

MENINGITIS BACTERIANA AGUDA

Por MARTIN RODRÍGUEZ *

RESUMEN

La meningitis bacteriana aguda es una infección severa del sistema nervioso central, con una mortalidad y morbilidad importantes. En las últimas dos décadas han habido cambios importantes en la epidemiología de esta enfermedad a nivel mundial. El diagnóstico sigue siendo basado en la historia clínica, el examen físico y la punción lumbar. El tratamiento antibiótico debe ser iniciado lo más pronto posible, y la elección del régimen a utilizarse debe ser basado en la historia del paciente y la epidemiología local. El uso de esteroides como terapia adyuvante continúa siendo controversial.

ABSTRACT

Acute bacterial meningitis is a severe infection of the central nervous system, with a significant morbidity and mortality. Over the last two decades, important changes in the epidemiology of this disease have occurred. The diagnosis continues to be based on the history, the physical exam and the lumbar puncture. The antibiotic treatment should be started as soon as possible, and the regimen to use should be based in the history of the patient and the local epidemiology. The use of steroids as an adjuvant therapy continues to be controversial.

PALABRAS-CLAVE : Meningitis, punción lumbar, antibióticos, esteroides.

KEY WORDS : Meningitis, lumbar puncture, antibiotics, steroids.

INTRODUCCIÓN

La meningitis ésta definida por la presencia de inflamación en las meninges. La meningitis es considerada aguda, si los síntomas meníngeos aparecen en un periodo de horas a días o crónica si el curso clínico se mide en semanas o meses. La meningitis aséptica se caracteriza por la presencia de sínto-

mas meníngeos acompañada de pleocitosis a predominio linfocitario en la punción lumbar, junto con tinciones y cultivos negativos. La encefalitis es caracterizada por la presencia de una alteración en el nivel de conciencia desde el inicio de los síntomas, junto con la relativa ausencia de signos meníngeos. Desde la primera descripción de meningitis aguda en 1805 hasta el inicio del siglo XX, la

* Department of Internal Medicine. University of Alabama at Birmingham, BDB323, 1530 3rd Av. South, Al. 35294-0012
E-mail: mrodriguez@uabmc.edu

mortalidad de los pacientes con meningitis era prácticamente 100%. En 1913 Flexner introdujo el uso de suero antimeningocócico por vía intratecal, con lo que previno algunas muertes, pero el pronóstico no mejoró de manera significativa hasta el advenimiento de la terapia antimicrobiana a mediados del siglo pasado¹. A pesar de los avances logrados en el campo de la terapia antibiótica y en el manejo de pacientes en unidades de cuidados intensivos, la meningitis bacteriana, continúa siendo una causa muy importante de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. En dos estudios hechos en países desarrollados, publicados en los años noventa^{2,3}, la mortalidad fue de 25% y la morbilidad de los sobrevivientes fue de 21% a 28%.

Durante las últimas dos décadas se han dado tres cambios importantes en la epidemiología de la meningitis. El uso común de la vacuna conjugada anti *Haemophilus influenzae* tipo B ha disminuido dramáticamente la incidencia de meningitis en niños en países desarrollados, donde esta vacuna es de uso común. En los Estados Unidos (EEUU), durante un periodo de 9 años la edad media de los pacientes con meningitis cambió de 15 meses a 25 años. En segundo lugar, durante la última década la prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina se ha incrementado en forma dramática en algunos países. En tercer lugar, la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana ha causado que algunas variedades de meningitis que se consideraban poco frecuentes en el pasado, como por ejemplo la meningitis por *Cryptococcus neoformans*, sean de naturaleza común en estos días.

La meningitis aguda puede ser causada por una gran variedad de organismos incluyendo virus, bacterias, microbacterias, protozoarios,

parásitos y hongos. Otras causas de meningitis incluyen enfermedades autoinmunes, como por ejemplo lupus eritematoso sistémico, fármacos, como por ejemplo anti inflamatorios no esteroideos, tumores intracraneales, etcétera. En este artículo de revisión nos vamos a enfocar en las meningitis agudas de naturaleza bacteriana.

PATOGENESIS

La patogénesis de la meningitis bacteriana involucra una interacción compleja entre los factores de virulencia bacteriana y la respuesta inmune del paciente. La patogénesis varía dependiendo del organismo involucrado. En la mayoría de los casos, el primer paso en la patogénesis de la meningitis bacteriana es la colonización de la mucosa nasofaríngea del paciente. Entre los mecanismos conocidos de evasión de la respuesta inmune en la mucosa nasofaríngea están la producción bacteriana de proteasas de IgA que inactivan los anticuerpos IgA⁴, y la presencia de pili en la cápsula bacteriana que facilitan la adhesión al epitelio⁵. Después de colonizar, las bacterias invaden y cruzan el epitelio por medio de vías intracelulares y paracelulares mediadas por adhesivas en la superficie bacteriana⁶. Luego de la invasión, las bacterias entran al torrente sanguíneo y evaden el sistema del complemento gracias a la cápsula polisacárida. Por ejemplo, el ácido siálico capsular de *Neisseria meningitidis* previene la activación del sistema del complemento al inhibir la unión del factor B con C3b⁷.

La localización precisa de la puerta de entrada desde la sangre al líquido cefalorraquídeo (LCR) no es clara y probablemente sea diferente para distintos gérmenes. Existe por ejemplo evidencia experimental que en el caso de *Escherichia coli*, la invasión ocurre a ni-

vel de los plexos coroideos. Después de invadir el LCR, las bacterias se reproducen rápidamente debido a la falta de una adecuada respuesta inmune. Los niveles de inmunoglobulinas y de complemento son bajos en el LCR y por lo tanto la opsonización es pobre⁸. Se piensa que una parte importante del daño producido por esta infección es secundario a la presencia de citocinas en el LCR que aparecen debido a la respuesta inflamatoria que el huésped monta. En modelos experimentales en animales, existen distintos componentes en la pared celular bacteriana que producen un grado significativo de respuesta inflamatoria y consecuente daño en la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, la presencia de ácido teicoico y de peptidoglicanos en el LCR en modelos animales, fue suficiente para incitar una respuesta inflamatoria similar a la vista en casos de meningitis⁹. Existe evidencia que la generación de esta respuesta inflamatoria y consecuente daño en la barrera hematoencefálica es secundaria a la producción in situ de citocinas inflamatorias como interleukina-1, interleukina-6, y el factor de necrosis tumoral α . Estas citocinas, junto con algunas sustancias de la superficie bacteriana como los lipopolisacáridos, inducen la síntesis de glicoproteínas adhesivas en el endotelio cerebral. Entre estas glicoproteínas adhesivas se encuentran las selectinas y las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), las cuales facilitan la adhesión y diapedesis de neutrófilos hacia el LCR¹⁰. Una vez que la respuesta inflamatoria se ha iniciado, ocurren una serie de daños en el endotelio de la barrera hematoencefálica que producen edema vasogénico, pérdida de la autorregulación cerebrovascular y aumento de la presión intracraneana. Estos cambios resultan en la aparición de áreas de isquemia, daño citotóxico y apoptosis neuronal.

MICROBIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La meningitis bacteriana puede ser causada por una gran variedad de organismos. Las frecuencias relativas de estos organismos como causa de meningitis bacteriana varían de acuerdo a distintos estudios. En general los organismos más frecuentes son *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*. La introducción de la vacuna anti *H. influenzae* tipo B ha disminuido dramáticamente la incidencia de meningitis por este germen, tan es así que ha pasado de ser la primera o segunda causa más frecuente de meningitis bacteriana en los EEUU a ser la quinta causa¹¹. En un estudio de vigilancia epidemiológica de meningitis bacteriana publicada por Schuchat en los EEUU, durante el año 1995 se encontraron 248 casos. El 47% fue causado por *S. pneumoniae*, seguido de *N. meningitidis* en el 25% de los casos, *Streptococcus* grupo B (agalactie) en el 12% y otras causas menos frecuentes fueron *Listeria monocytogenes*, *H. influenzae*, etc.¹¹. Los organismos predominantes variaron según el grupo etáreo. En neonatos el agente predominante fue, *S. agalactie*, otros organismos fueron *L. monocytogenes*, *E. coli* y *Enterococcus sp.* En infantes entre 1 mes y 2 años de edad los organismos predominantes fueron *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. En el grupo etáreo entre 2 y 18 años el organismo predominante fue *N. meningitidis*. En mayores de 19 años *S. pneumoniae* fue el organismo predominante seguido por *N. meningitidis*. En mayores de 60 años la mayoría de casos fue causado por *S. pneumoniae*; en este grupo etáreo se ve también con cierta frecuencia *L. monocytogenes*.

En otro estudio de meningitis bacteriana hecho por Durand, se revisó en forma retrospectiva los episodios de meningitis en 445 pacientes mayores de 16 años entre 1962 y

1988. Estos pacientes tuvieron meningitis bacteriana adquiridas en la comunidad o en el hospital. En conjunto, el 24% de los casos fue causado por *S. pneumoniae*; seguido de bacilos gram negativos en el 17% *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *Staphylococcus aureus* y *L. monocytogenes* causaron el 7% cada uno. *H. influenzae* causó solo el 4% de los casos. En un 15% ningún patógeno fue identificado². En el subanálisis, los organismos predominantes en el caso de meningitis adquirida en la comunidad fueron *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *L. monocytogenes*. Solo el 3% de casos de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad fueron causados por bacilos gram negativos, y en la mayoría de estos casos los pacientes tuvieron algún estado de inmunodeficiencia. En los casos de meningitis intrahospitalaria los gérmenes más frecuentes fueron bacilos gram negativos.

La causa más frecuente de meningitis bacteriana en la mayoría de series es *S. pneumoniae*. A nivel mundial por lo menos un millón de niños mueren de infecciones por *S. pneumoniae* cada año (meningitis, bacteremia, neumonía), la mayoría de ellos en países en vías de desarrollo¹². Un metaanálisis hecho en países desarrollados mostró que los pacientes con meningitis por *S. pneumoniae* tuvieron una tasa de mortalidad más alta que los pacientes con meningitis causada por otros organismos como *N. meningitidis* o *H. influenzae*¹³. En niños la colonización por *S. pneumoniae* es altamente prevalente. En menores de 6 años la tasa de colonización es de aproximadamente 40%. Las tasas de *S. pneumoniae* resistente a antibióticos en niños colonizados por *S. pneumoniae* en los EEUU son altas, alrededor del 37-53% según algunas series. La mayoría de adultos que desarrollan meningitis por *S. pneumoniae* lo hacen en el contexto de una neumonía con bacteremia e inva-

sión secundaria al sistema nervioso central. Algunos factores que predisponen al desarrollo de enfermedad neumocócica grave son alcoholismo, hipogamaglobulinemia, asplenia, mieloma múltiple, enfermedad renal o hepática crónica, malnutrición y diabetes. En el caso de niños menores de 5 años la mayoría de casos suceden en el contexto de bacteremia sin ningún foco primario, aunque algunos casos pueden ocurrir por extensión directa desde los senos paranasales o el oído medio.

N. meningitidis es el segundo organismo más frecuente como causa de meningitis bacteriana. Este organismo tiene una distribución mundial, causando epidemias constantemente. Existen diversos serogrupos que son predominantes en distintas áreas geográficas. Los serogrupos A, B y C son los más frecuentes a nivel mundial. Los serogrupos B y C son más comunes en América y Europa, los serogrupos A y C predominan en África y Asia. En algunos países desarrollados han ocurrido brotes epidémicos recientes causados por serogrupo Y. También se han visto brotes epidémicos de *N. meningitidis* serogrupo W-135 en peregrinos retornando de La Hajja en Mecca, Arabia Saudita¹⁴. En 1996 la epidemia más grande jamás reportada ocurrió en África con 152813 casos reportados a la Organización Mundial de la Salud (OMS), de los cuales 15783 fallecieron. Según datos de la OMS, en el año 1998 en el Perú fueron reportados 84 casos de meningitis por *N. meningitidis*, de los cuales fallecieron 21. Este organismo es transmitido a través de aerosoles. Es claro que las altas tasas de ataque en epidemias en países en vías de desarrollo se deben a las consecuencias del hacinamiento y pobre salubridad. Los contactos íntimos de los pacientes, incluyendo miembros de la familia y compañeros de cuarto, tienen un riesgo 100 a 1000 veces mayor de contraer la enfermedad.

H. influenzae tipo B era una de las causas más comunes de meningitis en países desarrollados hasta hace unos años. La mayoría de casos de meningitis causados por este organismo ocurren en niños menores de 6 años. Ocasionalmente se ve meningitis por *H. influenzae* tipo B en adultos, en cuyo caso debe sospecharse la presencia de problemas predisponentes, como otitis media, sinusitis, neumonía, diabetes, alcoholismo, hipogamaglobulinemia y asplenia. La incidencia anual en los EEUU disminuyó de 40 por 100000 niños menores de 5 años a 1 por 100000 después de que se instaló el programa de inmunización contra *H. Influenzae* tipo B¹¹. Algunos grupos poblacionales tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo B, como por ejemplo algunas poblaciones aborígenes en los EEUU y Australia¹⁵. Los niños que asisten a guarderías infantiles y sus contactos cercanos también tienen un mayor riesgo de desarrollar infección debido a una tasa mayor de colonización.

La infección por *L. monocytogenes* puede ocurrir en el contexto de brotes epidémicos o como casos esporádicos. En los casos esporádicos se cree que la infección es secundaria a la ingesta de productos lácteos no pasteurizados o de otros alimentos contaminados. Se han descrito epidemias después de la ingesta de quesos o productos lácteos contaminados. También se han visto brotes en pacientes inmunosuprimidos hospitalizados y en cunas de neonatos. La meningitis por *L. monocytogenes* se ve generalmente en neonatos o en adultos inmunosuprimidos. Entre los factores de riesgo para desarrollar esta infección se encuentran la presencia de malignidades, alcoholismo, diabetes, enfermedad renal o hepática crónica, enfermedades de tejido conectivo y el uso de esteroides o de otros fármacos inmunosupresores. *L. monocytogenes* es la

causa más frecuente de meningitis bacteriana en pacientes con cáncer, especialmente linfoma, en pacientes con trasplante de órganos y en pacientes en esteroides¹⁶.

La mayoría de los casos de meningitis bacteriana por bacilos gram negativos ocurren en neonatos e infantes, siendo *E. coli* el organismo predominante¹⁷. En adultos, la meningitis por gram negativos es muy poco frecuente, en una serie fue la causa de meningitis en solo el 1.5% de los pacientes mayores de 20 años¹⁸. En estos casos la meningitis está generalmente asociada a trauma craneal o craniotomía. También puede verse meningitis espontánea por bacilos gram negativos adquiridos en la comunidad.

Generalmente esto sucede en el contexto de pacientes de edad avanzada o con otras comorbilidades como la presencia de cirrosis, alcoholismo, asplenia, uso de esteroides o neoplasias malignas¹⁹. Los bacilos gram negativos más frecuentes en adultos son *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter sp* y *Proteus mirabilis*.

El *S. agalactiae* es una causa frecuente de meningitis en neonatos, causando el 52% de los casos en menores de 1 mes en los EEUU. Ocasionalmente puede verse meningitis por *S. agalactiae* en adultos, generalmente en el contexto de edad avanzada, diabetes, malignidad, alcoholismo, embarazo, enfermedad hepática o renal y uso de esteroides. La meningitis por *Staphylococcus* es generalmente asociada a trauma encefalocraneano o a procedimientos neuroquirúrgicos. Otros factores predisponentes son alcoholismo, diabetes, enfermedad renal crónica, hemodiálisis y endocarditis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es común tener un pródromo de infección respiratoria alta previo a la aparición de los síntomas de meningitis. La gran mayoría de pacientes tienen fiebre y cefalea. La cefalea es descrita como severa y generalizada. Algunos pacientes tienen fotofobia y trastornos del sensorio. En la serie de Durand², el 95% de los pacientes tuvieron fiebre al momento de la admisión al hospital. Se vio rigidez de nuca en el 88% de los casos. El 22% de los pacientes estuvieron alertas al momento de la admisión, el 51% de los pacientes tuvieron confusión o estuvieron letárgicos, el 22% solo respondieron a dolor, el 6% no respondieron a ningún estímulo. Solo dos tercios de los pacientes tuvieron la tríada clásica de fiebre, rigidez de nuca y trastornos del sensorio. La ausencia de estos tres signos en un paciente con sospecha de meningitis hace el diagnóstico de meningitis muy poco probable. Al momento de la admisión el 22% de los pacientes tuvieron algún hallazgo focal nuevo en el examen neurológico. El 11% de los pacientes presentaron rash, la mayoría de estos tuvo infección por *N. meningitidis*. (La presencia de rash también puede verse en casos de meningitis causada por otros organismos como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *L. monocytogenes*). Durante el curso clínico, el 23% de los pacientes desarrollaron convulsiones, de las cuales la mitad fueron generalizadas y la tercera parte fueron focales, el resto no fueron caracterizadas. La mayoría de estos episodios de convulsiones ocurrieron en la primeras 24 horas después de la admisión.

Los hallazgos en el examen físico son valiosos en la evaluación de un paciente con la sospecha de meningitis. La presencia de fiebre es casi universal. La rigidez de nuca es un signo relativamente útil, siendo su sensibili-

dad aproximadamente 70%. El signo de Kernig consiste en colocar al paciente en posición supina con la cadera flexionada a 90° luego se procede a extender la pierna en la rodilla, la prueba se considera positiva si hay resistencia a la extensión en la rodilla a los 135° o si esto causa dolor en el muslo posterior o en la espalda. El signo de Brudzinski consiste en colocar al paciente en posición supina y flexionar pasivamente el cuello hacia el tórax. La prueba es positiva si el paciente flexiona las rodillas o la cadera. Los signos de Kernig y Brudzinski no han sido validados de manera adecuada en estudios prospectivos, pero parecen tener una especificidad adecuada y una sensibilidad pobre²⁰. Otra maniobra útil en la evaluación de signos meníngeos es pedir al paciente que rote la cabeza horizontalmente a una frecuencia de 2 a 3 veces por segundo. La prueba es positiva si la cefalea empeora con esta maniobra. En un estudio la sensibilidad reportada de esta prueba fue de 97% y la especificidad de 60%²¹. En neonatos no es común ver meningismo, la presencia de meningitis debe sospecharse cuando existe inestabilidad térmica (hipotermia o hipertermia), letargia, succión débil, e irritabilidad. Un hallazgo frecuente es la presencia de una fontanela tensa y abultada.

En general no es posible diferenciar el organismo causante de la meningitis en base al cuadro clínico. Los pacientes con meningitis por *S. pneumoniae* en algunas ocasiones se presentan también con signos de neumonía. Los pacientes con meningitis por *H. influenzae* frecuentemente tienen síntomas previos de infección respiratoria alta. En el caso de *N. meningitidis* los pacientes desarrollan un curso clínico que puede ser característico, con la aparición rápida de hipotensión o del síndrome de Waterhouse-Friderichsen (hemorragia en las glándulas suprarrenales). También puede verse el rash

petequeal y purpúrico característico, con múltiples lesiones de 1-2 mm que predominan en el tronco y extremidades inferiores.

La presentación clínica de meningoencefalitis por *L. monocytogenes* varía de leve, con fiebre y trastornos leves del sensorio, a una presentación con un curso fulminante. En una revisión retrospectiva el 42% de los pacientes no tuvieron signos de irritación meníngea²². La presencia de signos neurológicos focales es frecuente, indicando un componente encefalítico. Estos signos incluyen parálisis de nervios craneales, ataxia, temblor, hemiplejía, sordera, etc. La presencia de convulsiones es más frecuente en pacientes con meningitis por *L. monocytogenes* que en otros tipos de meningitis bacteriana. En algunos casos *L. monocytogenes* puede presentarse con signos y síntomas de cerebritis y ausencia de meningitis.

DIAGNÓSTICO

El hallazgo de leucocitosis en el hemograma es frecuente, comúnmente con desviación izquierda. En algunos casos se ve trombocitopenia secundaria a la presencia de coagulación intravascular diseminada. Los hemocultivos son positivos en aproximadamente el 50% de los casos si son obtenidos antes de iniciar la terapia antibiótica y son una parte importante en la evaluación de pacientes con meningitis²³.

El estándar de oro en el diagnóstico de meningitis es la punción lumbar, y si existe la sospecha de meningitis, esta debe obtenerse a no ser que exista una contraindicación. En los casos de meningitis bacteriana, la presión de apertura puede verse elevada, alrededor del 50% de los pacientes tienen hipoglicorraquia, el 96% de los pacientes tienen niveles elevados de proteína en el LCR. La presencia de

niveles de glucosa en LCR menores de 45mg/dL de proteína mayores de 500mg/dL y de leucocitos en un número mayor a 1000/mm³, sugieren etiología bacteriana. El líquido en meningitis bacteriana es predominantemente neutrofilico, pero en el 10% de los casos puede ser inicialmente linfocítico. En la muestra de LCR se debe obtener una tinción de gram, la cual es positiva en hasta el 10% de los pacientes con cultivos y negativos, y hasta el 80% de los pacientes con cultivo positivo. Los hallazgos en la tinción de gram pueden ayudar en la identificación temprana del organismo causante y en la decisión de la terapia antibiótica a utilizar. En algunos casos si la punción lumbar es obtenida muy temprano en el curso de la meningitis, los hallazgos pueden sugerir meningitis viral; estos valores cambian con el correr de las horas, y si se repite la punción lumbar el líquido suele mostrar los hallazgos característicos de la meningitis bacteriana. La administración temprana de antibióticos, antes de proceder con la punción lumbar, no debe afectar los valores citoquímicos en el LCR si la punción lumbar se realiza pocas horas después de la primera dosis. Lo contrario sucede con la tinción de gram y los cultivos, donde se ve una disminución en la sensibilidad de ambos. Existen otros métodos de diagnóstico bacteriológico como la detección de antígenos polisacáridos en el LCR, los cuales son rápidos y específicos, pero poco sensibles dando un número elevado de falsos negativos. Los métodos de detección de antígenos en suero y orina son de poca ayuda. En algunos lugares se están utilizando técnicas de PCR en el LCR, estas técnicas probablemente van a ser utilizadas más en un futuro cercano.

El LCR en el caso de meningitis por *L. monocytogenes* puede ser distinto al que se encuentra típicamente en casos de meningitis bacteriana. El análisis del LCR muestra pleoci-

tosis, y el diferencial varía de 100% linfomonucleares a 100% polimorfo-nucleares. El 30% de los pacientes tiene predominio linfocitario. La sensibilidad de la tinción de gram en el LCR para *L. monocytogenes* es de solo el 40%. Este organismo puede ser confundido con *S. pneumoniae* y con difteroides. La presencia de meningitis por *L. monocytogenes* debe mantenerse en mente cuando el laboratorio reporta la presencia de *Corynebacterium* (difteroides) en el LCR, especialmente en pacientes inmunosuprimidos.

El uso de tomografía axial computarizada en el manejo de pacientes con meningitis sigue siendo controversial. Al momento de la punción lumbar, se produce una disminución transitoria de la presión del LCR en el espacio subaracnoideo debido a la extracción del líquido. En la presencia de una lesión ocupante de espacio en el cerebro, existe el riesgo de que se produzca un gradiente de presiones que puede desplazar las estructuras cerebrales y del tronco produciendo herniación que puede ser fatal. En el estudio de Durand, cinco pacientes desarrollaron herniación cerebral entre minutos y horas después de la punción lumbar². Es raro encontrar anomalías en la tomografía en pacientes sin hallazgos focales en el examen neurológico. En un estudio publicado recientemente, se estudiaron de forma prospectiva 301 adultos con meningitis para determinar que características clínicas podían ser usadas para identificar la presencia de anomalías en la tomografía²⁴. Las variables clínicas que predijeron la presencia de anomalías fueron edad mayor de 60 años, la presencia de inmunosupresión, historia de enfermedad neurológica, historia de convulsión en la última semana, presencia de trastorno del sensorio, signos focales en el examen y la incapacidad de responder correctamente a dos preguntas consecutivas. El valor predictivo

negativo basado en la ausencia de estos factores fue de 97%. Es de notar que el examen de fondo de ojo no fue una variable considerada en este estudio debido a la dificultad en realizar este examen en pacientes con meningitis. Este estudio es reciente y debe ser validado en distintas poblaciones antes que el uso de estos predictores clínicos sea aceptado universalmente. En general se acepta que en la mayoría de pacientes se puede proceder con la punción lumbar sin obtener una tomografía previa si el paciente no presenta signos de hipertensión endocraneana, signos focales o inmunosupresión.

COMPLICACIONES

La mortalidad no ha variado significativamente en los últimos 30 años². En el estudio de Durand los factores asociados con una mortalidad mayor fueron la presencia de trastorno de sensorio al momento de la admisión, la presencia de convulsiones en las primeras 24 horas después de la admisión y una edad mayor de 60 años.

Las complicaciones se dividen en sistémicas y neurológicas. Las complicaciones sistémicas incluyen coagulación intravascular diseminada, síndrome de distress respiratorio agudo, artritis séptica o reactiva, daño glomerular por complejos inmunes, etc. Las complicaciones neurológicas pueden aparecer súbitamente o gradualmente, y ocurren en cualquier momento del curso clínico, incluyendo después de haber completado la terapia antibiótica. En el estudio de Durand el 28% de los pacientes tuvo alguna complicación neurológica². En otro estudio el 21% de 277 pacientes con meningitis desarrollaron algún tipo de déficit neurológico durante la enfermedad, estos déficits solo persistieron en el 9% de los casos³. La complicación más común es la sordera neurosenso-

rial, que puede ser transitoria o permanente. Otros déficits focales son comunes, como por ejemplo las neuropatías craneales. El nervio más comúnmente afectado es el VI par craneal, probablemente debido a su larga longitud y consecuente susceptibilidad a la presión intracraneana y a la respuesta inflamatoria en las meninges. Los pares III, IV y VII también son afectados frecuentemente. La mayoría de estos déficits desaparecen en un corto tiempo. La meningitis puede también causar una aracnoiditis alrededor del nervio óptico causando atrofia óptica y ceguera transitoria o permanente. Existe evidencia que las chances de desarrollar complicaciones aumentan si se demora el inicio de la terapia antibiótica³.

La presencia de hipertensión endocraneana es común. Si la presión se eleva de manera significativa puede producir edema cerebral vasogénico, edema citotóxico e hipoperfusión cerebral²⁵. Los síntomas y signos de hipertensión endocraneana incluyen trastornos del sensorio, bradicardia e hipertensión arterial (respuesta de Cushing), papiledema, y en casos avanzados, herniación y muerte. Como se mencionó anteriormente, la presencia de convulsiones es común, y es un factor pronóstico adverso. Otra complicación que ha sido descrita en niños es el desarrollo de retraso mental, que puede variar de leve a severo. En un estudio reciente de pacientes adultos con meningitis por *S. pneumoniae*, se escogió un grupo de pacientes que supuestamente no padecieron complicaciones neurológicas después del episodio de meningitis. En este grupo se encontró que al realizarse pruebas neuropsicológicas, el 27% de los pacientes presentaron problemas cognitivos²⁶. La meningitis bacteriana en ocasiones puede complicarse con la presencia de fenómenos cerebrovasculares como trombosis, vasculitis, hemorragia y aneurismas²⁷. Estas complicaciones pue-

den producir déficits focales como hemiparesia o quadriparesia.

El hallazgo más frecuente en tomografía es la presencia de ventriculomegalia. En la mayoría de casos no llega a requerir shunts de descompresión. Otro hallazgo es la presencia de efusiones subdurales, los que ocurren en un 10 a 20% de los niños con meningitis. Estas colecciones usualmente no requieren drenaje y generalmente son asintomáticas. La presencia de efusiones subdurales en adultos es poco común. Si la colección tiene características de empiema debe ser drenada quirúrgicamente. Otras complicaciones pocas frecuentes son el desarrollo de abscesos cerebrales y de hidrocefalia severa y permanente.

TRATAMIENTO

Pocas enfermedades han sido afectadas de manera tan dramática por el uso de antibióticos como la meningitis bacteriana, pero a pesar de estos avances, la mortalidad y morbilidad continúan siendo muy altas. En los años sesenta se identificaron por primera vez cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina, el primer caso reportado de meningitis causado por una de estas cepas fue en 1974²⁸. Durante la última década se ha dado un aumento significativo en la incidencia de meningitis causada por *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y otros agentes β -lactámicos en distintas áreas geográficas. Los primeros brotes de *S. pneumoniae* resistente a penicilina ocurrieron en España, Hungría y Sud-África, pero luego de unos años este problema se ha diseminado a Asia y a los EEUU. En el año 1994, el 24% de las cepas aisladas de *S. pneumoniae* en los EEUU tuvieron resistencia intermedia a penicilina, el 7% fueron altamente resistentes a penicilina y el 9% fueron resistentes a cefotaxime²⁹. Estos números demuestran la impor-

tancia de obtener estudios de vigilancia epidemiológica para identificar la frecuencia de gérmenes resistentes en la comunidad.

La respuesta inmune es limitada en los casos de meningitis bacteriana. Los niveles de anticuerpos y de complemento en el LCR son frecuentemente muy bajos, resultando en una fagocitosis inefectiva y una replicación bacteriana muy rápida, con niveles bacterianos que alcanzan más de 10 millones de UFC/mL de LCR³⁰. Por esta razón el antibiótico a utilizarse debe tener actividad bactericida. Los factores que influyen en la actividad bactericida de un antibiótico son la penetración al LCR, la concentración alcanzada en este, y la actividad en el LCR. La penetración de los antibióticos está determinada por las características del antibiótico y por la integridad de la barrera hematoencefálica. Cuando la barrera está intacta la penetración es limitada, pero si existe inflamación en las meninges la permeabilidad aumenta. En el caso de los agentes β -lactámicos, los niveles en el LCR aumentan significativamente en la presencia de meningitis. En el caso de los antibióticos liposolubles como el cloramfenicol, la rifampicina o el trimetopim, la penetración es adecuada incluso en ausencia de meningitis. La concentración necesaria de un antibiótico en el LCR para una actividad bactericida adecuada en humanos no se conoce. Existen modelos experimentales de meningitis donde la actividad bactericida máxima se consigue con niveles de antibióticos que son 10 a 30 veces la concentración bactericida mínima contra el organismo *in vitro*³¹. En cuanto a la actividad del antibiótico en el LCR existe evidencia que en algunos casos esta varía de acuerdo a las distintas características del LCR. Por ejemplo, la presencia de niveles bajos de pH (6.7-7.1) disminuye la actividad bactericida de los aminoglicósidos. En el caso de agentes con alta unión a proteínas como las

cefalosporinas, la presencia de niveles elevados de proteínas en el LCR disminuye los niveles de droga activa libre.

La terapia antibiótica debe iniciarse tan pronto como exista la sospecha de meningitis bacteriana. No existen estudios prospectivos con datos concluyentes, pero en algunos estudios retrospectivos se ha visto que en los pacientes que tuvieron una demora en el inicio de la terapia antibiótica la morbilidad fue mayor. Una de las causas más importantes de la demora en comenzar la terapia antibiótica es la espera por una tomografía antes de proceder con la punción lumbar diagnóstica. Si la decisión es de obtener una tomografía, se recomienda obtener hemocultivos lo más pronto posible e iniciar la terapia antibiótica inmediatamente después. El uso de antibióticos por una o dos horas antes de la punción lumbar no disminuye significativamente la sensibilidad de esta.

Si hay demora en la obtención de la punción lumbar, o los resultados de esta no ayudan en la identificación del germen, la terapia inicial debe ser empírica, y debe ser dirigida a los patógenos más probables según el grupo etéreo del paciente y los factores de riesgo presentes. En la mayoría de pacientes la recomendación es de usar cefalosporinas de amplio espectro, junto a ampicilina en infantes menores de 3 meses o adultos mayores de 50 años para cubrir la posibilidad de *L. monocytogenes*, y vancomicina si la prevalencia de *S. pneumoniae* resistente a penicilina es alta en la comunidad. En el caso de pacientes con estados inmunosupresivos como neoplasias o con crónico de esteroides, el uso de ampicilina (para cubrir *L. monocytogenes*) y de cef tazidima (mejor cobertura para gram negativos) debe ser considerado. En el caso de pacientes con trauma craneal o procedimientos neuro-

quirúrgicos recientes debe considerarse el uso de vancomicina (*Staphylococcus*) y ceftazidima (gram negativos). Si se consigue la identificación del organismo causante de la meningitis, la terapia antibiótica debe ser modificada de acuerdo al agente aislado³². Si la terapia inicial es vancomicina con cefalosporinas, y se decide usar esteroides como terapia adyuvante (ver más adelante), se recomienda añadir rifampicina como un tercer agente³³.

La resistencia a penicilina en el *S. pneumoniae* es un proceso que implica mutaciones sucesivas que resultan en un aumento gradual en ésta. La resistencia no está mediada por la producción de β -lactamasas, sino por cambios en la estructura de las proteínas de unión a la penicilina que participan en la síntesis de la pared celular bacteriana³⁴. La selección de cepas resistentes debido al uso previo de antibióticos, es el principal mecanismo de aparición de resistencia en una población, pero las cepas resistentes también pueden ser transportadas a distintas áreas geográficas y pueden aparecer en pacientes que no han recibido ninguna terapia antibiótica previa. La resistencia a penicilina en casos de meningitis por *S. pneumoniae* se define en términos de la concentración inhibitoria mínima (CIM). Si la CIM es de menos de 0.1 $\mu\text{g/mL}$, la cepa es considerada sensible. Si la CIM es entre 0.1 y 1 $\mu\text{g/mL}$, la cepa tiene resistencia intermedia. Si la CIM es mayor a 2 $\mu\text{g/mL}$ la cepa es considerada altamente resistente³⁵. Las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina no difieren en el grado de agresividad comparadas con las cepas susceptibles. En el caso de cepas susceptibles, el tratamiento de elección incluye el uso de penicilina G o de ampicilina. Si la CIM es menor de 0.5 $\mu\text{g/mL}$, se considera que el organismo es susceptible a las cefalosporinas. Si la CIM es mayor a 0.5 $\mu\text{g/mL}$, la cepa se considera resistente a cefalosporinas y se debe utilizar otro antibiótico.

El uso de cloramfenicol en casos de resistencia a penicilina o cefalosporinas ha sido reportado, lamentablemente las fallas terapéuticas son frecuentes, probablemente debido a niveles inadecuados en el LCR. Conforme la CIM de penicilina aumenta, también aumenta la tasa de resistencia a otros agentes como el cloramfenicol, trimetropim-sulfametoxazol y eritromicina. La vancomicina es un agente eficaz en estos casos, el problema es la pobre penetración hacia el LCR. En estudios experimentales se ha visto que la combinación de vancomicina con ceftriaxona fue sinérgica incluso en cepas con CIM mayor a 4 $\mu\text{g/mL}$. Por estas razones el uso de vancomicina junto a cefalosporinas está indicado si existe la sospecha de que el organismo pueda ser resistente a los β -lactámicos. Afortunadamente en el Perú, hasta el momento las tasas de resistencia a penicilina de *S. pneumoniae* son bajas, aproximadamente del 3% (Juan Echevarría, comunicación personal) y se continúa recomendando el uso de penicilina G o de cefalosporinas.

La penicilina o la ampicilina son las drogas de elección en el tratamiento de *N. meningitidis*. Si no hay una buena respuesta terapéutica debe considerarse la posibilidad de resistencia, la cual es poco frecuente. Si la CIM es mayor de 0.1 $\mu\text{g/mL}$ se debe considerar el uso de ceftriaxona o cefotaxima. En una epidemia en un país en vías de desarrollo causada por *N. meningitidis* en los años 90, el uso de una suspensión olea de cloramfenicol inyectada intramuscularmente cada 5 días demostró ser tan eficaz como la terapia usual con penicilina; estos hallazgos deben ser confirmados en otros estudios antes de ser generalizables.

La resistencia a penicilina en el caso de meningitis por *H. influenzae* es bastante común. En un estudio de vigilancia epidemioló-

gica del centro de control de enfermedades de los EEUU, el 32% de las cepas aisladas fue resistente. El uso de ceftriaxona o de cefotaxima en casos de resistencia a penicilina ha demostrado ser efectivo. El uso de cefuroxima en meningitis por *H. influenzae* debe evitarse; un estudio comparó ceftriaxona versus cefuroxima, y encontró que las tasas de esterilización del LCR fueron menores en los pacientes que recibieron cefuroxima³⁶. Otra alternativa de tratamiento en meningitis por *H. influenzae* es el uso de cloramfenicol.

En el caso de meningitis por *L. monocytogenes* las drogas de elección son ampicilina y penicilina. Desafortunadamente estas drogas no son bactericidas en el caso de *L. monocytogenes*. El uso de ampicilina en combinación con gentamicina ha demostrado actividad sinérgica³⁷, y esta combinación es la terapia de elección. Una alternativa eficaz es el uso de trimetropim-sulfametoxazol. La vancomicina y el cloramfenicol son efectivos *in vitro*, pero numerosas fallas terapéuticas *in vivo* han sido reportadas, por lo cual su uso no es recomendado³².

En neonatos con meningitis por *S. agalactiae*, la combinación de ampicilina y gentamicina es la terapia de elección. En los casos de meningitis por bacilos gram negativos en adultos, las cefalosporinas de tercera generación tienen muy buena actividad. Si el germen aislado es *P. aeruginosa*, se recomienda el uso de ceftazidima combinada con un an inoglicósido. Los aminoglicósidos tienen una pobre penetración hacia el LCR, por lo que no deben ser usados como agentes únicos. Si las cepas aisladas son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, otras alternativas son cefalosporinas de cuarta generación (cefepime), fluorquinolonas, meropenem, y trimetropim-sulfametoxazole. El cloramfenicol también

ha sido usado en el pasado en estos casos, lamentablemente su actividad con bacilos gram negativos es solo bacteriostática y fallas terapéuticas han sido reportadas³².

La duración óptima de la terapia antibiótica es desconocida y en general las recomendaciones están basadas en opiniones de expertos más que en estudios controlados. Tradicionalmente, en el caso de meningitis por *N. meningitidis* se recomienda tratar por 7 a 10 días. En los casos de *S. pneumoniae*, se recomienda tratar por 10 a 14 días. Para *H. influenzae*, puede tratarse entre 7 y 10 días. Los neonatos con *S. agalactiae* deben ser tratados por 21 días. Los adultos con meningitis por bacilos gram negativos o por *L. monocytogenes* deben tratarse por lo menos por 21 días. En infantes y niños, algunos autores recomiendan repetir la punción lumbar después de 24 a 36 horas de haberse iniciado la terapia antibiótica para evaluar la progresión de la enfermedad. En el caso de adultos, en general no se recomienda repetir la punción lumbar. Algunos autores recomiendan repetir la punción cuando el organismo aislado es resistente y se necesita confirmar la esterilización del LCR, cuando la respuesta clínica es pobre, o en casos de meningitis por bacilos gram negativos³⁸.

TERAPIA ADYUVANTE

Un componente importante de la patogénesis de la meningitis bacteriana es la respuesta inflamatoria del paciente. En base a estos hallazgos, se han realizado estudios prospectivos de uso de esteroides en niños mayores de dos meses de edad. Se encontró que el uso de esteroides endovenosos como terapia adyuvante disminuyó el riesgo de sordera³⁹. El problema de estos estudios es que la gran mayoría de pacientes tuvieron meningitis por *H. influenzae*, y no se sabe si los resultados son

extrapolables a otras poblaciones. Un estudio en los años noventa encontró que el beneficio de la terapia esteroidea solo ocurrió en los pacientes con meningitis por *H. influenzae*⁴⁰. Otro estudio encontró una tendencia a menor morbilidad con el uso de esteroides versus placebo en niños con meningitis por *S. pneumoniae*, pero esta diferencia no alcanzó niveles significativos⁴¹. La evidencia en adultos es menor aún. A pesar de la falta de estudios concluyentes, la Academia Americana de Pediatría recomienda que el uso de dexametasona en infantes mayores de 6 semanas debe ser considerado, y que los beneficios y riesgos deben ser discutidos. En niños mayores de dos meses se recomienda el uso de dexametasona a una dosis de 0.15 mg/Kg endovenoso cada 6 horas por 4 días. En este momento no es posible dar una recomendación para población adulta basada en estudios controlados y randomizados. Otro factor a considerar es que en adultos se ha visto que el uso concomitante de esteroides disminuye la penetración de vancomicina hacia el LCR³², este efecto no ha sido visto en niños³³.

En los últimos dos años, se han logrado avances importantes en el manejo del paciente con sepsis severa. Un estudio reciente demostró una disminución significativa en la mortalidad de los pacientes con sepsis severa cuando se usó la proteína C activada recombinante⁴². Otro estudio demostró que el uso de volúmenes tidales bajos mejoró la mortalidad en pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo⁴³. Está por verse si estos hallazgos son reproducibles en pacientes con meningitis y sepsis.

PREVENCIÓN

Las personas en contacto cercano con pacientes con infección por *N. meningitidis* tie-

nen un riesgo alto de contraer la enfermedad. El uso de quimioprofilaxis con antibióticos es indicado en el caso de contactos en la casa, contactos cercanos en el colegio o nido, o en personas que han estado en contacto directo con las secreciones orales del paciente, como por ejemplo besos o por medio de respiración boca a boca. La quimioprofilaxis debe iniciarse lo más pronto posible, si se empieza después de 14 días, probablemente no ofrece ningún beneficio. Las opciones incluyen rifampicina, ciprofloxacina y ceftriaxona.

La vacuna existente contra *N. meningitidis* en uso en los EEUU es la vacuna cuadrivalente, que cubre los serogrupos A, C, W-135 e Y. Es una vacuna segura con pocos efectos adversos. La vacuna es eficaz en adultos jóvenes, desafortunadamente la eficacia no es igual en infantes. Hasta el momento no se ha podido desarrollar una vacuna efectiva contra el serogrupo B. En estos momentos se está estudiando el uso de vacunas conjugadas similares a la usada contra el *H. influenzae* con resultados alentadores.

También hay estudios tempranos en vacunas contra el serogrupo B. La introducción de la vacuna anti *H. influenzae* del tipo B en infantes ha producido una reducción espectacular en la incidencia de meningitis causada por este organismo en países desarrollados. Hasta el momento no existe una recomendación acerca del uso de esta vacuna en población adulta, incluyendo en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana, debido a su baja incidencia. La posible excepción se da en pacientes esplenectomizados. La quimioprofilaxis está indicada en niños menores de 4 años en contacto cercano con pacientes con meningitis por *H. influenzae*. El agente a usar es rifampicina por 4 días. Si en el hogar

solo no hay ningún contacto con menor de 4 años, la quimioprofilaxis no está indicada, pero si hay un menor de 4 años todos los miembros del hogar incluyendo adultos deben recibir quimioprofilaxis⁴⁴.

En el caso de *S. pneumoniae* el uso de la vacuna conjugada heptavalente en infantes menores de dos años ha demostrado una reducción en la incidencia de otitis media en esta población⁴⁵. Se estima que el uso de la vacuna heptavalente en infantes podría prevenir más de 12000 casos de bacteremia y meningitis en infantes en los EEUU⁴⁶.

La vacuna 23 valente polisacárida ha demostrado cierta eficacia en la prevención de bacteremia en niños mayores de dos años y en adultos⁴⁷ y actualmente es recomendada en los EEUU en pacientes mayores de 65 años o en adultos con enfermedades crónicas como diabetes, enfisema, etc. La importancia de es-

tas vacunas es aún mayor con el aumento dramático en la resistencia a penicilina en *S. pneumoniae*. Hasta el momento no existe evidencia adecuada que las vacunas anti *S. pneumoniae* disminuyen la incidencia de meningitis.

Hasta el momento no existen vacunas para prevenir la infección por *S. agalactiae*, pero existen otras estrategias preventivas, como la búsqueda de infección por esta bacteria en mujeres embarazadas con cultivos, donde se recomienda la administración de agentes como la ampicilina durante el trabajo de parto. En el caso de *L. monocytogenes* tampoco existe vacuna. Es recomendado que las mujeres embarazadas y los pacientes con inmunodeficiencias deben evitar el contacto con materiales que pueden ser infectantes como fetos abortados de animales y alimentos derivados de animales también causar infección. Estos pacientes deben consumir carne perfectamente cocida y productos lácteos pasteurizados.

BIBLIOGRAFÍA

- Schwentker FF, Gelman S, Long PH. The Treatment of meningococcal meningitis with sulfanilamide. JAMA 1937; 108: 1407.
- Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults: A review of 493 episodes. N Engl J Med 1993; 328:21-28.
- Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community acquired bacterial meningitis: Risk stratification for adverse outcome and effect of antibiotic timing. Ann Intern Med 1998; 129:862-869.
- Plaut AG. The IgA1 proteases of pathogenic bacteria. Annu Rev Microbiol 1983; 37:603-622.
- Kallstrom H, Islam MS, Berggren PO, Johnson AB. Cell signaling by the type IV pilli of pathogenic Neisseria. J Biol Chem 1998; 273:21777-21782.
- Stephens DS, Farley MM. Pathogenic events during infection of the human nasopharynx with Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae. Rev Infect Dis 1991; 13:22-33.
- Joiner KA. Complement evasion by bacteria and parasites. Annu Rev Microbiol 1988; 42:201-230.
- Simberkoff MS, Moldover NH, Jr. Absence of detectable bactericidal and opsonic activities in normal and infected human cerebrospinal

- fluids: A regional host defense deficiency. *J Lab Clin Med* 1980; 95:362-372.
9. Tuomanen E, Liu H, Hengstler B. The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. *J Infect Dis* 1985; 151: 859-868.
 10. Moser R, Schleiffenbaum B, Groscurth P, Fehr J. Interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate human vascular endothelial cells to promote trans-endothelial neutrophil passage. *J Clin Invest* 1989; 83: 444-455.
 11. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997; 337: 970-976.
 12. Pneumococcal vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 1999; 74:177-183.
 13. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis* 1993; 12: 389-394.
 14. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal Disease. *N Engl J Med* 2001; 334:1378-1388.
 15. Hanna JN, Wild BE. Bacterial meningitis in children under five years under of age in Western Australia. *Med J Aust* 1991; 155:160-164.
 16. Armstrong D. *Listeria monocytogenes. Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th Ed, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Churchill Livingstone, New York 1995. p. 1880.
 17. Theccanat G, Hirschfield L, Isenberg H, Serratia *marcescens* meningitis. *J Clin Microbiol* 1991; 29:882-883.
 18. Harder E, Moller K, Skinhoj P. Enterobacteriaceae meningitis in adults: A review of 20 consecutive cases 1977-97. *Scand J Infect Dis* 1999; 31:287-291.
 19. Berk SL, McCabe WR. Meningitis caused by gram-negative bacilli. *Ann Intern Med* 1980; 93:253-260.
 20. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination: does this adult patient have acute meningitis? *JAMA* 1999; 282:175-181.
 21. Uchihara T, Tsukagoshi H. Jolt accentuation of headache: the most sensitive sign of CSF pleocytosis. *Headache* 1991;31:167-171
 22. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*: 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine* 1998; 77:313-336
 23. Talan DA, Hoffman JR, Yoshikawa TT, Overturf GD. Role of empiric antibiotics prior to lumbar puncture in suspected bacterial meningitis: State of the art *Rev Infect Dis* 1988; 10:365-376.
 24. 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.
 25. Pfister HW, Feiden W, Einhaupl KW. Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. Results of a prospective clinical study. *Arch Neurol* 1993; 50: 575-581.
 26. van de Beek D, Scmand B, de Gans J, et al. Cognitive impairment in adults with good recovery after bacterial meningitis. *J Infect Dis* 2002; 186: 1047-1052.
 27. Perry JR, Bilbao JM, Gray T. Fatal basilar vasculopathy complicating bacterial meningitis. *Stroke* 1992; 23:1175-1178
 28. Naraqi S, Kirkpatrick GP, Kabins S. Relapsing pneumococcal meningitis: isolation of an organism with decreased susceptibility to penicillin. *G.J Pediatr* 1974; 85:671-673.

29. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, et al. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 1995;333:481-486.
30. Feldman WE. Concentrations of bacteria in cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *J Pediatr* 1976; 88:549-552.
31. Tauber MG, Doroshov CA, Hackbarth CJ, et al. Antibacterial activity of beta-lactam antibiotics in experimental meningitis due to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1984; 149: 568-574.
32. Quagliarello VJ, Scheld WN. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 708-716.
33. Klugman KP, Friedland IR, Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1988-1992.
34. Coffey TJ, Daniels M, McDougal LK, et al. Genetic analysis of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* with high-level resistance to expanded-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1306-1313.
35. Friedland IR, McCracken GH. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994; 331:377-382.
36. 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.
37. Scheld WM, Fletcher DD, Funk FN, Snade MA. Response to therapy in an experimental rabbit model of meningitis due to *Listeria monocytogenes*. *J Infect Dis* 1979; 140:287-294.
38. Durack DT, Spanos A. End-of-treatment spinal tap in bacterial meningitis. *JAMA* 1982; 248:75-78.
39. Girgis NI, Farid Z, Mikhail IA, et al. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 848-851.
40. Wald ER, Kaplan SI, Mason EO Jr, et al. Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. *Pediatrics* 1995; 95:21-28.
41. Kanra GY, Ozen H, Secmeer G, et al. Beneficial effects of dexamethasone in children with pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:490-494.
42. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
43. Brower Rg, Matthay MA, Morris A, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308.
44. American Academy of Pediatrics 1994 red Book. Report of the Committee of Infectious Diseases. Evaston, IL, p, 205.
45. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *JAMA* 2001;344:403-409.
46. Lieu TA, Ray GT, Black SB, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugated vaccination of healthy and young children. *JAMA* 2000; 283: 1460-1468.
47. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998. *JAMA* 2001; 285: 1729-1735.