

PROTOCOLO PARA EL MANEJO TERAPEUTICO DE LAS MENINGITIS BACTERIANAS.

Servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor

Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Autores: Dra S. Moliner (Médico Adjunto SARTD)/ Dra C. Saiz (MIR 2º año SARTD)

1. Objetivo y justificación.

Definiciones:

-Meningitis: infección severa del SNC, que afecta a las leptomeninges.

-Meningitis bacteriana: inflamación meníngea en la que se demuestran bacterias en el cultivo de LCR.

-Meningitis linfocitaria, aséptica o de líquido claro: inflamación meníngea caracterizada por aumento de celularidad de predominio linfocitario en el LCR, glucosa normal, elevación moderada de las proteínas y ausencia de bacterias en la extensión y el cultivo del líquido.

-Encefalitis: infección del tejido encefálico.

-Cerebritis o abscesos: infecciones focales por bacterias, hongos o parásitos.

Objetivos:

-Describir el diagnóstico clínico de las meningitis.

-Enumerar las pruebas diagnósticas de confirmación.

-Especificar el tratamiento empírico de las meningitis.

Justificación:

El establecimiento de un protocolo de sospecha clínica, pruebas diagnósticas y tratamiento empírico precoz de las meningitis ha demostrado una gran importancia en el pronóstico de los pacientes afectados y en minimizar sus secuelas, lo que reduce los costes directos, de hospitalización y farmacológicos, al mejorar su evolución y también ahorra costes indirectos generados por la dependencia.

2. Patología

2.1 Epidemiología.

La incidencia anual es alrededor de los 2-5 casos por cada 100.000 habitantes de países desarrollados. Y pese al arsenal de nuevos antibióticos y vacunas que en este momento poseemos, sigue siendo una de las 10 primeras causas de muerte relacionadas con infecciones. Pero además, pese al adecuado manejo terapéutico de estos pacientes, del 30 al 50% de los supervivientes tienen secuelas neurológicas permanentes.

2.2 Etiología.

Alrededor del 80% de los casos de meningitis adquirida en la comunidad son debidos a *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, y en un porcentaje menor, por *Listeria* y varios estreptococos. En muchos casos, el microorganismo causal puede predecirse por los factores predisponentes del paciente, como son: la edad, enfermedades de base o su competencia inmunológica.



-Edad: es uno de los factores más determinantes. Entre los 2 y los 50 años tenemos como patógenos más frecuentes el neumococo y el meningococo, pero a partir de los 50 años, debemos siempre tener presente a *Listeria monocytogenes*.

-Estado inmunitario del paciente: inmunodeprimidos, pacientes oncológicos, trasplantados, alcohólicos,... podemos encontrar Bacilos Gram Negativos (BGN) y *Listeria*.

-Esplenectomizados: favorece a las meningitis causadas por patógenos encapsulados (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*).

-Fracturas de base de cráneo: *S. pneumoniae*.

-Traumatismos penetrantes: *S. aureus*

-Postquirúrgicos de neurocirugía: Sobre todo son infecciones polimicrobianas, con participación de BGN aerobios, *S. aureus* (incluso MARSAs, con un altísimo porcentaje de mortalidad), coagulasa negativos (*S. epidermidis*).

-Portadores de derivaciones de LCR del tipo que sea: *S. aureus*, coagulasa negativos, BGN aerobios.

La presencia de *H. influenzae* es una causa infrecuente de meningitis en los adultos, por las campañas de vacunación, pero cuando está presente puede indicar la presencia de una fístula de LCR.

Las meningitis asépticas son aquellas en que no es posible aislar un patógeno por técnicas de cultivo bacteriano habitual y está causada por virus (sobre todo enterovirus, como *Cosackie* o *Echovirus* u otros como los pertenecientes al grupo Herpes), otras bacterias (como micobacterias, *brucella*, *treponema pallidum* o *borrelia burgdorferi*), parásitos como *Toxoplasma gondii*, hongos como *cryptococcus neoformans*, infecciones para meníngeas, hipersensibilidad a fármacos y neoplasias.

2.3 Clínica

La sospecha de meningitis bacteriana depende sobre todo del rápido reconocimiento del síndrome meníngeo. Por desgracia, son muy pocos los pacientes que presentan la clásica triada de FIEBRE, RIGIDEZ DE NUCA Y ALTERACIÓN DEL ESTADO MENTAL. A pesar de esto, son numerosos los estudios que demostraron en su día que al menos casi todos los pacientes presentaban dos de los 4 signos más característicos: cefalea, fiebre, rigidez de nuca, y alteración del estado mental.

¿Qué hechos fisiopatológicos explican la variabilidad de la clínica, sobre todo en el tiempo? En las fases más tempranas de la infección lo que se produce es una liberación de citoquinas proinflamatorias como respuesta a la invasión bacteriana en el espacio subaracnoideo, como consecuencia este se inflama, y esto se traduce en una clínica de fiebre y cefalea, en principio bastante inespecífica. Cuando la situación avanza en el tiempo continúa la liberación de mediadores químicos, desencadenando la inflamación de la piamadre, con lo que ahora la clínica es un poco más florida: produciéndose meningismo y confusión. Aquí ya se puede observar en el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) la reducción de la concentración de glucosa.

Si esto se perpetúa, la ruptura de la BHE es inevitable, dando lugar a una migración trasendotelial de los leucocitos, lo que desarrolla edema cerebral. Esto clínicamente, nos da una alteración del nivel de conciencia y seguramente exista algún tipo de focalidad neurológica. En este punto el LCR ha aumentado de presión y su concentración de proteínas es mayor de lo habitual.

Si no actuamos en este punto, el aumento de la Presión intracraneal continúa, y aparece la vasculitis, lo que explica la obnubilación y la aparición de crisis comiciales o la parálisis de PC. Esta situación mantenida en el tiempo provoca irremediablemente el daño neuronal, con la consecuente aparición de secuelas: parálisis, coma, y la posibilidad de muerte en casos no tratados.



3. Diagnóstico

Que pruebas de laboratorio debemos realizar:

-Sangre: Hemocultivos (mínimo dos muestras), Hemograma, bioquímica, Proteína C Reactiva, Procalcitonina.

-LCR: cultivo, tinción de gram, aglutinación en látex, Reacción en cadena de la polimerasa, recuento celular, bioquímica, lactato, etc.

-Cultivo de otros fluidos: orofaringe, nariz oreja, petequias, etc.

CRITERIOS PARA LA REALIZACIÓN DE TC CEREBRAL PREVIO A LA PUNCIÓN

LUMBAR:

-Pacientes con ID: VIH, SIDA, con terapia inmunosupresora, trasplantados.

-Historia de enfermedad de SNC: masa cerebral, ACV o infección focal.

-Convulsiones de reciente comienzo (hasta la semana previa).

-Papiledema.

-Nivel anormal del nivel de conciencia.

-Déficit neurológico focal: pupilas dilatadas no reactivas, anomalías de la motilidad ocular, anomalía visual, parálisis facial, miembros.

PERFILES TÍPICOS DE LCR EN MENINGITIS:

| Tipo de meningitis | Bacteriana | Vírica | TBC | Valores normales |
|---|-------------------|---------|--------|------------------------|
| Presión de apertura (mm H ₂ O) | >180 | >180 | >180 | Límite superior de 180 |
| Leucocitos (cel/mm ³) | 1000-100.000 | 5-1000 | 25-500 | 0-5 |
| Neutrófilos % | >60 | <20 | <50 | 0-15 |
| Proteínas (g/l) | >0.5 | <1.0 | >0.5 | 0.15-0.5 |
| Glucosa (mM) | <2.5 | 2.5-4.5 | <2.5 | 2.5-4.5 |
| Ratio glucosa LCR/glucemia | <0.3 | >0.5 | <0.5 | 2.5-4.5 |
| Características | Turbio, purulento | Claro | Claro | Claro |

TINCIÓN DE GRAM:

Es la técnica más básica, por ser sencilla y rápida. Permite identificar entre el 60-90% de MB. Con una especificidad de hasta el 97%, aunque la sensibilidad es bastante variable, ya que se correlaciona con la concentración de unidades formadoras de colonias presentes en LCR (>100.000 ufc), y también depende del patógeno: por ejemplo para neumococo es del 90%, pero para H.I es del 86%, y para meningococo es aún menor, del 75%.

Si podemos conseguir una tinción de gram positiva, es decir en la que podemos identificar algún patógeno, podremos orientar el diagnóstico etiológico:

Cocos gram + en pares: neumococo

Cocos gram + aislado: staph spp

Bacilos gram+: listeria

Cocos gram - : meningococo

Cocobacilos gram -: Haemophilus

Bacilos gram - : enterobacterias

AGLUTINACIÓN LÁTEX:

Es un método muy rápido, que detecta los polisacáridos de la cápsula de los patógenos meníngeos. Al ser patógenos encapsulados (meningococo, neumococo, E coli, strep grupo B), a veces son muy complicados de ver en las tinciones. Este test puede ser útil para detectarlos, sobre todo en esos pacientes en los que el gram y los cultivos son negativos. Aunque su sensibilidad es variable, y depende también del tipo de patógeno.

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (RCP):

Es el test estrella, por su gran S y E.

Amplifica el DNA de patógenos comunes.

Está disponible en el hospital para:

1. Meningitis bacteriana: Neumococo y Meningococo.

2. Meningitis víricas: sobre todo ante la sospecha de meningoencefalitis.

Tenemos la prueba disponible para enterovirus, y virus del grupo herpes: CMV y VEB, VHS 1 y 2, VVZ y HH6.

LYMILUS LYSATE ASSAY:

Este test en concreto no es un test que se use habitualmente para el estudio de líquido CR, es una técnica específica que detecta endotoxinas de bacterias GN, que se usa para el estudio de líquido de diálisis, para saber si están contaminados o no. Está disponible en el hospital para este fin, y tiene una gran S y E. La IDSA propone que ante la sospecha de una meningitis por BGN, podría ser de gran ayuda este test, aunque habitualmente no se utilice.

TEST DE LABORATORIO ÚTILES EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MENINGITIS BACTERIANA VS VÍRICAS:

-Lactato en LCR: Es un test muy útil sobre todo en pacientes que no han recibido tratamiento antibiótico previo. Cuanto mayor es la concentración (>4.2 mmol/L), mayor la sensibilidad y la especificidad. Es una medición totalmente independiente de del lactato sérico. Su inconveniente es que otras causas pueden elevar el lactato en LCR: compromiso vascular, isquemia/hipoxia cerebral, glicolisis anaerobia,... Además esta prueba es muy sencilla de realizar porque se puede utilizar el gasómetro ordinario del cual disponemos en las unidades de CC.

-Proteína C reactiva en suero: es un reactante de fase aguda, que se libera en el hígado después de 6 h de la reacción inflamatoria. Tiene una S y E muy variable, porque es un reactante inespecífico, por lo tanto no debe utilizarse como criterio para decidir iniciar tratamiento antibiótico. Lo que si se ha demostrado es su utilidad para el seguimiento y el mantenimiento del tratamiento antibiótico, además con un alto VPN.

-Procalcitonina sérica: También es un reactante de fase aguda, muy rápido, mucho más rápido que la PCR. Tiene una S y E variable, y depende de la concentración, concentraciones mayores de 0.2 ng/ml, son bastante sensibles, pero no sirven para el diagnóstico de MB. No debe utilizarse tampoco como criterio para decidir iniciar tratamiento antibiótico y al igual que la PCR se utiliza para el seguimiento y mantenimiento del tratamiento, con un alto VPN.

-RCP para virus: sobre todo ante la sospecha de meningoencefalitis. Tenemos la prueba disponible para enterovirus, y virus del grupo herpes: CMV y VEB, VHS 1 y 2, VVZ y HH6. Tiene mayor sensibilidad y especificidad que los cultivos.

4. Tratamiento.

Existe una clara relación entre el retraso en la administración del tratamiento antibiótico y un peor pronóstico en cuanto a mortalidad y secuelas neurológicas.

Se habla de que retrasos entre 3-6 h provocan un incremento considerable de la mortalidad, sin influir la gravedad de la meningitis, es decir, el retraso es un factor de mal pronóstico por sí mismo.

| | Tratamiento de Elección | Alternativa en alérgicos |
|---|--|---|
| MB en paciente de cualquier edad | Cefalosporina de 3 ^a generación + Vancomicina +/- Ampicilina (*) | Vancomicina + Rifampicina + Levofloxacino |
| MB en paciente Inmunodeprimido | Cefalosporina de 3 ^a generación + Ampicilina + Linezolid/Vancomicina | Aztreonam/Levofloxacino+ cotrimoxazol + linezolid/vancomicina |
| MB en paciente con herida traumática o quirúrgica, o con derivación de LCR. | Meronem o Cefepime o Ceftazidima + Linezolid/Vancomicina | Aztreonam/Levofloxacino + Linezolid/Vancomicina |
| MB con LCR claro y glucorraquia baja | Ampicilina + Tratamiento tuberculostático (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol) + aciclovir | |

(*) Añadir ampicilina ante los siguientes casos: embarazadas, niños <3 meses, adultos >50 años, y clínica de romboencefalitis (ataxia, nistagmus, y afectación de pares craneales)

DOSIS DE ANTIMICROBIANOS DE USO EN MENINGITIS BACTERIANA:

Ampicilina 2 g cada 4 h.
Aztreonam 2 g cada 8 h.
Cefepima 2 g cada 8 h.
Cefotaxima 300 mg/kg/día en 4 o 6 h.
Ceftazidima 2 g cada 8 h.
Ceftriaxona 2 g cada 12 h.
Levofloxacino 500 mg iv/12 h
Linezolid 600 mg/12 h.
Meropenem 1 g cada 8 h.
Rifampicina 15 mg/kg/día.

Vancomicina 15-20 mg/kg/8-12 h

DEXAMETASONA:

La dexametasona debe administrarse con una dosis de **0.6 mg/Kg/día en régimen de 4 días**, comenzando lo más cercano posible a la primera dosis de antibiótico, bien de manera concomitante o mejor aun si se administra 30' antes.

Tener en cuenta que altera la farmacocinética de vancomicina, por lo tanto este antibiótico debe ser administrado en dosis altas.

Ha demostrado beneficios en cuanto a la prevención de secuelas neurológicas, sobre todo a la hora de prevenir secuelas neurológicas por neumococo, es decir, sordera principalmente. Lo que no ha demostrado es tener relación en cuanto a mortalidad.

OTRAS MEDIDAS TERAPEÚTICAS:

-En caso de crisis epilépticas: aplicar el protocolo habitual para controlar la crisis y posteriormente pautar Levetiracepam 500 mg cada 8 h.

-Tratamiento de la hipertensión intracraneal:

Medidas generales:

- Asegurar la permeabilidad de la vía aérea.
- Normoventilación.
- Estabilidad hemodinámica: evitar hipotensión.
- Sedoanalgesia.
- Evitar anemia.
- Profilaxis anticonvulsiva.
- Evitar fiebre.
- Normoglucemia.

Medidas de primer nivel: requieren monitorización de la PIC.

- Sedación.
- Relajación muscular.
- Evacuación de LCR en caso de portadores de drenaje ventricular.
- Terapia hiperosmolar: manitol o suero salino hiperosmolar.
- Hiperventilación moderada.

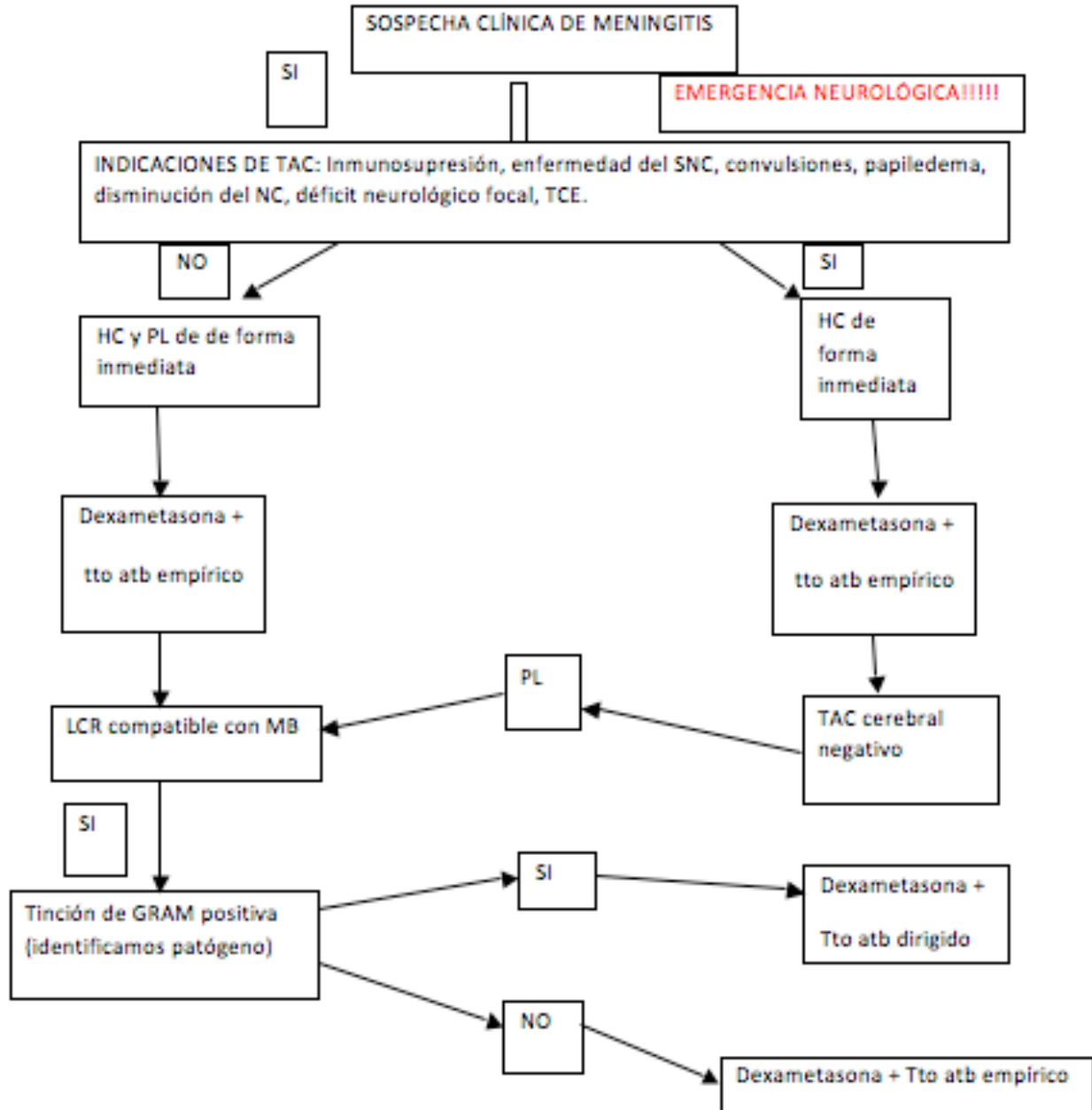
Medidas de segundo nivel (en casos excepcionales): coma barbitúrico.

MEDIDAS DE AISLAMIENTO

Tanto las meningitis víricas como las bacterianas son transmisibles, vía entérica las primeras y vía respiratoria las segundas (meningocócica fundamentalmente). Ante un paciente que ingrese con el diagnóstico de meningitis mantendremos aislamiento aéreo y entérico hasta su diagnóstico; si el diagnóstico es de meningitis meningocócica se realizará aislamiento aéreo durante 24 horas; mientras que si la meningitis es vírica se mantendrá aislamiento de contacto durante una semana.



ALGORITMO DE TRABAJO



BIBLIOGRAFÍA

- Protocolo de la Comisión de Infecciones y Política antibiótica del CHGUV sobre el tratamiento empírico de las meningitis agudas, elaborado por José M^a Gallego Sánchez, Marzo 2012.
- Allan R. Tunkel, Barry J. Hartman, Sheldon L. Kaplan, Bruce A. Kaufman, Karen L. Roos, W. Michael Scheld, and Richard J. Whitley. Practice Guidelines for the management of Bacterial Meningitis. IDSA GUIDELINES CID 2004; 39: 1297-1284.
- A. Chaudhuri, P.M. Martin, P.G.E. Kennedy, R. Andrew Seaton, P. Portegies, M. Bojar and I. Steiner. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. European Journal of Neurology 2008; 15: 649-659.
- Matthijs C. Brouwer, Allan R. Tunkel, and Diederik van de Beek. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. Clinical Microbiology Reviews, 2010 July; 23: 467-492.
- Benedict Michael, Brian F Menezes, John Cunniffe, Alastair Miller, Rachel Kneen, Gavin Francis, Nick J Beeching, Tom Solomon. Effect of delayed lumbar punctures on the diagnosis of acute bacterial meningitis in adults. Emerg Med J 2010 April; 27: 433-438.
- Kameshwar Prasad, Jitendra Kumar Sahu. Cerebrospinal fluid lactate: is it a reliable and valid marker to distinguish between acute bacterial meningitis and aseptic meningitis? Critical care 2011; 15:104.
- Martine Hoogman, Diederik van de Beek, Martijn Weisfelt, Jan de Gans, Ben Schmand. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 1092-1096.
- Diederik van de Beek, Jeremy J Farrar, Jan de Gans, Nguyen Thi Hoang Mai, Elizabeth M Molyneux, Heikki Peltola, Tim E Peto, Irmeli Roine, Mathew Scarborough, Constance Schultsz, Guy E Thwaites, Phung Quoc Tuan, and AH Zwinderman. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a metaanalysis of individual patient data. Lancet Neurol. 2010 March; 9(3): 254-263.
- S. Borchorst and K. Moller. The role of dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis –a systematic review. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2012.
- Mary R, Veinberg F, Couderc R. Acute meningitidis, acute phase proteins and procalcitonin. Ann Biol Clin (Paris). 2003 Mar-Apr; 61(2): 127-37.
- Shimetani N, Shimetani K, Mori M. Levels of three inflammation markers, C-reactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin, in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitidis. Scand J Clin Lab Invest. 2001; 61 (7): 567-74.

- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2004 Jul; 39(2): 206-17.
- M. Edberg, M. Furebring, J. Sjölin and P. Enblad. Neurointensive care of patients with severe community-acquired meningitis. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2011; 55: 732-739.