472.
33. Paris MM, Hickey SM, Uscher MI et al. Effects of dexametasone on therapy of experimental penicilin and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;**38**: 1320-1324.