

## TRATAMIENTO DE LAS MENINGITIS AGUDAS BACTERIANAS

Coordinación: Dra A. Salas.

Autores: Dres de Carlos, R. Jordá, O. Hidalgo, A. Salas

Junio 2002

### Introducción, concepto y clasificación:

La meningitis es la inflamación de las meninges y el LCR. Esta inflamación puede estar producida por diversas causas, cuando esta es infecciosa puede deberse a bacterias, virus, hongos o protozoos. Nos referiremos en este protocolo a las meningitis bacterianas y dentro de éstas a las agudas, es decir las producidas por bacterias piógenas.

### Etiología:

Los gérmenes más frecuentes varían según la edad del paciente y son *N. meningitidis*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, aunque la incidencia de *H. influenzae* ha disminuido de manera drástica en nuestro país desde que se administra la vacuna de polisacárido conjugado a los niños (sospechar en casos de no vacunación o vacunación incompleta).

La *N. meningitidis* en España es endémica con picos ocasionales.

*S. pneumoniae* se asocia a lesiones ORL y fistulas de LCR aunque también puede alcanzar las meninges por vía hematógena

En los pacientes ancianos hay que tener presente la meningitis por *Listeria monocytogenes* que suele ser de curso subagudo y tiene una alta mortalidad si no se trata adecuadamente.

Los pacientes inmunodeprimidos pueden infectarse por los gérmenes habituales o por gérmenes inusuales como BGN, hongos etc.

En los pacientes con intervenciones quirúrgicas previas sobre el SNC predominan el *S. aureus*, *S. epidermidis*, BGN y hongos

Los pacientes con SIDA presentan infecciones graves por *S. pneumoniae*, infecciones por *Criptomococo neoformans* aparte de las que corresponden a su edad y condición

### RESUMEN ETIOLOGIAS

#### Meningitis bacterianas

Neonatos < 1 mes	<i>S. agalactiae</i> <i>Enterobacterias, especialmente E. Coli</i> <i>L. monocytogenes</i>
Niños 1- 3 meses	<i>Persistencia de gérmenes neonatales</i> <i>Aparición de N. Meningitidis, S. Pneumoniae y H. Influenzae</i>
Niños 1 mes- 5 años	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>
5-19 años	<i>N. meningitidis</i>
Adultos hasta 65 años	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i>
Adultos > 65 años e inmunodeprimidos	.
Herida craneal o espinal	<i>S. aureus</i> <i>Enterobacterias</i> <i>P aeruginosa</i>
Fístula de LCR	<i>S pneumoniae</i>
Derivación LCR o catéter epidural	<i>S coagulasa negativos</i> <i>Propionebacterium acnes</i>

## EVALUACION INICIAL DEL PACIENTE

- Historia clínica
- Datos epidemiológicos. Vacunaciones.
- Exploración física
- Hemocultivos
- Hemograma, coagulación, bioquímica, PCR
- Cultivos de posibles focos parameningeos
- PL: Medida de presión
- Bioquímica
- Citología
- Gram
- Cultivo: Identificación del germen y Determinación de CMI y/o CMB
- Detección de Ag bacterianos (Streptococo Agalactie o S. Pneumoniae en orina)
- Fondo de ojo
- Otoscopia
- Rx tórax
- TAC craneal. Indicaciones de TAC craneal:
  - Deterioro agudo del estado de conciencia.
  - Clínica de HTEC
  - Focalidad neurológica

## TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

- Inicio precoz, 30 minutos siguientes al establecimiento del diagnóstico.
- Antibióticos bactericidas
- Vía IV, en bolus para alcanzar altos picos séricos y en SNC (excepto en los casos que el bolus no sea adecuado , ejemplo Vancomicina)
- Dosis altas

### TRATAMIENTO INICIAL EMPIRICO

Se basa en el resultado del GRAM, de los Ag bacterianos en el LCR y si no se dispone de ninguno de ellos de la edad del paciente y factores de riesgo

	ELECCION	ALTERNATIVA	ALERGICOS PENICILINA (1)	A
Neonatos < 1 mes (2)	Ampicilina + Cefotaxima	Ampicilina + Gentamicina		
Niños 1-3 meses (3)	Ampicilina + Cefotaxima			
Niños > 3 meses (3)(4)	Cefotaxima ó Ceftriaxona			
Inmunocompetente	Cefotaxima 300 mg/kg/día en 6 dosis ó Ceftriaxona 4 gr /día en 1-2 dosis		Aztreonam 30 mg/kg/6h Cloramfenicol 25 mg/kg/6h (máximo 1 gr/6h)	
Sospecha Neumococo Peni-R (4)	Añadir. Vancomicina 1 gr./8-12 h/adultos			
Mayor 65 años o menor de 3 meses	Añadir Ampicilina 2 gr / 4h		Añadir Cotrimoxazol (TMP 15-20mg/Kg/ 24h en 4 dosis)	
Paciente inmunodeprimido	Ceftazidima 2 gr/ 6-8 h ó Cefepime 2 gr / 8h + Ampicilina 2 gr/4h + Vancomicina 1 gr/ 8- 12 h con	Meropemen 2 gr /8h IV.	Levofloxacino 500 mg/12h + Cotrimoxazol (TMP 15-20 mg/Kg/24h en 4 dosis)	
Paciente con herida quirúrgica o traumática o derivación de LCR	Vancomicina 1gr/8- 12h	Vancomicina 1gr/8- 12h + Cefepime 2 gr / 8h	Levofloxacino 500 mg/12h o Aztreonam 2g/6-8h +	

	+ Ceftazidima 2 gr/ 6-8 h	ó Meropenem 2 gr /8h IV	Vancomicina 1gr/8-12h (5)
--	---------------------------	-------------------------	---------------------------

(1) En caso de sospecha de alergia a penicilina valorar cuidadosamente. No hay datos de que los tratamientos recomendados en caso de alergia tengan la misma eficacia.

(2) Dosificación de antibióticos empíricos en niños con meningitis < 28 días:

ANTIBIÓTICO	mg./kg./dosis / intervalo					
	=< 29 SEMANAS		30-36 SEMANAS		37-44 SEMANAS	
Edad Gestacional						
Edad postnatal	< 28 d.	> 28 d.	< 14 d.	> 14 d.	< 7 d.	> 7 d.
Ampicilina	100 /12 h	100 /8h	100/12 h	100 /8h	100 /12 h	100 /8h
Cefotaxima	50 / 12 h	50 / 8h	50 / 12 h	50 / 8 h.	50 /12 h	50/ 6- 8 h.
Gentamicina	2,5 / 24 h	2,5 / 18 h	2,5 / 18 h	2,5 / 12 h	2, 5 / 12 h.	2,5 / 8 h.
Vancomicina	15 / 24 h	15 / 18 h	15 / 18 h	15 / 12 h	15 / 12 h.	15 / 8 h.
Meropenem					40 / 8 h.	48 / 8 h
Penicilina G (u./kg./dosis)	100.00 / 12 h	100.00 / 8 h	100.00 /12 h	100.00 / 8 h	100.00/12 h	100.00 / 8 h

(3) Dosificación de antibióticos empíricos en niños con meningitis > 28 días:

ANTIBIÓTICO	MG./KG./DÍA (INTERVALO)
Ampicilina	200-400 mg. (6 h.)
Cefotaxima	300 mg. (4-6h.)
Gentamicina	
Ceftriaxona	100 mg. (12 h.)
Vancomicina	60 mg. ( 6h.)
Meropenem	120mg. (8 h.)
Penicilina G	400.000 u.i. /kg. /d. (4 h.)

(3) Previamente a la administración de antibióticos administrar dexametasona.

(4) Factores de riesgo para infección neumocócica:

- Niño < 2 años, tratamiento antibiótico en el mes previo al ingreso.
- Otitis o Neumonía asociada.
- Asplenia anatómica o funcional.
- Anemia de células falciformes.
- Inmunodeprimidos.
- Enfermedades crónicas (cardiopatías o neumopatías).
- S. Nefrótico.
- Fístulas de LCR
- Diabetes Mellitus

#### TERAPIA A GERMEN CONOCIDO

ETIOLOGIA	TRATAMIENTO	DURACION	ALTERNATIVA (1)
<i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxona 50 mg/kg/24h ó Cefotaxima 50 mg/kg/6h	4-7 días	Cloramfenicol 25 mg/kg/6h (máx 1 gr/6h) o Aztreonam 30 mg/Kg/6h
<i>H. influenzae</i>	Ceftriaxona 50 mg/kg/24h ó Cefotaxima 50 mg/kg/6h		Aztreonam 30 mg/kg/6h o Cloramfenicol 25 mg/kg/6h (máx 1 gr/6h)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina 40-50 mg/kg/4h +	14-28 días	Cotrimoxazol 320/1600 cada 6-8 h

	Gentamicina 5 mg/kg/día		
<i>S. pneumoniae</i>	Cefotaxima 300 mg/kg/día en 6 dosis (máx 24 gr/día) Si sospecha R Cefalosporinas Añadir. Vancomicina 1 gr/8-12 h	10-14 días	Vancomicina 1 gr/8-12 h + Rifampicina
<i>S. agalactie</i>	Penicilina G 400.000 u./kg./día ó Ampicilina 300 mg./kg./d. Se suele asociar inicialmente Gentamicina durante los primeros días. Por efecto sinérgico.		
<i>S. aureus</i>	Cloxacilina 40-50 mg/kg/4h +/- Rifampicina 15 mg/kg/24 h	14 días	Vancomicina 1 gr/8-12 h + Rifampicina
Enterobacterias	Ceftriaxona 50 mg/kg/24h ó Cefotaxima 50 mg/kg/6h ó Meropemen 30 mg/kg/8h (2 gr/8h)	14-21 días	Aztreonam 30 mg/kg/6h
<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidima 50 mg/kg/8h + Tobramicina 5 mg/kg/24h + Tobramicina intratecal 5-10 mg/24 h Meropemen 30 mg/kg/8h (2 gr/8h)		Aztreonam 30 mg/kg/6h + Tobramicina 5 mg/kg/24h + Tobramicina intratecal 5-10 mg/24 h ó Ciprofloxacino 1500 mg/8-12 h ó Ofloxacino 400 mg/8-12 h

(1) ver nota cuadro anterior

## PROFILAXIS ANTIBIOTICA

### Esquema de la quimioprofilaxis contra la enfermedad meningocócica

<u>Rifampicina</u> - ADULTOS: 600 mg vía oral cada 12 horas durante dos días. - NIÑOS ENTRE 1 MES Y 12 AÑOS: 10 mg/kg de peso vía oral cada 12 horas durante dos días, sin sobrepasar los 600 mg por dosis. - NIÑOS MENORES DE 1 MES: 5 mg/kg de peso vía oral cada 12 horas durante dos días.
<u>Ceftriaxona</u> - ADULTOS, EMBARAZADAS Y NIÑOS MAYORES DE 12 AÑOS: 250 mg IM en dosis única. - NIÑOS MENORES DE 12 AÑOS: 125 mg IM en dosis única.
<u>Ciprofloxacino</u> - SÓLO EN MAYORES DE 18 AÑOS: 500 mg vía oral en dosis única.

### Profilaxis H influenzae

Adultos y niños > 1 mes, Rifampicina 20 mg/kg durante 4 días , en una sola toma (máximo 600 mg/día). Niños < 1 mes Rifampicina 10 mg/kg. durante 4 días en una sola toma
---

## TRATAMIENTO NO ANTIBIOTICO

### DEXAMETASONA

Indicaciones : Ver texto

ADULTOS: 0,25 mg/kg seguido de 4 mg/6h durante 48 horas

NIÑOS 0,4 mg/kg/día cada 12 horas durante 2 días.

0,6 mg./kg/día cada 6 horas durante 4 días.

Previo al inicio del tratamiento antibiótico.

FENITOINA:

Dosis inicial: 18 mg/kg, seguido de mantenimiento 2 mg/kg/8h

MANITOL

1 gr/kg iv en 10-15 min

### **OTRAS MEDIDAS**

Aislamiento respiratorio durante 24 h en M Meningocócicas

Declaración del caso urgente a Sanidad ante la sospecha de (Meningococo)

Tratamiento de los contactos

## 2 PARTE: CONSIDERACIONES SOBRE ETIOLOGIA, TRATAMIENTO Y PROFILAXIS EN CASOS ESPECIFICOS

### ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

#### EPIDEMIOLOGIA

La enfermedad Meningocócica continua siendo un problema de salud mundial. Su distribución geográfica y temporal presenta variaciones considerables y es importante conocer bien la situación epidemiológica en una zona concreta para poder implementar las medidas más adecuadas en cada caso. Los serogrupos A, B y C son los responsables del 80-90% de los casos de enfermedad meningocócica.

La incidencia en España es de alrededor de 3 casos/100.000 habitantes/año observándose ondas epidémicas multianuales ligadas al predominio del serogrupo B. Desde comienzos de los 90 se ha observado un paulatino incremento de aislamientos de *Neisseria meningitidis* serogrupo C (sobre todo del subtipo C:2b:P1.2,5) especialmente en la temporada 1996-97. Por este motivo se decidió realizar una campaña de vacunación masiva entre la población de 18 meses y 19 años llevada a cabo en gran parte del territorio nacional a finales del 1997. En 1998 la incidencia de la enfermedad fue de 2,82 casos/100.000 habitantes/año. En 1999 se constató un nuevo incremento en el número de casos notificados (3,34 casos/100.000 habitantes/año) a expensas del serogrupo C.

Reservorio. La nasofaringe humana es el único reservorio natural conocido.

Mecanismo de transmisión. La transmisión ocurre mediante la exposición a un portador asintomático, o menos frecuentemente, a un enfermo. La infección se contrae por contacto directo con secreciones nasofaríngeas, puesto que el meningococo es un germen muy lábil a temperatura ambiente. El riesgo de enfermedad tras exposición a un caso índice es mayor durante los diez días posteriores al contacto, decreciendo posteriormente.

Periodo de transmisibilidad. Persiste hasta que los meningococos desaparecen de la nariz y de la boca. Los meningococos suelen desaparecer de la nasofaringe a las 24 horas del inicio de la quimioprofilaxis o tto antibiótico efectivo.

Periodo de incubación. No se ha precisado, pero puede oscilar entre 2- 10 días, siendo habitual entre 3-4 días.

#### VACUNAS ANTIMENINGOCOCICAS.

Las vacunas disponibles son de tres tipos:

- Vacunas formadas por polisacáridos bacterianos capsulares purificados de los serogrupos A y C de *N. Meningitidis* en estado liofilizado. Vacuna disponible en España.
- Vacunas tetravalentes formadas por polisacáridos capsulares purificados de los serogrupos A,C,Y y W135. Disponibles para indicaciones específicas por riesgo de infección por serotipos Y y/o W135. Vacuna disponible a través de medicamentos extranjeros. Pueden contener lactosa como excipiente y timerosal como conservante.
- Vacunas conjugadas. Se han desarrollado tres vacunas conjugadas frente a la *N.meningitidis* serotipo C por conjugación del oligosacárido de la cápsula de *N.meningitidis* unido covalentemente a una proteína portadora de toxoide diftérico o toxoide tetánico detoxificado. Proporciona una respuesta inmune timodependiente por lo que son eficaces a partir de los 2 meses de edad. Vacuna disponible en España.

## Pauta y vía de administración

- Vacuna de polisacáridos. Se administran 0,5 ml por vía intramuscular en una sola dosis. La revacunación si persiste el riesgo se realiza en niños menores de 4 años, a los 2-3 años y para niños de 4 años o más y adultos, cinco años después de la primera dosis.

- Vacuna conjugada. Administración por vía intramuscular de una dosis de 0,5 ml a los 2, 4 y 6 meses de edad. En niños de 6 a 12 meses dos dosis separadas por 2 meses. A partir de los 12 meses, en adolescentes y adultos se administra una sola dosis.

En pacientes con trombocitopenia o coagulopatías se puede administrar por vía subcutánea.

## Inmunogenicidad y eficacia

Vacunas de polisacáridos. Son vacunas poco inmunógenas en niños pequeños con una respuesta prácticamente nula en menores de 2 años y baja entre 2 y 4 años en los que sólo el 30-40% desarrollan anticuerpos protectores, aumentando con la edad hasta el 90% en adultos jóvenes.

Vacunas conjugadas. La conjugación con proteína CRM197 (mutante atóxica de la toxina diftérica) o con toxoide tetánico, aumenta la inmunogenicidad del Ag permitiendo su administración desde los dos meses de vida y al hacerlo timodependiente induce memoria inmunológica aumentando la duración de la protección.

## Indicaciones

Vacunas polisacáridas.

Aunque prácticamente han sido sustituidas por las conjugadas siguen teniendo unas indicaciones específicas:

- Vacunación en caso de viajar a los países del cinturón meningítico (Kenia, Uganda, República Centroafricana, Camerún, Nigeria, Costa de Marfil, Liberia, Sierra Leona, Gambia, Guinea, Togo, Benin, Senegal, Mali, Niger, Chad, Sudán y Etiopía).
- La OMS recomienda vacunarse cuando se viaja a Burundi, Tanzania, Zambia, a la Meca, Arabia Saudí, India, Nepal y Brasil.
- Vacunación en caso de epidemia si está producida por un serogrupo contenido en la vacuna.

Vacunas conjugadas.

Se vacunará sistemáticamente a todos los niños de dos meses a 6 años dentro del calendario vacunal correspondiente.

Se vacunará selectivamente en las situaciones siguientes:

Pacientes con déficit de properdina y fracciones terminales del complemento (C5-C9).

Asplenia anatómica y/o funcional.

Enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias hematológicas.

Inmunodeficiencias primarias de tipo humoral o combinadas.

Vacunación a los contactos de casos debidos a *N.meningitidis* serotipo C.

Vacunación en caso de epidemia si está producida por un serogrupo contenido en la vacuna.

Los criterios para vacunar en casos de brotes o epidemias son distintos para cada país. Los CDC de Atlanta indican la vacunación frente a meningococo C cuando se superan los 10 casos/100.000 habitantes durante tres meses (número de casos durante un período de 3 meses/número de personas a riesgo por 100.000 habitantes).

La quimioprofilaxis de los contactos directos-íntimos (tabla 9) es la primera y principal medida para la prevención de la enfermedad meningocócica. Su objetivo es la erradicación del meningococo de la nasofaringe para evitar la aparición de casos secundarios. En la tabla 10 se indican los diferentes esquemas recomendados para la quimioprofilaxis.

## CONSIDERACIONES ACERCA DEL TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS

Aparición de resistencia a Penicilina desde 1985 producida por alteraciones en las PBPs. Es moderada con CMI de 0,1-1 µg/ml

También se han aislado cepas productoras de Betalactamasas con CMI's > 1 µg/ml que serían verdaderas resistencias a la Penicilina

La resistencia a Penicilina se estima del 30 %

En nuestro medio sólo se han aislado algunas cepas con CMI de 0,2 µg/ml por lo que no podemos hablar de R a Peni.

Por lo antes reseñado, de todas formas, en el tto empírico está indicado Cefalosporina de 3 generación como Cefotaxima o Ceftriaxona a dosis altas

Alérgicos a penicilina : Cloramfenicol o Aztreonam

Papel de las Quinolonas en pacientes alérgicos: Está demostrado que Quinolonas ( Levofloxacino y Ciprofloxacino) alcanzan buenas concentraciones LCR

Estudio comparativo en 311 niños entre Trovafloxacino y Cefotaxima + Vancomicina sin diferencias significativas en muerte, secuelas, crisis convulsivas etc.( Pediatr Infect Dis J 2002; 21 (1): 14-22.)

En el caso de meningitis Meningocócica, la única variable que se ha demostrado que puede disminuir la mortalidad es la administración de antibióticos precoz, por ello se recomienda ante la sospecha de sepsis Meningocócica la admón. en el domicilio del pte o centro de salud de una dosis de Penicilina o Ceftriaxona a ser posible por vía parenteral

### **INDICACIONES DE QUIMIOPROFILAXIS CONTRA LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA**

- Personas que viven en el domicilio del caso.
- Personas que hayan pernoctado en la misma habitación del caso en los 10 días previos a su hospitalización.
- Personas que no viven en el mismo domicilio que el caso, pero que han tenido contactos próximos y repetidos en los últimos 10 días, durante más de 4 horas consecutivas al día.
- Personas que han tenido contacto directo con las secreciones nasofaríngeas del enfermo los 10 días previos a su hospitalización hasta 24 horas después de iniciado el tratamiento antibiótico.
- En guarderías y centros de preescolares (hasta 5 años de edad). Un caso en un aula: todos los niños y personal del aula (valorar otros posibles contactos). Dos casos en aulas distintas: todos los niños y personal de la guardería o del centro preescolar.
- En centros escolares (EGB y enseñanza media). Un caso en un aula: todos los alumnos del aula (valorar otros posibles contactos). Dos casos en aulas distintas: todos los alumnos de ambas aulas (valorar otros posibles contactos). Tres o más casos en el plazo de un mes, en al menos 2 aulas: todos los alumnos y personal del centro.

### **Esquema de la quimioprofilaxis contra la enfermedad meningocócica**

#### Rifampicina

- ADULTOS: 600 mg vía oral cada 12 horas durante dos días.

- NIÑOS ENTRE 1 MES Y 12 AÑOS: 10 mg/kg de peso vía oral cada 12 horas durante dos días, sin sobrepasar los 600 mg por dosis.

- NIÑOS MENORES DE 1 MES: 5 mg/kg de peso vía oral cada 12 horas durante dos días.

#### Ceftriaxona

- ADULTOS, EMBARAZADAS Y NIÑOS MAYORES DE 12 AÑOS: 250 mg IM en dosis única.

- NIÑOS MENORES DE 12 AÑOS: 125 mg IM en dosis única.

#### Ciprofloxacino

- SÓLO EN MAYORES DE 18 AÑOS: 500 mg vía oral en dosis única.

## **MENINGITIS NEUMOCOCICA**

### **Epidemiología**

La enfermedad neumocócica constituye una de las diez primeras causas de muerte en los países desarrollados.

En España, la incidencia de neumonías se encuentra entorno a 420 casos/100000 habitantes/año y la tasa de mortalidad por neumonías globales es de 16/100000 habitantes/año.

La incidencia de la bacteriemia es de 13-30 casos/100000 habitantes/año, con una letalidad del 15-20%, aunque en los ancianos puede alcanzar el 30-40%.

Además, en nuestro país, alrededor de un 40-50% de las cepas tienen algún grado de resistencia a la penicilina.

La incidencia de meningitis neumocócica en niños < de 24 meses es de 7-9 casos/100000. Si nos referimos a niños < 1 año la incidencia está entre 8,21 en Cataluña y 22,76 en el País Vasco, según estudios recientes. Aproximadamente, en el 40% de las otitis media aguda se aísla neumococo.

Los serotipos más prevalentes en España son los siguientes: 19,6,23,3,14 y 9, de los cuales el 60% de todos los aislamientos. Más del 80% de las cepas resistentes a la penicilina pertenecen a estos serotipos.

**RESERVORIO.** El único reservorio del neumococo es el hombre. Forma parte de la flora habitual de la rinofaringe.

**MECANISMO DE TRANSMISIÓN.** Se transmite de persona a persona por las secreciones respiratorias.

VACUNAS ANTINEUMOCOCICAS:

### **VACUNA POLIVALENTE ANTINEUMOCOCICA**

Es una vacuna polivalente formada por polisacáridos capsulares de 23 serotipos distintos de neumococo en una suspensión total de 0,5 ml, con timerosal como conservante. Los serotipos incluidos en la vacuna son los siguientes: 1,2,3,4,5,6B,7F,8,9N,9V,10<sup>a</sup>,11<sup>a</sup>,12F,14,15B,17F,18C,19<sup>a</sup>,19F,20,22F,23F y 33F.

### **Inmunogenicidad y eficacia**

Más de un 80% de los adultos sanos presentan una respuesta específica de antígeno que se manifiesta a las dos o tres semanas por un incremento de dos o más veces en las concentraciones de anticuerpos prevacunales.

La inmunogenicidad varía en función de la edad y de determinadas enfermedades de base: en los niños menores de 2 años no es inmunógena y en los mayores de 65 años y en los afectados de enfermedades inmunosupresoras es menos inmunógena.

La eficacia de la vacuna en la prevención de la enfermedad invasora es del 56-81%.

### **Indicaciones**

Niños mayores de 2 años con enfermedades crónicas tales como cardiopatías, enfermedad pulmonar crónica, cirrosis, insuficiencia renal, diabetes mellitus, síndrome nefrótico, fístula de LCR.

Niños mayores de 2 años inmunodeprimidos, con asplenia anatómica o funcional, mieloma múltiple, drepanocitosis, linfoma, enfermedad de Hodgkin, infección por el VIH y transplantados.

Personas mayores de 65 años.(considerar en cada caso)

Personas que residen en instrucciones cerradas

La vacuna se administra por vía intramuscular o subcutánea.

### **VACUNA HEPTAVALENTE ANTINEUMOCÓCICA:**

Vacuna conjugada que contiene polisacáridos capsulares con 7 serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) conjugados con una proteína diftérica.

En España estos serotipos son los responsables de la mayoría de las infecciones neumocócicas invasoras (78%) y de la mayoría de las otitis medias neumocócicas (81%). Si hablamos de los niños menores de 2 años estos serotipos son los responsables del 83% de las enfermedades neumocócicas invasivas y del 85,4% de las otitis medias agudas.

En un estudio realizado a doble ciego en Estados Unidos la vacuna tuvo una eficacia del 97% en la prevención de enfermedad neumocócica invasiva (bacteriemias y meningitis) producidas por los serotipos incluidos y de un 89,1% para todas las infecciones invasivas neumocócicas. Disminuyó en un 73,1% las neumonías sugestivas de ser neumocócicas y, en menor medida, la incidencia de Otitis media aguda (6%, independientemente de la etiología). También disminuye la colonización nasofaríngea por neumococo y el porcentaje de portadores (de un 14% a un 4%).

Es inmunógena y eficaz en niños menores de 2 meses e induce memoria inmunológica.

### **Indicaciones:**

Niños menores de 2 años y en mayores con alto riesgo de enfermedad invasiva.

Es una vacuna incluida en el calendario vacunal de la Sociedad Americana de Pediatría en el año 2.001. La pauta recomendada es administración de la vacuna a los 2-4-6 meses con una dosis de recuerdo a los 12-15 meses.

En España todavía no se ha introducido en el calendario vacunal de forma oficial, aunque está comercializada en España desde Junio de 2.001.

### **CONSIDERACIONES ACERCA DEL TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS NEUMOCOCICA**

Desde la aparición y extensión por todo el mundo de cepas de *S pneumoniae* resistentes a Penicilina (CMI > 0,1µg/ml) y al Cloramfenicol (CMI > 8 µg/ml) no se aconseja el uso de estos antibióticos como terapia empírica de la meningitis neumocócica

En los casos de neumococos parcialmente R a Penicilina ( CMI 0.1-1 µg/ml) se pueden usar Cefalosporina 3G a dosis altas ya que la CMI a Cefotaxima /Ceftriaxona suele ser < 0,5 µg/ml, lo que se considera sensible, además como estos antibióticos presentan una buena penetración en el LCR, se ha considerado el tto de elección en estos casos

Para los neumococos con CMI a Penicilina < 1 µg/ml que suelen tener CMI a Cefotaxima/Ceftriaxona > 0,5 µg/ml, se aconseja Cefotaxima a dosis altas asociado a Vancomicina

Se considera cepa parcialmente resistente a Cefotaxima CMI 0,5-2 µg/ml y Resistente a Cefotaxima la CMI > 2 µg/ml.

Vancomicina: A dosis usuales recomendadas en adultos, se asocio a fracasos, debido a que no se obtenían los niveles necesarios en LCR, las posibilidades de fallo terapéutico aumentan si el paciente recibe tto con Dexametasona, estudios en modelo experimental de meningitis neumocócica confirman que la admón. de Dexametasona disminuye la penetración de Vancomicina en el LCR

En los niños, se pueden administrar dosis mas altas de Vancomicina ( 60/mg/kg/día) lo que permite alcanzar niveles suficientes en LCR incluso cuando se administra Dexametasona por lo que no se han descrito fallos terapéuticos en niños,

La Cefotaxima a dosis altas ( 300-400 mg/kg, sin pasar de 24 gr/día) es el tto de elección en pacientes con R moderada a Cefotaxima/Ceftriaxona en los que se han reportado buenos resultados y buena tolerancia de los fármacos a estas dosis, además no hay que determinar niveles plasmáticos

A raíz de la descripción de casos en USA con CMI a Cefotaxima > 32 µg/ml y a que hay variabilidad en los niveles en LCR de Cefalosporinas, se ha propuesto hasta disponer de la CMI del germen la admón. de Cefotaxima a dosis altas + Vancomicina

En nuestro país la resistencia a Penicilina y Cefotaxima se ha estabilizado en los últimos años y raramente supera los 4 y 2 µg/ml respectivamente por lo que y dado que en las primeras horas de tto la inflamación meníngea permite mayor difusión de antimicrobianos que la BHE integra, se aconseja comenzar el tto con dosis altas de Cefotaxima. En las primeras 24 h se puede disponer del Antibiograma preliminar lo que permite ajustar el tto.

En pacientes alérgicos a Penicilina se recomienda admón. de Vancomicina y Rifampicina que en modelos experimentales se ha mostrado sinérgica. Se ha administrado en Pediatría con buenos resultados, en adultos la experiencia es limitada pero también parece ser sinérgica

Según el resultado de los cultivos y la CMI el tto se debe simplificar:

- Cultivo negativo: Seguir con Cefotaxima a dosis altas y suspender Vancomicina si se inicio ésta
- Cepas Peni-S: Seguir con Cefotaxima dosis estándar o Penicilina a dosis altas
- Cepas parcialmente R: Cefotaxima a dosis altas
- Cepas R CMI < 2 µg/ml: Añadir Vancomicina si no se puso de entrada (recordar monitorizar niveles en adultos). Recordar en todos los casos con R a Penicilina repetir PL a las 36-48 h para verificar la negativización del cultivo y hacer poder bactericida
- Duración del tto: 10 días

## MENINGITIS POR HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B

### EPIDEMIOLOGIA

El *H.influenzae* se ha visto que presentan cepas capsuladas y no capsuladas, identificándose 6 tipos distintos en las formas capsuladas, a-f, siendo el serotipo b el responsable del 90-95% de la enfermedad invasiva.

Las cepas no capsuladas producen normalmente, otitis media, bronquitis y sinusitis y muy raramente son responsables de la enfermedad invasiva, sin embargo, las cepas capsuladas, muy frecuentemente el serotipo b son las responsables de las diferentes formas de enfermedad invasiva, siendo la meningitis la más común y severa.

El riesgo de enfermedad es mayor entre los 3 y los 24 meses de edad. Más del 85% de la enfermedad invasiva ocurre en menores de 5 años y más del 65% en menores de 2 años.

En la era prevacunal la tasa de incidencia de enfermedad invasora por Hib en menores de 5 años se sitúa en torno a los 15-120/100000 habitantes /año, aunque en aquellos países donde se ha introducido la vacunación la incidencia ha bajado considerablemente. En España la incidencia estimada en la época prevacunal de enfermedad invasiva es de 9,6-33/100000 habitantes/año.

**RESERVORIO.** Exclusivamente humano. Entre el 1-5% de la población pueden ser portadores asintomáticos de cepas del *H.influenzae* tipo b (Hib), siendo la tasa de portador menor en adultos y niños jóvenes y mayor en niños en edad preescolar.

**MECANISMO DE TRANSMISIÓN.** La transmisión se realiza vía aérea, fundamentalmente a través de las gotitas de saliva de las personas portadoras o enfermas o bien por contacto directo de las secreciones respiratorias.

**PERIODO DE TRANSMISIBILIDAD.** Se corresponde con el tiempo que el microorganismo se encuentra en la nasofaringe.

**PERIODO DE INCUBACIÓN.** No se ha podido establecer.

### VACUNACIÓN CONTRA *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).

La existencia de vacunas seguras y efectivas contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) ha tenido un enorme impacto en el control de las enfermedades provocadas por este germen.

En España se disponen de dos tipos de vacunas conjugadas:  
PRP-T. Vacuna de polisacáridos de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con proteína del toxoide tetánico.

HbOC. Vacuna con oligosacáridos *Haemophilus influenzae* tipo b con proteína mutante atóxica de toxina diftérica CRM-197.

### **Inmunogenicidad y eficacia.**

Sus niveles de eficacia en la edad pediátrica están próximos al 100%. Se ha comprobado que reduce el estado de portador nasofaríngeo en los vacunados dificultando la transmisión del microorganismo.

### **Indicaciones**

Vacunación sistemática en la población infantil entre 2 meses y 5 años.

Vacunación ante un caso de enfermedad invasora por Hib: Vacunación de los contactos domésticos y escolares menores de 5 años no vacunados o vacunados de forma incompleta. El caso índice deberá ser vacunado tras la enfermedad, si es menor de 24 meses y no ha sido previamente vacunado.

Vacunación de personas con factores de riesgo de infección invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b, como asplenia, anemia falciforme e inmunodeficiencias

### **Pauta y vía de administración**

Se incluye en el calendario vacunal con dosis a los 2,4 y 6 meses de edad y una dosis de refuerzo una vez cumplido el año de edad (a los 15-18 meses).

Pueden administrarse por vía intramuscular, aunque la conjugada con proteína de tétanos (PRP-T) puede administrarse por vía subcutánea (enfermos con trastornos de la coagulación)

### **Profilaxis**

Se debe realizar profilaxis en:

Personas, adultos y niños que conviven con el caso índice y que están en contacto con otros niños de riesgo (menores de 4 años con inmunización incompleta).

Niños expuestos con el caso índice independientemente de su estado vacunal, que estos niños pueden actuar como portadores siempre.

La quimioprofilaxis debe iniciarse lo más rápidamente posible.

La droga de elección es la Rifampicina que erradica el *Haemophilus influenzae* de la faringe en el 95% de los portadores.

Dosificación:

Adultos y niños > 1 mes, 20 mg/kg durante 4 días , en una sola toma (máximo 600 mg/día).

### **MENINGITIS POR STREPTOCOCO DEL GRUPO B-HEMOLÍTICO DEL GRUPO B (SGB O STREPTOCOCO AGALACTIE):**

Una de las causas más frecuentes de sepsis y meningitis neonatal durante los primeros días de vida (sepsis y meningitis precoz). En USA se estima que sin profilaxis antibiótica existe una incidencia de 2-4 por cada 1.000 nacimientos

Aproximadamente un 15-20% de las mujeres tienen colonización vaginal por éste germen. El recién nacido se coloniza perinatalmente al pasar por el canal del parto. Son factores de riesgo para infección neonatal los siguientes:

- Fiebre materna intraparto > 38°C.
- Rotura de membranas > 18 horas.
- Madre con recién nacido previo con infección por Streptococo del Grupo B. (SGB)

- Recién nacido pretérmino < 37 semanas.
- Bacteruria materna por SGB

Se ha observado una reducción de la sepsis neonatal utilizando una profilaxis antibiótica que consiste en administrar a la madre antibiótico intraparto si presenta alguno de los anteriores factores de riesgo.

También se realizará profilaxis si la madre está colonizada entre las 35-37 semanas si se realiza screening de colonización materna por SGB.

La profilaxis intraparto se realiza con la siguiente antibioticoterapia intravenosa:

- Penicilina G 5.000.000 ui 1ª dosis y 2.000.000 cada 4 horas hasta que termine el parto o Ampicilina 2 gr. iv y 1 gr. Cada 4 horas.
- Alternativamente en alergias a los B-lactámicos se puede administrar Clindamicina o Eritromicina

Esta profilaxis es especialmente eficaz si se ha administrado al menos 4 horas antes del parto.

Con esta estrategia se ha logrado reducir en un 50-75% las infecciones perinatales por SGB. Sin embargo, en todo recién nacido con factores de riesgo en el que se ha administrado antibióticos intraparto a la madre se realiza una observación clínica durante un período de 48 horas y analítica (hemograma y hemocultivo), ya que la eficacia de la profilaxis antibiótica no es el 100%.

En adultos es poco frecuente y se asocia a inmunosupresión, fístula LCR, otitis media o edad avanzada.

Suele ser por cepas R a Ampicilina y Cloramfenicol

Tratamiento de elección: Cefalosporinas 3G a dosis altas

En ptes alérgicos se recomienda Aztreonam

Duración del tto 7-10 días.

## **MENINGITIS POR BGN**

Las extrahospitalarias en adultos suele darse en ptes con diabetes o cirrosis hepáticas en el seno de una bacteriemia de origen urinario o abdominal y estar producidas por E Coli o Klebsiella pneumoniae

Las nosocomiales se asocian a neurocirugía . Los gérmenes mas frecuentes son los de dominio en el hospital: E Coli, Serratia, Klebsiella, Enterobacter y BGN no fermentadores como P aeruginosa y Acinetobacter spp, generalmente multirresistente

Tratamiento obviamente según Antibiograma

Tto empírico: Ceftazidima 50 mg/kg/8h

o Meropemen 2 gr/8h

Tto de Meningitis por Pseudomonas aeruginosa:

Ceftazidima 50 mg/kg/8h

+ Tobramicina 5 mg/kg/24 h .

Recordar la necesidad de instilación intratecal de aminoglucósido en la mayoría de los casos ( Tobramicina intratecal 5-10 mg/24h).

Alternativa: Meropemen 2 gr/8h

Ciprofloxacino 1500 mg/8-12 h

o Ofloxacino : 400 mg/8-12h

Duración del tto: 3 semanas

## **MENINGITIS POR LISTERIA MONOCITOGENES**

Pacientes de edad avanzada, inmunodeprimidos y con enfermedad de base

Tto de elección: Ampicilina 40-50 mg/kg /4h

+ Gentamicina 5 mg/kg/24h

Pacientes Alérgicos: Cotrimoxazol 320/1600 /6-8 h

Duración del tto: 14-28 días (dependiendo de si hay o no Cerebritis en la RMN, de la enfermedad de base y de si se socia o no Gentamicina)

## **MENINGITIS POR ESTAFILOCOCO AUREUS**

Suele ser nosocomial y relacionada con neurocirugía

Tratamiento de elección: Cloxacilina 40-50 mg/kg /4h +/- gentamicina 5 mg/kg/día

En casos de alergia a penicilina o en pte con MRSA:

Vancomicina 15 mg/kg/12 h en adultos y 60 mg/kg/día en niños

+/- gentamicina 5 mg/kg/día

## **TERAPIA NO ANTIBIÓTICA EN LA MENINGITIS BACTERIANA:**

La meningitis bacteriana aguda en el adulto (MAA) es una patología con una elevada mortalidad, que se sitúa alrededor del 25% en las adquiridas en la comunidad y del 35% en las nosocomiales<sup>i</sup>. Además, los supervivientes presentan un alto índice de secuelas que oscilan desde alteraciones sensoriales leves a déficits neurológicos severos. A pesar de la introducción de nuevos antimicrobianos con potente actividad bactericida, estos porcentajes apenas han variado en los últimos años<sup>ii</sup>.

Recientemente se ha involucrado la respuesta inflamatoria del huésped como responsable, en gran parte, de las lesiones que se producen en el sistema nervioso central (SNC). Estudios experimentales en animales han demostrado que los componentes de las paredes celulares bacterianas tanto de gérmenes gramnegativos como grampositivos (ácido teicoico y lipopolisacáridos) estimulan la producción local de mediadores y citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF, PAF, óxido nítrico)<sup>iii,iv</sup>, promoviendo la migración y activación de los neutrófilos en el espacio subaracnoideo, que a su vez secretan moléculas citotóxicas e inhiben el drenaje de líquido cefalorraquídeo (LCR).<sup>2,v</sup> El edema cerebral consecuencia de la citotoxicidad, el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y la vasodilatación, provocan un aumento en la presión intracraneal, alterando la homeostasia neuronal y conduciendo a la disfunción y/o muerte neuronal<sup>vi</sup>. Se comprende pues el uso de terapias que intenten controlar este proceso.

### **NORMAS GENERALES:**

La mortalidad en la meningitis bacteriana en el adulto continúa siendo elevada, por tanto debe considerarse y controlarse a estos pacientes como enfermos neurocríticos.

Las Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, han elaborado unas recomendaciones de ingreso de las pacientes con meningitis bacteriana en la UCI<sup>vii</sup>. Se clasifica como meningitis de evolución grave, y por tanto subsidiarias de ingreso en UCI las que presenten:

- 1- Compromiso neurológico:
  - a. puntuación de escala de Glasgow < 12. En caso de nivel de conciencia con EG < 8, se ha de proceder a la inmediata intubación del enfermo.
  - b. Presencia de crisis convulsivas
  - c. Colocación y monitorización de PIC
- 2- Inestabilidad hemodinámica o shock séptico, sobre todo en la meningitis meningocócica.

### **CORTICOIDES:**

Los glucocorticoides, en particular la dexametasona, son los agentes antiinflamatorios en los que más se ha estudiado el potencial efecto beneficioso como terapia coadyuvante al tratamiento antibiótico en las meningitis bacterianas. Estudios experimentales en animales<sup>viii,ix</sup> han demostrado que la terapia con dexametasona, preferentemente antes o con la administración del antibiótico, reduce la producción de citoquinas y la severidad del proceso inflamatorio en el LCR. En seres humanos su empleo en niños se acompaña de un efecto beneficioso preferentemente cuando se administra antes del antibiótico, disminuyendo las

secuelas sensoriales y la mortalidad<sup>x,xi</sup>. Este efecto beneficioso de la dexametasona en animales y niños se ha extrapolado al adulto, aunque su eficacia está menos clara<sup>xii</sup>.

En un reciente meta-análisis<sup>9</sup>, se ha confirmado el efecto beneficioso de la dexametasona en pacientes en edad pediátrica con meningitis bacteriana por *H. influenzae* tipo b dado que se asocia de forma significativa a un menor número de secuelas neurológicas (en especial déficit neurosensorial) y a una menor mortalidad, así como un descenso en el déficit neurológico en la meningitis neumocócica. En el adulto este efecto beneficioso es más discutible y sigue siendo actualmente motivo de controversia. Algunos autores aconsejan su empleo en pacientes adultos con elevado riesgo de exacerbarse la respuesta inflamatoria tras la administración del antibiótico<sup>11</sup> (elevada concentración bacteriana en la tinción Gram del LCR, hipertensión intracraneal, coma...) y en las meningitis neumocócicas<sup>xiii,xiv</sup>. Sin embargo, apenas hay estudios clínicos comparativos en adultos. La gran mayoría de los estudios se han realizado en niños, extrapoliándose los resultados obtenidos a la población adulta, a pesar de que existen importantes diferencias epidemiológicas entre las meningitis bacterianas en niños y adultos. Además, existe una marcada diferencia en los factores de riesgo y enfermedades subyacentes entre el niño y el adulto<sup>5</sup>, y por tanto de los posible efectos adversos de la terapia corticoidea. Únicamente hay dos estudios clínicos publicados en los últimos años que incluyan a adultos. Girgis et al<sup>xv</sup> incluyeron en un estudio 429 casos de meningitis aguda, 147 de los cuales (aproximadamente el 34%) tenían más de 13 años. *Neisseria meningitidis* se aisló en un 62% de los casos, *S. pneumoniae* en un 25% y el *H. influenzae* en un 13% (todos ellos en pacientes menores de 6 años). La terapia coadyuvante con dexametasona se asoció con una menor mortalidad (9,5% vs 19,2%  $p < 0.01$ ) y en el subgrupo de pacientes con meningitis neumocócica la diferencia fue más pronunciada (13,5% vs 40,7%  $p < 0.002$ ). Esta serie es criticable por varios motivos esencialmente porque la dexametasona y el antibiótico fueron administrados por vía intramuscular, y la pauta antibiótica (cloranfenicol y ampicilina) no es la recomendable en terapia empírica<sup>xvi</sup>. No está documentada la incidencia de efectos adversos y además, un porcentaje muy elevado de pacientes presentaban alteración del nivel de conciencia al ingreso como factor intrínseco de mal pronóstico. La mortalidad y las secuelas neurológicas a largo plazo no se estratificaron por grupos de edad. El otro estudio publicado<sup>xvii</sup>, se trata de un ensayo clínico randomizado a doble ciego en el que se han incluido 80 episodios de MAA y en donde se valoraba el efecto beneficioso de la dexametasona (10 mg ev cada 6 horas durante 3 días) asociado a la amoxicilina (150-300 mg/kg/día). El estudio tuvo que suspenderse prematuramente al considerarse la amoxicilina un antibiótico no recomendado para cubrir de forma empírica la meningitis comunitaria. Del análisis realizado en ese momento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad y en secuelas neurológicas entre el grupo control y el que recibió dexametasona. Actualmente se está llevando a cabo un estudio prospectivo, randomizado y controlado a doble ciego en adultos a los que se administra por vía endovenosa 0.15 mg x Kg peso de dexametasona cada 6 horas durante 4 días. Un primer control con 167 pacientes no ha encontrado diferencias en la evolución, lo que ha obligado a ampliar el reclutamiento de enfermos<sup>xviii</sup>. Esta falta de eficacia puede ser debida, como ya hemos dicho, a un efecto no deseado de la dexametasona. Al disminuir la inflamación meníngea, disminuyen la permeabilidad de la BHE al antibiótico, disminuyendo su concentración en LCR y pudiendo ser causa de fracaso terapéutico al no alcanzar la concentración inhibitoria mínima (CIM) bacteriana<sup>6</sup>. En estudios experimentales en animales<sup>xix,xx</sup> los glucocorticoides disminuyen de forma significativa la permeabilidad de la BHE a diferentes antibióticos como la ampicilina, los aminoglucósidos, o la vancomicina, con descenso en los niveles en LCR y de su actividad. Una serie clínica en adultos con meningitis neumocócica en la que se valoraba la eficacia de la vancomicina en monoterapia en la que se incluía tratamiento coadyuvante con dexametasona, tuvo que interrumpirse precozmente por la elevada tasa de fracasos terapéuticos. Por lo tanto los glucocorticoides pueden ser causa de fracaso terapéutico, al disminuir la permeabilidad de la BHE, particularmente en áreas con elevada incidencia de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina. Es importante resaltar la escasez de estudios clínicos, tanto en niños como en adultos, que muestren el efecto de la dexametasona en la permeabilidad de la BHE y su efecto en la actividad bactericida de los antibióticos de uso común en la práctica clínica diaria. En un reciente estudio pakistani<sup>xxi</sup> que incluye un elevado porcentaje de meningitis con cultivos negativos (55%), tratamiento antibiótico previo a la admisión hospitalaria (42%) y demora en acudir al hospital (42%), se observó una mayor mortalidad en el grupo en el que se administró dexametasona (12 de 48 pacientes que recibieron dexametasona y 5 de 41 pacientes control; OR 2,05 IC95% 0,8-2,5). Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo sobre 80 meningitis neumocócica

ingresadas en UCI en la el uso de esteroides 0,25 mg/kg durante 2 días, de forma no protocolizada, se relacionó con una menor mortalidad (OR 0,069)<sup>xxii</sup>

No obstante estas puntualizaciones la administración de dexametasona es recomendado por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, en la siguiente situación, y siempre previa a la administración del antibiótico:

- Niños: 0,6 mg/kg/día fraccionada cada 6 horas, durante dos días.
- Adultos (meningitis neumocócica, presión de salida de LCR > 30 cm, signos de hipertensión endocraneana): Dosis inicial 0,25 mg/k, seguido de 4 mg/6 horas, durante dos días.<sup>xxiii</sup>

#### **MANITOL:**

No existen estudios prospectivos adecuados que establezcan su uso. Sin embargo y dado el eficaz efecto frente el edema cerebral, se preconizan su uso en dosis única (1 g/Kg en perfusión de 10-15') y antes de la terapia antibiótica, en la MAB por neumococo, y por extensión a aquellas con sospecha clínica de hipertensión endocraneana. De forma habitual se administra conjuntamente a la dexametasona.

#### **ANTICONVULSIVANTES:**

Las convulsiones se presenta en el 26% de las MAB del adulto, preferentemente en las neumocócicas, y aunque no esté corroborado por todos los autores<sup>xxii</sup>, su aparición parece estar ligada a un peor pronóstico,. Con la administración de fenitoina 18-20 mg/Kg de carga (a ritmo de perfusión que no supere los 50 mg/mn) y 2 mg/Kg/8 horas de mantenimiento, se consiguen niveles con rangos terapéuticos, preservando la aparición de convulsiones.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

-Meningococcal disease prevention and control strategies for practice-based physicians. Pediatrics 1996; 97:404-412.

-Miguel C. Infección meningocócica. Información procedente del Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. Bol Epidemiol Microbiol 1993; 1(11):212-214.

-Mateo S. Enfermedad meningocócica en España. Temporada 1995-96 Boletín Epidemiológico Semanal 1996; 4:205-212.

-Vázquez JA, de la Fuente L, Berrón S. Infección meningocócica. Informe del laboratorio de referencia de meningococos sobre estado actual de serogrupos (Enero-Diciembre 1996).Boletín Epidemiológico Semanal 1996; 4:205-212.

-Centers for Disease Control and Prevention. Control and prevention of meningococcal disease and control and prevention of serogrupo C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1997;46 (RR-%).

-Alcalá B, Vázquez JA. Situación de la cepa epidémica de Neisseria meningitidis C:2b:P1.2,5 después de la vacunación A+C. Rev Esp Salud Pub.

-Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat social. Programa per a la vacunació antimeningocòccica C conjugada. Direcció General de Salut Pública. Barcelona, 2000.

-Moraga FA, del Toro M. Quimioprofilaxis antimeningocócica. Butlletí de la Societat Catalana de Pediatria. 1997; 57: 125-128.

-CDC. Prevention and control of Meningococcal Disease. Recommendations of the ACIP. MMWR 2000; 49(RR-7): 1-10.

-J.B. González de la Rosa y col. Bol Pediatr 1999: 13-19.

-I. Pachón y col. Estudio de incidencia de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* en España.Bol epidemiol semanal. 1998;6: 49-56.

-J.J.Picazo y col. Guía práctica de vacunaciones 2002.

Barquet N, Domingo P, Caylá JA et al: Prognostic factors in meningococcal disease. Development of a bedside predictive model and scoring system. *JAMA* 1997; 278: 491-496

Liñares J, Vallares R, Alonso T et al. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain. (1979-1990). *Clin Infect Dis* 1992; 15: 99-105

Villadrich PF, Cabellos C, Pallares R et al. High doses of Cefotaxime in treatment of adult meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibilities to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents and Chemother* 1996; 40: 218-220

Tunkel AR, Scheld VM. Acute bacterial meningitis. *Lancet* 1995; 346:1675-1680.

McIntire PB, Berkey CS; King SM et al: Desametaxone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997; 278:925-931.

Saez-Llorens X, McCoig C, Feris JM et al: Quinolone treatment for pediatric bacterial meningitis : a comparative study of trovafloxacin and ceftriaxone with or without vancomycin. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:14-22.

Hasbun R, Abrahams J, Jekel J et al. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis . *N Engl J Med* 2001; 345: 1727-33.

---

<sup>i</sup> Durand ML et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328: 21-28.

<sup>ii</sup> Townsend GC, Scheld WM. Adjunctive therapy for bacterial meningitis: rationales for use, current status and prospects for the future. *Clin Infect Dis* 1993; 17: S537-549.

<sup>iii</sup> Saukkonen K, Sande S, Cioffe C et al. The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. *J Exper Med* 1990; 171: 439-448.

<sup>iv</sup> Tunkel AR. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Ann Rev Med* 1993; 103: 20-23.

<sup>v</sup> Townsend GC, Scheld WM. The use of corticosteroids in the management of bacterial meningitis in adults. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 1051-1061.

<sup>vi</sup> Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Engl J Med* 1992; 327: 864-872.

<sup>vii</sup> Álvarez Lerma F, Cisneros JM, Fernandez-Viladrich P, et al. Indicaciones de ingreso en el servicio de medicina intensiva de pacientes adultos con infecciones graves. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1998; 16:423-430.

<sup>viii</sup> Tauber MG, Khayam-Bashi H, Sande MA. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure and cerebrospinal lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1985; 151: 528-534.

<sup>ix</sup> Syroglanopoulos GA, Olsen KD, Reisch JS, McCracken GH. Dexamethasone in the treatment of experimental *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *J Infect Dis* 1987; 155: 213-219.

<sup>x</sup> McIntyre et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997; 278: 925-931.

<sup>xi</sup> William A, Bonadio MD. Adjunctive dexamethasone therapy for pediatric bacterial meningitis. *J Emerg Med* 1996; 14: 165-172.

<sup>xii</sup> Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 708-716.

- 
- <sup>xiii</sup> Almirante B, Cortés E, Pigran C, Gasser I, Del Valle O, Campos L, Palniss A. Tererapéutica y evolución de las meningitis neumocócicas del adulto. Estudio de una serie reciente de 70 casos. *Med Clin* 1995; 105: 681-686.
- <sup>xiv</sup> Fernández Viladrich P. Tratamiento y evolución de las meningitis causadas por neumococo resistente a la penicilina. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 9-16.
- <sup>xv</sup> Girgis NI, Fand Z, Mikhail IA et al. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 848-851.
- <sup>xvi</sup> Prasad K, Haines T. Dexamethasone treatment for acute bacterial meningitis: how strong is the evidence routine use? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 31-37.
- <sup>xvii</sup> Thomas R, Le Tulzo Y et al. Trial of dexamethasone treatment for severe bacterial meningitis. *Intensive Care Med* 1999; 25: 475-480.
- <sup>xviii</sup> Roelien Enting. Dutch Bacterial Meningitis Study Group. Dexamethasone for bacterial meningitis: we need the answer (letter). *Lancet* 1997; 349: 1179-1180.
- <sup>xix</sup> Scheld WM, Brodeur JP. Effect of methyprednisolone on entry of ampicillin and gentamicin into cerebrospinal fluid in experimental pneumococcae and *Escherichia coli* meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 108-112.
- <sup>xx</sup> Paris M, Hieky SM, Usher MI, Shelton S, Olsen KD, McCracken. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin and cephalosporin resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1320-1324.
- <sup>xxi</sup> Qazi SA, Khan MA, Mughar N et al. Dexamethasone and bacterial meningitis in Paksitan. *Arch Dis Child* 1996; 75: 482-488.
- <sup>xxii</sup> Auburtin,M; Porcher,R; Bruneel,F; et al. Pneumococcal Meningitis in the Intensive Care Unit Prognostic Factors of Clinical Outcome in a Series of 80 Cases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:713–717.
- <sup>xxiii</sup> Fernandez-Viladrich,P. Infecciones del sistema nervioso central. En: *Protocolos Clínicos de la SEIMC*. <sup>xxiii</sup> Durand ML et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328: 21-28.
- <sup>xxiii</sup> Townsend GC, Scheld WM. Adjunctive therapy for bacterial meningitis: rationales for use, current status and prospects for the future. *Clin Infect Dis* 1993; 17: S537-549.
- <sup>xxiii</sup> Saukkonen K, Sande S, Cioffe C et al. The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. *J Exper Med* 1990; 171: 439-448.
- <sup>xxiii</sup> Tunkel AR. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Ann Rev Med* 1993; 103: 20-23.
- <sup>xxiii</sup> Townsend GC, Scheld WM. The use of corticosteroids in the management of bacterial meningitis in adults. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 1051-1061.
- <sup>xxiii</sup> Quagliarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Engl J Med* 1992; 327: 864-872.
- <sup>xxiii</sup> Álvarez Lerma F, Cisneros JM, Fernandez-Viladrich P, et al. Indicaciones de ingreso en el servicio de medicina intensiva de pacientes adultos con infecciones graves. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1998; 16:423-430.
- <sup>xxiii</sup> Tauber MG, Khayam-Bashi H, Sande MA. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure and cerebrospinal lactate levels in experimental pneumococcae meningitis. *J Infect Dis* 1985; 151: 528-534.
- <sup>xxiii</sup> Syroglannopoulos GA, Olsen KD, Reisch JS, McCracken GH. Dexamethasone in the treatment of experimental haemophilus influenzae type b meningitis. *J Infect Dis* 1987; 155: 213-219.
- <sup>xxiii</sup> McIntyre et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997; 278: 925-931.
- <sup>xxiii</sup> William A, Bonadio MD. Adjunctive dexamethasone therapy for pediatric bacterial meningitis. *J Emerg Med* 1996; 14: 165-172.
- <sup>xxiii</sup> Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 708-716.

- 
- <sup>xxiii</sup> Almirante B, Cortés E, Pigran C, Gasser I, Del Valle O, Campos L, Palniss A. Tererapéutica y evolución de las meningitis neumocócicas del adulto. Estudio de una serie reciente de 70 casos. *Med Clin* 1995; 105: 681-686.
- <sup>xxiii</sup> Fernández Viladrich P. Tratamiento y evolución de las meningitis causadas por neumococo resistente a la penicilina. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 9-16.
- <sup>xxiii</sup> Girgis NI, Fand Z, Mikhail IA et al. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 848-851.
- <sup>xxiii</sup> Prasad K, Haines T. Dexamethasone treatment for acute bacterial meningitis: how strong is the evidence routine use? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 31-37.
- <sup>xxiii</sup> Thomas R, Le Tulzo Y et al. Trial of dexamethasone treatment for severe bacterial meningitis. *Intensive Care Med* 1999; 25: 475-480.
- <sup>xxiii</sup> Roelien Enting. Dutch Bacterial Meningitis Study Group. Dexamethasone for bacterial meningitis: we need the ansewer (letter). *Lancet* 1997; 349: 1179-1180.
- <sup>xxiii</sup> Scheld WM, Brodeur JP. Effect of methyprednisolone on entry of ampicillin and gentamicin into cerebrospinal fluid in experimental pneumococcae and *Escherichia coli* meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 108-112.
- <sup>xxiii</sup> Paris M, Hieky SM, Usher MI, Shelton S, Olsen KD, McCracken. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin and cephalosporin resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1320-1324.
- <sup>xxiii</sup> Qazi SA, Khan MA, Mughar N et al. Dexamethasone and bacterial meningitis in Paksitan. *Arch Dis Child* 1996; 75: 482-488.
- <sup>xxiii</sup> Auburtin,M; Porcher,R; Bruneel,F; et al. Pneumococcal Meningitis in the Intensive Care Unit Prognostic Factors of Clinical Outcome in a Series of 80 Cases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:713–717.
- <sup>xxiii</sup> Fernandez-Viladrich,P. Infecciones del sistema nervioso central. En: *Protocolos Clínicos de la SEIMC*.