

Meningitis recurrente en el adulto: un reto diagnóstico y terapéutico

Basilio Vagner Ramírez¹, María Elizabeth Gaviria Barrera², Mónica Zuluaga Quintero²

RESUMEN

La meningitis recurrente no es una entidad común pero tiene el potencial de generar secuelas importantes a mediano y largo plazo. Su cuadro clínico depende del agente causal aunque en la mayoría de los pacientes se conserva al menos uno de los síntomas clásicos de la meningitis aguda (cefalea intensa, fiebre y rigidez de nuca). Debido a su variabilidad clínica se requieren un alto nivel de sospecha y usar bien las pruebas de laboratorio para llegar oportunamente al diagnóstico. El presente artículo contiene una revisión de la literatura sobre la epidemiología, la etiología, el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad.

Palabra clave

Meningitis recurrente

SUMMARY

Recurrent meningitis in the adult: a diagnostic and therapeutic challenge

Recurrent meningitis is an uncommon condition with the capability of causing important mid- and long-term sequelae. Its clinical presentation depends on the etiologic agent, although most patients exhibit at least one of the classical symptoms of acute meningitis (intense headache, fever and neck stiffness). Due to the clinical variability of the disease, a high level of suspicion and an adequate use of laboratory tests are required in order to establish a timely diagnosis. This article contains a literature review regarding epidemiology, etiology, clinical presentation, diagnosis and management of recurrent meningitis.

Key word

Recurrent meningitis

¹ Médico, Especialista en Neurología clínica. Jefe de la Sección de Neurología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. Docente asociado de Neurología clínica, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana y CES, Medellín, Colombia.

² Estudiante de Medicina. Miembro avanzado del Semillero de Investigación de la Facultad de Medicina (SIFAM), Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
Correspondencia: Basilio Vagner Ramirez basilio_vagner@hotmail.com

Recibido: febrero 28 de 2009

Aprobado: mayo 07 de 2009

INTRODUCCIÓN

La meningitis es una emergencia neurológica relativamente común (4 a 6 casos por 100.000 adultos, por año, en Holanda y el norte de Europa),^{1,2} que puede ser causada por bacterias u otros microorganismos, por agentes químicos o por procesos inflamatorios no infecciosos; se caracteriza por inflamación de las meninges³ que provoca fiebre, cefalea, rigidez de nuca, cambios en el líquido cefalorraquídeo (LCR), alteraciones de la conciencia, signos neurológicos focales y convulsiones.⁴⁻⁶ La importancia de estudiarla radica en su relación con secuelas neurológicas permanentes^{7,8} que incluyen disfunción cognitiva, déficit sensorial, sensitivo y motor, alteración del estado de conciencia, coma y, en el 33%⁹ de los casos, la muerte cuando no se hacen tempranamente la identificación y el tratamiento.

Aunque es infrecuente, la reaparición de los signos y síntomas de meningitis después de la esterilización del LCR puede ocurrir durante el tratamiento o después de terminarlo. Se habla de *reactivación* cuando la meningitis reaparece mientras el paciente está siendo tratado; y se define como *recurrencia* si reaparece en las 3-4 semanas siguientes al tratamiento o si ocurre un segundo episodio debido a un microorganismo diferente luego de una remisión completa.^{2,10}

En este artículo se presenta una revisión de los aspectos más importantes de la meningitis recurrente (MR) con el fin de ampliar y mejorar el conocimiento acerca de la misma por parte de los profesionales de la salud.

Se calcula que la meningitis recurrente se presenta en 4-9%^{2,10} del total de pacientes con un episodio previo de meningitis; se la ha asociado a traumas de cráneo, procedimientos neuroquirúrgicos,¹⁰ malformaciones congénitas^{11,12} o estados de inmunosupresión.^{13,14}

El clínico debe pensar en cinco categorías de enfermedades que son responsables de la mayor parte de los casos de MR: infecciones meníngeas,^{2,15} cáncer,¹⁶ trastornos inflamatorios crónicos,¹⁷ meningitis químicas^{15,18} e infecciones parameníngeas.¹⁵

PATOGÉNESIS

Al igual que en la meningitis aguda, un paso fundamental en la patogénesis de la MR es la reacción inflamatoria producida como respuesta al agente

agresor (bacterias, virus, hongos, parásitos, sustancias tóxicas, entre otros).^{4,19} Los niveles elevados de citoquinas, quimioquinas, TNF- α e IL1 en el LCR modifican su composición, aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y alteran el flujo sanguíneo cerebral,^{15,20} con producción de aminoácidos excitadores y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, todo lo cual, en conjunto, causa las diferentes manifestaciones y complicaciones de la MR.^{1,19}

ETIOLOGÍA

La etiología de la MR es muy variada y se encuentra agrupada en categorías de acuerdo con las características del agente agresor (infecciosos o no infecciosos; ejemplos de estos últimos son los casos debidos a sustancias químicas y los inflamatorios).^{21,22} Es de suma importancia para el diagnóstico tener en cuenta los antecedentes epidemiológicos del paciente como guía en el momento de seleccionar las pruebas de laboratorio.⁴ A pesar de un estudio exhaustivo, aproximadamente en un tercio de los casos de MR no se identifica la causa, situación denominada *caso enigmático*, que puede ser debida a que muchos microorganismos como el *Mycobacterium tuberculosis* necesitan semanas para crecer y ser identificados en los cultivos;²³ en los pacientes con MR el tiempo es valioso a la hora de instaurar un tratamiento, pues el deterioro neurológico es rápido y, hasta en 78,5% de los casos, irreversible.²⁴ Al respecto, diversos autores han hallado en pacientes con MR los siguientes trastornos y sus respectivas tasas de prevalencia: algún grado de disfunción cognitiva (55%), hipoacusia (40%), déficit motor (40%), atrofia del nervio óptico (37%) y parálisis de pares craneales (23%).²³⁻²⁵

En el presente estudio se revisaron los agentes etiológicos más comunes de acuerdo con las categorías ya mencionadas, además de los factores de riesgo para cada una.

La causa más frecuente de MR de origen infeccioso es la bacteriana, principalmente por los siguientes microorganismos:

Streptococcus pneumoniae, responsable del 82,3% de los casos² como fue informado en un estudio de cohorte llevado a cabo en Holanda; el principal factor de riesgo fue la neumonía por dicho germen.²⁶

Neisseria meningitidis: puede ser el agente etiológico hasta en el 12,5% de los casos de MR; también es responsable del 18% de las meningitis adquiridas en la comunidad;²⁶ por lo tanto, es fundamental la inspección cuidadosa en busca de Petequias o lesiones purpúricas en la piel que son un signo de esta infección.^{27,28} Este germen se adquiere por colonización nasofaríngea y el riesgo de invasión depende de la virulencia de la cepa y de la capacidad de respuesta inmunológica del huésped.²⁸

Listeria monocytogenes: está implicada en las meningitis en pacientes inmunocomprometidos,²⁹ en las edades extremas de la vida^{4,29} y en mujeres embarazadas;³⁰ la infección se produce por ingestión de alimentos contaminados, por lo que el interrogatorio al respecto juega un papel importante.

Cocos grampositivos: los estreptococos del grupo B, al igual que la *Listeria*, afectan a neonatos y a mayores de 50 años, mientras que el *Staphylococcus aureus* y los estafilococos coagulasa negativa se relacionan con meningitis después de neurocirugías o quimioterapias intratecales.

Haemophilus influenzae b: por la disponibilidad de la vacuna ha disminuido su frecuencia, pero aún existe el riesgo en niños no vacunados.³¹

Un factor de riesgo común para la MR por los microorganismos mencionados es el antecedente de haber tenido una meningitis bacteriana parcial o totalmente tratada. (Tabla n.º 1).

Mycobacterium tuberculosis: se debe sospechar una MR por este microorganismo según el contexto social del paciente, los antecedentes de exposición y de enfermedad tuberculosa previa, la historia de inmunosupresión o de sudoración nocturna.³²

Treponema pallidum: en cuanto a la MR debida a sífilis, se debe interrogar sobre las prácticas sexuales y las lesiones genitales o cutáneas en general; asimismo, averiguar si hay antecedentes de demencia o de infartos cerebrales debidos a endarteritis. La MR sífilítica ocurre durante las etapas secundaria y terciaria de la enfermedad.

Borrelia burgdorferi: si hay antecedentes de picaduras o de exposición a garrapatas o de eritemas migratorios crónicos, el clínico debe pensar en la enfermedad de Lyme que se debe a la infección por *Borrelia*

burgdorferi, o en el síndrome de Bannwarth (meningorradiculitis linfocítica) probablemente causado por este mismo microorganismo.

Cryptococcus neoformans, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus sp* y *Cándida sp*: para orientar los estudios hacia la búsqueda de infecciones por estos hongos se debe interrogar sobre la historia de exposición laboral, los viajes a áreas endémicas, los estados de inmunosupresión y la terapia intravenosa prolongada (infección por catéter); ante la sospecha de estas micosis se ordenan los correspondientes estudios del LCR. (Tabla n.º 1).⁴

En cuanto a los protozoarios como etiología de la MR, cabe pensar en dos enfermedades por su frecuencia e importancia: la toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*) que se debe sospechar si existen abscesos cerebrales y estados de inmunosupresión y la tripanosomiasis (*Trypanosoma cruzi* en América y *T. brucei* en África) si el paciente ha estado en zonas endémicas.³³

La neurocisticercosis, debida a infección por la forma larvaria del helminto intestinal *Taenia solium*, se sospecha si hay hallazgos tales como cefalea crónica o crisis convulsivas, con signos neurológicos focales o sin ellos, acompañados de hallazgos imaginológicos que incluyen hidrocefalia asociada a quistes meníngeos con calcificaciones musculares o sin ellas.

Si el estudio seriado del LCR permanece negativo y el paciente sigue sintomático o con déficit neurológico, se lo debe interrogar y examinar nuevamente profundizando en aspectos como la presencia de adenopatías, erupciones cutáneas y úlceras genitales, y continuar el estudio por medio de pruebas serológicas y moleculares para los diferentes virus relacionados con MR.³⁴

Como se mencionó anteriormente, las manifestaciones y consecuencias de la MR no son por el daño tisular causado por un microorganismo, sino por la intensa reacción inflamatoria de las meninges. Esta inflamación también se puede deber a tumores primarios o metastásicos, hipersensibilidad a medicamentos y enfermedades autoinmunes como la de Behçet, vasculitis y lupus eritematoso sistémico.^{17,18} Lo anterior indica que si un paciente regresa a la institución con síntomas meníngeos sugestivos de MR se lo debe estudiar y tratar interdisciplinariamente para hacer el diagnóstico y, sobre todo, aplicar oportunamente un tratamiento adecuado de forma que se prevengan las secuelas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico de esta enfermedad varía de acuerdo con la localización anatómica de la inflamación; cursa principalmente con cefalea persistente, con o sin rigidez de nuca, hidrocefalia, neuropatías craneales, radiculopatías y alteraciones cognitivas; estas manifestaciones se pueden producir aislada o simultáneamente.^{2,4,10,19,22}

Otros síntomas que se encuentran en los pacientes con MR son: dolor en el cuello o en la espalda, debilidad facial, diplopía, disminución de la agudeza visual o amaurosis, hipoacusia, paresia o plejía en los brazos y piernas, disfunción de esfínteres y torpeza de los movimientos.^{2,4} Pueden o no estar presentes los signos de Brudzinski y Kernig, parálisis de los pares craneales III, IV, VI y VII, papiledema, atrofia óptica, mielopatías y radiculopatías.⁴ Las manifestaciones neuropáticas se deben a los depósitos inflamatorios generados en el LCR, que se ubican alrededor del tallo cerebral, de los pares craneales y de los lóbulos temporal y frontal.

Como consecuencias del daño vascular se pueden presentar alteraciones cognitivas como desorientación, déficit de atención y de memoria, perseverancia y signos de frontalización, así como convulsiones, ictus y mielopatías.³⁵

En los pacientes con evidencia de enfermedad diseminada, es útil para el clínico basarse en otros hallazgos, no específicos, pero que se relacionan con el diagnóstico de MR.¹ Por ello, antes de someter al paciente a una serie de estudios diagnósticos prolongados, costosos e innecesarios, es importante hacer una buena historia clínica que incluya los antecedentes de viajes, las prácticas sexuales y la exposición a agentes infecciosos.² Uno de los signos encontrados en el examen físico que orienta hacia una MR de origen infeccioso es la fiebre, aunque puede estar ausente en los pacientes inmunocomprometidos (VIH).⁴ Por otra parte, la MR puede ser la primera manifestación de un trastorno inflamatorio no infeccioso o de un proceso neoplásico sin estar acompañada de los signos de la enfermedad de base.

DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico y los resultados de las pruebas de laboratorio y de los estudios imagenológicos son las bases para hacer el diagnóstico de MR.³⁶ El análisis del

LCR es el primer examen de laboratorio que permite identificar signos de inflamación meníngea.^{37,38} El recuento celular con estudio diferencial y los niveles de glucosa y proteínas orientan el diagnóstico hacia una u otra etiología:³⁹ si se encuentra leucocitosis con predominio de polimorfonucleares neutrófilos, cabe pensar en una infección bacteriana o un proceso inflamatorio; si hay aumento de eosinófilos, se deben plantear las causas parasitarias; cuando el predominio es de linfocitos se procede a investigar tres posibles causas: tuberculosis, meningitis viral o un cuadro neoplásico.^{4,39} Mediante estudios complementarios se puede definir la causa específica de acuerdo con los posibles agentes agresores sospechados. (Tabla n.º 1). La tinción de Gram y el cultivo del LCR son fundamentales ante la sospecha de una etiología bacteriana; la tinción de Ziehl Neelsen positiva apoya el diagnóstico de tuberculosis meníngea y el cultivo positivo lo confirma.^{40,41} Si el diagnóstico presuntivo es el de sífilis, se hace el VDRL en LCR, que no da resultados falsos positivos. Ante la sospecha de causas infecciosas no bacterianas se recurre a las tinciones y cultivos en LCR, biopsias meníngeas y pruebas para detectar antígenos y anticuerpos en suero y LCR.

Los reactantes de fase aguda como la Proteína C reactiva suelen estar elevados en pacientes con muchas de las causas infecciosas,⁴² mas no excluyen una etiología inflamatoria no infecciosa.⁴³ El hallazgo de autoanticuerpos, la biopsia meníngea, los antecedentes del individuo y la correlación clínica orientan hacia el diagnóstico de una MR de causa inflamatoria, secundaria a una enfermedad crónica autoinmune. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es útil para llegar a un diagnóstico certero, como lo han demostrado Desai y Pal para el caso de la meningitis tuberculosa y Dierssen y colaboradores para la detección rápida de ARN de enterovirus en el LCR.^{41,44} En el caso de la tuberculosis meníngea la PCR permite hacer una identificación específica y temprana de la infección en pacientes con actividad tuberculosa extraneural; su sensibilidad es del 48% y su especificidad, del 100%. Sin embargo, el estándar de oro sigue siendo el cultivo que en medios líquidos como el BACTEC es tan sensible como la PCR y que tiene la ventaja adicional de que permite hacer pruebas de sensibilidad si se obtiene crecimiento.^{40,45,46} La PCR se considera un método rápido, sensible y relativamente simple para diagnosticar no solo la

meningitis tuberculosa sino también la encefalitis por el virus Herpes simplex y la toxoplasmosis cerebral.^{47,48}

Los estudios imaginológicos también son clave, más aún cuando se sospecha la existencia de hipertensión endocraneana, en cuyo caso puede estar contraindicada la punción lumbar por el riesgo de herniación.⁴⁹ La tomografía computarizada y la

resonancia magnética nuclear contrastadas permiten detectar cambios como los siguientes: realce meníngeo, infecciones parameningeas incluidos los abscesos cerebrales, realce de la médula espinal en procesos neoplásicos, inflamatorios o infecciosos; lesiones granulomatosas como las de tuberculosis, neurocisticercosis, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener y enfermedades malignas.⁵⁰

Tabla n.º 1. Ayudas diagnósticas de acuerdo con los agentes causales más frecuentes de meningitis recurrente

Causas bacterianas	
Meningitis parcialmente tratada (<i>S. neumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , estreptococos del grupo B, <i>L. monocytogenes</i> , <i>H. influenzae b</i>)	Gram y cultivo de LCR
Infección parameningea	RNM y TAC contrastados
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tinción y cultivo de LCR para BAAR, PCR
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Anticuerpos séricos
Sífilis (<i>Treponema pallidum</i>)	VDRL en LCR y sérico, FTA o MHA-TP
Causas fúngicas	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Tinciones y cultivos para hongos en LCR
<i>Coccidioides immitis</i>	Detección de antígenos y anticuerpos en LCR
<i>Candida sp.</i>	y suero
<i>Histoplasma capsulatum</i>	
<i>Aspergillus sp.</i>	
Causas protozoarias	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Anticuerpos séricos, biopsia
<i>Trypanosoma sp.</i>	IgM y extendido de LCR
Causa helmínticas	
Cisticercosis (<i>Taenia solium</i>)	Hemaglutinación indirecta en LCR ELISA en suero
Causas virales	
Herpes simplex	PCR para ADN del HSV
VIH	Antígeno p24, viremia, Western blot y carga viral
Coriomeningitis linfocítica, Parotiditis, Enterovirus	Anticuerpos y aislamiento del virus en LCR
Causas no infecciosas	
Neoplasia maligna	Estudio citológico del LCR
Compuestos químicos	RNM y TAC contrastados
Sarcoidosis	Biopsia meníngea o del tejido afectado
Vasculitis	Angiografía
Lupus eritematoso sistémico	ANA, anti ADN
Granulomatosis de Wegener	Radiografía de tórax, ANCA en suero
Enfermedad de Behçet	Clínica y prueba de patergia

LCR: líquido cefalorraquídeo. RNM: Resonancia nuclear magnética. TAC: Tomografía axial computarizada. BAAR: Bacilos ácido alcohol resistentes. PCR: Reacción en cadena de la polimerasa. VDRL: prueba serológica no treponémica para sífilis. FTA: Prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes. MHA-TP: Prueba de microhemaglutinación de *Treponema pallidum*. ELISA: Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas. VHS: virus del Herpes simplex. ANA: anticuerpos antinucleares. ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

Además de observar la lesión, la imaginología es un apoyo para que el clínico defina si es oportuna la toma de una biopsia meníngea o la punción lumbar.^{2,4}

La angiografía cerebral está indicada para investigar la posibilidad de arteritis como en la vasculitis granulomatosa y en enfermedades inflamatorias o infecciosas.^{1,4}

TRATAMIENTO

No es fácil la identificación de los microorganismos causantes de MR porque su crecimiento en los cultivos

puede tardar semanas e incluso ser negativo en 33% de los casos. Cuando existe deterioro neurológico progresivo, aun sin haber detectado un agente causal específico, está indicado instaurar un tratamiento empírico que incluya antibióticos, anfotericina B y glucocorticoides, con lo cual se cubren infecciones bacterianas y micóticas y causas inflamatorias no infecciosas, respectivamente. Ello con el fin de evitar la progresión, el deterioro y las posibles secuelas. En los casos bacterianos, para poder hacer un tratamiento dirigido se debe identificar el germen causal, en lo posible hasta el nivel de especie, y estudiar su patrón de sensibilidad a los antibióticos (Tabla n.º 2).

Tabla n.º 2. Meningitis recurrente: agentes causales y tratamientos

Infeciosas	Bacterianas	<i>N. meningitidis</i> S: penicilina G, ampicilina R: cefotaxime, ceftriaxona <i>S. pneumoniae</i> S: penicilina G I: ceftriaxona, cefotaxime R: cefotaxime, ceftriaxona + vancomicina <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : ceftazidima Bacilos gramnegativos diferentes de <i>Pseudomonas</i> : ceftriaxona, cefotaxime <i>Staphylococcus</i> S: nafcilina R: vancomicina <i>Listeria monocytogenes</i> : ampicilina + gentamicina <i>Haemophilus influenzae b</i> : cefotaxime, ceftriaxona <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : isoniazida + rifampicina + pirazinamida + etambutol + piridoxina <i>Treponema pallidum</i> : penicilina G
	Fúngicas	<i>C. neoformans</i> : anfotericina B + flucitosina, fluconazol <i>H. capsulatum</i> : anfotericina B, itraconazol <i>C. immitis</i> : anfotericina B, fluconazol
	Virales	Herpes simplex: acyclovir, valaciclovir, famciclovir Enterovirus: tratamiento de soporte
	Parasitarias	<i>Toxoplasma gondii</i> : pirimetamina + ácido fólico, sulfamidas Cisticercosis: praziquantel, albendazol, neurocirugía
Inflamatorias no infecciosas	Químicas	Retirar el medicamento o tóxico
	Reumatológicas	Glucocorticoides (dexametasona)
	Neoplasias	Radioterapia local, quimioterapia intratecal

S: sensible; R: resistente; I: intermedio.

En presencia de una meningitis linfocítica es importante pensar en tuberculosis sobre todo si en el LCR están disminuida la glucosa y elevadas las proteínas. Para el tratamiento de la meningitis tuberculosa se prescribe un régimen que incluya isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol por ocho semanas, y se continúan las dos primeras por 6 a 12 meses;^{51,52} Entre los diagnósticos diferenciales se deben tener presentes los procesos neoplásicos para los cuales se puede aplicar radioterapia o quimioterapia de acuerdo con las características de la lesión y el estado clínico del paciente.⁵³⁻⁵⁵ En la meningitis debida al virus Herpes simplex, el tratamiento se hace con aciclovir, valaciclovir o famciclovir. La enfermedad causada por enterovirus, adenovirus y otros virus se resuelve espontáneamente, pero los pacientes se benefician de un tratamiento sintomático que incluya hidratación endovenosa con líquidos que contengan glucosa y electrolitos, y antieméticos si hay náuseas y vómito.^{56,57}

Existe evidencia de respuesta a glucocorticoides como la dexametasona en pacientes con enfermedades inflamatorias no infecciosas como las reumatológicas responsables de MR.

CONCLUSIONES

La meningitis recurrente es una enfermedad infrecuente pero que le plantea al clínico un verdadero reto, no solo porque se requiere un alto nivel de sospecha sino porque se relaciona con una incidencia alta de secuelas neurológicas a largo plazo. Su etiología infecciosa es prácticamente igual a la de la meningitis adquirida en la comunidad, pero deben tenerse en cuenta causas no infecciosas como las inflamatorias y las químicas. Para su correcto tratamiento es importante identificar prontamente al mecanismo causal, de modo que se pueda hacer un enfoque terapéutico específico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006; 354: 45-53.
2. Adriani KS, Van de Beek D, Brouwer MC, Spanjaard L, de Gans T. Community-acquired recurrent bacterial meningitis adults. *Clin Infect Dis* 2007; 45: e46-e51.
3. Østergaard C, O'Reilly T, Brandt C, Frimodt-Mooler N, Lundgren JD. Influence of the blood bacterial load on the meningeal inflammatory response in *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 78. Disponible en www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=16643642. Consultado el 18 de febrero de 2009.
4. Koroshetz WJ, Swartz MN. Chronic and recurrent meningitis. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17ª ed. New York: McGraw Hill Medical; 2008: 2641-2646.
5. Pizon AF, Bonner MR, Wang HE, Kaplan RM. Ten years of clinical experience with adult meningitis at an urban academic medical center. *J Emerg Med* 2006; 30: 367-370.
6. Heckenberg SG, de Gans J, Brouwer MC, Weisfelt M, Piet JR, Spanjaard L, et al. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 185-192.
7. Mann K, Jackson MA. Meningitis. *Pediatr Rev* 2008; 29: 417-429.
8. Rajasingham CR, Bonsu BK, Chapman JJ, Cohen DM, Barson WJ. Serious neurologic sequelae in cases of meningitis arising from infection by conjugate vaccine-related and nonvaccine-related serogroups of *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 771-775.
9. Koster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN. Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J Infect* 2008; 57: 449-454.
10. Chavez A, Bahamondes D, David P, Contador AM. Meningitis bacteriana recurrente. *Rev Chil Pediatr* 1994; 65: 205-209.
11. Claros P, Matusialk M. Recurrent meningitis in inner ear malformations. *Otolaryngol Pol* 2008; 62: 340-343.
12. Sare GM, Varma A, Green K, Herwadkar A, Gnanalingham KK. Pneumococcal meningitis secondary to intra-sphenoidal encephalocoele. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151: 103-104.
13. Corvini N, Randolph C, Aroni SI. Complement C7 deficiency presenting as recurrent aseptic meningitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 200-205.

14. Bhide SS. Recurrent meningitis in a family with C3 deficiency. *Indian Pediatr* 2006; 43: 269-270.
15. Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 519-537.
16. Kelleher RJ, Murray JA, Welsby PD. Recurrent meningitis associated with meningioma of the mastoid cavity. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 99-100.
17. Benjlali L, Harmouche H, El Bied S, Raffali J, Tazi Mezalek Z, Adnaoui M. Recurrent meningitis revealing a Behcet's disease. *Rheumatol Int* 2008; 29: 91-93.
18. Rodriguez SC, Olguin AM, Miralles CP, Viladrich PF. Characteristics of meningitis caused by Ibuprofen: report of 2 cases with recurrent episodes and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 214-220.
19. Ziai WC, Lewin JJ 3rd. Update in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Neurol Clin* 2008; 26: 427-468.
20. Paul R, Angele B, Popp B, Klein M, Riedel E, Pfister HW, et al. Differential regulation of blood-brain barrier permeability in brain trauma and pneumococcal meningitis: role of Src kinases. *Exp Neurol* 2007; 203: 158-167.
21. Davis LE. Acute and recurrent viral meningitis. *Curr Treat Options Neurol* 2008; 10: 168-177.
22. Colombe B, Derradji M, Bosseray A, Massot C, Debrut JL. Chronic meningitis: aetiologies, diagnosis and treatment. *Rev Med Interne* 2003; 24: 24-33.
23. Tobón AM, Robledo J, Cardona NM. Micobacterias. En: Restrepo A, Robledo J, Leiderman E, Restrepo M, Botero D, Bedoya V, eds. *Fundamentos de Medicina: Enfermedades infecciosas*. 6^a Edición. Medellín; Corporación para Investigaciones Biológicas; 2003: 491-511.
24. Kalita J, Misra UK, Ranjan P. Predictors of long-term neurological sequelae of tuberculous meningitis: a multivariate analysis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 33-37.
25. Klein M, Koedel U, Pfister HW, Kastenbauer S. Meningitis-associated hearing loss: protection by adjunctive antioxidant therapy. *Ann Neurol* 2003; 54: 451-458.
26. Giorgi P, Mantovani J, Ferroni E, Forcina A, Stanghellini E, Curtale F, et al. Incidence of bacterial meningitis (2001-2005) in Lazio, Italy; the results of an integrated surveillance system. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 13. Disponible en <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=19196453> Consultado el 18 de febrero de 2009.
27. Grodet C, Deguin PF, Watt S, Lanotte P, de Gialluly C, Taha MK, et al. Outbreak in France of *Neisseria meningitidis* B:15:P1.12 belonging to sequence type 1403. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 845-848.
28. Wang VJ, Kuppermann N, Malley R, Barnett ED, Meissner HC, Schmidt EV, et al. Meningococcal disease among children who live in a large metropolitan area, 1981-1996. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1004-1009.
29. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1233-1238.
30. Doorduyn V, de Jager CM, van der Zwaluw WK, Wannet WJ, van der Ende A, Spanjaard L, et al. Invasive *Listeria monocytogenes* infections in the Netherlands, 1995-2003. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 433-442.
31. Franco C, Lammoglia L, Hernández I, Santos JJ. Epidemiology and outcomes of bacterial meningitis in Mexican children: 10-year experience (1993-2003). *Int J Infect Dis* 2008; 12: 380-386.
32. Bolokadze N, Gabunia P, Ezuqbaia M, Gatsrelia L, Khechiashvili G. Neurological complications in patients with HIV/AIDS. *Georgian Med News* 2008; 165: 34-38.
33. Rodesch G, Parizel PM, Farber CM, Lalmand B, Przedborski S, D'Haens J, et al. Nervous system manifestations and neuroradiologic findings in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Neuroradiology* 1989; 31: 33-39.
34. Kojima Y, Hashiguchi H, Hashimoto T, Tsuji S, Shoji H, Kazuyama Y. Recurrent herpes simplex virus type 2 meningitis: a case report of Mollaret's meningitis. *Jap J Infect Dis* 2002; 55: 85-88.
35. Chin RF, Neville BG, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Arch Dis Child* 2005; 90: 66-69.
36. Ginsberg L. Difficult and recurrent meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (Suppl.): i16-i21.

37. Wang HS, Kuo MF, Huang SC. Diagnostic approach to recurrent bacterial meningitis in children. *Chang Gung Med J* 2005; 28: 441-452.
38. Coyle PK. Overview of acute and chronic meningitis. *Neurol Clin* 1999; 17: 691-710.
39. Ray P, Badaou G, Viallon A, Boutoille D, Arthaud M, Trystram D, et al. Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gram-stained smear. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 179-184.
40. Baveja CP, Gumma V, Jain M, Choudhare M, Talukdar B, Sharma VK. Newer methods over the conventional diagnostic tests for tuberculous meningitis: do they really help? *Trop Doct* 2009; 39: 18-20.
41. Desai MM, Pal RB. Polymerase chain reaction for the rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *Indian J Med Sci* 2002; 56: 546-552.
42. 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.
43. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999; 17: 1019-1025.
44. Dierssen U, Rehren F, Henke C, Harste G, Heim A. Rapid routine detection of enterovirus RNA in cerebrospinal fluid by a one-step real-time RT-PCR assay. *J Clin Virol* 2008; 42: 58-64.
45. Nguyen LN, Kox LF, Pham LD, Kuijper S, Kolk AH. The potential contribution of the polymerase chain reaction to the diagnosis of tuberculous meningitis. *Arch Neurol* 1996; 53: 771-776.
46. Kox LF, Kuijper S, Kolk AH. Early diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction. *Neurology* 1995; 45: 2228-2232.
47. Querol JM, Farga A, Alonso C, Granda D, Alcaraz MJ, García de Lomas J. Applications of the polymerase chain reaction (PCR) to the diagnosis of central nervous system infections. *An Med Interna* 1996; 13: 235-238. VERIFICAR: PODRÍA SER *Ann Int Med*
48. García-Bardeci D, Pena MJ, Suárez-Bordón P, Aladro Y, Pérez-González C, Lafarga B. Value of the polymerase chain reaction in the diagnosis of herpes infections of the nervous system. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 150-155.
49. Williams J, Lye DC, Umaphathi T. Diagnostic lumbar puncture: minimizing complications. *Intern Med J* 2008; 38: 587-591.
50. Minonzio G, Colico MP, Ghezzi A, Zarcione D. Imaging of cranio-meningeal infectious and inflammatory involvement. *Neurol Sci* 2008; (Suppl. 2): S279-282.
51. Enberg GM, Quezada BM, de Toro VC, Fuenzalida LL. Tuberculous meningitis in adults: review of 53 cases. *Rev Chil Infectol* 2006; 23: 134-139.
52. Sütla° PN, Unal A, Forta H, Senol S, Kirba° D. Tuberculous meningitis in adults: review of 61 cases. *Infection* 2003; 31: 387-389.
53. Van Horn A. Lymphomatous meningitis: early diagnosis and treatment. *Clin J Oncol Nurs* 2009; 13: 90-94.
54. Kim L, Glantz MJ. Neoplastic meningitis. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2: 517-527.
55. Chamberlain MC. Lymphomatous meningitis in primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus* 2006; 21(5):E6 Disponible en <http://thejns.org/doi/pdf/10.3171/foc.2006.21.5.7> Consultado el 20 de febrero de 2009.
56. Lee BE, Davies HD. Aseptic meningitis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 272-277.
57. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 2004; 11 (Suppl. 2): 57A-64A.

