

## Curso sepsis grave: capítulo 11

REMI está dirigida exclusivamente a profesionales de la salud

[Primera página](#)  
[Organigrama](#)  
[Política de privacidad](#)  
[Derechos de copia](#)

### Secciones:

[Enlaces](#)  
[Archivo](#)  
[Club de lectura](#)  
[Pautas de actuación](#)  
[Debates](#)  
[Casos clínicos](#)  
[Arte y Medicina](#)

### Revista:

[REMI 2001, Vol 1](#)  
[REMI 2002, Vol 2](#)  
[REMI 2003; Vol 3](#)  
[REMI 2004; Vol 4](#)  
[Índice temático](#)  
[Buscar](#)

Auspiciada por la



REMI suscribe los principios del código HON.  
[Compruébelo aquí.](#)

**Revista Electrónica de Medicina Intensiva**  
**Artículo nº C11. Vol 4 nº 10, octubre 2004.**

[ [Anterior](#) ] [ [Arriba](#) ] [ [Siguiente](#) ]

**Autor: Beatriz Sánchez Artola**



## Tratamiento antibiótico de las infecciones graves por *Neisseria meningitidis* (meningococo)

[ [HTML imprimible](#) ] [ [Evaluación](#) ]

[ [Curso en Internet de sepsis grave](#) ]

### 1. Introducción

*N. meningitidis* fue descubierta en 1887 por Anton Weiselbaum, quien inicialmente le dio el nombre de *Diplococcus intracellularis*, aunque probablemente su existencia sea mucho más antigua. La primera descripción clínica de la meningitis meningocócica se debe a Vieusseux, en 1905.

Es un diplococo Gram-negativo aerobio, que coloniza la mucosa nasofaríngea humana sin provocar enfermedad con mucha frecuencia. Se clasifica atendiendo a las diferencias estructurales de diversos componentes: capsulares, proteínas de la membrana externa, porinas y lipopolisacárido. Solemos utilizar la clasificación más sencilla, atendiendo a los serogrupos, categorización imperfecta porque no tiene en cuenta el fenómeno de transferencia genética que permite el intercambio interbacteriano de genes para la síntesis capsular, pero es útil en la práctica clínica. Las técnicas y clasificaciones más sofisticadas tienen su aplicación en el campo de la investigación epidemiológica. Más del 90% de los casos de enfermedad meningocócica se deben a 5 serogrupos: A, B, C, Y o W-135.

### 2. Epidemiología

*N. meningitidis* es una de las principales causas de meningitis bacteriana, sepsis grave y shock séptico en todo el mundo, si bien la mayoría de las infecciones por este microorganismo únicamente conducen a un estado de portador asintomático. Se estima que alrededor del 10% de la población en circunstancias no epidémicas es portadora de este microorganismo [1], existiendo una importante variación según la edad de los pacientes: menos del 3% en niños menores de 4 años, del 24 al 37 % en jóvenes de 15 a 24 años, e inferior al 10% en los pacientes de edad avanzada [2]. Las tasas de colonización aumentan en entornos cerrados, como estructuras militares, universidades y convivientes de casos primarios. El estado de portador puede ser transitorio, de mayor o menor duración, crónico o intermitente.

Dado que el meningococo es un patógeno humano estricto, se cree que la principal fuente de infección son los portadores asintomáticos. La transmisión se realiza de persona a persona, a través de las secreciones respiratorias.

Causa enfermedades esporádicas, brotes generalmente impredecibles comunitarios y más raramente nosocomiales [3, 4, 5, 6, 7], así como grandes epidemias. Actualmente, en los países económicamente desarrollados la mayoría de los casos esporádicos y epidémicos se deben a los serogrupos B y C. Las epidemias recurrentes en África subsahariana y otras regiones desfavorecidas suelen estar causadas por microorganismos del serogrupo A.

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), anualmente se declaran hasta

más de 500.000 casos de enfermedad meningocócica, y se producen al menos 50.000 fallecimientos en todo el mundo. Estas cifras son variables y se incrementan dramáticamente ante la existencia de una gran epidemia. En los países no industrializados, sobre todo en el llamado “cinturón de la meningitis subsahariana” las epidemias de enfermedad meningocócica son frecuentes y de gran magnitud. Durante los diez primeros meses del año 2000, solamente en África se comunicaron más de 40.000 casos de enfermedad meningocócica [8].

La incidencia anual globalmente hablando de los casos esporádicos es de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes, aunque en determinadas regiones como el África subsahariana la incidencia de los casos aislados es mayor. En Europa es de 1-3 casos por 100.000 habitantes y en España, donde representa la causa más frecuente de meningitis bacteriana, se han declarado 2,34 casos por 100.000 habitantes en la temporada 2002-2003 [9]. La incidencia en los brotes y en los casos relacionados se sitúa en 5 a 10 casos por 100.000, y en las epidemias y pandemias se dispara desde 10 hasta más de 1.000 casos por 100.000.

La mayor tasa de ataque se da en los 3 a 9 meses de vida, con 10 a 15 casos por 100.000 por año, existiendo un segundo pico de incidencia en los adolescentes. El entorno socioeconómico desfavorable parece ser un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, probablemente por ser más frecuente el hacinamiento [10, 11, 12]. También se cree que la exposición al humo del tabaco puede ser un factor de riesgo. Los brotes y epidemias se han producido sobre todo en épocas en que existe una alta incidencia de infecciones virales y en el caso del cinturón subsahariano con la estación seca. La tasa de ataque secundaria en los contactos es de 400 a 1.000 por 100.000 cohabitantes. En los centros escolares la cifra es mucho menor, de 2 a 4 por 100.000 expuestos. Generalmente los casos secundarios surgen en las dos primeras semanas tras la detección del caso índice, pero pueden aparecer incluso meses después.

Durante los años ochenta del siglo pasado, el serogrupo predominante en España fue el B. En la década posterior (a partir de 1995) asistimos a un aumento en la incidencia de la enfermedad en general y en la debida al serogrupo C en particular, si bien con importantes variaciones interregionales [13]. Este aumento en la incidencia del serogrupo C llevó a la difusión de la vacunación, primero con una vacuna polisacárida A+C en 1997 y posteriormente en el 2000, con una vacuna conjugada frente al C, de mayor efectividad.

### 3. Patogenia

---

La mayoría de las cepas recuperadas de pacientes pertenecen a un número limitado de clones, mientras que las procedentes de portadores tienen una gran diversidad genotípica, siendo sólo unas pocas invasivas. En estos portadores, la colonización orofaríngea adicional con otros microorganismos patógenos o comensales puede inducir al intercambio genético, resultando en la aparición de nuevas cepas de meningococo hipervirulentas [14].

El meningococo colonizador es internalizado por las células no ciliadas de la mucosa. En ocasiones, por motivos aún no aclarados, *N. meningitidis* invade la submucosa, pudiendo surgir la bacteriemia y la diseminación metastásica, y con ellas las diferentes formas clínicas de la enfermedad meningocócica.

Existe una importante investigación sobre los factores de virulencia, básica para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y de inmunización. Probablemente el principal componente patogénico es la cápsula polisacárida, que proporciona al meningococo protección antifagocítica y antibactericida. Otros factores relevantes son: las proteínas de la membrana externa facilitadoras de la adhesión, porina PorA y PorB; el lipooligosacárido que contiene el lípidoA o endotoxina. Esta endotoxina es un mediador en el proceso de inducción de citocinas con una potente acción proinflamatoria. Además de este efecto indirecto, el meningococo invade directamente el endotelio que una vez activado sintetiza factores procoagulantes y proadherentes.

### 4. Manifestaciones clínicas

---

La manifestación más frecuente de la infección meningocócica es el estado de portador asintomático.

La enfermedad meningocócica se presenta fundamentalmente como meningitis y sepsis, siendo actualmente la principal causa de sepsis en niños en España. La neumonía es una forma clínica poco frecuente, más incidente en adultos que en niños, generalmente descrita en casos de transmisión nosocomial y de infección secundaria del personal sanitario, cuya incidencia real no es bien conocida. Con mucha menor frecuencia se han comunicado infecciones por *N. meningitidis* en forma de bacteriemia persistente, bacteriemia transitoria asintomática, exantema aislado no hemorrágico, y formas localizadas como parálisis de nervios craneales aislada, epiglotitis, otitis, endocarditis, pericarditis, conjuntivitis, artritis, endoftalmitis, osteomielitis, uretritis y peritonitis.

Los pacientes con meningitis pueden haber tenido un período prodrómico de 24 horas o más, siendo los síntomas respiratorios de vías altas muy frecuentes. Los datos neurológicos son superponibles a los de la meningitis bacteriana aguda de cualquier etiología, salvo que coexista con meningococemia no transitoria y aparezcan las características lesiones hemorrágicas. Un 10% de los pacientes sufren también artritis secundaria a invasión articular directa.

El 10-30% de los pacientes sufren meningococemia sin meningitis aparente. La coagulación intravascular diseminada produce púrpura fulminante en hasta el 20% de los pacientes, con consecuencias dramáticas (amputaciones y discapacidad funcional permanente). Los pacientes con púrpura meningocócica sin evidencia de infección meníngea tienen en general un peor pronóstico. La práctica totalidad de los fallecidos por meningococemia fulminante tienen hemorragias adrenales. Parece que la insuficiencia suprarrenal absoluta “síndrome de Waterhouse-Friderichsen” es mucho menor que el déficit parcial.

Algunos pacientes sufren una rara forma de meningococemia crónica durante semanas o meses, que dejada a su evolución puede en algún momento ocasionar meningitis aguda o sepsis fulminante.

## 5. Pronóstico

Incluso con las mejores estructuras sanitarias, fallecen alrededor del 10% de los pacientes y entre el 20-40% de quienes desarrollan shock. Hasta el 15% de los pacientes que sobreviven sufren secuelas neurológicas, como pérdida de audición, trastornos del lenguaje, retraso mental o parálisis; o amputaciones de diversa consideración. En España, las tasas de mortalidad varían entre regiones y según la gravedad, pero en general se comunican tasas inferiores al 10% [15].

La identificación precoz de la sepsis meningocócica, el tratamiento precoz y adecuado y la posterior atención de los pacientes graves en una unidad de cuidados intensivos son factores que parecen asociarse de forma independiente con un mejor pronóstico [16, 17].

Para intentar predecir la evolución de estos pacientes se han aplicado diferentes escalas de gravedad tanto generales como específicas, como el *Paediatric Index of Mortality* (PIM), la *Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score* (GMSPS) o la *Malley Score*, que en general poseen una capacidad de predicción inferior al 85%. Castellanos-Ortega y col. [18, 19] propusieron recientemente una nueva escala específica para niños con sepsis meningocócica ingresados en UCI pediátricas, que puede tener una buena capacidad predictiva. En el análisis retrospectivo de los pacientes de 14 centros españoles los autores encontraron que el desenlace de muerte podía predecirse de forma fiable mediante la combinación de una serie de factores: cianosis, puntuación de escala de Glasgow inferior a 8, hipotensión refractaria, oliguria, leucopenia menor de 4.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, tiempo parcial de tromboplastina activado superior a 1,5 veces el control y exceso de bases inferior a -10 mMol/L. Este esfuerzo por encontrar escalas adecuadas pero a la vez sencillas de aplicar es fundamental, sobre todo cuando disponemos de opciones terapéuticas con riesgos asociados no desdeñables, cuya indicación aún es incierta, y que por lo tanto exigen una correcta delimitación de los pacientes que con mayor posibilidad se beneficiarán de su administración.

En un reciente estudio en pacientes adultos ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos con meningitis bacteriana aguda la gravedad registrada mediante la escala APACHE II en las primeras 24 horas fue el principal factor pronóstico y el único que demostró una asociación independiente con los desenlaces adversos en el análisis multivariante [20].

## 6. Diagnóstico de las infecciones por meningococo

El diagnóstico de la infección meningocócica a menudo es difícil. La sospecha de meningitis se basa en la presencia de síntomas y signos de infección, fundamentalmente fiebre, irritación meníngea y afectación del sistema nervioso central. Sin embargo, esta combinación sólo aparece en un tercio de los pacientes. Muchos enfermos tienen patrones atípicos de presentación, siendo la disminución de conciencia el más frecuente de ellos [21].

Las manifestaciones clínicas iniciales de la sepsis meningocócica a menudo son inespecíficas, sobre todo en los niños más pequeños. Los pacientes tienen con frecuencia: síntomas digestivos, como náuseas, vómitos y dolor abdominal; mialgias; y semiología cardiovascular según la gravedad. El exantema petequeal o equimótico resulta característico, pero no patognomónico ni universal y en cualquier caso es tardío.

Los datos de laboratorio tampoco son específicos. Suele haber trombocitopenia, elevación de los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva y dímero D. Sin embargo en los casos más graves a veces la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva sérica pueden ser normales o sólo ligeramente elevadas.

La procalcitonina sérica está actualmente en investigación como marcador precoz de la infección bacteriana localizada incluyendo la meningitis [22, 23, 24], así como de la sepsis en general y de la meningocócica en particular. De momento, los resultados de los distintos estudios sobre infecciones en neonatos son contradictorios, lo que se explica en parte por la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los trabajos publicados hasta la fecha [25]. En los niños la procalcitonina parece ser un buen índice diagnóstico y pronóstico de infecciones bacterianas invasoras graves (sepsis, shock séptico o meningitis) [26], pero está aún por confirmar que su valor para distinguir entre SRIS (no infeccioso) y sepsis sea superior al que pueda tener por ejemplo la proteína C reactiva [27, 28].

El diagnóstico definitivo se obtiene mediante el aislamiento del meningococo en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la sangre o el líquido sinovial, o por la detección de su ADN en líquidos estériles.

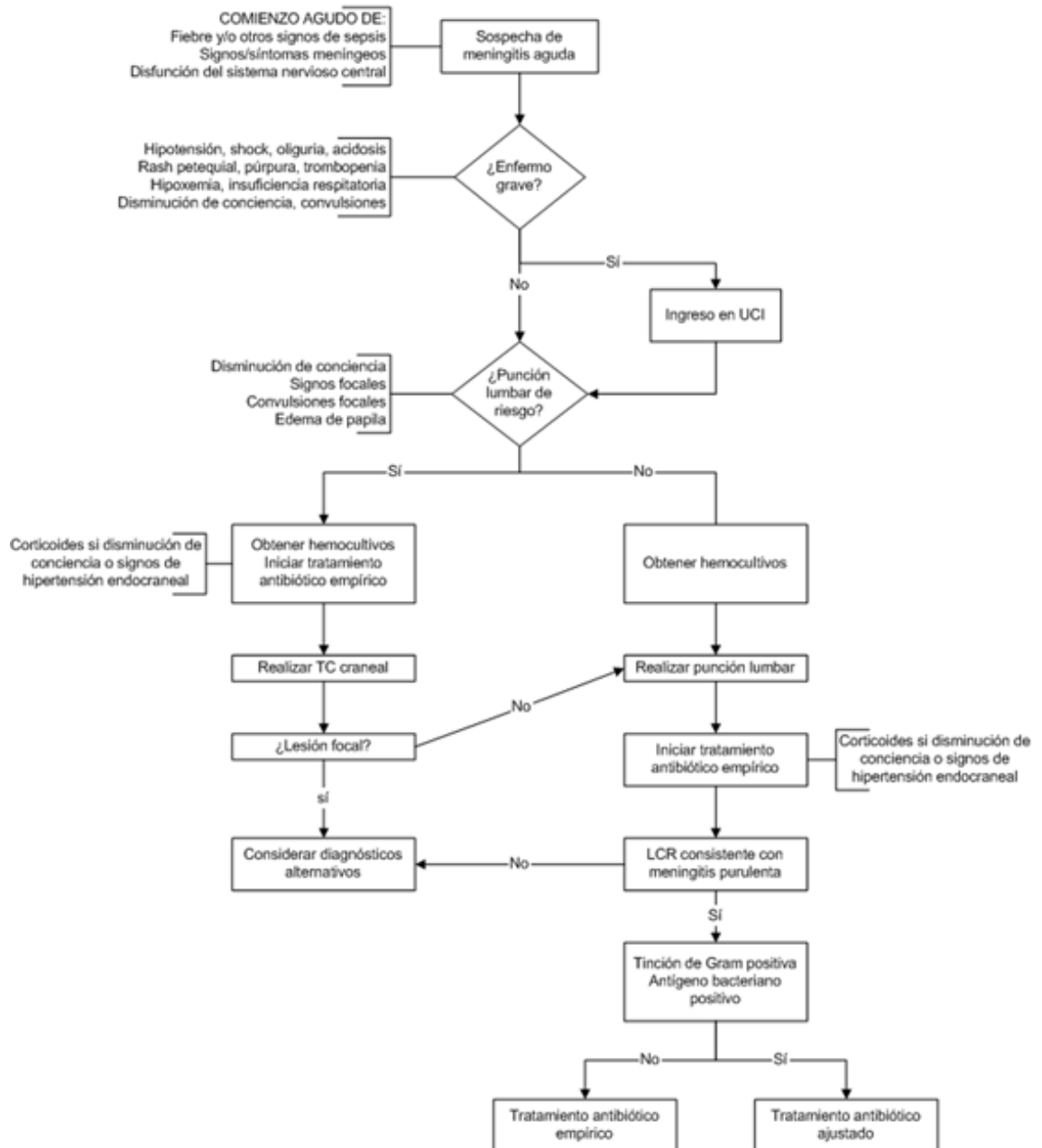
Las técnicas de amplificación genómica no se realizan rutinariamente, al carecer de utilidad en el manejo inicial. Podrían tener indicación en casos en los que se precisa confirmación diagnóstica no obtenida por otros métodos, por ejemplo por la desventaja que pudiera entrañar el mantener un tratamiento antibiótico sin diagnóstico microbiano en un determinado paciente. La tinción de Gram del LCR detecta el microorganismo en el 85% de los casos, mientras que la técnica de aglutinación para la detección del polisacárido capsular es menos sensible, pero no parece afectarse por el tratamiento antibiótico, como tampoco lo hacen los métodos de amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que aportan una elevada sensibilidad.

Idealmente, la punción lumbar (PL) se debe realizar de inmediato sin que las pruebas de imagen previas hagan diferir el inicio del tratamiento, salvo que se sospeche una lesión focal con riesgo de producir herniación. La actitud más indicada es realizar una rápida exploración neurológica, incluyendo la valoración del nivel de conciencia, un fondo de ojo y la búsqueda de signos focales (hemiparesia, disfasia, lesión de pares craneales). La existencia de signos focales, edema de papila o disminución de conciencia, obliga a la realización de TC urgente sin contraste, inmediatamente después de administrar una primera dosis de manitol, dexametasona y antibiótico, por ese orden. La realización de pruebas de imagen no debe diferir en ningún caso el inicio del tratamiento antibiótico [21]. Un estudio reciente en adultos identificó una serie de características clínicas que se asociaban consistentemente con alteraciones en la TC [29] y cuya detección, por tanto, sería indicación (grado de evidencia IIB) para realizar TC tras administrar la combinación terapéutica mencionada [30].

Las técnicas de imagen se usan principalmente para descartar otras lesiones que pudieran ser la causa de signos neurológicos focales o de disminución del nivel de conciencia, o cuando el curso clínico ha sido subagudo o crónico. La existencia de lesiones focales, como abscesos cerebrales, encefalitis y otras lesiones, aumenta el riesgo de herniación cerebral, por lo que su hallazgo constituye una contraindicación relativa a la realización de PL. El realizar sistemáticamente pruebas

de imagen en la atención inicial al paciente con sospecha de meningitis aguda tiene el inconveniente de retrasar la punción lumbar, poniendo al paciente en riesgo de demora del inicio del tratamiento antibiótico, o llevando a iniciar éste antes de obtener LCR, haciendo más probable la negatividad de los cultivos. Las técnicas de imagen están indicadas antes de la realización de la PL en pacientes con fiebre prolongada, signos o síntomas neurológicos focales, evidencia de aumento de presión intracraneal (disminución de conciencia, edema de papila). Después de la PL están indicadas para evaluar las puertas de entrada y la presencia de focos parameníngeos, como senos paranasales, otitis, mastoiditis o fracturas de base de cráneo. Además son útiles para la detección de complicaciones de la meningitis bacteriana, como hidrocefalia, infartos cerebrales, abscesos cerebrales, empiema subdural, y trombosis de senos venosos (fig 1) [21].

Fig. 1. Procedimiento diagnóstico-terapéutico inicial [21]



## 7. Tratamiento de las infecciones por meningococo

### 7.1. Tratamiento antibiótico empírico

La meningitis aguda meningocócica (y de otra etiología) puede tener un curso fulminante. El inicio precoz del tratamiento antibiótico empíricamente antes de que se desarrolle el proceso inflamatorio



sistémico puede ser un factor determinante de la supervivencia y de la morbilidad. La principal dificultad es lograr el reconocimiento precoz de la infección en los pacientes con síntomas y signos clínicos inicialmente sutiles y/o inespecíficos.

Si el paciente presenta lesiones purpúricas o alteraciones de conciencia de comienzo agudo, está indicada la administración de una primera dosis de antibiótico (ceftriaxona o cefotaxima) de forma inmediata, ambulatoria si es preciso, sin esperar al traslado o a la toma de cultivos. Podemos hacer numerosas objeciones a esta recomendación, entre otros motivos, por la posibilidad de diagnósticos falsos positivos y el enmascaramiento del proceso real del paciente. Es cierto que numerosas enfermedades a menudo virales y poco importantes pueden cursar con exantema petequeal y fiebre, pero ante un niño con fiebre y petequias parece razonable considerar que tiene meningococemia hasta descartarlo. La crítica más importante a esta indicación es la baja rentabilidad de las pruebas microbiológicas en muestras obtenidas tras iniciar el tratamiento, que puede dificultar el tratamiento, habiéndose relacionado el tratamiento inadecuado en la infección en general y en la sepsis en concreto con un peor pronóstico. Se ha publicado que tras la administración parenteral de antimicrobianos, el LCR se esterilizaría en unas 2-3 horas e incluso más rápido (en el caso del meningococo en menos de 1 hora). Sin embargo, la mayoría de los datos sobre los cultivos de LCR falsamente negativos proceden de estudios *in vitro* o de estudios clínicos retrospectivos [31, 32, 33]. En un estudio prospectivo se concluye que la probabilidad de negativización de las pruebas microbiológicas aumenta con el pretratamiento, pero también que las características citológicas y bioquímicas no se alteran significativamente [34]. En otros estudios, mediante PCR se ha visto que la proporción de aislamiento del ADN de *N. meningitidis* en LCR en los pacientes tratados y los no tratados prehospitalariamente es similar, por lo que en caso de duda y si resulta imprescindible aclarar el diagnóstico, una prueba basada en PCR podría resolver la incertidumbre [35].

Procurar obtener la confirmación microbiológica es una recomendación firme, pero no tenemos evidencia definitiva de que no obtener un diagnóstico microbiológico cierto incida desfavorablemente en el pronóstico de los enfermos con enfermedad meningocócica [36]. Ante un cuadro compatible con meningitis o sepsis grave meningocócica parece lógico recomendar el inicio precoz de la antibioticoterapia simultáneamente con las medidas de resucitación incluso sin haber obtenido muestras para el diagnóstico, si ello supone demorar el tratamiento más allá de una hora después de haber hecho el diagnóstico clínico [37, 38, 39, 40, 41, 42, 43]. Las últimas pautas de actuación clínica sobre sepsis y shock séptico nacidas del consenso de once sociedades científicas instan, ante un cuadro de sepsis grave/shock séptico de cualquier etiología, a iniciar la antibioticoterapia empírica apropiada dentro de la primera hora con un grado de evidencia de tipo E (opinión de expertos) [44].

En los casos más leves no se pueden hacer recomendaciones universales por ser los estudios de calidad moderada o baja. De momento, hay que individualizar la decisión según el grado de sospecha, la situación clínica de cada paciente y la disponibilidad de los medios diagnósticos (por ejemplo, no en todos los hospitales pueden realizarse Gram de LCR a cualquier hora del día).

En el ámbito hospitalario, en principio, no debería haber impedimento para obtener al menos dos muestras para hemocultivos rápidamente antes de la administración del antibiótico. En cuanto a la PL y la obtención del LCR, reiterar que deberá realizarse siempre que no suponga demorar el tratamiento.

Hasta la obtención de un dato microbiológico, el tratamiento debe tener en consideración la edad del paciente y sus factores de riesgo (enfermedades, situación inmune, etc.), la posible puerta de entrada y otros datos epidemiológicos del entorno que puedan aportar alguna información (existencia de un brote en la comunidad, etc.). Según esto pueden recomendarse unas pautas iniciales (tabla I):

**Tabla I: Tratamiento empírico en la sospecha de meningitis bacteriana**

Edad y/o 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, trauma craneal, derivación de LCR	Vancomicina*,¥ + ceftazidima o cefepima

[§] La ampicilina se añade empíricamente en los grupos de pacientes con riesgo de infección por *Listeria*. [\*] La vancomicina se añade empíricamente en áreas en que existe una tasa elevada de *S. pneumoniae* resistente a penicilina, como ocurre en España, y [¥] cuando hay riesgo de infección por *S. aureus* resistente a meticilina.

### Dosis y vía de administración de los antimicrobianos:

Cefotaxima: 300 mg/kg/día, en 4-6 dosis, iv

Ceftriaxona: 4 g/día, en 1-2 dosis, iv

Ampicilina: 2 g/4 h, iv

Ceftazidima: 2 g/6-8 h, iv

Cefepima: 2 g/8 h, iv

Meropenem: 2 g/8 h, iv

## 7.2. Tratamiento antibiótico guiado por el Gram y los otros datos del LCR (tabla II)

En nuestro medio, en paciente inmunocompetentes con sospecha de meningitis comunitaria y sin contraindicaciones alérgicas o de otro tipo, generalmente se inicia tratamiento empírico con una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) y vancomicina. Si en el Gram se observan cocos Gram negativos, con alta probabilidad se tratará de una infección meningocócica y puede retirarse la vancomicina.

Salvo evidencia microbiológica o clínica que haga recomendable o necesario modificar la pauta elegida empíricamente, ésta se mantendrá durante 7 días. Sin embargo, la duración del tratamiento como en muchas infecciones, es una recomendación en cierto modo arbitraria. Se han publicado estudios en los que se obtienen similares tasas de curación clínica y microbiológica con tratamientos más cortos, de 4-5 días, en pacientes con meningitis y/o sepsis meningocócica, sin detectarse recidivas ni poderse atribuir muertes directas al uso de una pauta corta. Esta actitud no puede recomendarse sistemáticamente, sobre todo en los pacientes más graves, pero es una vía a tener en cuenta cuando no hay otra posibilidad, como por desgracia sucede en regiones del mundo con escasos recursos sanitarios y extensas y prolongadas epidemias [45, 46, 47, 48].

Ante una tinción de Gram negativa o no diagnóstica y un LCR con datos analíticos de meningitis bacteriana o indeterminada, en principio debe mantenerse el tratamiento antibiótico mientras se insiste en la investigación etiológica.

**Tabla II: 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, 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, etc.).

## 7.3. Tratamiento antibiótico una vez llega el cultivo

## ¿Debe modificarse la elección empírica?

El tratamiento se modificará si es necesario en función de los resultados de las técnicas rápidas de diagnóstico (aglutinaciones y tinción de Gram), y de los resultados del cultivo y antibiograma.

En el caso del meningococo, será difícil que deba cambiarse de fármaco por resistencias si hemos optado por cefotaxima o ceftriaxona. Lo que sí es prudente es retirar la vancomicina si la hubiéramos pautado, tanto si se confirma la infección meningocócica, como si se trata de un neumococo sensible a cefotaxima.

En el caso de que no se haya recuperado un microorganismo, será la evolución clínica y bioquímico-citológica del LCR la que oriente sobre la actitud terapéutica. Cuando no se obtiene una respuesta a las 48 horas de haber iniciado el tratamiento, puede estar indicado realizar una nueva punción lumbar, sobre todo si se ha administrado dexametasona como adyuvante, por la posibilidad de un retardo en la erradicación microbiológica en el LCR.

## 7.4. Tratamiento específico

### Sensibilidad y resistencias de *N. meningitidis*

La penicilina G (18-24 millones de U al día) intravenosa fue el tratamiento de elección de la meningitis meningocócica hasta que la resistencia de *N. meningitidis* se convirtió en un fenómeno frecuente.

Desde la década de los ochenta del siglo XX, comenzaron a detectarse en todo el mundo cepas de *Neisseria meningitidis* con sensibilidad disminuida a la penicilina. De momento, las resistencias comunicadas son habitualmente intermedias (concentración mínima inhibitoria, CMI, de 0,12 mg/L a 1 mg/L), y más infrecuentemente de alto nivel [49]. En España, uno de los primeros países en alertar de este problema, un alto porcentaje de las cepas aisladas (media del 30% de los aislamientos, siendo en algunos estudios superiores al 50% de las cepas) poseen unas CMI de penicilina superiores a 0,12 mg/L [50]. Hay varias hipótesis que tratan de explicar la aparición de esta resistencia parcial. El intercambio horizontal de material genético entre *N. meningitidis* y otras especies comensales de *Neisseria* con una marcada resistencia a penicilina puede tener un papel etiológico.

El mecanismo de resistencia fundamental está mediado cromosómicamente (codificado por el gen *penA*), y se traduce en un cambio estructural en las proteínas fijadoras de penicilina (Penicillin-Binding Proteins, PBP), con mayor frecuencia la 2 y la 3. Suele conferir resistencia de bajo nivel, aunque la disminución de la afinidad por la PBP 1 puede condicionar mayores CMI. La disminución en la expresión de la porina de clase 3 también podría causar una resistencia moderada o alta [51]. La resistencia mediada por plásmidos y de alto nivel a  $\beta$ -lactámicos por producción de  $\beta$ -lactamasas es un fenómeno muy infrecuente aún, aunque posible.

Por ahora, prácticamente todas las cepas con sensibilidad reducida a la penicilina, incluso aquellas con CMI > 1 mg/L, permanecen sensibles *in vitro* a las cefalosporinas de tercera generación, con CMI<sub>50</sub> e incluso CMI<sub>90</sub> muy bajas. En España, casi el 100% de las cepas estudiadas, tanto del serogrupo C como de otros serogrupos, procedentes de aislamientos clínicos y de portadores asintomáticos, son sensibles a ceftriaxona y cefotaxima [52]. En otros países, la situación parece ser similar [53, 54, 55]. Por eso, estas cefalosporinas de tercera generación continúan siendo los antibióticos de elección en el tratamiento de la infección meningocócica. Sin disponer de Gram de LCR, las pautas recomendadas en la tabla I, en principio garantizan la cobertura del meningococo.

Meropenem intravenoso, a dosis de 1 g/8 h, podría ser una opción adecuada al poseer una excelente actividad *in vitro*, con un 100% de cepas de *N. meningitidis* sensibles [56].

En cuanto a otras alternativas, no disponemos de evidencia clínica que nos permita realizar recomendaciones definitivas, ya que no se han realizado, por razones éticas, ensayos aleatorizados



que comparen cefalosporinas de tercera generación con antibióticos “clásicos” o “nuevos”.

Un reciente metaanálisis de la Cochrane concluye que la combinación de cloranfenicol y ampicilina puede ser tan eficaz como la ceftriaxona [57], si bien los estudios incluidos en la revisión son antiguos y eluden el problema de la resistencia, que hasta hace poco era impensable en el caso del cloranfenicol. Aún no parece ser un fenómeno frecuente, pero en Francia y Vietnam se detectaron hace años cepas del serogrupo B con alto nivel de resistencia por la producción de una acetiltransferasa [58]. Posteriormente, ha habido otras comunicaciones de resistencias con una frecuencia de aislamiento realmente baja [59]. Hasta ahora, en el continente africano donde este antibiótico es utilizado extensamente no se han detectado casos de resistencia de alto nivel a cloranfenicol [60], aunque las cepas africanas en las que se ha investigado este tipo de resistencia no eran del serogrupo B, sino del A [61]. Es posible además que exista una infradetección por motivos estructurales, y en cualquier caso la presión ejercida por el uso de cloranfenicol puede llevar al desarrollo de resistencia a este antibiótico, que junto a las quinolonas (ciprofloxacino) y ampicilina, es una de las pocas alternativas terapéuticas económicamente accesibles. En otros países del mundo, como España, donde su uso es ocasional, es una opción a considerar en pacientes que no pueden recibir cefalosporinas de tercera generación.

También hay alguna descripción de resistencia intermedia o de alto nivel a otros antibióticos como rifampicina [62, 63, 64], pero en general la resistencia (salvo en lo que concierne a la penicilina) es infrecuente aún; no es un microorganismo que cause grandes dificultades en este sentido.

Las fluorquinolonas mantienen una buena actividad frente al meningococo, y las nuevas, como moxifloxacino o gatifloxacino poseen además una buena actividad frente a *S. pneumoniae*. Su capacidad de penetración en el LCR es adecuada, por lo que en principio podrían ser una alternativa. El mayor problema sería el de delimitar sin dudas la incidencia y gravedad de los efectos tóxicos en la población infantil, tema éste controvertido en la actualidad [65]. En España se ha descrito ya una cepa de meningococo serogrupo B aislada en el LCR de un niño con meningitis, con sensibilidad disminuida a ciprofloxacino [66]. Previamente sólo se habían comunicado otros dos casos. La principal preocupación es la posible emergencia de resistencia de *N. meningitidis* a fluorquinolonas de forma similar a cómo ha sucedido con *N. gonorrhoeae*, sobre todo teniendo en cuenta el uso inadecuado que con frecuencia se hace de los antimicrobianos, y en este sentido hay que destacar que las quinolonas se administran probablemente con demasiada frecuencia para erradicar el estado de portador o como quimiopprofilaxis tras un supuesto contacto.

## 8. Tratamiento adyuvante

Los aspectos relativos al tratamiento de soporte, antibiótico y adyuvante de la sepsis grave y el shock séptico son ampliamente descritos en otros capítulos de este curso.

La elevada mortalidad atribuible a la sepsis meningocócica ha impulsado la investigación de numerosas terapias con la intención de interrumpir o moderar los efectos proinflamatorios y protrombóticos. Se han ensayado hemoderivados, como concentrado de antitrombina III o plasma fresco congelado; anticoagulantes (heparina), fibrinolíticos (rtPA), bloqueantes de endotoxinas como el rBPI21 [67], proteína C activada, etc. Exceptuando el caso de la proteína C activada, los resultados con el resto de tratamientos son aún inconsistentes y controvertidos, si bien en algunos casos, las respuestas insuficientes pueden relacionarse con una administración diferida de los tratamientos u otras variables no definidas. Es pronto para valorar estas nuevas terapias.

### 8.1 Corticoides

Los datos de gran parte de los estudios clínicos sobre el valor de la dexametasona en la meningitis bacteriana aguda han sido contradictorios y no concluyentes, generando un debate permanente. Las guías clínicas más recientes consideran este tratamiento, haciendo distinción por edades y etiologías en cuanto al grado de recomendación y calidad de la evidencia [30]. En ausencia de nuevas evidencias en contra, los corticoides deben administrarse en las meningitis graves, en especial en los casos que cursan con disminución del nivel de conciencia, independientemente de su etiología [68].

Una reciente revisión sistemática de la Cochrane [69] concluía que aunque había una tendencia hacia el beneficio con el uso de los corticoides en la meningitis bacteriana en términos de mortalidad y de morbilidad, no era posible hacer recomendaciones definitivas. Poco después, los autores rectificaron sus conclusiones para indicar claramente la dexametasona, movidos por los resultados del estudio europeo publicado por Gans y col., en el que se encontró una reducción del riesgo absoluto de mortalidad y de desenlaces clínicos adversos en los pacientes adultos con meningitis que habían sido tratados con dexametasona endovenosa [70, 71]. En dicho estudio, el análisis de subgrupos mostró cómo los pacientes que obtuvieron mayor beneficio fueron los clínicamente más graves, como cabía esperar. Probablemente por esto en el análisis por etiologías se encontró una reducción de la tasa de mortalidad a las dos semanas en las meningitis por *Streptococcus pneumoniae*, atribuible a una menor cantidad de complicaciones sistémicas, fundamentalmente insuficiencia “cardiorrespiratoria”, pero no se encontró un beneficio significativo en los casos de meningitis meningocócica, subgrupo en que la mortalidad fue menor (inferior al 10%) y el número de pacientes incluidos fue pequeño. En general, en la situación de meningitis aguda, se procederá a la administración de 10 mg cada 6 horas de dexametasona por vía intravenosa, durante 4 días; instaurando la primera dosis inmediatamente antes o coincidiendo con la primera dosis del antimicrobiano, con la intención de aminorar la intensa reacción inflamatoria desencadenada por la lisis bacteriana.

Quizá la mayor duda que pueda plantearse a la indicación de los corticoides en la meningitis es qué sucedería en aquellos pacientes en los que no puedan emplearse cefalosporinas por resistencias u otros motivos y que deban ser tratados con vancomicina, antibiótico con reducida concentración en LCR tras su administración endovenosa, cuya penetración se vería aún más mermada por el uso de los corticoides.

Las nuevas evidencias [72, 73] sobre la disminución de la mortalidad en los pacientes con shock séptico tratados con dosis bajas de corticoides y la frecuencia con que este microorganismo causa sepsis grave/shock séptico hacen que parezca plausible ampliar esta recomendación a la infección por meningococo, hasta nuevos datos. En el capítulo 29 se abordará en profundidad el tratamiento con corticoides en el shock séptico.

## 8.2. Factor activador de plasminógeno recombinante (rtPA)

Los datos sobre eficacia y sobre todo beneficio/riesgo del uso de fibrinolíticos en pacientes con shock meningocócico no son concluyentes. Pueden mejorar la situación hemodinámica y disminuir la incidencia de trombosis, redundando en una menor necesidad de amputaciones, pero aumentan el riesgo de hemorragias graves, por lo que no puede hacerse otra recomendación salvo que su indicación debe individualizarse [74, 75].

## 8.3. Proteína C activada humana recombinante

La proteína C activada (PCA) humana recombinante (drotrecogina-alfa [activada]) administrada precozmente ha logrado disminuir la mortalidad de los pacientes adultos con sepsis grave [76, 77, 78, 79].

En la sepsis meningocócica, los estudios experimentales y la experiencia clínica muestran que la vía anticoagulante de la proteína C se encuentra alterada e implicada en la fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada [80, 81]. Existe una reducción en la expresión de la trombomodulina y del receptor de la proteína C de las células endoteliales de los vasos de la dermis, surgiendo alteraciones de la coagulación en la mayoría de los pacientes. De hecho, en la enfermedad meningocócica la actividad de la proteína C está más disminuida que en otros tipos de sepsis. Esta disminución en la activación de la proteína C se asocia a un estado proinflamatorio y protrombótico, cuya intensidad se relaciona directamente con el pronóstico desfavorable.

En cuanto a la aplicación específica en la enfermedad meningocócica, inicialmente un estudio en fase II con concentrados de proteína C (no activada) sugirió que su uso en niños con púrpura fulminante favorecía la recuperación del shock, y que su administración era segura [82]. Posteriormente, se publicaron menores tasas de amputaciones que las esperadas en estos pacientes

(reducción del 30-50% a un 12%) [83]. Hay alguna otra comunicación sobre series de casos pequeñas con buenos resultados. Dado que la activación endotelial de la proteína C se encuentra alterada en los pacientes con sepsis meningocócica, es de suponer una mayor efectividad con la administración de proteína C activada que con concentrados de proteína C.

La dosis recomendada de PCA humana recombinante es 24 µg/kg/h en infusión intravenosa continua durante 96 horas. Su uso está contraindicado en la trombocitopenia de menos de 30.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, en la hemorragia activa o en pacientes con alto riesgo de sangrado. Se ha señalado la posibilidad de que exista un mayor riesgo de hemorragia cerebral con la administración de PCA en los pacientes con meningitis, pero la frecuencia de eventos adversos graves sobre el sistema nervioso central (infartos y hemorragias juntos) es similar al placebo, por lo que la meningitis no constituye una contraindicación al uso de proteína C activada, que se debe emplear de acuerdo a sus indicaciones aceptadas: sepsis grave de alto riesgo (fallo de dos o más órganos, APACHE-II superior a 24 puntos en las 24 horas previas, o shock séptico), en ausencia de contraindicaciones. Las bases y los detalles de este tratamiento serán abordados en profundidad en el capítulo 28 del curso.

## 9. Prevención

### 9.1. Aislamiento

Además de las precauciones estándar, ante un paciente ingresado con infección meningocócica, deben adoptarse las llamadas “precauciones basadas en la transmisión”, al menos durante 24 horas tras iniciar el tratamiento antibiótico. Las medidas, orientadas a evitar la transmisión por gotas incluyen: el aislamiento, sin necesidad de presión negativa; mascarilla, protección ocular, bata, guantes y lavado de manos.

### 9.2. Quimioprofilaxis

Se recomienda la quimioprofilaxis de los contactos estrechos con un caso índice. Ceftriaxona (monodosis intramuscular, de 250 mg en adultos y de 125 mg en niños) y rifampicina oral (600 mg/12 h en adultos, 10 mg/kg/12 h en niños mayores de 1 mes y 5 mg/kg/12 h en niños menores de un mes, durante dos días), han demostrado una eficacia similar en la erradicación del estado de portador nasofaríngeo de cepas de *N. meningitidis* del serogrupo B. También son adecuadas las fluorquinolonas orales, ciprofloxacino (500 mg), ofloxacino (400 mg) o levofloxacino (500 mg), en dosis única. No deben emplearse en mujeres embarazadas o niños. Cualquiera de estas pautas se administrará lo antes posible tras la detección del caso índice.

Se recomienda que los pacientes recuperados de una enfermedad meningocócica que no hayan sido tratados con una cefalosporina de tercera generación (situación poco frecuente) reciban una pauta de profilaxis antes de incorporarse a su ambiente habitual, para asegurar la erradicación del estado de portador.

En el concepto de “contacto cercano” se incluyen las personas que viven en el mismo hogar o que comparten espacios reducidos a diario, y cualquiera que tenga una exposición directa a las secreciones respiratorias. Los contactos casuales no tienen mayor riesgo de adquirir la infección.

La posibilidad de favorecer el desarrollo de resistencias en las especies de *Neisseria* hace imprescindible ser juiciosos a la hora de indicar la profilaxis. Por ejemplo, en el caso de los contactos escolares, generalmente sólo debe administrarse quimioprofilaxis a los compañeros en estrecho contacto con el caso índice. Cuando en una misma aula se comunican dos casos la profilaxis se hará extensiva a todos los alumnos y profesores de dicha clase. Si aparecen tres o más casos en dos o más aulas está indicado ampliar la profilaxis a todos los usuarios y trabajadores del centro.

### 9.3. Inmunización activa

Las vacunas antimeningocócicas polisacáridas (como A+C, A+A+W-135, A+C+Y+W135) iniciaron su desarrollo en los años 70 del siglo pasado. Generalmente, son poco inmunógenas en los

niños, que requieren dosis repetidas para conseguir una protección que tampoco suele ser duradera. Esta baja inmunogenicidad puede superarse añadiendo un adyuvante proteico.

Las vacunas glucoconjugadas frente al serogrupo C han demostrado ser muy eficaces y bien toleradas, por lo que se han introducido en los calendarios vacunales [84]. Por eso, la investigación se ha focalizado en el desarrollo de preparados conjugados, eficaces frente a los otros serogrupos importantes, como el A, el Y, y el W-135 y parece que pronto podremos disponer de ellas.

En España ha habido una marcada disminución de la incidencia del meningococo del serogrupo C mantenida en el tiempo, desde la introducción de la vacunación sistemática tras la epidemia de 1996-1997 [85]. En Madrid, la eficacia de inmunización registrada durante dos años de monitorización post-campaña vacunal fue del 76,9% en personas de 18 meses a 19 años y del 88,5% en población de 15 a 19 años. Se comprobó una reducción en la tasa de infecciones graves por *N. meningitidis* del serogrupo C, pero como era de esperar se acompañó de un incremento del aislamiento de meningococos del serogrupo B. También se ha constatado una mayor incidencia de cepas resistentes a la penicilina [86]. Este patrón evolutivo epidemiológico se ha repetido en otras comunidades de nuestro país [87, 88, 89].

Desafortunadamente, aún no disponemos de una vacuna eficaz frente al meningococo del serogrupo B, principal implicado en las formas clínicas invasoras. Existe una importante actividad investigadora encaminada a encontrar la solución y se han sintetizado varias vacunas, basadas en las vesículas de la membrana externa con una eficacia aceptable, aunque la protección parece ser cepa-específica, por lo que se están explorando otros posibles componentes antigénicos [90, 91].

Los contactos estrechos de casos índice de meningitis de serogrupo A o C además de recibir la profilaxis deben ser vacunados.

La inmunización activa lleva aparejada una incidencia no desdeñable de efectos adversos, aunque suelen ser de gravedad leve-moderada, y los beneficios superan ampliamente los riesgos [92].

## 9.4 Control de un brote

Un brote institucional o nosocomial se define por la aparición de tres o más casos en un periodo de tiempo igual o inferior a tres meses en personas que residan en la misma zona o tengan una filiación común, sin ser contactos estrechos entre ellos: además se debe cumplir que la tasa de ataque sea superior a 10 casos por 100.000, y que las cepas de *N. meningitidis* sean genotípicamente idénticas [93].

Debe considerarse la vacunación de la población y en las instituciones, escuelas y hospitales además de la quimioprofilaxis masiva.

## 10. Enlaces de interés sobre *Neisseria meningitidis*

- Meningococcal disease. En: [[Neisseria.org](http://Neisseria.org)]
- Meningococcal disease. En: [[CDC](http://CDC)]
- *Neisseria meningitidis*. En: [[WHO](http://WHO)]
- [[Imágenes](#)] de casos clínicos de meningococemia; manifestaciones cutáneas.
- Type and Duration of Precautions Needed for Selected Infections and Conditions. En: Garner JS. Guideline for Isolation Precautions in Hospitals. [[CDC](http://CDC)]
- *Neisseria*. Taxonomía. [[NCBI](http://NCBI)]

## 11. Bibliografía

1. [1] Stephens, DS. Uncloaking the meningococcus: dynamics of carriage and disease. *Lancet* 1999; 353: 941-942. [[Medline](#)]
2. [2] Yazdankhah SP, Caugant DA. *Neisseria meningitidis*: an overview of the carriage state. *J Med Microb* 2004; 53: 821-832. [[Medline](#)]

3. [3] Gehanno JF, Kohen-Couderc L, Lemeland JF, Leroy J. Nosocomial meningococemia in a physician. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20: 564-565. [[Medline](#)]
4. [4] Cohen MS, Steere AC, Baltimore R, von Graevenitz A, Pantelick E, Camp B, Root RK. Possible nosocomial transmission of group Y *Neisseria meningitidis* among oncology patients. *Ann Intern Med* 1979; 91: 7-12. [[Medline](#)]
5. [5] Louie M, Simor AE, Rachlis A, Louie L. Nosocomial *Neisseria meningitidis*: molecular analysis of a clinical problem. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 203-204. [[Medline](#)]
6. [6] Riewerts Eriksen NH, Espersen F, Laursen L, Skinhoj P, Hoiby N, Lind I. Nosocomial outbreak of group C meningococcal disease. *BMJ* 1989; 298: 568-569. [[Medline](#)]
7. [7] Rose HD, Lenz IE, Sheth NK. Meningococcal pneumonia. A source of nosocomial infection. *Arch Intern Med* 1981; 141: 575-577. [[Medline](#)]
8. [8] OMS. Meningococcal Disease Update. (3-1-2000)-(2-10-2000). [[HTML](#)]
9. [9] Larrauri A, Cano R, García M, de Mateo S. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Enfermedad meningocócica en España. Temporada 2002-2003. Impacto de la vacuna conjugada en las tres temporadas posteriores a su introducción en España. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2004; 12 n° 2/13-24. [[PDF](#)]
10. [10] Fone DL, Harries JM, Lester N, Nehaul L. Meningococcal disease and social deprivation: a small area geographical study in Gwent, UK. *Epidemiol Infect* 2003; 130: 53-58. [[Medline](#)]
11. [11] Stuart JM, Middleton N, Gunnell DJ. Socioeconomic inequality and meningococcal disease. *Communicable Disease and Public Health* 2002; 5: 327-328. [[Medline](#)]
12. [12] Williams CJ, Willocks LJ, Lake IR, Hunter PR. *BMC Public Health* 2004; 4: 30. [[Medline](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
13. [13] De Mateo Ontanon S. Meningococcal disease in Spain, 1990-1997. Change in its epidemiological pattern. *Rev Esp Salud Publica*. 2000; 74: 387-396. [[Medline](#)] [[PDF](#)]
14. [14] Stollenwerk N, Maiden MC, Jansen VA. Diversity in pathogenicity can cause outbreaks of meningococcal disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10229-10234. [[Medline](#)]
15. [15] Domínguez A, Cardeñosa N, Pañella H, Orcau A, Companys M, Alseda M, Oviedo M, Carmona G, Minguell S, Salleras L; Working Group on the Study of Meningococcal Disease in Catalonia, 1990-1997. The case-fatality rate of meningococcal disease in Catalonia, 1990-1997. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36: 274-279. [[Medline](#)]
16. [16] Booy R, Habibi P, Nadel S, de Munter C, Britto J, Morrison A, Levin M; Meningococcal Research Group. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child* 2001; 85: 386-390. [[Medline](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
17. [17] Thorburn K, Baines P, Thomson A, Hart CA. Mortality in severe meningococcal disease. *Arch Dis Child* 2001; 85: 382-385 [[Medline](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
18. [18] Castellanos-Ortega A, Delgado-Rodríguez M, Llorca J, Sánchez Burón P, Mencía Bartolomé S, Soult Rubio JA, Milano Manso G, Domínguez Sampedro P, Blanco Montero R, Rodríguez Núñez A, Zambrano Pérez E, Rey Galán C, López Negueruela N, Reig Sáenz R. A new prognostic scoring system for meningococcal septic shock in children. Comparison with three other scoring systems. *Intensive Care Med* 2002; 28: 341-351. [[Medline](#)]
19. [19] De Lucas García N. Nueva escala pronóstica para el shock séptico meningocócico en niños. [[REMI 2002; 2 \(4\): 345](#)]
20. [20] Flores-Cordero JM, Amaya-Villar R, Rincón-Ferrari MD, Leal-Noval SR, Garnacho-Montero J, Llanos-Rodríguez AC, Murillo-Cabezas F. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults admitted to the intensive care unit: clinical manifestations, management and prognostic factors. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1967-7193. [[Medline](#)]
21. [21] Palencia Herrejón E, Sánchez Artola B. Infecciones del sistema nervioso central. En: *Protocolos SEMI. Enfermedades Infecciosas*. Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna/SCM, 2004.
22. [22] Nathan BR, Scheld WM. The potential roles of C-reactive protein and procalcitonin concentrations in the serum and cerebrospinal fluid in the diagnosis of bacterial meningitis. *Curr Clin Top Infect Dis* 2002; 22: 155-165. [[Medline](#)]



23. [23] Casado Flores J, Blanco Quirós A. Procalcitonin. A new marker for bacterial infection. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 69-73. [[Medline](#)]
24. [24] Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Blanco S, Ausina V. Use of quantitative and semiquantitative procalcitonin measurements to identify children with sepsis and meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 136-138. [[Medline](#)]
25. [25] van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluyts-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 620-630. [[Medline](#)]
26. [26] Casado-Flores J, Blanco-Quiros A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 190-195. [[Medline](#)]
27. [27] Carrol ED, Newland P, Riordan FAI, Thomson APJ, Curtis N, Hart CA. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child* 2002; 86: 282-285. [[Medline](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
28. [28] Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannopoulou P, Grecka P, Voros D, Mandragos K, Giamarellou H. Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis? *J Crit Care* 2004; 19: 152-157. [[Medline](#)]
29. [29] Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001; 345: 1727-1233. [[Medline](#)]
30. [30] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld M. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-1284. [[HTML](#)] [[PDF](#)]
31. [31] Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pre-treatment. *Pediatrics* 2001; 108: 1169-1174. [[Medline](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
32. [32] Kvalsvig AJ, Unsworth DJ. Lumbar punctures and meningitis. *Pediatrics* 2002; 110: 1028. [[HTML](#)] [[PDF](#)]
33. [33] Nigrovic LE; Kuppermann N, McAdam AJ, Malley R. Cerebrospinal latex agglutination fails to contribute to the microbiologic diagnosis of pretreated children with meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 786-788. [[Medline](#)]
34. [34] Elvira J, Garcia del Rio E, Chamorro J, Lopez Suarez A, Tinoco I, Rodriguez Leal MC, Vara F, Garcia Tapia A, Giron Gonzalez JA. A prospective study of meningitis diagnosed in a 3rd-level hospital during a 1-year period. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 576-582. [[Medline](#)]
35. [35] Balmer P, Miller E. Meningococcal disease: how to prevent and how to manage. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 275-281. [[Medline](#)]
36. [36] Morant Gimeno A, Díez Domingo J, Gimeno Cardona C, Pereiro Berenguer I, Brines Solanes J, Sauri Marti V. An analysis of prior antibiotic treatment on the impact of meningococcal disease in children of the Valencian Community. The Study Group of Invasive Diseases. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 17-20. [[Medline](#)]
37. [37] Gutiérrez A, Ramos MA, Sanz JC, Bernal A, Agirrezabal J, Casado Y, Martínez M. Bacterial meningitis in emergency medicine. Factors associated with delay of antimicrobial therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16: 302-306. [[Medline](#)]
38. [38] Barquet N, Domingo P, Cayla JA, González J, Rodrigo C, Fernández-Viladrich P, Moraga-Llop FA, Marco F, Vázquez J, Saez-Nieto JA, Casal J, Canela J, Foz M. Prognostic factors in meningococcal disease. *J Am Med Assoc* 1997; 278: 491-496. [[Medline](#)]
39. [39] Radetsky M. Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 1992 ; 11: 694-698; discussion 698-701. [[Medline](#)]
40. [40] Strang JR, Pugh EJ. Meningococcal infections: reducing the case fatality rate by giving penicillin before admission to hospital. *Br Med J* 1992; 305: 141-143. [[Medline](#)]
41. [41] Begg N, Cartwright KA, Cohen J, Kaczmarek EB, Innes JA, Leen CL, Nathwani D, Singer M, Southgate L, Todd WT, Welsby PD, Wood MJ. Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. British Infection Society Working Party. *J Infect* 1999; 39: 1-15. [[Referencia Medline](#)]

42. [42] 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. [[Medline](#)]
43. [43] Roznovsky L, Krizova P, Struncova V, Dostal V, Plisek S, Kasal E, Burget I, Chalupa P, Dlouhy P. Administration of antibiotics before admission in patients with meningococcal disease. *Cent Eur J Public Health* 2003; 11: 14-18. [[Medline](#)]
44. [44] Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-873. [[PDF](#)]
45. [45] Marhoum El Filali K, Noun M, Chakib A, Zahraoui M, Himmich H. Ceftriaxone versus penicillin G in the short-term treatment of meningococcal meningitis in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 766-768. [[Medline](#)]
46. [46] Lutsar I, Gontmacher A, Närska M, Rützel V, Topman M, Ilves P, Siirde T, Beilmann A. Infection. Five days of antibacterial therapy for bacterial meningitis in children? 1995; 23: 113-118. [[Medline](#)]
47. [47] Cabellos C, Viladrich PF, Verdaguer R, Pallares R, Liñares J, Gudiol F. A single daily dose of ceftriaxone for bacterial meningitis in adults: experience with 84 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1164-1168. [[Medline](#)]
48. [48] Briggs S, Ellis-Pegler R, Roberts S, Thomas M, Woodhouse A. Short course intravenous benzylpenicillin treatment of adults with meningococcal disease. *Int Med J* 2004; 34: 383-387. [[Medline](#)]
49. [49] Cremades Navalón I, Andrade Vivero G, Sánchez Artola B, Palencia Herrejón E. Sepsis meningocócica con *purpura fulminans*. [[REMI 2003; 3 \(3\): C2](#)]
50. [50] Latorre C, Gene A, Juncosa T, Muñoz C, González-Cuevas A. Neisseria meningitidis: evolution of penicillin resistance and phenotype in a children's hospital in Barcelona, Spain. *Acta Paediatr* 2000; 89: 661-665. [[Resumen Medline](#)]
51. [51] Orús P, Viñas M. Mechanisms other than penicillin-binding protein-2 alterations may contribute to moderate penicillin resistance in Neisseria meningitidis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 113-119. [[Medline](#)]
52. [52] Juncal AR, Pérez del Molino ML, Rodríguez I, Cid A, Guillan B, Pardo F. Clinical and epidemiologic study of meningococcal meningitis in the health region of Santiago de Compostela (1990-1997). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 510-514. [[Medline](#)]
53. [53] Richter SS, Gordon KA, Rhomberg PR, Pfaller MA, Jones RN. Neisseria meningitidis with decreased susceptibility to penicillin: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program, North America, 1998-99. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41: 83-88. [[Medline](#)]
54. [54] Antignac A, Ducos-Galand M, Guiyoule A, Pires R, Alonso JM, Taha MK. Neisseria meningitidis strains isolated from invasive infections in France (1999-2002): phenotypes and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 912-20. [[Medline](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]
55. [55] Australian Meningococcal Surveillance Programme. Annual report of the Australian Meningococcal Surveillance Programme, 2002. *Commun Dis Intell* 2003; 27: 196-208. [[Medline](#)] [[HTML](#)]
56. [56] van de Beek D, Hensen EF, Spanjaard L, de Gans J, Enting RH, Dankert J. Meropenem susceptibility of Neisseria meningitidis and Streptococcus pneumoniae from meningitis patients in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 895-897. [[Medline](#)] [[PDF](#)]
57. [57] Prasad K, Singhal T, Jain N, Gupta PK. Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (2): CD001832. [[Medline](#)]
58. [58] Galimand M, Gerbaud G, Guibourdenche M, Riou JY, Courvalin P. High-level chloramphenicol resistance in Neisseria meningitidis. *N Engl J Med* 1998; 339: 868-874. [[Medline](#)]
59. [59] Shultz TR, Tapsall JW, White PA, Ryan CS, Lyras D, Rood JJ, Binotto E, Richardson CJ. Chloramphenicol-resistant Neisseria meningitidis containing catP isolated in Australia. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 856-859. [[Medline](#)]
60. [60] Tondella ML, Rosenstein NE, Mayer LW, Tenover FC, Stocker SA, Reeves MW, Popovic T. Lack of evidence for chloramphenicol resistance in Neisseria meningitidis, Africa. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 163-164. [[Referencia Medline](#)] [[HTML](#)] [[PDF](#)]

61. [61] Sow AI, Caugant DA, Cisse MF, Hoiby EA, Samb A. Molecular characteristics and susceptibility to antibiotics of serogroup A *Neisseria meningitidis* strains isolated in Senegal in 1999. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 185-187. [Medline]
62. [62] Vázquez JA. The resistance of *Neisseria meningitidis* to the antimicrobial agents: an issue still in evolution. *Rev Med Microbiol* 2001; 12: 39-45. [PDF]
63. [63] Abadi FJ, Carter PE, Cash P, Pennington TH. Rifampin resistance in *Neisseria meningitidis* due to alterations in membrana permeability. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40: 646-651. [Medline] [PDF]
64. [64] Stefanelli P, Fazio C, La Rosa G, Marianelli C, Muscillo M, Mastrantonio P. Rifampicin-resistant meningococci causing invasive disease: detection of point mutations in the *rpoB* gene and molecular characterization of the strains. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 219-222. [Medline] [HTML] [PDF]
65. [65] Danés I, Arnau JM. ¿Es segura la administración de quinolonas en la edad pediátrica? *Med Clin* 2001; 117: 676-677. [Medline] [HTML] [PDF]
66. [66] Alcalá B, Salcedo C, De la Fuente L, Arreaza L, Uría MJ, Abad R, Enríquez R, Vázquez JA, Motgé M, De Batlle J. *Neisseria meningitidis* showing decreased susceptibility to ciprofloxacin: first report in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 409. [Medline]
67. [67] Giroir BP, Scannon PJ, Levin M FRCP. Bactericidal/permeability-increasing protein. Lessons learned from the phase III, randomized, clinical trial of rBPI21 for adjunctive treatment of children with severe meningococemia. *Rit Care Med Volume* 2001; 29 (Suppl 1): S130-S135. [Medline]
68. [68] Chaudhuri A. Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 54-62. [Medline] [PDF]
69. [69] van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids in acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (3): CD004305. [Resumen]
70. [70] 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. [Medline]
71. [71] van de Beek D, de Gans J. Dexamethasone and pneumococcal meningitis. *Ann Intern Med* 2004; 141:327. [Medline]
72. [72] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004; 329: 480-488. [Medline] [HTML] [PDF]
73. [73] Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-Analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 2004; 141: 47-56. [Medline]
74. [74] Zenz W, Zoehrer B, Levin M, Fanconi S, Hatzis T, Knight G, Müllner M, Faust SN; International Paediatric Meningococcal Thrombolysis Study Group. Use of recombinant tissue plasminogen activator in children with meningococcal purpura fulminans: a retrospective study. *Crit Care Med* 2004; 32: 1777-1780. [Medline]
75. [75] López-Herce Cid J. Administración de rtPA en niños con purpura fulminans meningocócica. [REMI 2004; 4 (9): 783]
76. [76] Dhainaut JF, Laterre PF, Janes JM, Bernard GR, Artigas A, Bakker J, Riess H, Basson BR, Charpentier J, Utterback BG, Vincent JL; Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Sepsis (PROWESS) Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial. *Intensive Care Med* 2003; 29: 894-903. [Medline]
77. [77] Dhainaut JF, Laterre PF, LaRosa SP, Levy H, Garber GE, Heiselman D, Kinasevitz GT, Light RB, Morris P, Schein R, Sollet JP, Bates BM, Utterback BG, Maki D. The clinical evaluation committee in a large multicenter phase 3 trial of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis (PROWESS): role, methodology, and results. *Crit Care Med* 2003; 31: 2291-2301. [Medline]
78. [78] Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, Ely EW, Wheeler AP, Levy H, Wong K, Wright TJ; Extended Evaluation of Recombinant Human Activated Protein C United States Investigators. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *Chest* 2004; 125: 2206-2216. [Medline]

79. [79] Palencia Herrejón E. Proteína C activada en la sepsis grave. [REMI 2001 ; 1 (3): L1]
80. [80] Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, Laszik Z, Esmon CT, Heyderman RS. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001; 345: 408-416. [Medline]
81. [81] Palencia Herrejón E. En la sepsis meningocócica está alterada la activación endotelial de la proteína C. [REMI 2001; 1 (8): 192]
82. [82] Rivard GE, David M, Farrell C, Schwarz HP. Treatment of purpura fulminans in meningococemia with protein C concentrate. *J Pediatr* 1995; 126: 646-652. [Medline]
83. [83] White B, Livingstone W, Murphy C, Hodgson A, Rafferty M, Smith OP. An open-label study of the role of adjuvant hemostatic support with protein C replacement therapy in purpura fulminans-associated meningococemia. *Blood* 2000; 96: 3719-3724. [Resumen] [Medline] [HTML] [PDF]
84. [84] Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2004. *An Pediatr* 2004; 60: 468-473. [PDF]
85. [85] Gutiérrez MA, Ramírez R, García J, Moreno A, Hernando M, Arce A, Sendra JM, Bueno R. Evolución de la enfermedad meningocócica en la Comunidad de Madrid. Efectividad de la vacunación antimeningocócica A+C. *Rev Esp Salud Publica* 2000; 74: 397-403. [Medline] [PDF]
86. [86] Cercenado E, Cuevas O, García-Escribano N, Bouza, E. The changing epidemiology of severe infections caused by *Neisseria meningitidis* over the last 7 years. *Clin Microb Infect* 2003; 9 (Suppl 1): 196.
87. [87] Pereiro I, Diez-Domingo J, Morant A, Gimeno C, Lerma M, San-Martin M, Gonzalez A; Group for the Study of Invasive Diseases. Epidemiological pattern of meningococcal disease in Valencia, Spain. Impact of a mass immunization campaign with meningococcal C polysaccharide vaccine. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 581-584. [Medline]
88. [88] Malvar Pintós A. Resultados del estudio de subdetección del meningococo en sujetos vacunados en Galicia. *Rev Esp Salud Publica* 2000; 74: 381-386. [Medline] [PDF]
89. [89] González A, García J. Evaluación de la campaña de vacunación en Cantabria. Dos años de evolución epidemiológica. *Rev Esp Salud Pública* 2000; 74: 405-411. [Medline] [PDF]
90. [90] Pollard AJ, Moxon FR. The meningococcus tamed? *Arch Dis Child* 2002; 87: 13-17. [Medline] [HTML] [PDF]
91. [91] Rüggeberg JU, Pollard AJ. Meningococcal Vaccines. *Pediatr Drugs* 2004; 6: 251-266. [Medline]
92. [92] De Abajo F, Álvarez Requejo A, Ayani I, Carrillo JA, Carvajal A, Castillo JR, Cuchi T, Esteban Calvo C, Figueras A, García del Pozo J, González S, González Ruiz M, Herrero FT, Hidalgo A, Giménez Guillén C, Khalid H, Maciá Martínez MA, Madurga M, Margolles Martins M, Martí Mallen M, de Diego IM, Martín-Serrano G, Montero D, Navarro M, Pedrós C, Revilla Ramos F, Rueda AM, Sáenz P, Salgueiro E, Sánchez Sánchez A, Sanz E, Torelló J, Tres Belzunegui JC, Vega T. Grupo de Investigación sobre la vacuna antimeningocócica del Sistema Español de Farmacovigilancia Seguridad de la vacuna antimeningocócica A+C. Datos recogidos por el Sistema Español de Farmacovigilancia. *Gac Sanit* 1999; 13: 462-467. [Medline] [HTML]
93. [93] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Meningococcal Disease Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49(RR07); 1-10. [Medline] [HTML] [PDF]

Beatriz Sánchez Artola  
Hospital Gómez Ulla, Madrid  
©REMI, <http://remi.uninet.edu>. Octubre 2004.

Palabras clave: Meningococo, Sepsis meningocócica, Tratamiento antibiótico, Resistencia a antibióticos, Sepsis grave, Shock séptico, Cuidados Intensivos.