

DE LA PRENSA MÉDICA EXTRANJERA

TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS BACTERIANA

Vincent J. Quagliarello, MD y W. Michael Scheld, MD

Pocas enfermedades han sido más afectadas por la aparición del tratamiento antimicrobiano como la meningitis bacteriana. Desde que se reconoció en 1805 hasta principios del siglo XX, era una enfermedad fatal. Aunque la introducción de los antibióticos hizo posible que la enfermedad fuese curable,¹⁻⁴ la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad continúan siendo inaceptablemente altas. En un informe reciente, el 61 % de niños que sobrevivieron a una meningitis producida por bacilos gramnegativos tuvieron incapacidades en el desarrollo y secuelas neurológicas.⁵ De forma similar, en una revisión realizada recientemente, de 493 episodios de meningitis bacteriana en adultos, la tasa de mortalidad general fue del 25 %.⁶ En este artículo se destacan las tendencias epidemiológicas, se revisan los principios de la farmacocinética de los antibióticos y se ofrecen directrices prácticas para decidir acerca del tratamiento adecuado de los pacientes con meningitis bacteriana.

TENDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS DE IMPORTANCIA TERAPÉUTICA

En 1990, los Centros para el Control de las Enfermedades (CDC) publicaron un estudio de vigilancia multiestado de la meningitis bacteriana sobre la base de datos recogidos en 1986.⁸ El patógeno más comúnmente identificado fue el *Haemophilus influenzae*. La mayoría de los casos se debieron a 3 bacterias: *H. influenzae* (45 %), *Streptococcus pneumoniae* (18 %) y *Neisseria meningitidis* (14 %). La edad influyó grandemente en las tasas de incidencia de infección por patógenos específicos.

Entre los neonatos (menos de 1 mes de edad), el *S. agalactiae* (del grupo de estreptococos B) fue el agente predominante, mientras que el *H. influenzae* fue más común en niños de 1 mes a 4 años de edad; la *N. meningitidis* predominó en los grupos de niños mayores y entre los adultos jóvenes (de 5 a 29 años de edad), y el *S. pneumoniae* fue más común en los adultos mayores. Las tasas de mortalidad variaron según el tipo de bacteria y grupo etario. Por ejemplo, la tasa general de mortalidad por infección fue mayor en el caso del *S. pneumoniae* (19 %) que en el caso de la *N. meningitidis* (13 %) o del *H. influenzae* (3 %), pero la tasa de mortalidad de meningitis por *S. pneumoniae* fue mucho menor en los niños menores de 5 años de edad (3 %) que en los adultos mayores de 60 años (31 %).

Recientemente, la frecuencia de meningitis por *H. influenzae* en los niños ha declinado grandemente debido a las campañas masivas de vacunación contra el *H. influenzae* tipo b.

Específicamente, desde 1985 hasta 1991 se observó una reducción del 82 % en la incidencia de meningitis por *H. influenzae* en niños menores de 5 años de edad.⁹ Esta reducción significa que el *S. pneumoniae* y la *N. meningitidis* se han convertido en los causantes principales de meningitis en niños mayores de 1 mes.¹⁰ La segunda tendencia epidemiológica es el aumento en todo el mundo de las infecciones producidas por cepas de *S. pneumoniae* resistentes a los antibióticos. Aunque las resistentes a la penicilina fueron identificadas por primera vez a finales de la década del 60¹¹ y la meningitis producida por esas cepas fue diagnosticada en 1974,¹² la incidencia de infección por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina y a otros antibióticos ha aumentado en todo el mundo en la última década. La resistencia de *S. pneumoniae* a estos antibióticos está mediada no por la producción de b-lactamasa sino por alteraciones en las proteínas enlazadas a la penicilina que están involucradas en la síntesis de las paredes celulares bacterianas.¹³

Aunque el aumento de la incidencia de infección por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina se notó por primera vez en España,¹⁴ Hungría¹⁵ y África del Sur,¹⁶ las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a los antibióticos se han vuelto prevalentes en Asia¹⁷ y han comenzado a ser un grave problema en los Estados Unidos.¹⁸ Por ejemplo, en el área metropolitana de Atlanta desde enero a octubre de 1994 los aislamientos del 25 % de los pacientes con infección pneumocócica invasiva eran resistentes a la penicilina (el 7 % presentó gran resistencia es decir, no fue inhibido por concentraciones de antibiótico de menos de 2 mg/mL) y los aislamientos del 9 % resultaron resistentes a la cefotaxima (el 4 % demostró gran resistencia).¹⁹ La penicilina y la cefotaxima son 2 de los medicamentos usados comúnmente para tratar la meningitis bacteriana. Estos hallazgos subrayan la necesidad de una continua vigilancia al nivel mundial de las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a los antibióticos, y requieren de la modificación de las normas de tratamiento para los casos en que se sospecha de una meningitis pneumocócica tanto en niños como en adultos.

PRINCIPIOS DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA PARA LA MENINGITIS BACTERIANA

NECESIDAD DE UNA ACTIVIDAD BACTERICIDA EN EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

La meningitis bacteriana es una infección que se presenta en un área con deficiencias de la resistencia del hospedero. Los complementos y anticuerpos específicos con frecuencia están ausentes en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes que presentan esta enfermedad,²⁰ lo que da como resultado una fagocitosis ineficiente y por lo tanto, una rápida multiplicación bacteriana (hasta concentraciones de 10 millones o más de unidades formadoras de colonias por mililitro de líquido cefalorraquídeo).²¹ Un óptimo tratamiento con antibióticos requiere que el medicamento tenga un efecto bactericida en el líquido cefalorraquídeo. Los pacientes con meningitis pneumocócica o meningitis por bacilos gramnegativos que se tratan con antibióticos bacteriostáticos tienen resultados clínicos poco satisfactorios.²² De forma similar, en los animales con meningitis experimental, es necesario lograr un efecto bactericida para esterilizar el líquido cefalorraquídeo y para la supervivencia.²³

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ACTIVIDAD BACTERICIDA EN EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Los 3 factores principales que afectan la actividad bactericida de un antibiótico en el líquido cefalorraquídeo son: el grado relativo de penetración dentro del líquido, su concentración en ese lugar y su actividad intrínseca en el líquido afectado. La penetración de un

antibiótico dentro del líquido cefalorraquídeo es influida primariamente por las características del antibiótico y de la integridad de la barrera hematoencefálica (tabla 1).^{24,25} Cuando la barrera está intacta, la penetración es limitada debido a que el transporte vesicular a través de las células es mínimo ya que las uniones entre las células endoteliales de la microvasculatura cerebral están muy unidas.²⁶ Sin embargo, durante la meningitis ocurre un aumento en el transporte vesicular a través de las células en las arteriolas meníngeas y una separación completa de las uniones entre las células endoteliales en las vénulas meníngeas.^{27,28} Estos cambios dan como resultado un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, de modo que en el caso de muchos antibióticos (como los β -lactamas), el grado de penetración en el líquido cefalorraquídeo aumenta desde el 5 al 10 % de la concentración sérica.²⁵ En el caso de otros antibióticos más solubles en los lípidos (como el cloranfenicol, rifampicín y trimetropín) la penetración en el líquido cefalorraquídeo es grande (alcanza del 30 al 40 % de la concentración sérica) incluso cuando no hay inflamación meníngea.

Se desconoce la concentración de antibiótico en el líquido cefalorraquídeo necesaria para una máxima actividad bactericida. En la meningitis experimental, la actividad bactericida máxima ocurre cuando la concentración de un antibiótico es de 10 a 30 veces la de la concentración bactericida mínima contra el organismo *in vitro*.^{29,30} Una explicación para esta diferencia es que el líquido cefalorraquídeo infectado disminuye la actividad del antibiótico. Por ejemplo, en el líquido cefalorraquídeo infectado, el pH bajo (con una fluctuación de 6,7 a 7,1) reduce la actividad de los aminoglucósidos, y la concentración aumentada de proteínas reduce la concentración del medicamento libre activo en el caso de las β -lactamasas enlazadas a las proteínas (especialmente las cefalosporinas).^{24,30} Además, en la meningitis experimental, el crecimiento de *S. pneumoniae* en el líquido cefalorraquídeo es sustancialmente más lento a temperaturas más altas. Puesto que la actividad de la β -lactamasa (es decir, la penicilina G) en la síntesis de la pared celular bacteriana depende de la división

TABLA 1. Factores que influyen en la actividad bactericida de los antibióticos en el líquido cefalorraquídeo

Factores que aumentan la penetración y la concentración del antibiótico

Aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica

Características del antibiótico

Tamaño molecular pequeño

Bajo grado de enlace a la proteína

Bajo grado de ionización con un pH fisiológico

Alta solubilidad en los lípidos

Factores que reducen la actividad del antibiótico

Bajo pH del líquido

Alta concentración de proteínas en el líquido

Alta temperatura del líquido

PELIGROS POTENCIALES DE LA ACTIVIDAD BACTERICIDA EN EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El tratamiento bactericida puede promover la liberación de productos de la pared celular biológicamente activos en el líquido cefalorraquídeo (es decir, el lipopolisacárido de bacterias gramnegativas y el ácido teicoico y peptidoglicano de los estreptococos) porque, con frecuencia provoca la bacteriolisis del patógeno. Esta liberación de los fragmentos de la pared celular puede aumentar la producción de citoquinas (interleukina-1, interleukina-6 y el factor de necrosis de tumor alfa) en el líquido cefalorraquídeo, exacerbar la inflamación y dañar, posteriormente, la barrera hematoencefálica.^{32,34} Sin embargo, en estudios realizados recientemente de meningitis experimental por *Escherichia coli*, la bacteriolisis del líquido cefalorraquídeo ocurrió inicialmente después del tratamiento con antibióticos, pero la cantidad de endotoxinas bacterianas liberada al final fue mucho menor que la liberada por las bacterias no expuestas al antibiótico.³⁵ Por lo tanto, alcanzar un rápido efecto bactericida en el líquido cefalorraquídeo sigue siendo el objetivo primario del tratamiento.

ASPECTOS DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO

COORDINACIÓN O REGULACIÓN DE LA DOSIS INICIAL DE ANTIBIÓTICOS

Dado el potencial de morbilidad y mortalidad neurológica, es importante instituir rápidamente el tratamiento con antibióticos y las acusaciones relacionadas con la pérdida de tiempo al tratar la meningitis bacteriana es una causa muy común de litigios por negligencias.³⁶

La presunción intuitiva es que la demora del tratamiento, incluso en unas pocas horas, afecta el pronóstico de forma adversa, pero los datos clínicos no son concluyentes. Se han inferido algunas conclusiones indirectamente a partir de estudios de observación en los que se ha comparado la morbilidad y la mortalidad en pacientes con meningitis bacteriana de acuerdo con la duración de los síntomas antes que el paciente haya acudido al hospital. Más de 20 de esos estudios se han publicado; en casi la mitad (incluyendo los 5 estudios prospectivos de observación de cohortes) no hubo correlación entre la duración de los síntomas y los resultados clínicos.³⁷ Por el contrario, en un estudio aleatorio donde se comparó la cefuroxima con la ceftriaxona para el tratamiento de niños con meningitis bacteriana, la pérdida de la audición de moderada a severa fue más frecuente (17 %) en el grupo tratado con cefuroxima, en el que se demoró la esterilización del líquido cefalorraquídeo, que en el tratado con ceftriaxona (4 %).³⁸ Existen 2 dificultades con la interpretación de esos estudios. En primer lugar, la recordada duración de los síntomas puede que no refleje de forma precisa la duración real de la meningitis. En segundo lugar, el desenlace clínico se verá afectado por muchas variables (como la edad, las enfermedades coexistentes, la virulencia del patógeno y la gravedad de la enfermedad) y faltan los análisis apropiados de multivariantes para evaluar los efectos independientes de la demora en el tratamiento y esterilización del líquido cefalorraquídeo. En dependencia de la aparición de datos que afirmen lo contrario, el tratamiento rápido debe ser la norma de la atención médica.

Uno de los factores más importantes que contribuyen a demorar el diagnóstico y el tratamiento es la toma de la decisión de realizar una tomografía craneana computarizada, antes de la punción lumbar.³⁹ Esta práctica se deriva de informes de los años 50 y 60 acerca del deterioro neurológico que tiene lugar después de una punción lumbar en pacientes con aumento de la presión intracraneana o lesiones intracraneanas. Los que proponen el punto de vista de que se deben tomar imágenes primeramente argumentan que las lesiones intracraneanas pueden no ser evidentes clínicamente, que se puede instituir un tratamiento empírico con antibióticos antes de la toma de imágenes y que la demora de la punción lumbar no afecta la precisión del diagnóstico o los resultados del tratamiento. Los que se oponen argumentan que la realización de una tomografía de rutina antes de la punción lumbar es una pérdida de tiempo y de recursos en vez de obtener una historia precisa y realizar un buen examen físico. Nosotros creemos que cuando se sospecha de una meningitis aguda, solamente aquellos pacientes que presentan síntomas como son: coma, papiledema o hallazgos neurológicos focales, requieren de la toma de imágenes antes de la punción lumbar. Si está indicada la toma de imágenes, sugerimos que se obtengan cultivos de sangre, que se instituya un tratamiento empírico con antibióticos y que se realice la punción lumbar inmediatamente después de la tomografía, si no existe ninguna lesión intracraneana.

La administración de un tratamiento con antibióticos 1 ó 2 h antes de realizar la punción lumbar no reducirá la sensibilidad diagnóstica si se hace el cultivo del líquido cefalorraquídeo junto con las pruebas de éste para determinar los antígenos bacterianos y los cultivos de sangre.⁴⁰

SELECCIÓN EMPÍRICA DE LOS ANTIBIÓTICOS

Cuando se retrasa la punción lumbar o no se logra un diagnóstico preciso con la coloración de Gram del líquido cefalorraquídeo, es esencial administrar un tratamiento empírico con antibióticos que debe dirigirse a los posibles patógenos sobre la base de la edad y el estado de salud general del paciente (tabla 2). En la mayoría de los enfermos se recomienda un tratamiento con cefalosporín de amplio espectro (cefotaxima o ceftriaxone) suplementado con ampicilín, en los lactantes (menos de 3 meses de edad) y en los adultos mayores (de más de 50 años) en quienes prevalecen las *S. agalactiae* y *Listeria monocytogenes*. Estas recomendaciones requieren una modificación bajo circunstancias especiales. Por ejemplo, en pacientes inmunodeprimidos -como los que presentan tumores linforreticulares y en los que reciben quimioterapia citotóxica o altas dosis de glucocorticoides- el tratamiento debe incluir ampicilín (por una posible infección causada por listeria) y una cefalosporina de amplio espectro (como la ceftaxidime) que tiene una actividad mayor inclusive contra los organismos gramnegativos. En pacientes con un traumatismo cefálico reciente o que han sido sometidos a un procedimiento neuroquirúrgico o a una derivación del líquido cefalorraquídeo, se debe administrar antibióticos de amplio espectro contra los organismos grampositivos y gramnegativos, por ejemplo una combinación de vancomicina y ceftazidina. En pacientes con bacterias identificables en la coloración de Gram en el líquido cefalorraquídeo, la terapia con antibióticos se debe dirigir hacia el presunto patógeno. En todos, la terapia se debe modificar cuando los resultados del cultivo del líquido cefalorraquídeo y las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos estén disponibles.

TABLA 2. Antibióticos recomendados para el tratamiento empírico de pacientes con sospecha de meningitis bacteriana que han tenido una coloración de Gram no diagnóstica del líquido cefalorraquídeo

| Grupo de pacientes | Posible patógeno | Selección del antibiótico |
|--|---|---|
| Inmunocompetente Edad < 3 meses* | <i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> o <i>L. monocytogenes</i> | Ampicilín † cefalosporín de amplio espectro ‡ |
| Edad 3 meses a < 18 años | <i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i> o <i>H. influenzae</i> | Cefalosporín de amplio espectro ‡ |
| Edad 18 a 50 años | <i>S. pneumoniae</i> o <i>N. meningitidis</i> | Cefalosporín de amplio espectro † |
| Edad > 50 años | <i>S. pneumoniae</i> , <i>L. monocytogenes</i> o bacilos gramnegativos | Ampicilín más cefalosporín de amplio espectro |
| Con alteraciones de la inmunidad celular | <i>L. monocytogenes</i> o bacilos gramnegativos | Ampicilín más ceftazidima |
| Con traumatismo craneano, neurocirujano o derivación del líquido cefalorraquídeo | Stafilococos, bacilos gramnegativos o <i>S. pneumoniae</i> | Vancomicina más ceftazidima |

Las recomendaciones específicas dependen de la edad así como del estado del niño. Los bebés de menos de un mes y con bajo peso al nacer se les recomienda la aplicación intravenosa de vancomicina (15 mg por kilogramo de peso corporal cada seis horas). Más la ceftazidima (50 a 100 mg por kilogramo de peso corporal cada 8 horas) debido al alto riesgo de infección nosocomial con estafilococos o con bacilos gramnegativos.

† La dosis preferida de aplicación es 100 mg por kilogramo por vía intravenosa cada ocho años.

‡ La dosis preferida de cefotaxima es de 50 mg por kilogramo por vía intravenosa cada seis horas, la de ceftriaxona es de 50 a 100 mg por kilogramo por vía intravenosa cada 12 horas.

La dosis preferida de cefotaxima es 2 g por vía intravenosa cada 6 horas y la dosis de ceftriaxona es 2g por vía intravenosa cada 12 horas. La dosis preferida es 2 g por vía intravenosa cada cuatro horas, de suministrarse la penicilina G la dosis que debe aplicarse es 4 millones por vía intravenosa cada cuatro horas.

TRATAMIENTO EMPÍRICO CON CORTICOSTEROIDES

Sobre la base de las evidencias de que las citoquinas inflamatorias (como la interleukina-1, interleukina-6 y el factor de necrosis del tumor alfa) desempeñan una función importante en la fisiopatología de la meningitis bacteriana (inflamación del líquido cefalorraquídeo y edema cerebral) se sometió a prueba la terapia con glucocorticoides y se encontró que aliviaba la meningitis en animales de laboratorio.^{41,42} En 4 estudios prospectivos, aleatorios y controlados con placebo, que se realizaron en niños mayores de 2 meses de edad, el tratamiento con dexametasona redujo sustancialmente las secuelas neurológicas y auditivas.⁴³ No obstante, todavía existen 2 controversias muy importantes. En primer lugar, la mayoría de los niños que participaron en estos estudios se infectaron con *H. influenzae*, y en un estudio más reciente, la terapia con glucocorticoides redujo la pérdida bilateral de la audición solamente en los niños con meningitis por *H. influenzae*.⁴⁴ Los beneficios de la

terapia con glucocorticoides no debe extenderse a los infectados con otros patógenos, especialmente por *S. pneumoneae*. En un reciente estudio en que participaron 56 niños con meningitis por *S. pneumoniae*, se observaron sustancialmente menos secuelas neurológicas y auditivas en los niños tratados con glucocorticoides 1 año después, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.⁴⁵ En segundo lugar, el beneficio de la terapia con glucocorticoides en los adultos está menos claro; en solo un estudio aleatorio prospectivo (que no estuvo controlado con placebo y fue un estudio a doble ciegas) esta terapia resultó beneficiosa y solamente en el grupo infectado por *S. pneumoniae*.⁴⁶

Aunque existen imprecisiones, recomendamos la terapia con dexametasona en niños mayores de 2 meses de edad que tienen meningitis bacteriana, particularmente en aquéllos que se piensa han sido infectados con *H. influenzae* es decir, en niños que no han sido vacunados contra *H. influenzae* y también en quienes se ha encontrado cocobacilos gramnegativos en la coloración de Gram del líquido cefalorraquídeo. El tratamiento con dexametasona debe comenzarse por vía intravenosa al mismo tiempo que, o poco antes de la administración de la primera dosis de antibióticos, en una dosis de 0,15 mg/kg de peso corporal cada 6 h durante 4 d.^{47,48} Dos días de tratamiento adjunto con dexametasona ha demostrado ser beneficioso en un estudio realizado⁴⁹ y el tratamiento por 2 d y por 4 d ha demostrado resultados similares en otro estudio,⁵⁰ pero en ninguno de ellos se han obtenido suficientes pruebas estadísticas como para permitir recomendar un régimen más corto. En los adultos con meningitis bacteriana, los beneficios del tratamiento adjunto con glucocorticoides son menos convincentes y su uso debe ser más limitado. Creemos que los adultos que tienen más posibilidades de beneficiarse son aquéllos con una alta concentración de bacterias en el líquido cefalorraquídeo (es decir, con una coloración de Gram positiva del líquido cefalorraquídeo) y evidencias de presión intracraneana aumentada; en tales pacientes recomendamos el mismo régimen (0,15 mg de dexametasona por kilogramo de peso corporal administrados por vía intravenosa cada 6 h durante 4 d).

TRATAMIENTO ESPECÍFICO AL PATÓGENO

S. pneumoniae

Para el tratamiento de la meningitis causada por cepas de *S. pneumoniae* susceptibles a la penicilina, la penicilina G y el ampicilín son igualmente eficaces y son los medicamentos de elección. Sin embargo, para los pacientes con sospecha de meningitis por *S. pneumoniae* (para los cuales se desconocen las susceptibilidades) y para los pacientes que se conoce presentan una infección por *S. pneumoniae* resistente a los antibióticos, la elección de los medicamentos es problemática. En primer lugar, las concentraciones del líquido cefalorraquídeo de penicilina alcanzadas con un tratamiento estándar con altas dosis (4 millones de unidades cada 4 h en los adultos) no deben exceder la concentración mínima inhibitoria (MIC) o la concentración bactericida mínima para las cepas, aún con niveles intermedios de resistencia (concentración mínima inhibitoria de la penicilina de 0,1 a 1,0 mg/mL).^{51,52} En segundo lugar, las cefalosporinas de amplio espectro (cefotaxima o ceftriaxona) pueden ser efectivas contra las cepas resistentes a la penicilina, pero se han informado fracasos clínicos.⁵³⁻⁵⁶ Casi todos los fracasos han ocurrido en niños que presentan

cepas de *S. pneumoniae* para las que la CMI de cefotaxima o de ceftriaxona es de 2 g/mL o más altas, aunque algunos informes sugieren que el tratamiento puede fracasar cuando las CMIs de los 2 medicamentos son $\leq 1,0$ mg/mL.^{51,55} Las actuales directrices publicadas por el Comité Nacional para las Normas de Laboratorio Clínico afirman que los aislamientos de *S. pneumoniae* del líquido cefalorraquídeo para las cuales las CMIs de cefotaxima y de ceftriaxone son más altas que 0,5 mg/mL deben considerarse que presentan una resistencia intermedia a las cefalosporinas,⁵⁷ aunque algunos consideran esta recomendación como demasiado conservadora.⁵⁸

Como resultado, se han usado medicamentos antimicrobianos alternativos en pacientes con meningitis por *S. pneumoniae* que se ha pensado o demostrado, es resistente a la penicilina o a las cefalosporinas. El cloranfenicol, aunque se usa ampliamente en todo el mundo, ha demostrado ser ineficaz en algunas regiones, especialmente en Sudáfrica. En ese país, 20 de cada 25 niños con meningitis por *S. pneumoniae*, resistente a la penicilina, tratados con cloranfenicol, no tuvieron resultados satisfactorios (muerte, grave déficit neurológico o pobre respuesta clínica) a pesar de la presunta susceptibilidad al cloranfenicol sobre la base de las pruebas de la concentración mínima inhibitoria o de las pruebas del disco de Kirby-Bauer. Presumiblemente, esto ocurrió debido a que la concentración bactericida mínima del cloranfenicol para 14 de los aislamientos fue de 4 mg/mL o más, de modo que la concentración de cloranfenicol en el líquido cefalorraquídeo fue probablemente demasiado baja para que obtuviera una adecuada actividad bactericida.⁵⁹ De forma similar, en Dallas, 12 de 16 aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina de la sangre y del líquido cefalorraquídeo se asociaron con una concentración bactericida mínima de 8 g/mL o más.⁶⁰

A medida que la concentración mínima inhibitoria de la penicilina para *S. pneumoniae* aumenta, también lo hace la resistencia a otros antibióticos, incluyendo las cefalosporinas, el cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxasole y la eritromicina, pero no a la vancomicina. Por lo tanto, la vancomicina puede llegar a ser el tratamiento más eficaz para la meningitis por *S. pneumoniae* en la era de la resistencia β -lactamasa. Sin embargo, la preocupación acerca de la penetración de la vancomicina en el líquido cefalorraquídeo en los adultos⁶¹ ha hecho que se realicen con rapidez estudios de combinación de regímenes. En la meningitis experimental por *S. pneumoniae*, la combinación de vancomicina y ceftriaxone resultó sinérgica, incluso contra cepas para las que la concentración mínima inhibitoria de ceftriaxone era alta (4 mg/mL).⁶² Sin embargo, en animales a los que se les administró dexametasona de forma concomitante, la penetración de la vancomicina en el líquido cefalorraquídeo se redujo y se retardó su esterilización. Solamente la combinación de ceftriaxone y rifampín esterilizó de forma efectiva el líquido cefalorraquídeo con respecto a las cepas grandemente resistentes de *S. pneumoniae* cuando se administró la dexametasona.

Aunque estos regímenes no han sido sometidos a estudio en seres humanos y todavía siguen evolucionando las recomendaciones para el tratamiento, la creciente prevalencia de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a los antibióticos garantiza la combinación de ceftriaxone más vancomicina en pacientes con coloración de Gran en el líquido cefalorraquídeo que sugiera la existencia de *S. pneumoniae*. Este régimen se debe continuar si el aislamiento de *S. pneumoniae* es resistente a la penicilina (CMI, $\leq 0,1$ mg/mL) y a la ceftriaxona y cefotaxima (CMI, $> 0,5$ mg/mL). En los adultos tratados con dexametasona, la ceftriaxona más rifampín es la combinación perfecta en dependencia de los estudios de susceptibilidad. En los niños tratados con dexametasona, no se reduce la penetración de la vancomicina en el líquido

cefalorraquídeo, de manera que se pueden emplear los 2 (tabla 3).⁶⁴ A menos que se conozca que el aislamiento de *P. pneumoniae* es susceptible a la penicilina, se recomienda una segunda punción lumbar a las 24 a 48 h para demostrar la cura bacteriológica, pues el tratamiento adjunto con dexametasona puede dificultar una adecuada evaluación clínica de la respuesta al tratamiento.⁶³

TABLA 3. Recomendaciones para el tratamiento con antibióticos en pacientes con meningitis bacteriana que presentan una coloración positiva de Gram en el líquido cefalorraquídeo

| Tipo de bacteria | Antibióticos de elección |
|--|--|
| <i>En la coloración de Gram</i> | |
| Cocos | |
| Grampositivos | Vancomicina más cefalosporina de amplio espectro.* |
| Gramnegativos | Penicilina G † |
| Bacilos | |
| Grampositivos | Ampicilín (o penicilina G) más aminoglicósido ‡ |
| Gramnegativos | Cefalosporina de amplio espectro más aminoglicósido |
| <i>En el cultivo</i> | |
| <i>S. pneumoniae</i> | Vancomicina más cefalosporina de amplio espectro* |
| <i>H. influenzae</i> | Ceftriaxone |
| <i>N. meningitidis</i> | Penicilina G |
| <i>L. monocytogenes</i> | Ampicilín más gentamicina |
| <i>S. agalactiae</i> | Penicilina G g) |
| Enterobacterias | Cefalosporina de amplio espectro más aminoglicósido II |
| <i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>acinetobacter</i> | Ceftazidime más aminoglicósido** |

* La dosis preferida de vancomicina es de 15 mg/kg intravenosa cada 6 h hasta de 2 g diarios; en los neonatos, la cefalosporina de elección es la cefotaxima (50 mg/kg intravenosamente cada 6 h), en otros es la ceftriaxona (desde 50 hasta 100 mg/kg intravenosamente cada 12 h en niños; 2 g intravenosamente cada 12 h en adultos). Si se suministra la dexametasona adjunta en los niños, el régimen preferido de antibióticos permanece con la cefotaxima (o la ceftriaxona) más la vancomicina. Si se suministra la dexametasona en adultos, el régimen preferido es la ceftriaxona más la rifampina (600 mg por día). En la prueba de sensibilidad, si el aislado del *S. pneumoniae* es susceptible a la penicilina o la ceftriaxona se puede utilizar cualquiera de los medicamentos por si solos. Si existe alguna resistencia ante la penicilina (MIC, 0, 1 mg/mm) pero con susceptibilidad ante la ceftriaxona (MIC, 0,5 mg/mm), se puede continuar con el tratamiento de Ceftriaxona. Si existe resistencia, tanto ante la penicilina (MIC, 0, 1 mg/mm) como ante la ceftriaxona (MIC, 0,5 mg/mm), se debe continuar con el tratamiento de combinación (ceftriaxona más la vancomicina o la rifampina).

† La dosis preferida es de 300 000 u/kg diarios intravenosamente hasta 24 millones de unidades diarias.

‡ La dosis preferida de ampicilina es de 100 mg/kg intravenosamente cada 8 h en los niños y 2 g cada 4 h en los adultos. La gentamicina se debe administrar intravenosamente en una dosis de carga de 1,5 mg/kg seguido por 1 hasta 2 mg por kilogramo cada 8 horas.

S La cefotaxima o la ceftriaxona deben administrarse en pacientes con recientes traumas de la cabeza o neurocirugía y en aquellos con derivaciones del fluido cefalorraquídeo, se recomienda la ceftazidime (desde 50 hasta 100 mg/kg intravenosamente cada 8 h para una dosis total de hasta 2g cada 8 h).

g) En los neonatos, la gentamicina intravenosa se puede añadir a la penicilina durante las primeras 72 h hasta que se complete la prueba de susceptibilidad y se observe una reacción clínica. A partir de entonces, muchos pediatras utilizan solamente la penicilina para un total de 10 hasta 14 d de tratamiento.

II Se deben dar la cefotaxima a la ceftriaxona; la gentamicina se debe suministrar intravenosamente al principio, pero si la reacción clínica o microbiológica es pobre, se puede añadir la gentamicina intratecal (o intraventricular) en una dosis diaria complementaria (de 5 hasta 10 mg en adultos, 1 hasta 2 mg en los niños).

** Se debe suministrar la ceftazidima a una dosis de 50 hasta 100 mg/kg intravenosamente cada 8 h para una dosis total de hasta 2 g cada

H. influenzae

Las recomendaciones para el tratamiento de la meningitis por *H. influenzae* se ven afectadas por la amplia prevalencia de cepas productoras de b-lactamasa. Estas cepas representan el 32 % de los 1 304 aislamientos sometidos a prueba en el estudio más recientemente publicado por el Centro para el Control de las Enfermedades.⁸ Aunque casi siempre el cloranfenicol resulta eficaz, pues la resistencia a este antibiótico es rara en los Estados Unidos (ha aparecido en 0,1 % de 1 025 aislamientos sometidos a prueba),⁸ las cefalosporinas de amplio espectro se han utilizado considerablemente después de comprobarse que eran tan eficaces como el ampicillín más cloranfenicol para el tratamiento de la meningitis por *H. influenzae*. Aquí se recomienda el uso de cefotaxima o ceftriaxona para los pacientes con meningitis por *H. influenzae* por las evidencias de una esterilización superior del líquido cefalorraquídeo y de una menor incidencia de pérdida de la audición en comparación con el tratamiento con otras cefalosporinas (como la cefuroxima).³⁷

N. meningitidis

La penicilina y el ampicillín resultan un tratamiento eficaz para la meningitis por *N. meningitidis*, aunque existen casos raros de aislamientos de cepas productoras de b-lactamasa con un alto nivel de resistencia (CMI, \$ 250 mg/mL).⁶⁵ Se han identificado en Europa, Sudáfrica y recientemente en Carolina del Norte aislamientos clínicos con proteínas enlazadas a la penicilina alteradas y resistencia intermedia a la penicilina (CMI, 0,1 a 1,0 mg/mL).^{66,68} No se ha esclarecido la importancia clínica de ese tipo de resistencia, pues la mayoría de los pacientes con meningitis por estas cepas con resistencia intermedia se pueden tratar eficazmente con penicilina.^{69,70} En la actualidad, la penicilina es el medicamento de elección para la meningitis por *N. meningitidis*. Para los pacientes que no tienen respuestas adecuadas, los aislamientos bacterianos se deben evaluar formalmente, cambiar el tratamiento y utilizar ceftriaxona (o cefotaxima) si el aislamiento es resistente a la penicilina (CMI, 0,1 g/mL).

Patógenos menos comunes

El ampicillín y la penicilina son los medicamentos de elección para el tratamiento de la meningitis por *Listeria monocytogenes*. Sin embargo, ninguno de los 2 medicamentos tiene efecto bactericida contra la listeria *in vitro* y se han informado tasas de mortalidad hasta del 30 %.⁷¹ Estas observaciones y la actividad bactericida mejorada en meningitis experimental por listeria cuando se ha combinado la penicilina (o ampicillín) con la gentamicina, ha hecho que muchos recomienden esta combinación.^{72,73} Nosotros recomendamos el uso del ampicillín (o penicilina) más gentamicina para los pacientes de todas las edades que presenten meningitis por listeria. El trimethoprim-sulfamethoxazole tienen actividad bactericida contra listeria *in vitro* y ha resultado una alternativa exitosa en pacientes específicos.⁷⁴ A pesar de ser eficaz *in vitro*, el cloranfenicol y la vancomicina han demostrado ser ineficaces en pacientes con infección generalizada por listeria.^{21,75} El menopenem es activo *in vitro* y en animales de laboratorio con meningitis por listeria, pero los datos que existen son inadecuados como para

recomendar su uso en seres humanos.⁷⁶ Para los lactantes con meningitis por *S. agalactiae* (estreptococos del grupo B), la combinación de ampicillín y de gentamicina es el tratamiento de elección por la sinergia *in vitro* de estos medicamentos y los informes de cepas tolerantes a la penicilina.⁷⁷ En los adultos con meningitis producida por estreptococos del grupo B, el beneficio de este tratamiento combinado sobre la penicilina (o el ampicillín) no ha sido demostrado, y la mortalidad es influida primariamente por la presencia de enfermedades subyacentes.⁷⁸

Antes de 1980, el resultado del tratamiento de la meningitis bacteriana producida por bacilos gramnegativos era casi siempre poco satisfactorio. El cloranfenicol era ineficaz porque su efecto contra los bacilos gramnegativos en el líquido cefalorraquídeo era solamente bacteriostático.²¹ Aunque los aminoglucósidos eran bactericidas *in vitro*, el tratamiento sistémico con gentamicina y ampicacina no era muy eficaz por una inadecuada penetración en el líquido cefalorraquídeo. Lamentablemente, en los lactantes con meningitis por bacilos gramnegativos, la administración intratecal de aminoglicosidos fue ineficaz⁷⁹ y la tasa de mortalidad de los pacientes a los que se les administró tratamiento con aminoglicósidos por vía intraventricular fue mayor que la de los pacientes a los que se les administró el tratamiento por vía intravenosa.⁸⁰ Una serie de casos más pequeña subsiguiente sugirió que la dosificación individualizada de aminoglicósidos a través de la vía intraventricular puede dar mejores resultados.⁸¹

Los resultados clínicos mejoraron notablemente (tasas de éxito del 85 al 90 %) con la aparición de las cefalosporinas de amplio espectro (moxolactam, cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima), por el alto nivel de actividad de esos antibióticos contra los patógenos gramnegativos y su alto grado de penetración en el líquido cefalorraquídeo.⁸² La ceftaxidima, en particular, ha mejorado la actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* y ha demostrado ser muy eficaz (tasa de curación del 70 al 75 %, con tratamiento sistémico concomitante con aminoglicósidos o sin éste).^{83,84} Otros medicamentos antimicrobianos prometedores son aztreonam,⁸⁵ trimethoprim-sulfamethoxazole,⁸⁶ ciprofloxacín⁸⁷ y meropenem⁸⁸. La experiencia clínica con el uso de imipenem en pacientes con meningitis por bacilos gramnegativos es muy limitada, en una serie de 21 niños, el imipenem se asoció con una alta tasa de convulsiones (33 %).⁸⁹ Aunque no tenemos resultados de estudios comparativos, recomendamos la ceftazidime combinada con un aminoglicósido administrado por vía parenteral como tratamiento de primera línea para los pacientes con meningitis por bacilos gramnegativos. En pacientes que no tienen respuesta, recomendamos realizar otra punción lumbar con cultivo del líquido cefalorraquídeo y pruebas de susceptibilidad a los antibióticos. Si los bacilos gramnegativos continúan creciendo en los cultivos del líquido cefalorraquídeo y se desarrolla resistencia a la cefalosporina durante el tratamiento, se pueden administrar aminoglicósidos por vía intratecal (o intraventricular) o antibióticos sistémicos alternativos sobre la base de los resultados de los estudios de susceptibilidad.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS

La duración óptima del tratamiento con antibióticos en pacientes con meningitis bacteriana no se ha esclarecido, incluso para el caso de los patógenos más comunes. Tradicionalmente, un ciclo de 7 a 10 d es lo recomendado para la meningitis meningocócica y en el caso de

otros patógenos se recomiendan cursos más largos (de 10 a 21 d). En un estudio aleatorio del tratamiento con ceftriaxone en niños con meningitis meningocócica (primariamente por *H. influenzae*), 7 d de tratamiento resultaron tan eficaces como 10 d.⁹⁰ Los estudios clínicos de pacientes con meningitis meningocócica demostraron que regímenes de 7 d de tratamiento (incluyendo penicilina, cefotaxima, ceftriaxone y cloranfenicol) resultaron muy eficaces y la mayoría de los pacientes se curaron en 4 a 5 d.^{91,92} El tratamiento con dosis única con una preparación de cloranfenicol con base de aceite fue tan eficaz como un régimen de 5 d de penicilina para tratar la meningitis meningocócica en Nigeria.⁹³ Aunque el tratamiento con una dosis única es potencialmente útil durante epidemias en las naciones en vías de desarrollo con recursos limitados, nosotros no lo recomendamos como norma. No existen estudios comparativos con respecto a la duración del tratamiento en pacientes con meningitis causada por *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, *S. agalactiae* o bacilos entéricos gramnegativos. Se recomienda que sea adecuada al paciente individual sobre la base de la respuesta clínica y microbiológica, pero en la tabla 4 se ofrecen las normas generales específicas para los diferentes patógenos.

CONCLUSIONES

El tratamiento de la meningitis bacteriana se revolucionó con la aparición de los medicamentos antimicrobianos, pero continúan los problemas terapéuticos. Las decisiones del manejo con respecto al momento de administración y la elección del tratamiento empírico antimicrobiano, la necesidad de la toma de imágenes craneanas y los beneficios del tratamiento adjunto con glucocorticoides siguen siendo motivos de controversias.⁹⁴ La implementación exitosa de las campañas de vacunación contra *H. influenzae* y el uso de antibióticos en todo el mundo han dado lugar a que hayan ocurrido cambios en la epidemiología de la meningitis y a una situación de emergencia con la resistencia a los antibióticos. A medida que la curación microbiológica en el líquido cefalorraquídeo se vuelve más difícil, aumenta la necesidad de vacunas contra *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*.^{95,96}

En el próximo milenio, nuestro éxito dependerá en el escrutinio que se realice al nivel mundial de los patrones de resistencia a los antibióticos, de la continuación del desarrollo de nuevos medicamentos antimicrobianos y del uso más juicioso de los que ahora tenemos.

TABLA 4. Normas acerca de la duración del tratamiento con antibióticos

| Patógeno | Sugerencia para la duración del tratamiento (días) |
|---|--|
| <i>H. influenzae</i> | 7 |
| <i>N. meningitidis</i> | 7 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 10-14 |
| <i>L. monocytogenes</i> | 14-21 |
| Estreptococos del grupo B | 14-21 |
| Bacilos gramnegativos (otros que no sean <i>H. influenzae</i>) | 21 |

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bell WE, McCormick WF. Neurologic infections in children. 2nd ed. Vol. 12 Of Major problems in clinical pediatrics. Philadelphia: W.B. Saunders, 1981:77-80.
2. Flexner S. The results of the serum treatment in thirteen hundred cases of epidemic meningitis. J Exp Med 1913; 17:553-76.
3. Scheld WM, Mandell GL. Sulfonamides and meningitis. JAMA 1984;251:791-4.
4. Schwentker FF, Gelman S, Long PH. The treatment of meningococcal meningitis with sulfanilamide. JAMA 1937; 108: 1407-8.
5. Unhanand M, Mustafá MM, McCracken GH Jr, Nelson JD. Gram-negative enteric bacillary meningitis: a twenty-one-year experience. J Pediatr 1993;122:15-21.
6. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. N Engl J Med 1993;328:21-8.
7. Quagliarello VJ, Scheld WM. New perspectives on bacterial meningitis. Clin Infect Dis 1993;17:603-10.
8. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S, Broome CV. Bacterial Meningitis Study Group. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. J Infect Dis 1990;162:1316-23.
9. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, et al. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. JAMA 1993;269:221-6.
10. Broome CV, Wenger JD, Schuchat A, Plikaytis BD, Deaver K. Changing epidemiology of bacterial meningitis in the United States. In: Program and abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, September 15-18, 1996. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1996:311, abstract.
11. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. Lancet 1967;2:264-5.
12. Naraqi S, Kirkpatrick GP, Kabins S. Relapsing pneumococcal meningitis: isolation of an organism with decreased susceptibility to penicillin G. J Pediatr 1974;85:671-3.
13. Coffey TJ, Daniels M, McDougal LK, Dowson CG, Tenover FC, Spratt BG. Genetic analysis of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* with high-level resistance to expanded-spectrum cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1306-13.
14. Fenoll A, Martin Bourgon C, Munoz R, Vicioso D, Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989. Rev Infect Dis 1991;13:56-60.
15. Marton A, Gulyas M, Munoz R, Tomasz A. Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. J Infect Dis 1991;163:542-8.
16. Friedland IR, Klugman KP. Antibiotic-resistant pneumococcal disease in South African children. Am J Dis Child 1992;146:920-3.
17. Yoshida R, Kaku M, Kohno S, et al. Trends in antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Japan. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1196-8.
18. Jones RN, Kehrberg E, Erwin ME, Sader H. Epidemiologic studies of emerging antimicrobial resistance in USA hospitals: report from a forty medical center surveillance of parenteral drug susceptibility. In: Program and abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando, Fla., October 4-7, 1994. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1994:87, abstract.
19. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, et al. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. N Engl J Med 1995;333:481-6.
20. Zwahlen A, Nydegeer UE, Vaudaux P, Lambert PH, Waldvogel FA. Complement-mediated opsonic activity in normal and infected human cerebrospinal fluid: early response during bacterial meningitis. J Infect Dis 1982;145:635-46.
21. Feldman WE. Concentrations of bacteria in cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. J Pediatr 1976;88:549-52.
22. Cherubin CE, Marr JS, Sierra MF, Becker S. Listeria and gram negative bacillary meningitis in New York City, 1972-1979: frequent causes of meningitis in adults. Am J Med 1981;71:199-209.
23. Scheld WM, Sande MA. Bactericidal versus bacteriostatic antibiotic therapy of experimental pneumococcal meningitis in rabbits. J Clin Invest 1983;71:411-9.
24. Sande MA. Factors influencing the penetration and activity of antibiotics in experimental meningitis. J Infect 1981;3:Suppl:33-8.

25. Tauber MG, Sande MA. General principles of therapy of pyogenic meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:661-76.
26. Reese TS, Karnovsky MJ. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol* 1967;34:207-17.
27. Quagliariello VI, Long WI, Scheld WM. Morphologic alterations of the blood-brain barrier with experimental meningitis in the rat: temporal sequence and role of encapsulation. *J Clin Invest* 1986;77: 1084-95.
28. Quagliariello VI, Ma A, Stubenbrok H, Palade GE. Ultrastructural localization of albumin transport across the cerebral microvasculature during experimental meningitis in the rat. *J Exp Med* 1991; 174:657-72.
29. Tauber MG, Doroshow CA, Hackbarth CJ, Rusnak MG, Drake TA, Sande MA. Antibacterial activity of beta lactam antibiotics in experimental meningitis due to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1984;149:568-74.
30. Strausbaugh IJ, Sande MA. Factors influencing the therapy of experimental *Proteus mirabilis* meningitis in rabbits. *J Infect Dis* 1978;137:251-60.
31. Small PM, Tauber MG, Hackbarth CL, Sande MA. Influence of body temperature on bacterial growth rates in experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *Infect Immun* 1986;52:484-7.
32. Ramilo O, Saez-Llorens X, Mertsola J, et al. Tumor necrosis factor α /cachectin and interleukin 1β initiate meningeal inflammation. *J Exp Med* 1990;172:497-507.
33. Quagliariello VJ, Wispelwey B, Long WJ Jr, Scheld WM. Recombinant human interleukin-1 induces meningitis and blood-brain barrier injury in the rat: characterization and comparison with tumor necrosis factor. *J Clin Invest* 1991;87:1360-6.
34. Mustafa MM, Ramilo O, Mertsola J, et al. Modulation of inflammation and cachectin activity in relation to treatment of experimental *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *J Infect Dis* 1989;160:818-25.
35. Friedland IR, Jafari H, Ehrett S, et al. Comparison of endotoxin release by different antimicrobial agents and the effect on inflammation in experimental *Escherichia coli* meningitis. *J Infect Dis* 1993;168:657-62. [Erratum, *J Infect Dis* 1993;168:1342.]
36. Feigin RD, Kaplan SL. Commentary. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:698-700.
37. 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; 11:694-8.
38. Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A, et al. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990;322:141-7.
39. Talan DA, Zibulewsky J. Relationship of clinical presentation to time to antibiotics for the emergency department management of suspected bacterial meningitis. *Ann Emerg Med* 1993;22: 1733-8.
40. Coant PN, Kornberg AE, Duffy LC, Dryja DA, Hassan SM. Blood culture results as determinants in the organism identification of bacterial meningitis. *Pediatr Emerg Care* 1992;8:200-5.
41. Tauber MG, Khayam-Bashi H, Sande MA. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1985;151:528-34.
42. Syrogiannopoulos GA, Olsen KD, Reisch JS, McCracken GH Jr. Dexamethasone in the treatment of *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *J Infect Dis* 1987;155:213-9. [Erratum, *J Infect Dis* 1987;155:1359.]
43. Quagliariello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress. *N Engl J Med* 1992;327:864-72.
44. Wald ER, Kaplan SI, Mason EO Jr, et al. Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. *Pediatrics* 1995;95:21 -8.
45. Kanra GY, Ozen H, Seymeer G, Ceyhan M, Ecevit Z, Belgin E. Beneficial effects of dexamethasone in children with pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:490-4.
46. Girgis NI, Farid Z, Mikhail JA, Farrag I, Sultan Y, Kilpatrick ME. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:848-51.
47. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos Ga, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: results of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988;319:964-71.
48. Odio CM, Faingezicht I, Paris M, et al. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991;324:1525-31.
49. Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, Blumberg A, Heinzer I, Wedgwood J. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. *Lancet* 1993;342:457-61.
50. Syrogiannopoulos GA, Lourida AN, Theodoridou MC, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children: 2 versus 4-days regimen. *J Infect Dis* 1994;169:853-8.

51. Leggiadro RJ. Penicillin and cephalosporin resistant *Streptococcus pneumoniae*: an emerging microbial threat. *Pediatrics* 1994;93:500-03.
52. Viladrich PF, Gudiol F, Linares J, Rufi G, Ariza J, Pallares R. Characteristics and antibiotic therapy of adult meningitis due to penicillin resistant pneumococci. *Am J Med* 1988;84:839-46.
53. Bradley JS, Connor JD. Ceftriaxone failure in meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* with reduced susceptibility to beta lactam antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:871-3.
54. Sloas MM, Barrett FF, Chesney PJ, et al. Cephalosporin treatment failure in penicillin and cephalosporin resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:662-6.
55. Friedland IR, Shelton S, Paris M, et al. Dilemmas in diagnosis and management of cephalosporin resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:196-200.
56. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994;331:377-82.
57. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing for bacteria that grow aerobically approved standard M7-A3 (M100 S6). Vol 15. Wayne, Pa.: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1995.
58. Tan TQ, Schutze GE, Mason EO Jr, Kaplan SL. Antibiotic therapy and acute outcome of meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* considered intermediately susceptible to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:918-23.
59. Friedland IR, Klugman KP. Failure of chloramphenicol therapy in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *Lancet* 1992;339:405-8.
60. Friedland IR, Shelton S, McCracken GH Jr. Chloramphenicol in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *Lancet* 1993;342:240-1.
61. Viladrich PF, Gudiol F, Linares J, et al. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2467-72.
62. Friedland IR, Paris MM, Ehrett S, Hickey S, Olsen K, McCracken GH Jr. Evaluation of antimicrobial regimens for treatment of experimental penicillin -and cephalosporin- resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1630-6.
63. Paris MM, Hickey SM, UScher MI, Shelton S, Olsen KD, Mc Cracken Gh Jr. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin -and cephalosporin- resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1320-4.
64. Klugman KP, Friedland IR, Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agent Chemother* 1995;39:1988-92.
65. Dillon JR, Pauze M, Yeung K-H. Spread of penicillinase-producing and transfer plasmids from the gonococcus to *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 1983;1:779-81.
66. Van Esso D, Fontanals D, Uriz S, et al. *Neisseria meningitidis* strains with decreased susceptibility to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:438-9.
67. Saez-Nieto JA, Lujan R, Berron S, et al. Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Spain: a 5-year history (1985-1989). *Clin Infect Dis* 1992;14:394-402.
68. Woods CR, Smith AL, Wasilauskas BL, Campos J, Givner LB. Invasive disease caused by *Neisseria meningitidis* relatively resistant to penicillin in North Carolina. *J Infect Dis* 1994;170:453-6.
69. Sutcliffe EM, Jones DM, el-Sheikh S, Percival A. Penicillin-insensitive meningococci in the UK. *Lancet* 1988;1:657-8.
70. Jones DM, Sutcliffe EM. Meningococci with reduced susceptibility to penicillin. *Lancet* 1990;335:863-4.
71. Skogberg K, Syrjanen J, Jahkola M, et al. Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis* 1992;14:815-21.
72. Scheld WM, Fletcher DD, Funk FN, Sande Ma. Response to therapy in an experimental rabbit model of meningitis due to *Listeria monocytogenes*. *J Infect Dis* 1979;140:287-94.
73. Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM. Bacterial meningitis: recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann Intern Med* 1990;112:610-23.
74. Levitz RE, Quintiliani R. Trimethoprim-sulfamethoxazole for bacterial meningitis. *Ann Intern Med* 1984;100:881-90.
75. Dryden MS, Jones NF, Phillips I. Vancomycin therapy failure in *Listeria monocytogenes* peritonitis in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Infect Dis* 1991;164:1239-40.
76. Nairn K, Shephred GL, Edwards JR. Efficacy of meropenem in experimental meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1995;36: Suppl A:73-84.

77. Deveikis A, Schaul V, Mizen M, Riff I. Antimicrobial therapy of experimental group B streptococcal infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1977;11:817-20.
78. Dunne DW, Quagliarello VJ. Group B streptococcal meningitis in adults. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:1-10.
79. McCracken GH Jr, Mize SG. A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in gram-negative enteric meningitis of infancy: report of the Neonatal Meningitis Cooperative Study Group. *J Pediatr* 1976;89:66-72.
80. McCracken GH Jr, Mize SG, Threlkel N. Intraventricular gentamicin therapy in gram-negative bacillary meningitis of infancy: report of the Second Neonatal Meningitis Cooperative Study Group. *Lancet* 1980;1:787-91.
81. Wright PF, Kaiser AB, Bowman CM, Mckee KT Jr, Trujillo H, McGee ZA. The pharmacokinetics and efficacy of an aminoglycoside administered into the cerebral ventricles in neonates: implications for further evaluation of this route of therapy in meningitis. *J Infect Dis* 1981;143:141-7.
82. Landesman SH, Corrado ML, Shah PM, Armengaud M, Barza M, Cherubin CE. Past and current roles for cephalosporin antibiotic in treatment of meningitis: emphasis on use in gram-negative bacillary meningitis. *Am J Med* 1981;71:693-703.
83. Fong IW, Tomkins KB. Review of *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with special emphasis on treatment with ceftazidime. *Rev Infect Dis* 1985;7:604-12.
84. Rodríguez WJ, Khan WN, Cocchetto DM, Feris J, Puig JR, Akram S. Treatment of *Pseudomonas* meningitis with ceftazidime with or without concurrent therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:83-7.
85. Lentnek AL, Williams RR. Aztreonam in the treatment of gram-negative bacterial meningitis. *Rev Infect Dis* 1991;13:Supp 7:S586-S590.
86. Wolff MA, Young CL, Ramphal R. Antibiotic therapy for enterobacter meningitis: a retrospective review of 13 episodes and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1993;16:772-7.
87. Green SDR, Ilunga I, Cheesbrough IS, Tillotson GS, Hichens M, Felmingham D. The treatment of neonatal meningitis due to Gram-negative bacilli with ciprofloxacin: evidence of satisfactory penetration into the cerebrospinal fluid. *J Infect* 1993;26:253-6.
88. Donnelly JP, Horrevorts AM, Sauerwein RW, De Pauw BE. High-dose meropenem in meningitis due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet* 1992;339:1117.
89. Wong VK, Wright HT Jr, Ross LA, Mason WH, Inderlied CB, Kim KS. Imipenem/cilastatin treatment of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:122-5.
90. Lin TY, Chrane DF, Nelson JD, McCracken GH Jr. Seven days of ceftriaxone therapy is as effective as ten days treatment for bacterial meningitis. *JAMA* 1985;253:3559-63.
91. Martin E, Hohl P, Guggi T, Kayser FH, Fernex M. Short course single daily ceftriaxone monotherapy for acute bacterial meningitis in children: results of a Swiss multicenter study. I Clinical results. *Infection* 1990;18:70-7.
92. O'Neill P. How long to treat bacterial meningitis. *Lancet* 1993;341:530. [Erratum, *Lancet* 1993;341:642]
93. Wali SS, Macfarlane JT, Weir WR, et al. Single injection treatment of meningococcal meningitis. 2 Long-acting chloramphenicol. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979;73:698-702.
94. Elmore JG, Horwitz RI, Quagliarello VJ. Acute meningitis with a negative Gram's stain: clinical and management outcomes in 171 episodes. *Am J Med* 1996;100:78-84.
95. Jones DM. Current and future trends in immunization against meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:Suppl B:93-9.
96. PHLS Communicable Disease Surveillance Centre. Quarterly communicable disease review October to December 1994. *J Public Health Med* 1995;17:230-7.