

CAPÍTULO I

Infecciones del Sistema Nervioso Central

EDUARDO PALENCIA HERREJÓN^(*) Y BEATRIZ SÁNCHEZ ARTOLA^(**)

^(*)*Servicio de Medicina Intensiva HGU Gregorio Marañón.*

^(**)*Servicio de Urgencias del Hospital Central de la Defensa.*

MENINGITIS AGUDA

Introducción

La meningitis es la inflamación de las meninges, membranas que recubren el sistema nervioso central (SNC). Esta inflamación da lugar a síntomas característicos (cefalea, rigidez de nuca, fotofobia) y a un aumento del recuento de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), llamado pleocitosis.

En mayor o menor medida, afecta también al parénquima cerebral (meningoencefalitis), pudiendo producir alteraciones de conciencia, convulsiones y signos focales.

La meningitis infecciosa puede estar causada por bacterias, virus, hongos y parásitos.

Según la duración de los síntomas, la meningitis se divide en aguda y crónica. En la meningitis aguda, los síntomas evolucionan en horas o pocos días, mientras que en la crónica lo hacen en semanas o meses.

Atendiendo a las características del LCR obtenido mediante punción lumbar, las meningitis agudas se clasifican en "purulentas" y "asépticas".

En la "meningitis purulenta", el LCR tiene características marcadamente inflamatorias, y de él se recupera con frecuencia el agente causal; es la forma de presentación habitual de las meningitis bacterianas.

La "meningitis aséptica" se caracteriza por una respuesta inflamatoria poco acusada en el LCR, con pleocitosis discreta, de predominio habitualmente linfocítico, y negatividad de las tinciones y los cultivos rutinarios para bacterias.

Los virus son causantes de la mayor parte de las meningitis asépticas, pero éstas también pueden ser causadas por bacterias (meningitis parcialmente tratada, o enfermos con inmunodeficiencia), micobacterias, hongos y parásitos. Las alteraciones del LCR de la meningitis aséptica también pueden deberse a infecciones parameningeas o a causas no infecciosas.

El pronóstico de las meningitis agudas depende del agente causal. Las meningitis bacterianas tienen una mortalidad elevada y producen a menudo secuelas y discapacidades definitivas importantes. Las meningitis víricas, más frecuentes que las anteriores, siguen un curso evolutivo más benigno y habitualmente no requieren tratamiento, salvo en pacientes inmunodeprimidos.

Epidemiología

La meningitis bacteriana es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo. Su incidencia es muy elevada en el África subsahariana ("cinturón de la meningitis"). Aparte de las ondas epidémicas, anualmente ocurren en el mundo más de un millón de casos, que producen más de 100.000 muertes, y casi la mitad de los supervivientes quedan con secuelas. En los países desarrollados, la

introducción de distintas medidas preventivas ha hecho de la meningitis una enfermedad relativamente infrecuente, aunque se trata de una infección de presentación habitual en la clínica.

Son más propensos a la infección los extremos de edad (niños pequeños y personas de más de 60 años), así como los enfermos con alteraciones inmunitarias y los sometidos a intervenciones invasivas sobre el SNC.

En la última década, la epidemiología de la meningitis bacteriana ha cambiado, en gran medida, debido a dos importantes hechos: en primer lugar, el uso generalizado de vacunaciones frente a microorganismos patógenos del SNC. La vacunación sistemática en neonatos contra *H. influenzae* tipo B ha reducido su incidencia en más del 90% y ha hecho que la meningitis bacteriana sea ahora mucho menos frecuente en niños que hace sólo unos años.

En la actualidad, la meningitis es más frecuente en adultos, habiendo cambiado la mediana de edad de presentación de los 2 a los 25 años.

Recientemente se ha incluido la vacuna frente a *N. meningitidis* serogrupo C en el calendario de vacunaciones.

La vacunación selectiva frente a *S. pneumoniae* en determinados grupos de riesgo elevado, pediátricos y de adultos, contribuirá a reducir la incidencia de meningitis por dicha bacteria.

El segundo hecho relevante es, la emergencia de resistencia bacteriana a antibióticos, en especial la resistencia a penicilina de *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*.

La distribución geográfica de estas resistencias es variable, y el conocimiento de los patrones locales tiene una gran importancia para la selección del tratamiento antibiótico empírico más adecuado en cada lugar.

España es uno de los países europeos con tasas más elevadas de *S. pneumoniae* resistente a penicilina; los datos más recientes muestran una tasa de resistencia intermedia a la penicilina (concentración mínima inhibitoria, CMI, de 0,1-1 µg/ml) del 22%, y una tasa de resistencia de alto grado (CMI >2 µg/ml) del 11%, lo cual totaliza un 33% de cepas de *S. pneumoniae* no sensibles a penicilina. La ocurrencia de sensibilidad disminuida a penicilina es aún mayor en niños menores de cuatro años.

Etiología

El espectro de microorganismos causales varía en función de la edad y el estado inmune del enfermo (**Tabla 1**). En nuestro medio, la meningitis meningocócica sigue siendo la que se notifica más a menudo (**Figura 1**).

Figura 1. Bacterias productoras de meningitis.

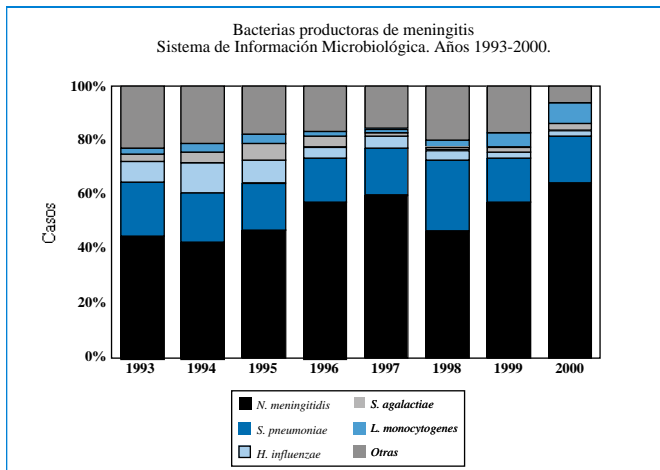


Tabla 1. Patógenos bacterianos más comunes en función de la edad y factores predisponentes.

Edad/Factor predisponente	Bacterias más frecuentes
0-4 semanas	<i>S. agalactiae</i> (Streptococcus grupo B); <i>E.coli</i> K1; <i>L.monocytogenes</i>
4-12 semanas	<i>S. agalactiae</i> ; <i>E.coli</i> ; <i>H.influenzae</i> ; <i>S. pneumoniae</i> ; <i>N.meningitidis</i> ; <i>L.monocytogenes</i>
3 meses a 18 años	<i>N.meningitidis</i> ; <i>S. pneumoniae</i> ; <i>H.influenzae</i>
18-50 años	<i>S. pneumoniae</i> ; <i>N.meningitidis</i> ; <i>H.influenzae</i>
Más de 50 años	<i>S. pneumoniae</i> ; <i>N.meningitidis</i> ; <i>L.monocytogenes</i> ; bacilos Gram negativos
Inmunocomprometidos	<i>S. pneumoniae</i> ; <i>N.meningitidis</i> ; <i>L.monocytogenes</i> ; bacilos Gram negativos
Manipulación intracraneal y neurocirugía	<i>S. aureus</i> ; estafilococos coagulasa negativos; bacilos Gram negativos, incluyendo <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Fractura de base de cráneo (fistula de LCR)	<i>S. pneumoniae</i> ; <i>H.influenzae</i> ; <i>Streptococcus</i> grupo A
Derivaciones de LCR	Estafilococos coagulasa negativos; <i>S. aureus</i> ; bacilos Gram negativos; <i>Propionibacterium acnes</i>

La mayoría de las infecciones meningocócicas se producen en menores de 20 años. La meningitis neonatal por *H.influenzae* tipo B es hoy infrecuente desde la introducción de la vacuna conjugada en el calendario de vacunaciones.

En neonatos, pero no en otros grupos de edad, son causas frecuentes de meningitis *S. agalactiae* y *Escherichia coli* K1.

En el sujeto adulto, es más frecuente la meningitis por *S. pneumoniae*, seguida de la meningitis por *L.monocytogenes* en los mayores de 50 años.

En ancianos y enfermos hospitalizados o sometidos a intervenciones neuroquirúrgicas o instrumentaciones del SNC (derivación de LCR), cobran una mayor importancia los bacilos Gram negativos y *Staphylococcus aureus*.

Los virus son los principales causantes del síndrome de meningitis aséptica, que se produce con una incidencia de 11 casos por 100.000 personas y año. Si se llevan a cabo las técnicas diagnósticas adecuadas, se identifica una etiología viral específica en el 55-70% de los casos.

La mayoría de las meningitis víricas son causadas por enterovirus, y con mucha menos frecuencia por el virus herpes simple (VHS) y otros; los virus del sarampión y la parotiditis son causa excepcional en nuestro medio, al estar ambos incluidos en el calendario de vacunaciones.

Agentes específicos

S. pneumoniae

Coco Gram positivo, coloniza con frecuencia la nasofaringe (5-10% de los adultos sanos y 20-40% de los niños sanos). Es la causa más frecuente de meningitis bacteriana en adultos y el agente más aislado en meningitis consecutivas a fracturas de base de cráneo o fístulas de LCR.

Puede producir meningitis por diseminación hematológica o por contigüidad a partir de una otitis media (con mastoiditis) o sinusitis.

Puede encontrarse asociada a otros focos de infección, como neumonía o endocarditis (síndrome de Austrian).

Presentan un riesgo aumentado de sufrir infecciones invasivas por este microorganismo los pacientes con hipoesplenismo, hipogammaglobulinemia, mieloma, tratamiento con corticoides, déficits de complemento (C1-C4), infección por VIH, diabetes, insuficiencia renal, alcoholismo, malnutrición y hepatopatías crónicas.

N.meningitidis

Es un diplococo Gram negativo que puede colonizar la nasofaringe de individuos sanos; inicia la invasión penetrando la superficie epitelial de la vía aérea, proceso que puede verse facilitado en algunos casos por infecciones respiratorias previas por *Mycoplasma* spp o virus respiratorios.

Son factores de riesgo de la infección meningocócica: deficiencias en los componentes terminales del complemento (C5-C9), defectos de properdina, infecciones virales previas, hacinamiento y pobres condiciones higiénicas, enfermedades crónicas, uso de corticoides, tabaquismo activo o pasivo.

El meningococo es la causa más frecuente de meningitis bacteriana en España, con 3 casos declarados por 100.000 habitantes y año.

La infección meningocócica puede producirse a cualquier edad, aunque es más frecuente por debajo de los 20 años. En nuestro medio irrumpió con fuerza en 1996 el meningococo serogrupo

C, provocando una epidemia que se controló con campañas de vacunación, y en la actualidad vuelve a ser más frecuente la infección por el serogrupo B.

Más grave que la meningitis es la sepsis meningocócica, caracterizada por la aparición y diseminación rápida de lesiones purpúricas y gangrena de miembros (*purpura fulminans*), shock séptico, coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico, con una mortalidad cercana al 50%.

H. influenzae

Es un cocobacilo pleomórfico, pequeño y Gram negativo, que forma parte de la flora habitual del aparato respiratorio superior de los seres humanos.

Desde la puesta en práctica de la vacunación infantil, la tasa de portadores se ha reducido desde el 4% hasta menos del 1%. Se contagia a otros individuos por gotitas o por contacto directo con secreciones.

Las infecciones graves son causadas habitualmente por el tipo B encapsulado. Afecta principalmente a niños menores de dos años, y su aislamiento en adultos sugiere la presencia de una enfermedad concomitante, como asplenia anatómica o funcional, alcoholismo, hipogammaglobulinemia, fístula de LCR postraumática, otitis media y sinusitis.

L.monocytogenes

La *Listeria* es un pequeño bacilo Gram positivo, causa menos del 10% de las meningitis bacterianas y se asocia con las mayores mortalidades (superiores al 20%). Se ha aislado de las heces en el 5% de adultos sanos.

La mayoría de las veces, el contagio parece alimentario, ya que es un contaminante común de las comidas poco cocinadas.

Los individuos de riesgo son mujeres embarazadas, neonatos y niños de hasta tres meses, sujetos de edad superior a 50 años, o con alcoholismo, inmunosupresión (esteroides, trasplante, sida), hepatopatías crónicas, insuficiencia renal, diabetes y sobrecarga de hierro.

Listeria monocytogenes produce en ocasiones un cuadro de meningoencefalitis que afecta habitualmente al rombencéfalo (rombencefalitis), con afectación asimétrica de pares craneales, náuseas, signos de disfunción cerebelosa, hemiparesia o tetraparesia y alteraciones sensitivas. En esta forma, los signos meníngeos a menudo están ausentes, y el examen del LCR muestra un predominio monocítico con cultivos estériles.

S. agalactiae

También denominado *Streptococcus* grupo B, es un coco Gram positivo que se aísla del tracto gastrointestinal bajo y el aparato genital femenino, lo cual explica que sea la causa más común de la meningitis neonatal.

También produce enfermedad en adultos, sobre todo en mayores de 60 años, en los que tiene una elevada mortalidad, superior al 30%.

Recientemente se ha observado un aumento de la incidencia de enfermedad invasiva por este microorganismo.

Entre los factores predisponentes se encuentran diabetes, embarazo, alcoholismo, insuficiencia hepática o renal y tratamiento con corticoides, aunque en casi la mitad de los adultos no se encuentran enfermedades asociadas.

Bacilos Gram negativos

Incluyen *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, y *Salmonella* spp. Como grupo, producen meningitis en ciertos grupos de pacientes.

La meningitis por *E. coli* es muy frecuente en neonatos.

Son factores predisponentes los procedimientos neuroquirúrgicos, ingresos hospitalarios, edad avanzada, inmunosupresión, bacteriemia por Gram negativos y estrongiloidiasis diseminada (como resultado de traslocación bacteriana intestinal durante el síndrome de hiperinfección producido por la larva de *Strongyloides stercoralis*).

Staphylococcus

Se incluyen aquí *S. aureus* y estafilococos coagulasa negativos, cocos Gram positivos que forman parte de la flora cutánea normal.

La meningitis estafilocócica se asocia a los siguientes factores de riesgo: situaciones postraumáticas y postneuroquirúrgicas, especialmente las derivaciones de LCR y catéteres de drenaje y monitorización intracraneal, endocarditis infecciosa e infecciones espinales y paraespinales.

Diagnóstico

El diagnóstico de las meningitis agudas reposa en las manifestaciones clínicas, el examen del LCR y las pruebas de imagen.

Manifestaciones clínicas

El diagnóstico de sospecha de meningitis aguda se produce por la coincidencia de síntomas y signos de infección (fiebre), de irritación meníngea (cefalea, fotofobia, rigidez de nuca, signos de Kernig y Brudzinski) y de afectación del SNC (alteraciones del nivel de conciencia, confusión, irritabilidad, delirio, somnolencia, náuseas, vómitos).

Sin embargo, la tríada completa de fiebre, irritación meníngea y alteraciones de conciencia sólo se encuentra en una tercera parte de los casos.

Son causas de presentaciones atípicas la edad avanzada, el periodo neonatal y la existencia de situaciones comórbidas, como diabetes, enfermedades renales o hepáticas, trasplante de órganos, neutropenia y sida.

En las meningitis de presentación atípica, el hallazgo predominante suele ser la disminución del nivel de conciencia en ausencia de síntomas y signos meníngeos.

Los signos de irritación meníngea son más frecuentes cuando existe un importante componente de irritación meníngea (más de 1.000 leucocitos/mm³ en LCR), o crecimiento bacteriano en el LCR (positividad de la tinción de Gram).

En general, los síntomas sugerentes de meningitis presentan una buena sensibilidad pero son inespecíficos, mientras que los signos clásicos son específicos pero insensibles. En ausencia de fiebre, disminución de conciencia y rigidez de nuca, la probabilidad de meningitis es muy baja (menor del 1%).

Se pueden observar parálisis de pares craneales, como consecuencia directa de la inflamación local, o causadas por el aumen-

to de presión intracraneal. La aparición de signos neurológicos focales traduce fenómenos de isquemia y trombosis, o un diagnóstico alternativo. Un 30% de los pacientes presentan convulsiones.

En caso de hipertensión endocraneal se produce disminución del nivel de conciencia hasta el coma, hipertensión y bradicardia, edema de papila y parálisis del tercer par craneal. Estos signos deben hacer descartar siempre la aparición de encefalitis o abscesos cerebrales.

Determinados datos de la anamnesis y el entorno epidemiológico pueden sugerir un agente etiológico específico. Muchas de las meningitis víricas tienen un patrón estacional y geográfico característico.

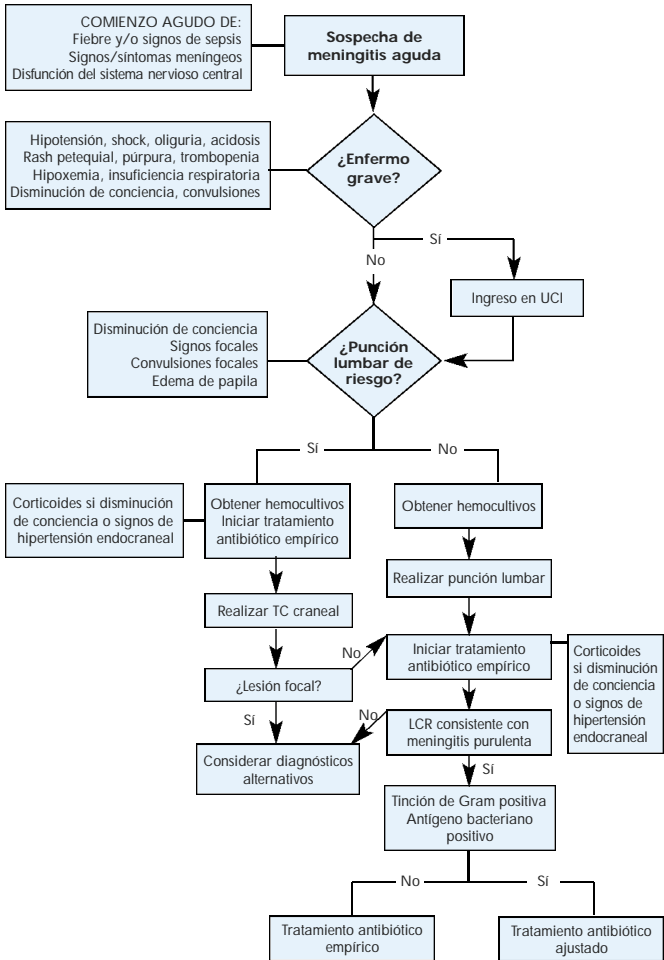
La aparición de máculas y petequias que convergen rápidamente hacia una púrpura extensa sugieren la presencia de meningococemia, con o sin meningitis.

La presencia de sinusitis y otitis sugieren extensión directa a las meninges, habitualmente producida por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Rinorrea y otorrea sugiere fístula de LCR, habitualmente postraumática, que da lugar a meningitis de repetición por *S. pneumoniae*.

Punción lumbar

El examen del LCR obtenido a través de punción lumbar (PL) muestra datos analíticos que confirman el diagnóstico de meningitis, permiten averiguar el germen causal y evaluar su curso evolutivo. El examen rutinario de LCR para la meningitis aguda (**Algoritmo 1**) incluye el recuento diferencial de célu-

Algoritmo 1. Meningitis aguda



las, la bioquímica (glucosa y proteínas) y el examen microbiológico (tinción de Gram y cultivos, determinaciones de antígenos bacterianos; en ocasiones, cultivos de virus y muestras para serologías y reacción en cadena de la polimerasa [PCR]).

La punción lumbar supone un riesgo pequeño, pero definido, de deterioro neurológico secundario a herniación cerebral en los pacientes que presentan lesiones intracraneales, por lo que antes de su realización es necesario evaluar este riesgo mediante una exploración clínica rápida.

En caso de encontrar signos neurológicos o convulsiones focales, edema de papila o disminución del nivel de consciencia, se debe practicar tomografía computarizada (TC) craneal sin contraste antes de realizar la PL; el hallazgo de lesiones con efecto masa o signos de hipertensión endocraneal contraindica la punción lumbar.

En la meningitis bacteriana se encuentra habitualmente pleocitosis neutrofilica (comúnmente varios cientos o miles de leucocitos, al menos el 80% polimorfonucleares). En algunos casos de meningitis por *L. monocytogenes* (25-30%) puede encontrarse un predominio de linfocitos.

La glucorraquia está disminuida (menos de 40 mg/dl, con un rango normal de 40-70 mg/dl en LCR). En la interpretación de la glucorraquia es importante tener en cuenta su relación con la glucemia, lo cual requiere la obtención de una determinación simultánea de glucosa en LCR y plasma; la relación entre ambas se encuentra disminuida en la meningitis bacteriana (menor de 0,4, siendo el cociente normal LCR/plasma de 0,6 ó mayor).

Es habitual la elevación de proteínas.

En un 20% de los casos, los cultivos son negativos, hallazgo que ocurre sobre todo cuando se ha iniciado antibioterapia previa-

mente a la punción lumbar. En esos casos son útiles las técnicas de aglutinación de antígenos bacterianos (*H.influenzae B*, *S. pneumoniae*, *N.meningitidis*, *E. coli K1* y *S. agalactiae*). Aunque las pruebas de aglutinación son muy específicas, su sensibilidad no es muy superior a la de la tinción de Gram o el cultivo.

Se deben obtener siempre hemocultivos rápidamente y antes del inicio del tratamiento antibiótico, así como cultivos de exudado faríngeo y de otros posibles focos de infección, parameningeos o distantes.

En la meningitis viral aguda, el recuento de células es habitualmente inferior a 1.000, con predominio linfocítico. En algunos casos, las meningitis por echovirus, parotiditis y VHS pueden producir pleocitosis neutrofilica en fases precoces.

La glucorraquia es normal, aunque puede estar disminuida en coriomeningitis linfocitaria, infección por el poliovirus y el virus de la parotiditis.

La proteinorraquia se encuentra ligeramente aumentada.

Las técnicas de aislamiento de virus tienen una sensibilidad de 65-70% para enterovirus y de 30-50% para virus de la parotiditis.

El virus de la coriomeningitis linfocitaria puede aislarse en sangre en fases precoces de la enfermedad y en orina en fases más tardías, y los enterovirus pueden aislarse en muestras de exudado faríngeo o de heces, siendo indirectamente diagnósticas.

Las técnicas de PCR (amplificación de ácidos nucleicos) permiten el diagnóstico de meningitis por enterovirus, virus herpes simple y otros herpesvirus.

Tabla 2. Características del LCR en los distintos tipos de meningitis.

	Leucocitos por μ l	Glucosa (mg/dl)	Proteínas (mg/dl)	Microbiología
Bacteriana	100-5.000 (>80% PMN*)	< 40	> 100	Se identifican microorganismos en el 60% de las tinciones de Gram y en el 80% de los cultivos
Vírica	10-300 (linfocitos)	Normal; disminuida en parotiditis y CML (§)	Normal o ligeramente aumentadas	Cultivo virus, PCR†
Tuberculosa	100-500 (linfocitos)	< 40	> 100	Tinción BAAR(**), cultivo, PCR
Criptocócica	10-200 (linfocitos)	Disminuida	50-200	Tinta china, antígeno criptocócico, cultivo
Meningitis aséptica	10-300 (linfocitos)	Normal	Normal o ligeramente aumentadas	Investigar bacterias, micobacterias, hongos, virus, focos parameningeos y causas no infecciosas
Valores normales	0-5 (linfocitos)	50-75	15-40	

*Leucocitos polimorfonucleares. (**) BAAR: bacilos ácido-alcohol resistentes (§) Coriomeningitis linfocitaria. † Reacción en cadena de la polimerasa.

Técnicas de imagen

La TC y la resonancia magnética (RM) habitualmente muestran captación de contraste y refuerzo meníngeos, pero estos hallazgos pocas veces ayudan en el diagnóstico de meningitis; las técnicas de imagen se usan principalmente para descartar otras lesiones como causa de signos neurológicos focales, edema de papila o disminución del nivel de conciencia, o en casos en que la sintomatología ha seguido un curso más subagudo o crónico. El hallazgo de lesiones focales aumenta el riesgo de herniación cerebral y constituye una contraindicación a la realización de PL.

Las técnicas de imagen están indicadas en otras dos circunstancias: 1) para evaluar, cuando esté indicado, la existencia de puer-tas de entrada y la presencia de focos parameníngeos, como senos paranasales, otomastoiditis o fracturas de base de cráneo; y 2) para la detección de complicaciones de la meningitis bacteriana, como hidrocefalia, infartos cerebrales, abscesos cerebrales, empiema subdural y trombosis de senos venosos.

Tratamiento de las meningitis bacterianas

La meningitis aguda puede tener un curso fulminante, y el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico puede aumentar la mortalidad y la morbilidad. Por este motivo, la sospecha de meningitis aguda constituye una urgencia médica, en que se requiere el traslado a un centro hospitalario y el inicio inmediato de tratamiento antibiótico parenteral a dosis altas, nada más realizar la toma de muestras (hemocultivos y PL).

Si es necesario retrasar la PL para realizar TC urgente, el tratamiento antibiótico se debe iniciar antes de la TC, en cuanto se obtengan hemocultivos. Si el paciente presenta lesiones purpúri-

cas o alteraciones de conciencia de comienzo agudo, está indicada incluso la administración de una primera dosis de antibiótico (ceftriaxona o cefotaxima) de forma inmediata, ambulatoria, sin esperar al traslado o a la toma de cultivos.

La elección del tratamiento antibiótico inicial debe ser empírica, teniendo en cuenta la edad, los factores de riesgo, los datos epidemiológicos y las puertas de entrada más probables (**Tabla 3**), y se modificará si es necesario en función de los resultados de las técnicas rápidas de diagnóstico, aglutinaciones y tinción de Gram (**Tabla 4**) y, más tarde, de los resultados del cultivo y antibiograma (**Tablas 5 y 6**).

Tabla 3. Tratamiento antibiótico empírico en la sospecha de meningitis bacteriana.

Factor predisponente	Antibióticos
0-4 semanas	Ampicilina + cefotaxima
4-12 semanas	Ampicilina + cefotaxima + vancomicina*
3 meses a 50 años	Ceftriaxona o cefotaxima + vancomicina*
Más de 50 años	Ampicilina + ceftriaxona o cefotaxima + vancomicina*
Alteración de la inmunidad celular	Ampicilina + ceftazidima o cefepima + vancomicina*
Neurocirugía, traumatismo craneal, derivación de LCR	Vancomicina + ceftazidima o cefepima

* La vancomicina se añade empíricamente en áreas en que existe una tasa elevada de *neumococo* resistente a penicilina, como ocurre en España.

Tabla 4. Tratamiento antibiótico empírico teniendo en cuenta los resultados de la tinción de Gram.

Tinción de Gram	Microorganismo sospechado	Antibiótico recomendado
Cocos Gram+	<i>S. pneumoniae</i>	Ceftriaxona o cefotaxima + vancomicina
Cocos Gram-	<i>N.meningitidis</i>	Ceftriaxona o cefotaxima
Bacilos Gram+	<i>L.monocytogenes</i>	Ampicilina + aminoglucósido
Bacilos Gram-	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>	Cefalosporina de amplio espectro† + aminoglucósido

†En general,ceftriaxona o cefotaxima.Ceftazidima o cefepima cuando es probable la infección por *Pseudomonas* (casos hospitalarios , procedimientos neuroquirúrgicos).

Tabla 5.Antibióticos específicos y duración del tratamiento de la meningitis bacteriana aguda.

Bacteria	Sensibilidad	Antibióticos	Duración (días)
<i>S. pneumoniae</i>	CMI a penicilina <0,1 mg/l	Penicilina G	10-14
	CMI 0,1-1 mg/l	Ceftriaxona o cefotaxima	
	CMI >2 mg/l	Ceftriaxona o cefotaxima	
	CMI a ceftriaxona >0,5 mg/l	Ceftriaxona o cefotaxima + vancomicina o rifampicina	
<i>H.influenzae</i>	Betalactamasa negativa	Ampicilina	7-10
	Betalactamasa positiva	Ceftriaxona o cefotaxima	
<i>N.meningitidis</i>	CMI a penicilina <0,12 mg/l	Penicilina G o ampicilina	7
	CMI a penicilina >0,12mg/l	Ceftriaxona o cefotaxima	

Tabla 5.(Continuación)

Bacteria	Sensibilidad	Antibióticos	Duración (días)
<i>L.monocytogenes</i>		Ampicilina + aminoglucósido o cotrimoxazol	14-21
<i>S. agalactiae</i>		Penicilina G + aminoglucósido	14-21
<i>Enterobacteriaceae</i>		Ceftriaxona o cefotaxima + aminoglucósido	21
<i>P. aeruginosa</i>		Ceftazidima o cefepima + aminoglucósido	21

Tabla 6.Dosis de los antimicrobianos más habituales en adultos y niños con meningitis.

Ceftriaxona	Adultos:2 g iv/12 h
	Niños:75 mg/kg iv seguido por 50 mg/kg/d iv en 2 dosis,hasta un máximo de 4 g/día.
Cefoxatima	Adultos:2-3 g iv / 4-6 h hasta un máximo de 12 g/día.
	Niños: <12 años: 50 mg/kg/6 h hasta un máximo de 12 g/día. >12 años:como en adultos.
Penicilina G	Adultos:4 millones U/d iv/4 h o infusión continua.
	Niños: 100.000-400.000 U/kg/d iv divididas /4 h, hasta un máximo de 24 millones U/día.
Vancomicina	Adultos: 1 g iv/8-12 h. Ajustar según niveles.
	Niños: 10 mg/kg iv 6 h.
Ampicilina	Adultos: 12 g/día iv en 6 dosis
	Niños: 200 mg/kg/día iv divididos en 6 dosis, hasta 12 g/día.

Tratamiento antibiótico específico en la meningitis bacteriana

S. pneumoniae

En España, un tercio de las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en adultos y casi el 50% en niños muestran sensibilidad disminuida a penicilina; con menos frecuencia se encuentran cepas con sensibilidad disminuida a cefotaxima y ceftriaxona, pero la resistencia de alto grado a estos antibióticos sigue siendo baja, y utilizados a dosis altas siguen siendo efectivos.

Las tasas de resistencia a betalactámicos parecen estabilizadas en los últimos años. Por estos motivos, el tratamiento antibiótico empírico ante la sospecha de meningitis por *S. pneumoniae*, antes de conocer los resultados del antibiograma, debe incluir una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona 2-4 g/día, o cefotaxima 8-12 g/día), con o sin vancomicina (2-3 g/día, ajustada según niveles séricos).

Algunos autores recomiendan el uso de cefalosporinas a altas dosis, de 300 mg/kg/día de cefotaxima, para alcanzar la máxima efectividad incluso en casos de resistencia de bajo grado.

La vancomicina tiene pobre penetración en LCR, y el tratamiento con dexametasona reduce aún más dicha penetración. Cuando se utiliza dexametasona, una alternativa a la vancomicina es la rifampicina (600 mg/día), o la administración simultánea de vancomicina intravenosa e intratecal. En caso de confirmación de sensibilidad a penicilina G, ésta sigue siendo el tratamiento de elección (24 millones U/día).

N. meningitidis

En España, la tasa de *N. meningitidis* con sensibilidad disminuida a penicilina es de un 30-50%, la mayoría de ellas con resis-

tencia intermedia (CMI de 0,12 mg/l a 1 mg/l), pero la práctica totalidad de las cepas con sensibilidad reducida a la penicilina, incluso aquéllas con CMI > 1 mg/l, permanecen sensibles *in vitro* a las cefalosporinas de tercera generación, ceftriaxona y cefotaxima, que constituyen, por tanto, el tratamiento empírico de elección de la infección meningocócica antes de conocer el antibiograma.

En los casos en que se comprueba la sensibilidad a la penicilina, ésta sería el tratamiento indicado, a dosis de 24 millones U/día de penicilina G, o bien ampicilina (12 g/día).

En pacientes alérgicos a betalactámicos, el cloranfenicol constituye una buena alternativa, aun cuando se han encontrado algunas cepas de meningococo serogrupo B resistentes en Francia y en Vietnam.

La sepsis meningocócica es una emergencia médica, que evoluciona en pocas horas hasta el fallecimiento del enfermo. Se caracteriza por la aparición de hipotensión y un *rash* cutáneo máculo-papuloso que evoluciona rápidamente a lesiones purpúricas extensas y confluentes con isquemia y gangrena de miembros (*purpura fulminans*), y desarrollo rápido de *shock* séptico, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal y respiratoria. En muchas ocasiones no se acompaña de manifestaciones de meningitis. Se debe iniciar la resucitación de manera inmediata, con la administración de una primera dosis de antibióticos sin esperar a la toma de muestras y sin realizar punción lumbar, seguida a la mayor brevedad posible de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para el tratamiento de soporte de órganos.

En la sepsis meningocócica se ha demostrado un déficit en la activación endotelial de la proteína C, déficit que se asocia a un estado proinflamatorio y protrombótico.

La proteína C activada humana recombinante (drotrecogina-alfa) ha demostrado una reducción en la mortalidad de los enfermos con sepsis grave, y, en ausencia de contraindicaciones, está indicada en la sepsis meningocócica; sin embargo, su uso en pacientes con meningitis y en presencia de trombopenia extrema puede aumentar el riesgo de hemorragia intracraneal y no se ha demostrado su seguridad.

En la sepsis meningocócica grave se produce con frecuencia insuficiencia suprarrenal relativa o absoluta y, en ocasiones, hemorragia suprarrenal, por lo que en presencia de *shock* se debe realizar un test corto de ACTH. La administración de dosis sustitutivas de hidrocortisona puede mejorar la supervivencia en pacientes con *shock* séptico e insuficiencia suprarrenal relativa.

H. influenzae

Es frecuente la resistencia a cloranfenicol y ampicilina. El tratamiento empírico de primera línea son las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona 4 g/día o cefotaxima 8-12 g/día en adultos). En niños se ha demostrado la eficacia de la dexametasona (0,5 mg/kg/6 h) para reducir la hipoacusia y otras secuelas neurológicas.

L.monocytogenes

El tratamiento de elección es ampicilina (12 g/día) o penicilina G (24 millones U/día); la asociación de gentamicina (3-5 mg/kg/día) puede ser sinérgica, aunque se han comunicado mejores resultados con la asociación ampicilina-cotrimoxazol. Las cefalosporinas de tercera generación son inactivas frente a *L. monocytogenes*.

En pacientes alérgicos a penicilina, se puede usar trimetoprima-sulfametoxazol, a dosis de 10 mg/kg/día de trimetoprima.

Bacilos aerobios Gram negativos

Los antibióticos de elección son las cefalosporinas de tercera generación, que tienen una excelente penetración en LCR, pudiéndose añadir un aminoglucósido para obtener sinergismo.

En la meningitis por *P. aeruginosa*, la cefalosporina de elección es la ceftazidima (2 g/8 h) o la cefepima (2 g/8 h).

No se recomienda el uso de imipenem por la posibilidad de inducir convulsiones, pero se pueden utilizar meropenem o piperacilina-tazobactam. Las quinolonas no se han investigado lo suficiente.

S. agalactiae

El tratamiento de elección es ampicilina (12 g/día) asociado a un aminoglucósido. Son tratamientos alternativos las cefalosporinas de tercera generación y la vancomicina.

Staphylococcus spp

El *S. aureus* debe tratarse con cloxacilina (12 g/día), o con vancomicina (2-3 g/día, ajustando la dosis a los niveles séricos) en caso de alergia a penicilina o sospecha de *S. aureus* resistente a meticilina.

Los estafilococos coagulasa negativos se tratan de entrada con vancomicina. La rifampicina (600 mg/día) se puede asociar a vancomicina buscando un efecto sinérgico y una mejor penetración en LCR. Dada la pobre penetración de vancomicina a LCR, en especial cuando se utilizan corticoides o cuando mejora la inflamación, se debe considerar su administración intratecal cada 24-48 h.

Tratamiento de las meningitis víricas

La mayor parte de las veces son benignas y autolimitadas, requiriendo sólo tratamiento sintomático y de soporte.

En pacientes con déficits de inmunidad humoral (agammaglobulinemia) se ha utilizado la inmunoglobulina para tratar infecciones por enterovirus. En meningitis por VHS tipos 1 y 2, el tratamiento con aciclovir (10 mg/kg/8 h) es controvertido, y probablemente innecesario si no existen encefalitis o inmunodepresión.

En el huésped inmunocomprometido, la meningitis por CMV se ha tratado con ganciclovir (inducción 5 mg/kg/12 h, mantenimiento 5 mg/kg/día) y foscarnet (inducción 60 mg/kg/ 8 h, mantenimiento 90-120 mg/kg/24 h).

En meningitis por VIH durante la fase de seroconversión se debe iniciar el tratamiento antirretroviral de elevada actividad.

Tratamiento adyuvante de las meningitis

Corticoides

Los corticoides, administrados con la suficiente precocidad, pueden inhibir la reacción inflamatoria y sus efectos nocivos. Sin embargo, su uso se asocia con una disminución de la penetración en LCR y así como de la capacidad bactericida de ciertos antibióticos, como la vancomicina y la cefotaxima, aunque se desconoce el impacto que estos hechos puedan tener en la clínica.

En niños con meningitis por *H. influenzae* tipo B, el tratamiento con dexametasona reduce la frecuencia de hipoacusia y otras secuelas neurológicas, aunque esta causa de meningitis es hoy muy infrecuente desde la introducción de la vacuna.

En adultos, la dexametasona a dosis de 10 mg intravenosa cada 6 h durante 4 días mejoró el pronóstico, en especial en los casos de

meningitis por *S. pneumoniae* sensible a penicilina y disminución del nivel de conciencia, pero existen reservas sobre su utilidad en las meningitis por microorganismos con sensibilidad disminuida a penicilina, en que se emplea habitualmente la vancomicina.

Por estos motivos, el uso de corticoides sigue siendo controvertido, aunque se recomienda en los casos más graves, con disminución del nivel de conciencia o signos de hipertensión endocraneal. La primera dosis de dexametasona debe administrarse antes o al mismo tiempo que la primera dosis del tratamiento antibiótico, a fin de evitar la reacción inflamatoria intensa que puede seguir al efecto bactericida del antibiótico.

Antiepilépticos

La meningitis bacteriana aguda se complica en hasta el 30% de los casos con convulsiones.

La aparición de crisis focales obliga a descartar mediante pruebas de imagen la existencia de absceso cerebral u otras lesiones focales.

Por el contrario, las crisis generalizadas no indican una mayor probabilidad de lesiones focales y no son por sí mismas indicación de TC craneal urgente, o contraindicación de PL.

Por otra parte, puede existir un *status* epiléptico subclínico no convulsivo que se manifieste únicamente con disminución del nivel de alerta, y que sólo puede ser diagnosticado mediante EEG o técnicas de monitorización intensiva, como el análisis biespectral (BIS).

Dada la elevada frecuencia de convulsiones, que, cuando se producen, pueden comprometer la vía aérea o aumentar el daño neuronal, muchos autores recomiendan el tratamiento profilác-

tico con fármacos antiepilépticos, siendo los más usados la difenilhidantoína y el ácido valproico, por vía parenteral cuando el enfermo presenta disminución del nivel de conciencia.

La práctica más recomendable probablemente sea iniciar el tratamiento profiláctico cuando el paciente se encuentra en un lugar no monitorizado y evitarlo cuando se puede detectar de forma rápida y tratar de forma adecuada la aparición de convulsiones.

No se ha establecido la duración idónea del tratamiento con anticonvulsivantes, pero probablemente cuando se administra de forma profiláctica no deba prolongarse más que el tratamiento antibiótico.

Consulta a Medicina Intensiva y Neurocirugía

En los casos graves o que presentan complicaciones es necesario la intervención de los especialistas en Medicina Intensiva y/o Neurocirugía.

Los pacientes con disminución de conciencia, convulsiones o sepsis grave (disfunción de órganos) requieren el ingreso precoz en Unidades de Cuidados Intensivos, donde se llevarán a cabo la monitorización neurológica y el tratamiento de la hipertensión endocraneal, el control de la vía aérea y, en su caso, el soporte hemodinámico, respiratorio y de otros órganos disfuncionantes.

Es en los pacientes más graves en los que tienen más importancia los tratamientos adyuvantes, como la dexametasona (disminución de conciencia), las dosis sustitutivas de hidrocortisona (*shock* séptico con insuficiencia suprarrenal relativa) o la proteína C activada humana recombinante (sepsis grave con fallo de órganos).

La consulta neuroquirúrgica u otorrinolaringológica (ORL) es necesaria ante la aparición de signos de hipertensión intracraneal, déficits focales, infección de senos paranasales, oído medio o mastoides, que pueden requerir drenaje quirúrgico, fracturas de cráneo, fístulas de LCR, infecciones asociadas a dispositivos (derivaciones ventriculoperitoneales, catéteres de drenaje ventricular externo o de monitorización de la presión intracraneal, etc.), o el hallazgo en pruebas de imagen de absceso cerebral, empiema subdural o tromboflebitis supurada de senos venosos.

Pronóstico

La mortalidad de la meningitis varía con el agente etiológico, el estado inmune y la edad. En las meningitis víricas (sin encefalitis), es menor del 1%, salvo en pacientes con déficits inmunitarios.

Por su parte, la meningitis bacteriana sigue teniendo en la actualidad una elevada mortalidad, dándose cifras de alrededor del 25% para *L. monocytogenes*, 20% para *S. pneumoniae*, 12% para *S. agalactiae*, 7% para *N. meningitidis* y 5% para *H. influenzae*.

El pronóstico es más desfavorable en los extremos de edad (menos de dos y más de 60 años), en casos que se presentan con alteraciones del nivel de consciencia, convulsiones, o que tienen escasa pleocitosis en LCR.

Prevención

La vacuna contra el *H. influenzae* tipo B se encuentra incluida en el calendario de vacunaciones de la infancia desde hace años. En el año 2001 se incluyó en nuestro país una vacuna para *N. meningitidis* serogrupo C a los dos, cuatro y seis meses de edad, que ya ha dado resultado. Por desgracia, no existe aún una vacuna efectiva frente al meningococo serogrupo B.

En la actualidad, la vacunación contra el sarampión y la parotiditis ha hecho muy infrecuentes las meningitis por dichos virus. La vacuna contra el poliovirus también se encuentra en el calendario de vacunaciones; esta infección se halla próxima a considerarse completamente erradicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La terapia antirretroviral de alta efectividad consigue la recomposición del sistema inmune en los infectados por el VIH, previniendo de manera efectiva muchas de las infecciones del SNC que tienden a presentar dichos pacientes.

La vacuna conjugada contra *S. pneumoniae* se recomienda en determinados grupos de población, incluyendo niños inmunocompetentes de riesgo elevado, con VIH o con diversas inmunodeficiencias, y se está estudiando la conveniencia de incluirla en el calendario de vacunaciones de la infancia. En adultos, se recomienda en sujetos susceptibles o de riesgo elevado, incluyendo los que padecen inmunodeficiencias, enfermedades debilitantes, fístulas de LCR, edad superior a los 65 años o enfermedades cardiopulmonares crónicas.

La quimioprofilaxis está indicada tras el contacto con un caso comprobado y en portadores conocidos de *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*. Para eliminar el estado de portador de *H. influenzae* tipo B se utiliza rifampicina 10 mg/kg/día en niños menores de cuatro semanas ó 20 mg/kg/d (máximo 600 mg) en mayores de cuatro semanas en dosis única diaria durante 4 días. En contactos estrechos de enfermos con meningitis meningocócica se emplea rifampicina 600 mg vía oral cada 12 h durante 2 días en adultos, ó 5 mg/kg/12 h durante 2 días en niños menores de 4 semanas, ó 10 mg/kg/12 h durante 2 días en niños mayores de 4 semanas. En adultos también se pueden utilizar ciprofloxacino 500 mg o levofloxacino 500 mg por vía oral en dosis única. La ceftriaxona 250 mg intramuscular en dosis única, es otra al-

ternativa, utilizada en adultos y embarazadas, ó 150 mg intramuscular en niños. La penicilina no elimina el estado de portador de *N.meningitidis*.

Bibliografía Recomendada

Andrade G, Cremades I, Sánchez-Artola B, et al. Sepsis meningocócica con purpura fulminans. REMI 2003; 3 (3): C2. <http://remi.uninet.edu/casos/caso2/REMIC002.htm>

Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effects of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002; 288:862-871.

Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-Acquired Bacterial Meningitis: Risk Stratification for Adverse Clinical Outcome and Effect of Antibiotic Timing. Ann Intern Med 1998; 129:862-869.

Attia J, Hatala R, Cook DJ, et al. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? JAMA 1999; 282: 175-181.

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.

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.

De Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2002; 347: 1549-1556.

Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med 1993; 328: 21-28.

Falcó Ferrer V, Pahissa Verga A. Tratamiento de las infecciones por neumococos resistentes a la penicilina en adultos. Rev Clin Esp 2003; 203: 244-247.

Faust SN, Levin M, Harrison OB, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. N Engl J Med 2001; 345: 408-416.

Gopal AK, Whitehouse JD, Simel DL. Cranial computed tomography before lumbar puncture: a prospective clinical evaluation. Arch Intern Med 1999; 159: 2681-2685.

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: 1727-1733.

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 (Baltimore)* 1998; 77: 313-336.

Oteo J, Cruchaga S, Campos J, et al. y miembros españoles del Grupo del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Resistencia a antibióticos en 622 *Streptococcus pneumoniae* aislados de líquido cefalorraquídeo y sangre en 33 hospitales españoles de la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos (2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 12-19.

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

Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1378-1388.

Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, et al. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 46-52.

Wall RA. Meningococcal disease: some issues on treatment. *J Infect* 2001; 42: 87-99.

MENINGITIS CRÓNICAS

Introducción

La meningitis crónica se caracteriza por la aparición insidiosa y a veces progresiva de síntomas y signos de afectación sistémica (fiebre, debilidad, pérdida de peso), irritación meníngea (rigidez de nuca, cefalea, náuseas, vómitos) y afectación del SNC (confusión, somnolencia, alteraciones cognitivas y de la personalidad, convulsiones, diversas neuropatías craneales, mielo y radiculopatías).

La punción de LCR muestra pleocitosis de cuantía moderada y predominio habitualmente mononuclear, que se acompaña de forma inconstante de hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia. Arbitrariamente, se define como crónica la meningitis de más de cuatro semanas de evolución. De incidencia global desconocida, es mucho menos frecuente que la meningitis aguda.

La meningitis crónica puede obedecer a causas infecciosas y no infecciosas. Entre las no infecciosas se encuentran diversas enfermedades granulomatosas y del tejido conectivo, vasculitis y neoplasias.

La meningitis crónica infecciosa puede deberse a meningitis bacterianas tratadas de manera inadecuada, focos infecciosos parameningeos (otitis, mastoiditis, sinusitis, absceso cerebral, empiema subdural) o infecciones crónicas meníngeas primarias, que pueden ser debidas a bacterias (incluyendo micobacterias y espiroquetas), virus, hongos, protozoos y helmintos.

Numerosos microorganismos pueden causar estas infecciones (**Tabla 7**), existiendo grandes variaciones geográficas en los patrones de prevalencia. En nuestro medio, deben considerarse especialmente: *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella* spp., *Borrelia*

burgdorferi, *Cryptococcus* spp., *Toxoplasma gondii* y VIH. Los flujos migratorios de los últimos años están ampliando el abanico de posibilidades etiológicas para incluir infecciones hasta hoy infrecuentes, como la cisticercosis.

Tabla 7. Principales agentes causales de meningitis subagudas y crónicas.

Frecuentes	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Brucella</i> spp, <i>Cryptococcus</i> spp, <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , VIH.
Infrecuentes	<i>Mycobacterium</i> spp, <i>Nocardia</i> spp, <i>Treponema pallidum</i> , <i>Actinomyces</i> spp, <i>Candida</i> spp, <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , Citomegalovirus (CMV), Otros herpesvirus, <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Taenia solium</i> , <i>Angiostrongylus</i> .
Enfermedades no infecciosas	Neoplasias, sarcoidosis, vasculitis, enfermedad de Behçet, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, paquimeningitis hipertrófica, enfermedad de Fabry, meningitis química, meningitis crónica linfocitaria benigna.

El diagnóstico de meningitis crónica puede ser difícil por lo inespecífico de sus manifestaciones, y su investigación etiológica debe incluir una búsqueda sistemática y exhaustiva, para la que se pueden requerir numerosos estudios complementarios (Tabla 8).

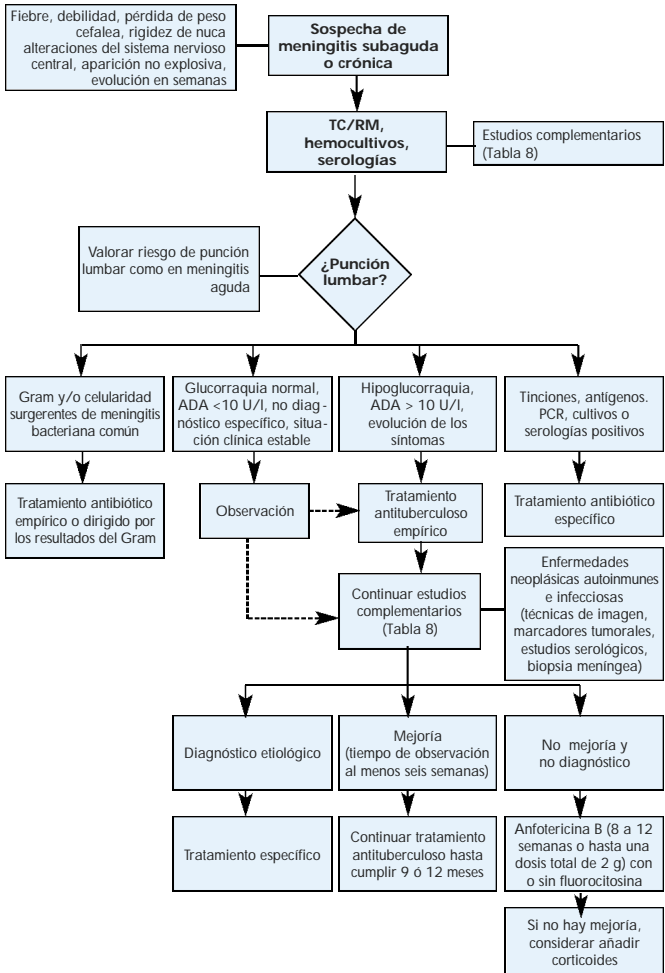
Tabla 8. Pruebas diagnósticas de utilidad en la meningitis crónica

Análisis generales	Hemograma, velocidad de sedimentación globular (VSG) proteína C reactiva, bioquímica sanguínea.
Inmunidad	ANA, anti-DNA, ANCA.
Microbiología	Estudios serológicos (VIH, lúes, <i>Brucella</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Leptospira</i> , HTLV-1, <i>Aspergillus</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Sporothrix schenckii</i> , cigomicetos, <i>Taenia solium</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>), antigenemia de CMV, antígeno criptocócico en suero, hemocultivos (aerobios, anaerobios, micobacterias, parásitos, hongos y virus), urocultivos, cultivo de esputo. Valorar cultivos de heces, médula ósea, muestra hepática, aspirado gástrico, etc.
LCR	Recuento y fórmula de células, proteínas, glucosa, ADA, citología, Gram, Ziehl-Neelsen, tinta china, examen en fresco, antígeno criptocócico, VDRL, cultivo (bacterias, hongos, virus, parásitos), PCR (virus, micobacterias, <i>Tropheryma whippelii</i>), anticuerpos frente a <i>Borrelia</i> , <i>Brucella</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i> , otros hongos, inmunohistoquímica para microorganismos seleccionados, biomarcadores tumorales, inmunofenotipo linfocitario.
Imagen	Radiografía de tórax, TC craneal, RM craneal y espinal, angiografía cerebral. Valorar TC torácico y abdominal.
Biopsias	Meningea, cerebral. Valorar biopsia de médula ósea, linfática, hepática, esplénica, pulmonar, cutánea, intestinal, de nervio periférico.
Otros	Fondo de ojo. Valorar pruebas dirigidas a descartar neoplasias (mamografía, ecografía tiroidea, etc.).

Generalmente, el dato inicial más orientador en el diagnóstico es la anomalía en la celularidad licuoral y la glucorraquia (**Algoritmo 2**).

A fin de rentabilizar al máximo las posibilidades diagnósticas del análisis del LCR, hay que tener en cuenta que el rendimiento me-

Algoritmo 2. Manejo de la meningitis crónica



jora con grandes volúmenes de muestra y con múltiples determinaciones, que también serán necesarias para valorar la respuesta terapéutica. Es fundamental mantener una buena comunicación con el Servicio de Microbiología que garantice el procesamiento rápido y adecuado de las muestras.

Todos los pacientes deben ser evaluados mediante TC y/o preferiblemente con RM. Las técnicas de imagen son obligadas, como en la meningitis aguda, antes de la punción lumbar si existe riesgo de herniación cerebral, en caso de signos focales, edema de papila o disminución del nivel de conciencia.

La hidrocefalia comunicante no constituye una contraindicación para la práctica de punción lumbar, pero sí el hallazgo de hidrocefalia obstructiva, lesiones con efecto de masa, o compresión de las cisternas basales.

Las técnicas de imagen, en especial la RM, pueden sugerir un diagnóstico etiológico, detectar hidrocefalia, focos parameningeos o lesiones focales, y son útiles para guiar la biopsia meníngea, técnica que se debe considerar en los pacientes con deterioro clínico, progresión rápida de los síntomas o hidrocefalia persistente, cuando no se ha llegado al diagnóstico por medios no invasivos.

La rentabilidad diagnóstica de la biopsia meníngea es mucho mayor cuando se dirige a las zonas más apropiadas, localizadas mediante RM (áreas de refuerzo).

En un tercio de los casos no se llega al diagnóstico etiológico a pesar de las exploraciones realizadas.

En los enfermos asintomáticos o con síntomas leves y no progresivos y con un LCR sin hipoglucorraquia ni elevación de

ADA, se puede esperar sin tratamiento mientras se continúan los estudios. Pero cuando la enfermedad progresa, ante hallazgos clínicos compatibles, y en ausencia de otro diagnóstico, se inicia tratamiento antituberculoso empírico, evaluando en las semanas siguientes la respuesta y continuando la búsqueda diagnóstica.

Si el enfermo no mejora o empeora y sigue sin haber diagnóstico, se asocia tratamiento antifúngico con anfotericina B, sola o asociada a fluorocitosina. En algunos casos con o sin diagnóstico etiológico, la respuesta terapéutica sólo se produce al iniciar tratamiento esteroideo (**Algoritmo 2**).

Meningitis tuberculosa

La meningitis tuberculosa causa una importante morbilidad y una mortalidad cercana al 30% entre los pacientes correctamente tratados. Sin tratamiento, la muerte se produce en un plazo de cuatro a seis semanas.

En nuestro país, la incidencia actual de tuberculosis meníngea es de 0,24 por 100.000. Aunque la mayoría de los casos afectan a mayores de 65 años, la mayor tasa de incidencia está entre los 0 y 4 años de edad.

La infección por el VIH es el principal factor de riesgo para desarrollarla. Otras condiciones favorecedoras son la diabetes mellitus, el alcoholismo, las neoplasias y los esteroides.

Todas las pruebas diagnósticas de meningitis tuberculosa (aislamiento en cultivo de LCR de *M. tuberculosis*, visualización de bacilos ácido-alcohol resistentes, valores elevados de ADA) son específicas pero poco sensibles. En la actualidad están siendo

evaluadas las técnicas de amplificación genómica, que podrían significar un importante avance diagnóstico.

La dificultad diagnóstica y la gravedad de la meningitis tuberculosa obligan a instaurar el tratamiento de forma empírica en muchos casos (**Algoritmo 2**).

El tratamiento se realiza por vía oral y consiste en la combinación de isoniacida (5 mg/kg/día en adultos) junto a piridoxina, rifampicina (10 mg/kg/día), pirazinamida (25 mg/kg/día), y también etambutol (15-25 mg/kg/día) o estreptomina (15 mg/kg/día, en adultos) si hay sospechas de que la cepa pueda ser resistente, hasta obtener el antibiograma, durante 2 meses. Posteriormente, se mantienen isoniacida y rifampicina de 7 a 10 meses más.

En pacientes con infección concomitante por VIH que reciban inhibidores de la proteasa, la rifampicina debe sustituirse por rifabutin. Cuando no sea posible realizar esta pauta por toxicidad o por tratarse de una cepa resistente, se prescindirá del fármaco implicado y se prolongará aún más el tratamiento (hasta 18 meses), añadiendo un fármaco de segunda línea, como levofloxacino, etionamida o cicloserina (en casos de multirresistencia se aconseja emplear incluso siete fármacos).

Neuroborreliosis

En la enfermedad de Lyme es frecuente la implicación del SNC. Las manifestaciones neurológicas suelen aparecer en la fase 2 (inicial diseminada), alrededor de un mes después de que surja el eritema crónico migratorio.

Los datos clínicos más comunes son cefalea, parálisis facial y/o de otros pares craneales y neuropatía periférica. Puede cursar con meningitis, encefalitis y/o mielitis.

En la etapa 3 (tardía persistente), meses e incluso años después de la adquisición de la infección, puede instaurarse una encefalitis subaguda o crónica y una polineuropatía.

El análisis del LCR demuestra linfocitosis. El cultivo del LCR suele ser negativo. La detección del microorganismo mediante PCR en LCR es específica, pero poco sensible. La serología positiva únicamente demuestra exposición a la borrelia, y no enfermedad actual, y puede ser negativa en las primeras semanas. El test con mayor especificidad es la determinación del anticuerpo específico frente a *B. burgdorferi* en el LCR.

El tratamiento de las manifestaciones neurológicas que aparecen en la fase inicial diseminada de la enfermedad consiste en la administración de ceftriaxona (2 g/día, iv) o cefotaxima (2 g/8 h, iv) o penicilina (3 millones de U/4 h, iv), durante 2 a 4 semanas, manteniendo vigilancia por la posible aparición del síndrome de Jarisch-Herxheimer, más frecuente cuando el tratamiento se inicia en un estadio inicial de la enfermedad.

Neurobrucelosis

La brucelosis es una zoonosis endémica en nuestro país, con una incidencia de 7 casos por 100.000 habitantes por año, en su mayor parte relacionados con la exposición profesional.

Cursa a menudo con alteraciones cognitivas o psiquiátricas, como trastornos de conducta o de concentración, aunque rara vez se objetiva la invasión del SNC. Cuando ello sucede, lo más habitual es que se manifieste como meningitis crónica.

La prueba diagnóstica más sensible y específica es la detección de anticuerpos específicos en el LCR. Las pruebas clásicas (Rosa

de bengala, aglutinación y Coombs) presentan falsos negativos, y el cultivo pocas veces es positivo.

Para erradicar la infección y evitar recaídas se recurre al tratamiento combinado con doxiciclina, rifampicina y cotrimoxazol, durante al menos 3 meses. Es posible que levofloxacino sea una alternativa adecuada al cotrimoxazol. Algunos autores recomiendan el uso de corticoides las dos primeras semanas.

Meningitis criptocócica

Cryptococcus neoformans tiene un neurotropismo notable, siendo la forma más habitual de infección del SNC una meningitis o meningoencefalitis de tipo subagudo o crónico, aunque puede, en pacientes inmunodeprimidos sobre todo, tener un curso agudo. La formación de abscesos o criptocomas es menos frecuente y generalmente está causada por la especie *C. neoformans* var. *gattii*.

Es la infección fúngica del SNC más frecuente en nuestro país, en pacientes con o sin alteraciones del sistema inmunitario.

La mayoría de los pacientes sufren una instauración insidiosa, durante semanas, de cefalea intensa, fiebre, náuseas, vómitos, cambios en la personalidad, amnesia, alteraciones en el estado de alerta y disminución del nivel de conciencia.

Las pruebas de mayor utilidad diagnóstica son: la tinción del LCR con tinta china, prueba poco sensible en pacientes inmunocompetentes, que requiere para su positividad una elevada concentración de hongos, el cultivo, que tiene mayor sensibilidad, sobre todo con volúmenes importantes de LCR (al menos 20 ml) y la detección en el LCR del antígeno criptocócico.

El tratamiento indicado es anfotericina B (0,7-1 mg/kg/día), pudiéndose administrar la forma desoxicolato o la liposomal, más 5-fluorocitosina (100 mg/kg/día), durante 6 a 10 semanas. A las 2 semanas, si la evolución es satisfactoria, puede considerarse el cambio a vía oral con fluconazol o itraconazol (si los pacientes no han recibido profilaxis previamente con estos antifúngicos). En casos refractarios puede administrarse anfotericina B intratecal o intraventricular. En enfermos inmunodeprimidos, el tratamiento debe prolongarse entre 6 y 12 meses.

Es característica la hipertensión endocraneal, que puede producirse incluso cuando la infección está evolucionando favorablemente. De comienzo insidioso o de progresión rápida, produce deterioro cognitivo, alteraciones de conciencia, déficits visuales (secundarios al edema de papila), midriasis y afectación de otros pares craneales, pudiendo conducir a ceguera.

En la TC se encuentra edema cerebral difuso, y en ocasiones hidrocefalia o lesiones focales (criptococoma) con efecto de masa. El tratamiento habitualmente consiste en las extracciones repetidas de pequeñas cantidades de LCR mediante punción lumbar, drenaje lumbar o drenaje ventricular externo. El uso de dexametasona es controvertido, y se desaconseja en pacientes con VIH.

Toxoplasmosis

T. gondii es un protozoo de distribución mundial, con una elevada seroprevalencia en la población. La infección congénita con frecuencia tiene consecuencias catastróficas, si embargo, la adquirida suele ser de gravedad leve a moderada; incluso puede ser subclínica.

La toxoplasmosis cerebral afecta con mayor frecuencia a pacientes con sida, trasplantes, neoplasias u otras condiciones immuno-

supresoras, pero hasta en un 30% de los pacientes no se detecta una enfermedad predisponente.

Puede causar meningoencefalitis, encefalitis o masas cerebrales. Las manifestaciones clínicas son variadas, en función de la situación basal del paciente y la ubicación de la lesión. La presentación suele ser subaguda, aunque a veces resulta fulminante.

En la TC y en la RM se detectan patrones muy variados, aunque lo común es que las lesiones sean múltiples, bilaterales, con imagen de refuerzo periférico tras la administración de contraste y edema circundante. La tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT) empleando talio-201 parece útil para diferenciar los abscesos infecciosos de los linfomas en los pacientes con sida.

El diagnóstico se basa en las serologías seriadas, el test de Sabin-Feldman y la inmunofluorescencia directa. La detección del parásito mediante PCR en el LCR es un dato específico de infección activa, pero la sensibilidad suele ser baja.

El tratamiento de elección es pirimetamina (100 mg/día inicialmente, luego 50 mg/día) más sulfadiazina (1-1,5 g/6 h, vo), durante un tiempo prolongado, no bien establecido, entre 4 y 8 semanas en los pacientes inmunocompetentes; en los inmunodeprimidos hay que mantener el tratamiento para evitar recaídas, habitualmente de por vida.

Puede requerirse un suplemento de ácido fólico. En pacientes alérgicos a sulfamidas, puede sustituirse la sulfadiazina por clindamicina.

Neurocisticercosis

La neurocisticercosis es endémica en muchos países de América Latina, África y Asia, constituyendo la causa más frecuente de hi-

drocefalia en la población adulta y de epilepsia de comienzo tardío.

En España se diagnostica cada vez más a menudo, como consecuencia de los flujos migratorios. Provocada por los cisticercos de *T. solium*, su localización más común es el espacio subaracnoideo, sobre todo las cisternas basales y la fosa posterior.

Los pacientes pueden tener diversidad de cuadros neurológicos o psiquiátricos. Lo más frecuente es que el enfermo sufra convulsiones, focales o generalizadas. La cisticercosis ventricular puede llevar a la formación de hidrocefalia.

La TC muestra lesiones calcificadas, anulares, con captación periférica de contraste. Se debe procurar utilizar siempre contraste, ya que a veces los quistes, sobre todo los pequeños y los ventriculares, no se detectan con TC simple, por ser isodensos con el LCR.

La RM con gadolinio aporta mayor definición y ayuda a descartar otras posibilidades diagnósticas.

La detección de anticuerpos mediante ELISA es poco sensible; el método de Western-Blot es muy específico, pero puede hacerse negativo cuando el parásito muere.

El tratamiento consiste en la administración oral de praziquantel (50 mg/kg/día, repartidos en 3 dosis, durante 15 días) o albendazol (15 mg/kg/día, en 3 dosis, 4 semanas), aunque se ha observado que cursos más cortos de tratamiento pueden ser igual de efectivo, si se mantienen durante varias horas concentraciones altas del fármaco. Suele asociarse al tratamiento dexametasona para reducir la respuesta inflamatoria secundaria a la muerte de los parásitos.

Bibliografía Recomendada

Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with *Brucella mellitensis* infection: A study of 530 cases. *Medicine* 1996;75: 195-211.

García-Moncó JC, Benach JL. Lyme neuroborreliosis. *Ann Neurol* 1995; 37: 691-702.

Lan SH, Chang WN, Lu CH, et al. Cerebral infarction in chronic meningitis: a comparison of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis. *QJM* 2001; 94:247-253.

Pérez-López C, Isla-Guerrero A, Álvarez F, et al. Update in neurocysticercosis treatment. *Rev Neurol* 2003;36:805-811.

Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30: 710-717

Thwaites G, Chau TTH, Mai NTH, et al. Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:289-299.

Thwaites GE, Chau TTH, Stepniewska K, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet* 2002;360: 1287-1292.

ENCEFALITIS

Introducción

Es frecuente que las infecciones del encéfalo afecten a la médula espinal y viceversa y/o coexistan con la afectación meníngea. Es difícil hacer distinciones claras, y por eso en ocasiones es más apropiado usar términos como encefalomiелitis, meningoencefalitis y meningoencefalomiелitis.

Etiopatogenia

Si bien algunos microorganismos son eminentemente neurotrópicos, prácticamente todos pueden causar estas infecciones, con carácter estacional o esporádico, siendo los virus del grupo herpes, sobre todo la reactivación del VHS-1, los principales agentes infecciosos implicados. El VHS-2 causa encefalitis difusa en neonatos, y el resto de los herpesvirus (como VHH-6, VHB, CMV, VEB y VVZ) son menos frecuentes. También son comunes: los enterovirus, que afectan sobre todo a niños menores de 15 años, el VIH, el virus de la coriomeningitis linfocitaria, el virus de la parotiditis y los adenovirus.

En España no existen casos autóctonos de encefalitis propias de otros países, para las que no existe tratamiento específico, como el virus Nipah, el virus Hendra y los numerosos denominados propiamente "virus de la encefalitis" (equina, japonesa, del Nilo Occidental, de San Luis, de California, de Powassan, etc.). Afortunadamente, en nuestro país, el virus del sarampión dejó de ser una grave amenaza hace tiempo y la aparición de encefalitis sarampionosa es rara. No obstante, los movimientos migratorios podrían determinar un giro en esta tendencia, si no se mantiene un adecuado sistema de alerta y control epidemiológico.

Otros muchos microorganismos como micobacterias, *Listeria* spp, rickettsias, leptospiras, *Treponema pallidum*, hongos, parásitos, etc., son causa de encefalitis. *Mycoplasma* spp. puede originar hasta el 5-10% de las encefalitis agudas en niños europeos y norteamericanos.

En todos los pacientes con sospecha de encefalitis es fundamental descartar el antecedente de viaje reciente. En el contexto de una sepsis grave y del *shock* séptico puede producirse encefalitis sin relación con invasión encefálica.

Por otro lado, las enfermedades vasculares, las enfermedades autoinmunes, las encefalitis postvacunales y postinfecciosas o los trastornos metabólicos pueden simular una encefalitis viral.

Los microorganismos acceden al sistema nervioso fundamentalmente por vía hemática, desde un foco distante, a menudo como complicación de infecciones virales comunes. Ciertos virus acceden mediante transporte axonal retrógrado, tras la infección de un nervio periférico. Ésta es la vía empleada por el virus de la rabia y tiene gran importancia en las reactivaciones del virus herpes simple (VHS) y el virus varicela zóster (VVZ).

Una forma "especial" de este mecanismo es la invasión encefálica a través de las terminaciones de las neuronas olfatorias, que probablemente esté implicada en la transmisión respiratoria de la rabia y que es la principal forma de adquisición de la meningoencefalitis por *Naegleria* y *Acanthamoeba*. Una vez en el SNC, la infección puede permanecer localizada o diseminarse a todo el sistema nervioso.

Diagnóstico

Las encefalitis y encefalomielitis agudas pueden ofrecer datos clínicos idénticos a los de una meningitis aguda, como irritación

menígea, cefalea y pleocitosis del líquido cefalorraquídeo. Pero, además, suele asociarse un deterioro del nivel de conciencia de gravedad variable, defectos neurológicos, convulsiones o alteraciones extrapiramidales. Aunque puede existir cualquier déficit, los más frecuentes son: hemiparesia, afectación de los pares craneales, afasia y ataxia.

A veces, sobre todo en las formas subagudas, surgen infartos secundarios a vasculitis, e hipertensión intracraneal, debida a hidrocefalia obstructiva. Pueden existir trastornos hormonales o de la regulación de la temperatura, cuando se afecta el eje hipotálamo-hipofisario. Algunos pacientes sufren uno o varios síntomas psiquiátricos (agitación, alucinaciones, trastornos de la conducta e incluso cuadros psicóticos), que pueden dificultar el diagnóstico.

Si no hay contraindicación para ello, ante la sospecha de encefalitis debe realizarse una PL (**Algoritmo 3**), si bien los hallazgos son inespecíficos y similares a los que caracterizan a las meningitis virales (pleocitosis linfocitaria e hiperproteorraquia). En pacientes inmunodeprimidos, la bioquímica y la celularidad en el LCR pueden resultar normales. En la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), y más raramente por otros virus, pueden aparecer linfocitos atípicos. Deben realizarse cultivos del LCR, aunque no aportan precocidad ni rentabilidad, ya que con frecuencia son falsamente negativos.

En la actualidad, el diagnóstico de elección en muchos casos, y desde luego en el de la encefalitis herpética, es la amplificación de ácidos nucleicos en el LCR mediante la PCR, cuya sensibilidad y especificidad son muy altas, incluso superiores a las del cultivo del material obtenido por biopsia. Si se dispone de la técnica, es recomendable solicitar detección por PCR de: VHS, VEB, CMV, VVZ y enterovirus. Disponemos de pruebas serológicas cuya

mayor utilidad estriba en que permiten averiguar retrospectivamente la etiología con una elevada especificidad, pero no son útiles en la fase aguda.

Debe realizarse una TC con contraste y a ser posible completar el estudio con RM, para la correcta definición morfológica de las lesiones y, en ocasiones, orientar las posibles etiologías.

Los electroencefalogramas aportan información útil para distinguir entre afectación focal o difusa y a veces puede obtenerse un patrón de actividad eléctrica relativamente específico.

Hoy en día, las técnicas moleculares y los avances en el diagnóstico por imagen han condicionado que la biopsia cerebral haya quedado algo relegada como método de diagnóstico rutinario en la encefalitis, debiéndose tener en cuenta cuando no se ha logrado filiar por otros métodos.

Tratamiento

Es imprescindible mantener una vigilancia estrecha del nivel de conciencia y de las posibles complicaciones. El tratamiento de soporte es fundamental, precisando muchos pacientes ingresar en una Unidad de Cuidados Intensivos, para controlar y tratar la hemodinámica, la ventilación y la hipertensión endocraneal. A menudo es necesario administrar antiepilépticos y mantenerlos, tras la resolución del cuadro, a modo de profilaxis.

El tratamiento de elección ante una sospecha de encefalitis, y hasta que no se descarte que se trate de una infección por VHS, es el aciclovir (10 mg/kg/8 h, iv, durante 14 a 21 días), que posee además actividad frente VEB y al VVZ. Debe administrarse con carácter inmediato, pues la demora está relacionada dramáticamente con la mortalidad y la incidencia de secuelas neurológicas.

En la encefalitis por CMV se administrará ganciclovir (5 mg/kg/12 h,iv) o foscarnet (60 mg/kg/8 h,iv) durante 15 a 21 días,aunque después de este tratamiento de inducción debe mantenerse el fármaco durante tiempo indefinido con intención supresora. Pueden emplearse ambos fármacos combinados, prestando especial atención a los posibles efectos adversos. Si se ha iniciado tratamiento antimicrobiano empírico debe valorarse su mantenimiento junto al aciclovir hasta obtener resultados definitivos de los estudios microbiológicos

El pronóstico de los pacientes es muy variable, en función del agente causal,la situación basal del paciente y la demora en el inicio del tratamiento. En algunas infecciones, como en la encefalitis por VEB, no suelen quedar secuelas, pero otras cuentan con una tasa de mortalidad muy elevada y una gran incidencia de trastornos residuales en los supervivientes.

Bibliografía Recomendada

Bitnun A, Ford-Jones E, Blaser S, et al. *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003; 14:96-107.

Chaudhuri A, Kennedy PG. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad Med J* 2002;78:575-583.

Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res* 2003;57: 129-146.

McCarthy M. Newer viral encephalitis. *Neurolog* 2003;9: 189-199.

Pachón I. Situación del sarampión en España. Estudio seroepidemiológico. *Rev Esp Salud Pública* 1999;79:609-616.

Romero JR, Newland JG. Viral meningitis and encephalitis: traditional and emerging viral agents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003; 14:72-82.

Shoji H, Azuma K, Nishimura Y, et al. Acute viral encephalitis: the recent progress. *Intern Med* 2002; 41: 420-428.

Wilson JX, Young GB. Progress in clinical neurosciences. Sepsis-associated encephalopathy: evolving concepts. *Can J Neurol Sci* 2003;30:98-105.

ABCESOS CEREBRALES

Introducción

El absceso cerebral sigue siendo una enfermedad difícil de diagnosticar y potencialmente fatal. En algunas de las series publicadas, las tasas de mortalidad han sido superiores al 20%, si bien el pronóstico tiene una clara relación con el desarrollo económico y sanitario de cada país. La incidencia es mayor entre los varones que entre las mujeres y hasta un cuarto de los pacientes son niños.

Etiopatogenia

La etiología es muy variable, en función del área geográfica, la edad o la existencia de enfermedades de base. Algunos microorganismos, como los anaerobios, son infraestimados en muchas ocasiones y en aproximadamente el 20% de las muestras obtenidas no se aísla un agente causal. Hasta un 60% de los abscesos bacterianos son polimicrobianos y hasta en el 70% de ellos se aíslan estreptococos, fundamentalmente del grupo *milleri*. Al menos en el 40% de los casos están implicados anaerobios, como *Bacteroides* spp, *Prevotella* spp, *Fusobacterium* spp o *Actinomyces* spp. *S. aureus* es frecuente en los abscesos postraumáticos, postquirúrgicos y los relacionados con endocarditis infecciosa. Los bacilos gramnegativos se aíslan en alrededor del 30% de los pacientes. Otras bacterias, como *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, micobacterias, *Nocardia* spp y *Actinomyces* spp son menos frecuentes.

Los abscesos fúngicos son poco comunes, si bien su incidencia ha aumentado desde la década de los 70 debido al crecimiento de la población inmunodeprimida, al uso extenso de antibioticoterapia de amplio espectro, así como a la difusión de las técnicas

invasoras y de la nutrición parenteral. *Candida* spp. es el hongo más aislado en necropsias, causando desde nódulos a macroabscesos. *Aspergillus* spp raramente produce infecciones primarias del SNC, pero hasta el 20% de los pacientes con aspergilosis invasora sufren afectación cerebral y casi todos padecen neoplasias hematológicas y neutropenia. La mucormicosis, de pronóstico fatal, afecta especialmente a enfermos diabéticos con cetoacidosis y a pacientes con otros tipos de acidosis metabólica; se adquiere por contigüidad (forma rinocerebral), por traumatismo abierto o por vía hematógena. Los hongos productores de meningitis crónica, como *C. neoformans*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, etc., pueden originar abscesos cerebrales. Se han descrito infecciones por *Scedosporium apiospermum* y por hongos dematiáceos en pacientes con o sin alteraciones inmunitarias.

Los abscesos causados por parásitos son frecuentes en países en vías de desarrollo económico, si bien algunos patógenos, como *T. gondii*, también tienen una importante incidencia en regiones más favorecidas económicamente.

Entre los helmintos, *T. solium*, *Paragonimus* spp y *Schistosoma* spp son los más aislados. La mayoría de los aislamientos de protozoos corresponden a *T. gondii*, *Trypanosoma cruzi* y *Entamoeba histolytica*.

La mayoría de los pacientes (alrededor del 50% en algunos estudios) adquieren la infección, directamente o por drenaje venoso retrógrado, desde un foco contiguo, fundamentalmente, el oído medio, las celdas mastoideas o los senos paranasales, aunque también la cavidad bucal.

Estos abscesos son, habitualmente, únicos y su ubicación suele depender del foco primario. Así, los relacionados con una otitis media suelen implantarse en los lóbulos temporales o el cerebelo, los secundarios a sinusitis en el lóbulo frontal (y en los tem-

porales o la silla turca cuando la infección es esfenoidal), los causados por una infección dentaria en el frontal, con extensión temporal esporádica.

La vía hematogena también es frecuente. Los abscesos metastáticos suelen ser monomicrobianos, múltiples y multiloculados y tener relación con infecciones y otras enfermedades pulmonares generalmente crónicas (abscesos, empiemas o bronquiectasias). También se asocian con osteomielitis, infecciones de la piel y los tejidos blandos, ginecológicas e intraabdominales, malformaciones arteriovenosas y cardiopatías congénitas.

Se han descrito anecdóticamente después de intervenciones terapéuticas, como la esclerosis endoscópica de varices esofágicas. Otras veces surgen tras un procedimiento neuroquirúrgico o un traumatismo craneoencefálico. Raramente son complicación de una meningitis bacteriana y, finalmente, en un importante porcentaje (15%-20%), se desconoce el origen.

Los modelos experimentales han mostrado que, una vez que los patógenos han logrado superar la barrera hematoencefálica, el parénquima cerebral, en comparación con otros tejidos, es relativamente sensible al desarrollo de una infección, por motivos como deficiente opsonización o escasa concentración de factores séricos, como complemento y lisozima. En diversos estudios se han observado varias etapas, aunque es algo muy variable en función, por ejemplo, de la virulencia de cada microorganismo.

Suelen diferenciarse: una fase de cerebritis temprana en los tres primeros días tras la inoculación; tardía, con aparición de necrosis, en los seis siguientes; de formación inicial de una cápsula de tejido conectivo durante los días décimo a decimotercero; y de finalización de dicha cápsula a partir del día decimocuarto. Esta

"pared" es más débil en la cara ventricular de la lesión, lo que se ha relacionado con la tendencia de los abscesos a la ruptura intraventricular.

Diagnóstico

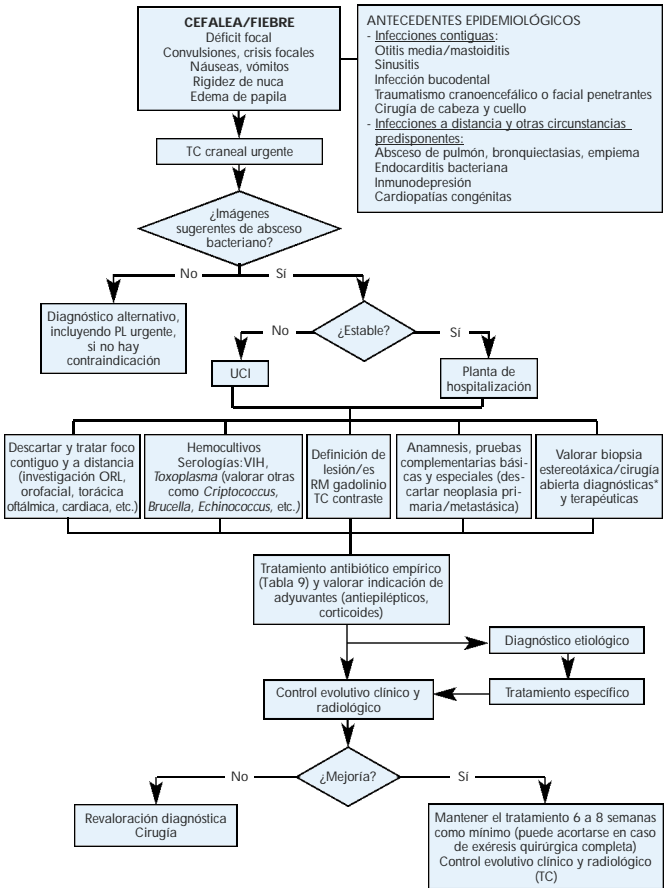
La evolución puede ser desde insidiosa hasta fulminante, teniendo los síntomas y signos relación con el tamaño y la localización de las lesiones. La cefalea inespecífica es el síntoma más constante y a veces es el único en aparecer en la fase inicial, lo cual suele determinar una dilación en el diagnóstico.

Un súbito empeoramiento de la cefalea con aparición de síndrome meníngeo suele indicar la ruptura del absceso al espacio ventricular, situación que conlleva una mortalidad elevada. Otros signos típicos son la fiebre, las alteraciones del nivel de conciencia y los defectos focales, apareciendo alguno o varios de ellos en el 40-70% de los enfermos. La tríada de fiebre, cefalea y déficit neurológico, aunque muy sugerente, surge en menos de la mitad de los pacientes. Las convulsiones aparecen en el 20-35% de los pacientes, las náuseas y vómitos en hasta en el 50% y la rigidez de nuca y el edema de papila en el 25% (**Algoritmo 4**).

La ubicación de los abscesos es determinante en el patrón de presentación clínica. Por ejemplo, suelen existir: cefalea, alteración de conciencia, hemiparesia y alteración del habla en las lesiones frontales; cefalea, defecto campimétrico o afasia en las temporales; ataxia, dismetría, nistagmo y vómitos en las cerebelosas; y cefalea, hemiparesia, vómitos y disfagia en las de tronco.

La etiología también influye en la aparición de determinados síntomas o signos. Así, *Aspergillus* spp, con mucha frecuencia ocasiona ictus isquémicos o hemorrágicos. Los mucorales causan al-

Algoritmo 4. Manejo inicial del absceso cerebral



*Procesamiento de muestras cerebrales. Tinciones: Gram, Ziehl, plata meteramina, KOH. Cullivo: medios aerobios, anaerobios, Lowénstein, Sabouraud. Estudio histopatológico.

teraciones oculomotoras, de otros pares craneales y otros déficits neurológicos. *Toxoplasma* spp es capaz de provocar numerosas alteraciones y la evolución depende en gran medida de la situación inmunitaria del huésped, aunque tiene especial predilección por los ganglios basales, por lo que las alteraciones extrapiramidales son frecuentes.

Las manifestaciones sistémicas casi nunca condicionan la evolución de la enfermedad, aunque la aparición de *shock* séptico está asociada de forma consistente con un pronóstico desfavorable.

El desarrollo de la tomografía computarizada ha sido un factor fundamental en la reducción de la mortalidad de esta enfermedad, al permitir un diagnóstico más temprano. Además, permite la valoración de los posibles focos (oído, mastoides y senos paranasales). La imagen típica del absceso plenamente formado es una lesión hipodensa con un anillo periférico que se vuelve hiperintenso tras la administración de contraste, rodeada por una región hipodensa correspondiente al edema. Aunque es de gran utilidad para el seguimiento, la mejoría en la imagen tras la aspiración puede no apreciarse hasta después de varias semanas.

Sin embargo, la prueba de elección ante la sospecha de un absceso cerebral es la resonancia magnética, que aporta una sensibilidad mayor y una excelente definición. Permite detectar precozmente la cerebritis, así como una mejor valoración del edema.

La gammagrafía con leucocitos marcados con $^{111}\text{Indio}$ es de utilidad cuando los resultados de la TC y la RM son inconcluyentes, aunque pueden darse falsos positivos (tumores necróticos) y falsos negativos (tras tratamiento con corticoides). Por ahora, la exploración con $^{99\text{m}}\text{Tecnecio-HMPAO}$ parece ser la prueba gammagráfica de elección.

Las pruebas de laboratorio tienen un valor limitado, pero se recomienda realizar análisis generales, serológicos y hemocultivos. En la mayoría de los casos para confirmar la etiología sería necesario obtener una muestra lo antes posible, preferiblemente mediante biopsia estereotáxica.

Sin embargo, aún no se ha resuelto la controversia sobre las indicaciones diagnósticas y terapéuticas de la cirugía, aunque en la actualidad ésta pueda resultar mínimamente invasora.

La combinación de pruebas de imagen, con sofisticados protocolos diagnósticos, a menudo permite obtener un diagnóstico muy aproximado de las lesiones cerebrales y, en el caso de llegar al diagnóstico presuntivo de absceso piógeno, el conocimiento de las condiciones epidemiológicas del paciente y de sus factores predisponentes a menudo permite iniciar un tratamiento empírico. Es imprescindible realizar consulta neuroquirúrgica y neurorradiológica para determinar la conducta a seguir multidisciplinariamente (**Algoritmo 4**).

Tratamiento

Una vez obtenidas las muestras (hemocultivos y aspirado cerebral si se indicara su realización) debe iniciarse tratamiento empírico frente a los microorganismos más habituales. Al indicar una pauta antimicrobiana deben considerarse: las concentraciones máximas alcanzables y tolerables en el SNC; la capacidad de penetración de los fármacos elegidos en el absceso; otras características farmacocinéticas y farmacodinámicas que garanticen un adecuado tratamiento, así como aspectos del huésped. Aunque pueden establecerse diversas pautas empíricas, cuya eficacia es probablemente adecuada, las recomendaciones actuales incluyen a aquellos antibióticos que han demostrado efectividad, buen

perfil de seguridad y que *a priori* tienen actividad para los potenciales patógenos.

La penicilina G ha sido desplazada por las cefalosporinas de tercera generación y los carbapenémicos en las recomendaciones de tratamiento. La combinación de cefotaxima (o cefepima) y metronidazol es la pauta empírica inicial más frecuentemente recomendada en los abscesos originados por contigüidad, en los de origen pulmonar y cuando se desconoce el mecanismo de producción.

En los secundarios a traumatismo, cirugía o endocarditis se debe ampliar además la actividad frente a *Pseudomonas* spp. y *Staphylococcus* spp., por lo que una buena pauta sería cefepima, metronidazol y vancomicina (o cloxacilina), o bien meropenem y vancomicina (o cloxacilina) (**Tabla 9**).

Tabla 9. Tratamiento antibiótico empírico de los abscesos cerebrales. Pautas recomendadas de forma general, en adultos inmunocompetentes y en ausencia de hipersensibilidad a betalactámicos.

Relacionados con foco ORL, bucodental, pulmonar, criptogénicos	Cefotaxima 200 mg/kg/día, iv (en 4-6 dosis) + Metronidazol 30 mg/kg/día, iv (en 2-3 dosis)
Relacionados con neurocirugía, traumatismo craneal, endocarditis, UDVP, cardiopatía congénita	Meropenem 2 g/8 h, iv + (Cloxacilina 12 g/día (en 6 dosis), iv) o Vancomicina 1g/8-12 h, iv) o Cefepima 2 g/8 h, iv + Metronidazol 30 mg/kg/ia, iv + (Cloxacilina 12 g/día (en 6 dosis), iv) o Vancomicina 1g/8-12 h, iv)

El tratamiento de los pacientes con alergia a betalactámicos entraña una notable dificultad, pudiendo recurrir a las fluorquinolonas, aunque su lugar en estas infecciones aún está por determinar, o al cloranfenicol, teniendo en cuenta el riesgo de toxicidad de este fármaco, máxime cuando se precisa una administración tan prolongada. Debe realizarse una consulta alergológica para descubrir si el paciente necesita desensibilización. En nuestra opinión, la imposibilidad de realizar un tratamiento antimicrobiano con eficacia demostrada debería ser por sí misma indicación de drenaje de las lesiones, si ello es factible.

En los pacientes inmunocomprometidos deben hacerse otras consideraciones. Por ejemplo, en enfermos con infección por VIH e IgG antitoxoplasma positiva es recomendable realizar tratamiento frente a *Toxoplasma* spp, sobre todo si se detectan múltiples lesiones. Los abscesos fúngicos obligan al inicio de anfotericina B, asociada o no a 5-fluorocitosina, así como a un tratamiento quirúrgico precoz.

La instilación local de antibióticos, durante los procedimientos de aspiración no se aconseja, salvo quizá en algunas infecciones por *Pseudomonas* spp., ya que no resulta eficaz y sí induce efectos secundarios, como convulsiones.

Existe aún controversia en torno a las indicaciones de la cirugía. El tratamiento conservador con antibióticos puede controlar la enfermedad cuando se administran en la etapa de cerebritis inicial o en abscesos ya formados menores de 3 cm de diámetro en algunos pacientes. Pero, *a priori*, el manejo más correcto en la fase de absceso consolidado exigiría en la mayoría de las ocasiones el drenaje quirúrgico de las lesiones.

En cualquier caso, el tratamiento quirúrgico ha de considerarse: siempre que exista un deterioro clínico a pesar de un trata-

miento conservador correcto, un efecto de masa significativo, o un defecto neurológico; cuando las lesiones sean accesibles con facilidad; cuando sean mayores de 3 cm de diámetro; cuando contengan gas; cuando se ubiquen en cerebelo; cuando sean parieto-occipitales profundos y mayores de 2 cm; cuando estén adyacentes a un ventrículo; en los abscesos múltiples de etiología desconocida, sobre todo si son mayores de 3 cm; y, por supuesto, cuando se sospeche la existencia de microorganismos resistentes o cuando el diagnóstico de absceso bacteriano no es claro (y se sospeche infección fúngica o absceso por ciertos microorganismos como *Nocardia* spp, neoplasia, etc.).

También hay controversia en cuanto a la técnica quirúrgica de elección, si bien de forma creciente se opta por la aspiración estereotáxica, cuando ésta es factible, por la aparente menor morbilidad asociada.

Los abscesos multiloculados, los causados por *Nocardia* spp. o *Actinomyces* spp. y los refractarios a tratamiento a menudo requieren la resolución mediante craneotomía y escisión completa de forma primaria o bien siguiendo a una o varias aspiraciones estereotáxicas iniciales cuando éstas no hayan resultado eficaces.

Otra indicación para la escisión quirúrgica son: los abscesos secundarios a traumatismo con el resultado de inclusión de cuerpos extraños o de fragmentos óseos desvitalizados; los asociados a fistulas congénitas o adquiridas; los relacionados con osteomielitis de los senos paranasales. Las decisiones, de momento, se toman en función de una valoración individualizada y de un seguimiento estrecho por técnicas de imagen.

Los corticoides están contraindicados de forma sistemática. En casos concretos pueden resultar necesarios para disminuir la hipertensión intracraneal, aunque debe tenerse en cuenta que su uso entraña, aparte de los riesgos habituales, la posible disminu-

ción de la penetración de los antibióticos en el foco y la inhibición de la formación de la cápsula, dificultando además la valoración mediante TC, al disminuir la captación periférica de contraste. En cualquier caso, su uso debe restringirse al mínimo tiempo y dosis necesarios.

Tampoco está bien establecida la indicación de instaurar profilaxis antiepiléptica, aunque algunos autores abogan por su uso generalizado ante la elevada frecuencia de convulsiones. De iniciarse tratamiento con antiepilépticos; éste debe discontinuarse de forma progresiva una vez el paciente no haya padecido convulsiones al menos durante dos años después de la cirugía o del inicio de las crisis y el estudio electroencefalográfico resulte normal.

Bibliografía Recomendada

Barlas O, Sencer A, Erkan K, et al. Stereotactic surgery in the management of brain abscess. *Surg Neurol* 1999;52:404-410.

Blanco García A, García Vázquez E, Benito N, et al. Brain abscess. Clinicomicrobiological study and prognostic analysis of 59 cases. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 413-419.

Estirado de Cabo E, Arzuaga Torre JA, Román García F, et al. Cerebral abscess. Clinical review of 26 cases. *Rev Clin Esp* 1995; 195:304-307.

Gómez J, Poza M, Martínez Pérez M, et al. Cerebral abscess in a general hospital. Analysis of 66 consecutive cases. *Med Clin (Barc)* 1991; 97:641-644.

González-García J, Gelabert M, Pravos AG, et al. Intracranial collections of pus. A review of 100 cases. *Rev Neurol* 1999;29: 416-424.

Lu CH, Chang WN, Lin YC, et al. Bacterial brain abscess: microbiological features, epidemiological trends and therapeutic outcomes. *Q J Med* 2002;95: 501-509.

Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. *Clin Infect Dis* 1997;25:763-781.

Savitz MH. CT-guided needle procedures for brain lesions: 20 years' experience. *Mt Sinai J Med* 2000;67: 318-321.

Yang SY. Brain abscess: a review of 400 cases. *J Neurosurg* 1981; 55:794-799.

