



CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA



Meningitis. Manejo

Dra Susana Moliner, Dra Cristina Saiz
Servicio de Anestesia Reanimación y Tratamiento del Dolor
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 19 de Junio de 2012



Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis

Clinical Infectious Diseases 2004;39:1267–84

**Allan R. Tunkel,¹ Barry J. Hartman,² Sheldon L. Kaplan,³ Bruce A. Kaufman,⁴ Karen L. Roos,⁵ W. Michael Scheld,⁶
and Richard J. Whitley⁷**

¹Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania; ²Weill Cornell Medical Center, New York, New York; ³Baylor College of Medicine, Houston, Texas; ⁴Medical College of Wisconsin, Milwaukee; ⁵Indiana University School of Medicine, Indianapolis; ⁶University of Virginia School of Medicine, Charlottesville; and ⁷University of Alabama at Birmingham



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 19 de Junio de 2012

European Journal of Neurology 2008, **15**: 649–659

doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02193.x

EFNS GUIDELINES/CME ARTICLE

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



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 19 de Junio de 2012**

Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis

Matthijs C. Brouwer,¹ Allan R. Tunkel,² and Diederik van de Beek^{1*}

CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, July 2010, p. 467–492

0893-8512/10/\$12.00 doi:10.1128/CMR.00070-09

Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

- *Incidencia anual de 2-5/100.000 hab en países desarrollados*
- *Es una de las 10 causas mundiales de muerte relacionadas con infecciones*
- *De los supervivientes el 30-50% tienen secuelas neurológicas permanentes*
- *El microorganismo causal puede predecirse por la edad, factores predisponentes, enfermedades de base o competencia inmunológica*



Clínica de meningitis

| Early events | | Intermediate events | | Late events |
|---|--|--|---|---|
| Pathophysiology | | | | |
| Phase 1 | Phase 2 | Phase 3 | | |
| Release of pro-inflammatory cytokines from bacterial invasion and consequent inflammation of subarachnoid space | Subpial encephalopathy induced by cytokines and other chemical Mediators | Breakdown in the blood-brain-barrier, transendothelial emigration of leukocytes and development of cerebral oedema | Impaired CBF, rising intracranial pressure and vasculitis | Focal neuronal injury |
| Clinical | | | | |
| Fever, headache | Meningism, confusion, reduced CSF glucose | Impaired consciousness, elevated CSF pressure, increased CSF protein, focal symptoms | Obtundation, seizures, focal neurological symptoms and/signs (e.g. cranial nerve palsies) | Paralysis, cognitive impairment coma, possibly death in untreated cases |

- Fiebre
- Cefalea

- Meningismo
- Confusion
- Cefalea

- Alteración del NC
- Focalidad
- Confusion
- Cefalea

- Obnubilación, crisis epilépticas, parálisis d PC, coma y muerte



Etiologia

| Predisposing factor | Common bacterial pathogens |
|------------------------|---|
| Age | |
| <1 month | <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> species |
| 1–23 months | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>E. coli</i> |
| 2–50 years | <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> |
| >50 years | <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , aerobic gram-negative bacilli |
| Head trauma | |
| Basilar skull fracture | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , group A β -hemolytic streptococci |
| Penetrating trauma | <i>Staphylococcus aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>Staphylococcus epidermidis</i>), aerobic gram-negative bacilli (including <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) |
| Postneurosurgery | Aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>), <i>S. aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>) |
| CSF shunt | Coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>), <i>S. aureus</i> , aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>), <i>Propionibacterium acnes</i> |

- Las MB mas frecuentes en nuestro entorno: N Menigitidis / S Pneumoniae
- En >50 a: N Menigitidis , S Pneumoniae , L Monocytogenes
- Inmunosupresion y pacientes oncológicos: L Monocitogenes, BGN, S Pneumoniae, Haemophilus Influenzae
- Esplenectomizado: S Pneumoniae, Haemophilus Influenzae, N Meningitidis



Etiologia

| Predisposing factor | Common bacterial pathogens |
|------------------------|---|
| Age | |
| <1 month | <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> species |
| 1–23 months | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>E. coli</i> |
| 2–50 years | <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> |
| >50 years | <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , aerobic gram-negative bacilli |
| Head trauma | |
| Basilar skull fracture | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , group A β -hemolytic streptococci |
| Penetrating trauma | <i>Staphylococcus aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>Staphylococcus epidermidis</i>), aerobic gram-negative bacilli (including <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) |
| Postneurosurgery | Aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>), <i>S. aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>) |
| CSF shunt | Coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>), <i>S. aureus</i> , aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>), <i>Propionibacterium acnes</i> |

*Fractura base de cráneo:

S. pneumoniae

*Traumatismo penetrante: *Staph. aureus*

*PostNUC: BGN aerobios, *Staph. aureus*
coagulasa negativos

*Derivación de LCR: *Staph. aureus*
coagulasa negativos, BGN aerobios



Diagnóstico diferencial

| | Acute bacterial meningitis | Viral meningitis/ meningo-encephalitis | Chronic meningitis (tuberculous meningitis) | Normal CSF |
|--|----------------------------|---|--|--------------------------------|
| Characteristics | Turbid, cloudy, purulent | Clear | Clear, cloudy | Clear |
| Opening pressure (mm H ₂ O) | > 180 | > 180 | > 180 | 180 (upper limit) ^a |
| WBC count (cells/mm ³) | 1000–10 000 | 5–1000 | 25–500 ^b | 0–5 (0–30 in newborns) |
| Neutrophils (%) | > 60 ^c | < 20 | < 50 ^c | 0–15 |
| Protein (g/l) | > 0.5 | < 1.0 | > 0.5 | 0.15–0.5 |
| Glucose (mM) | < 2.5 | 2.5–4.5 | < 2.5 | 2.5–4.5 |
| CSF/blood glucose ratio | < 0.3 | > 0.5 | < 0.5 | 0.6 |

Objetivos

- En que pacientes debemos hacer un TAC previo a la PL
- Que tests específicos debemos realizar para determinar la etiología
- Qué tests de lab nos ayudarán a distinguir una meningitis bacteriana de una vírica



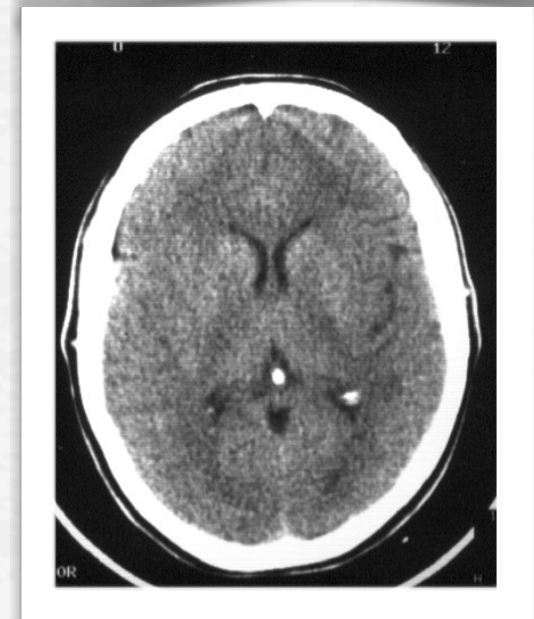
Objetivos

- *Cómo de rápido debemos administrar el tratamiento antibiótico en una sospecha de meningitis*
- *Qué tratamiento antib específico debemos administrar en una meningitis sospechada o confirmada*
- *Papel de la dexametasona*
- *Indicaciones de repetir la PL*
- *Duración del tratamiento*



□ En qué pacientes debemos hacer un TAC previo a la PL

| CRITERIOS | Comentarios |
|---------------------------------------|---|
| Estado de inmunodepresión | VIH o SIDA, con terapia inmunosupresora o tras <u>transolante</u> |
| Historia de enfermedad de SNC | Masa cerebral, ACV o <u>infección</u> focal |
| Convulsiones de reciente comienzo | Presentación en la semana previa, |
| <u>Papiledema</u> | |
| Nivel anormal del nivel de conciencia | |
| Déficit neurológico focal | Pupilas dilatadas no reactivas, anomalías de la motilidad ocular, anomalía visual, parálisis facial, miembros |



Effect of delayed lumbar punctures on the diagnosis of acute bacterial meningitis in adults

Benedict Michael,^{1,3,5} Brian F Menezes,¹ John Cunniffe,² Alasta Rachel Kneen,⁴ Gavin Francis,² Nick J Beeching,³ Tom Solomon.
Emerg Med J 2010;**27**:433–438.

Box 1 Contraindications to an immediate lumbar puncture in adults with suspected acute bacterial meningitis.^{13 14}

- ▶ Marked depressed conscious level (Glasgow Coma Score <12) or a fluctuating conscious level (fall in Glasgow Coma Score >2)
- ▶ Focal neurology
- ▶ Persistent seizures
- ▶ Bradycardia and hypertension
- ▶ Papilloedema
- ▶ Strong clinical suspicion of meningococcal septicaemia
- ▶ Rapidly progressive rash
- ▶ Poor peripheral perfusion, capillary refill time > 4 s, oliguria and systolic blood pressure < 90 mm Hg
- ▶ Respiratory rate <8 or >30
- ▶ Pulse rate <40 or >140 bpm
- ▶ Acidosis pH <7.3 or base excess worse than -5
- ▶ White blood cell count <4/mm³

- La principal causa de demora en la PL es la realización un TAC cerebral
- En los pacientes sin indicación de TAC debe realizarse de forma inmediata la PL y la administración de antib

□ Sistemática de la PL

Presión de salida del LCR es normal <18 cm H₂O en decubito lateral

La muestra se distribuye en 3 tubos

1. Determinaciones bioquímicas y determinaciones serológicas
2. Tinciones, cultivos y RCP
3. Recuento celular y estudio citológico



□ Que pruebas de laboratorio debemos realizar

Blood : (The 3 'C's)

Culture

Cell count

C-reactive protein (CRP)

Cerebrospinal fluid (CSF)

Opening pressure (always raised in ABM)

Appearance

Cell count

Biochemistry:

Glucose, and the ratio of blood glucose
(obtained before lumbar puncture)

Protein

Optional:lactate, ferritin, chloride, lactate dehydrogenase (LDH)

Microbiology:

Gram stain, culture

Others: counterimmunoelectrophoresis (CIE), radioimmunoassay
(RIA), latex particle agglutination (LPA), enzyme-linked
immunosorbent assay (ELISA), polymerase chain reaction (PCR)

Body fluid culture

Petechial fluid, sputum, secretions from oropharynx, nose and ear

- Hemocultivos
- Hemograma/BQ
- Proteína C Reactiva
- Procalcitonina
- Cultivos de fluidos



□ Que tests específicos del LCR debemos realizar para determinar la etiología

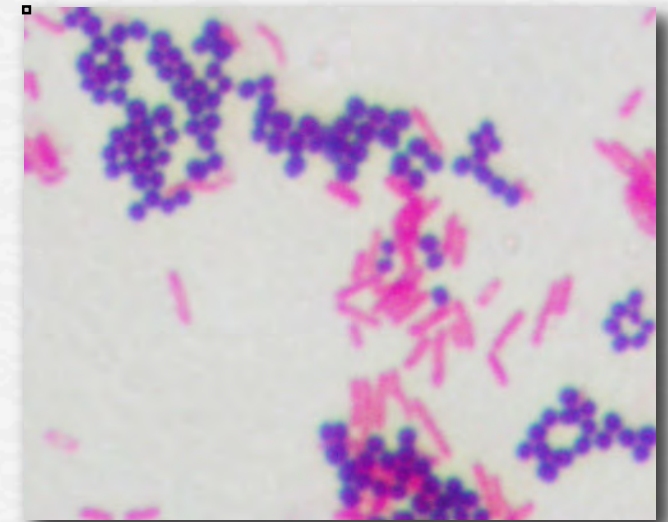
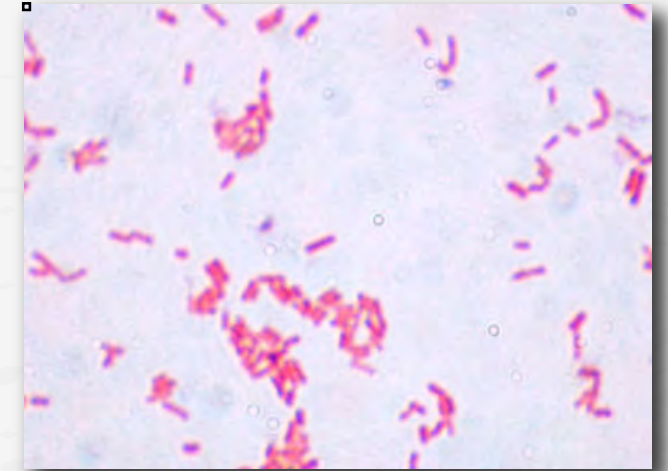
- * Tinción GRAM
- * Aglutinación Latex
- * Lymilus lysate assay
- * RCP



- Que tests específicos debemos realizar para determinar la etiología

* Tinción GRAM

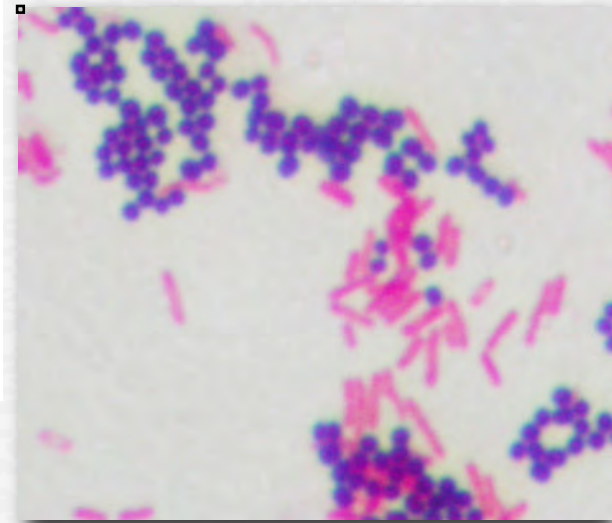
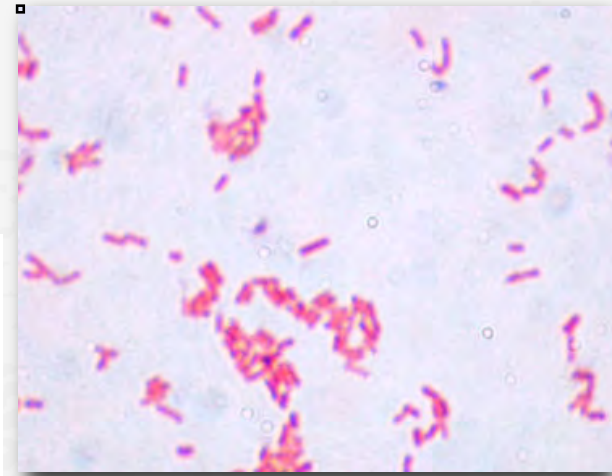
| GRAM | FORMA | DISPOSICION | PATOGENO |
|------|------------|-----------------------|----------------------------|
| + | COCOS | Pares-diplococos | <u>Strept pneumoniae</u> |
| + | COCOS | Aislados, dobles..... | <u>Staph spp</u> |
| + | COCOS | Parejas y cadenas | <u>Strept B hemolitico</u> |
| + | BACILOS | Aislados o cadenas | <u>Listeria Monocitog</u> |
| - | COCOS | Arriñonado | <u>Neisseria Menigitid</u> |
| - | COCBACILOS | <u>Cocobailos</u> | <u>Haem Influenzae</u> |
| - | BACILOS | Bacilar | <u>E Coli</u> |
| - | BACILOS | Bacilar | <u>Pseud Aeruginosa</u> |



- Que tests específicos debemos realizar para determinar la etiología

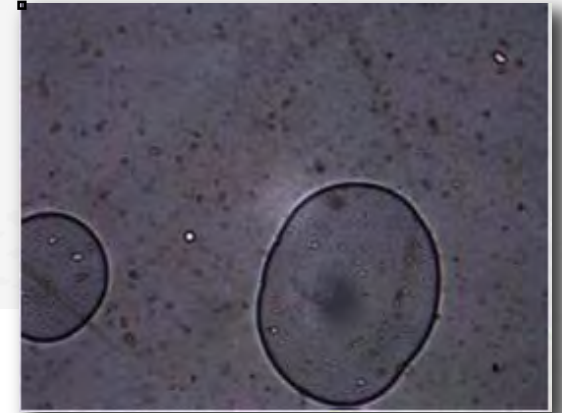
* Tinción GRAM

- Permite identificar entre el 60-90% de MB
- Especificidad del 97%
- Se correlaciona con la concentración de UFC
- Depende del patógeno: *S Neumoniae* 90%, *H Influenzae* 86%, *N Meningitidis* 75%



- Que tests específicos debemos realizar para determinar la etiología

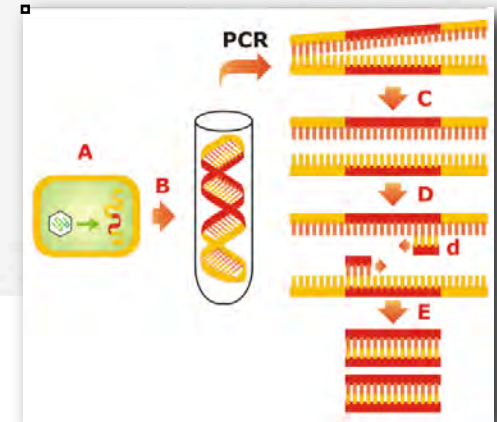
* Aglutinación LATEX



- Método rápido
- Detecta polisacáridos de los patógenos meníngeos
- Patógenos capsulados: H Influenzae, S Pneumoniae, N Meningitidis, E Coli, Strep del grupo B
- Sensibilidad variable
- Podría ser el test más útil en pacientes con cultivos o Gram negativos

- Que tests específicos debemos realizar para determinar la etiología

* Reacción en cadena de polimerasa (RCP)



- Gran sensibilidad y especificidad
- Amplifica el DNA de patógenos comunes
- Sospecha de meningitis bacterianas: N Meningitidis y S Pneumoniae (**disponible)
- RCP para virus: meningoencefalitis (enterovirus y el Herpes virus**)

□ Que tests específicos del LCR debemos realizar para determinar la etiología

- Lymílus lysate assay

Técnica específica para la detección de endotoxinas Bacterias GN.

Usada normalmente para estudio de líquido de diálisis**
Sensibilidad y especificidad altas.



□ Qué tests de lab nos ayudarán a distinguir una meningitis bacteriana de una vírica

* Lactato en LCR

* Determinación de la PCR sérica

* Determinación de PCT sérica

* RCP para virus



- Qué tests de lab nos ayudarán a distinguir una meningitis bacteriana de una vírica

* Lactato en LCR

- Útil para diferenciar MB de M no Bacterianas
- En paciente que no han recibido tratamiento antib previo
- Alta sensibilidad y alta especificidad
- Existen otras causas de elevación del lactato en LCR (compromiso vascular, isquemia/hipoxia cerebral, glicolisis anaerobia.....)
- Es independiente del lactato serico

Cerebrospinal fluid lactate: Is it a reliable and valid marker to distinguish between acute bacterial meningitis and aseptic meningitis?

Kameshwar Prasad* and Jitendra Kumar Sahu

Prasad and Sahu *Critical Care* 2011, 15:104
<http://ccforum.com/content/15/1/104>

- En pacientes postquirúrgicos se considera que >4 mmol/L se debería iniciar tratamiento antibiótico empírico
- Es un buen marcador comparado con otros (glucosa, proteínas, leucocitos)



□ Qué tests de lab nos ayudarán a distinguir una meningitis bacteriana de una vírica

• Determinación de la PCR sérica

- Reactante de fase aguda
- No es diagnóstico de MB
- No debe utilizarse como criterio para decidir iniciar tratamiento antibiótico
- Es útil para el seguimiento y mantenimiento del tratamiento antibiótico (con alta valor predictivo negativo)



□ Qué tests de lab nos ayudarán a distinguir una meningitis bacteriana de una vírica

• Determinación de PCT sérica

- Reactante de fase aguda
- No es diagnóstico de MB
- Sensibilidad y especificidad variable
- Cinética más corta
- No debe utilizarse como criterio para decidir iniciar tratamiento antibiótico
- Es útil para el seguimiento y mantenimiento del tratamiento antibiótico (con alta valor predictivo negativo)



Ann Biol Clin (Paris). 2003 Mar-Apr;61(2):127-37.

[Acute meningitidis, acute phase proteins and procalcitonin].

[Article in French]

Mary R, Veinberg F, Couderc R.

Service accueil-urgences, Hôpital Delafontaine, Saint-Denis. robert.mary@club-internet.fr

Scand J Clin Lab Invest. 2001;61(7):567-74.

Levels of three inflammation markers, C-reactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin, in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis.

Shimetani N, Shimetani K, Mori M.

Department of Clinical Pathology, Koshigaya Hospital Dokkyo University School of Medicine, Japan. shime@dokkyomed.ac.jp

Clin Infect Dis. 2004 Jul 15;39(2):206-17. Epub 2004 Jul 2.

Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis.

Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J.

Department of Pediatrics, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06520-8064, USA. lillian.simon@yale.edu



- Qué tests de lab nos ayudarán a distinguir una meningitis bacteriana de una vírica

*RCP para virus

- Gran sensibilidad y especificidad, mayor que los cultivos
- Amplifica el DNA de patógenos comunes
- RCP para virus: meningoencefalitis (enterovirus y el Herpes virus**)

- Cómo de rápido debemos administrar el tratamiento antibiótico en una sospecha de meningitis

Clara relación entre el retraso en la administración del tto ATB y un peor pronóstico en cuanto a mortalidad y secuelas neurológicas

EMERGENCIA NEUROLOGICAiiiiiii



Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis

Martine Hoogman, Diederik van de Beek, Martijn Weisfelt, Jan de Gans, Ben Schmand

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;**78**:1092–1096. doi: 10.1136/jnnp.2006.110023



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 19 de Junio de 2012**

- Qué tratamiento antibiótico debemos administrar en una meningitis sospechada o confirmada

MB: PACIENTE DE CUALQUIER EDAD SIN
INMUNODEPRESION

Cefalosporina de 3ª generación + Vancomicina
con o sin Ampicilina (embarazadas, >50a,
<3 meses, romboencefalitis)



- Qué tratamiento antibiótico debemos administrar en una meningitis sospechada o confirmada

MB: PACIENTE INMUNODEPRIMIDO:

Meropenem + Ampicilina + linezolid/
vancomicina

Alergicos: Aztreonam + Cotrimoxazol +
Linezolid/vancomicina

- Qué tratamiento antibiótico debemos administrar en una meningitis sospechada o confirmada

MB: PACIENTE CON HERIDA TRAUMÁTICA O QUIRÚRGICA O DERIVACIÓN DE LCR

Meropenem o Cefepime o ceftazidima + linezolid/
vancomicina

Alergicos: Aztreonam + Linezolid/vancomicina



- Qué tratamiento antibiótico debemos administrar en una meningitis sospechada o confirmada

MB: LCR claro y glucorraquia baja

Ampicilina + Tto tuberculostático + Aciclovir

□ Qué tratamiento antibiótico específico debemos administrar en una meningitis confirmada

| Microorganism | Recommended therapy | Alternative therapies |
|---------------------------------|---|--|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{a,b} | Meropenem (C-III), fluoroquinolone ^c (B-II) |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | Third-generation cephalosporin ^a | Penicillin G, ampicillin, chloramphenicol, fluoroquinolone, aztreonam |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | Ampicillin ^d or penicillin G ^d | Trimethoprim-sulfamethoxazole, meropenem (B-III) |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | Ampicillin ^d or penicillin G ^d | Third-generation cephalosporin ^a (B-III) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | Third-generation cephalosporin ^a (A-I) | Chloramphenicol, cefepime (A-I), meropenem (A-I), fluoroquinolone |
| <i>Escherichia coli</i> | Third-generation cephalosporin ^a (A-II) | Cefepime, meropenem, aztreonam, fluoroquinolone, trimethoprim-sulfamethoxazole |

Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis

Allan R. Tunkel,¹ Barry J. Hartman,² Sheldon L. Kaplan,³ Bruce A. Kaufman,⁴ Karen L. Roos,⁵ W. Michael Scheld,⁶ and Richard J. Whitley⁷

¹Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania; ²Weill Cornell Medical Center, New York, New York; ³Baylor College of Medicine, Houston, Texas; ⁴Medical College of Wisconsin, Milwaukee; ⁵Indiana University School of Medicine, Indianapolis; ⁶University of Virginia School of Medicine, Charlottesville; and ⁷University of Alabama at Birmingham



The role of dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis – a systematic review

Acta Anaesthesiol Scand 2012; ••: ••–••
Printed in Singapore. All rights reserved

Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data

Lancet Neurol. 2010 March ; 9(3): 254–263.

Lancet Neurology

□ Papel de la dexametasona

- Administración 0,6mg/kg/día en régimen de 4 días
- Lo más cercano (previo) o concomitante al tratamiento antibiótico
- Relación de beneficios en cuanto a secuelas neurológicas
- Sin relación en cuanto a mortalidad



□ Papel de la dexametasona

- Reducción de la inflamación en las leptomeninges disminuyendo la permeabilidad de la BHE y por tanto el paso de vancomicina
- Se recomienda dosis altas de vancomicina



□ Indicaciones de repetir la PL

- No se debe hacer de rutina
- En pacientes que en 48h de tto adecuado no responden clínicamente



□ Duración del tratamiento antibiótico

- MB inespecífica: 10-14 días
- MB por Neumococo: 10-14 días
- MB por Meningococo: 5-7 días
- MB por H Influenzae: 7-14 días
- MB por L Monocitogenes: 21 días
- MB por BGN: 21-28 días

Table 8. Duration of antimicrobial therapy for bacterial meningitis based on isolated pathogen (A-III).

| Microorganism | Duration of therapy, days |
|--|---------------------------|
| <i>Neisseria meningitidis</i> | 7 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 7 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 10-14 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 14-21 |
| Aerobic gram-negative bacilli ^a | 21 |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | ≥21 |

- Pacientes que desarrollan una MB tras la colocación de una DV de LCR ¿es necesario la administración de antibiótico intraventricular?

- Ningún antibiótico está aprobado por la FDA para administración IV
- Las dosis e intervalos se basan en estudios empíricos

| Antimicrobial agent | Daily intraventricular dose, mg |
|---------------------------|---------------------------------|
| Vancomycin | 5-20 ^a |
| Gentamicin | 1-8 ^b |
| Tobramycin | 5-20 |
| Amikacin | 5-50 ^c |
| Polymyxin B | 5 ^d |
| Colistin | 10 |
| Quinupristin/dalfopristin | 2-5 |
| Teicoplanin | 5-40 ^e |



ALGORITMO DE MANEJO

