



L'Acadèmia

FUNDACIÓ ACADÈMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARNS
FILIAL DEL VALLÈS ORIENTAL

**XXXVIIIè CURS
de FORMACIÓ MÈDICA
CONTINUADA 2011-12**

Els dijous, a les 21.00 h.

**Sala d'actes del Centre de Medicina
Avançada del Vallès (CEMAV)**

**C/. Agustí Vinyamata, 7-9-11 (davant Fonda Europa)
GRANOLLERS**

**www.academia.cat
f_vallesori@academia.cat
Tel. 696 98 88 22**

INFECCIONS DEL SISTEMA NERVIÓS CENTRAL

Granollers, 16 de febrer de 2012

Josep M^a Mòdol Deltell



**Germans Trias i Pujol
Hospital**

MENINGITIS AGUDA BACTERIANA (MAB)

- Repàs conceptes generals
- Morbimortalitat de la MAB
- Indicacions de la TC a la meningitis
- Tècniques diagnòstiques a MAB
- Tractament antibiòtic de la MAB per *S. pneumoniae*
- Tractament coadjuvant de la MAB

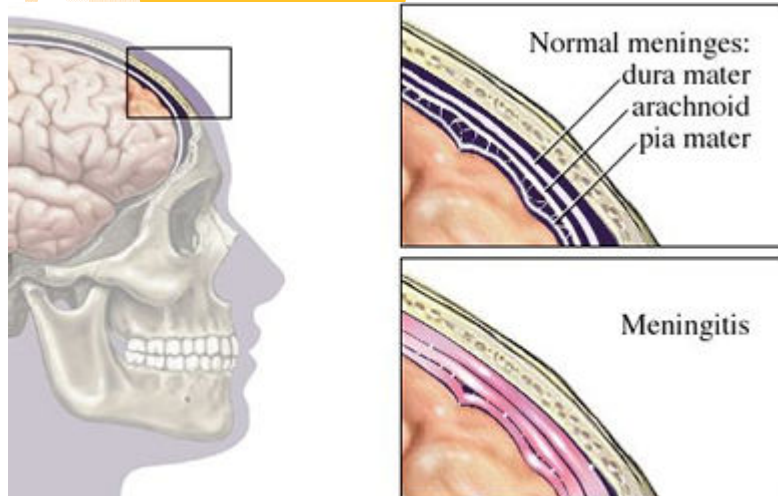
MENINGITIS AGUDA BACTERIANA (MAB)

- Repàs conceptes generals
- Morbimortalitat de la MAB
- Indicacions de la TC a la meningitis
- Tècniques diagnòstiques a MAB
- Tractament antibiòtic de la MAB per *S. pneumoniae*
- Tractament coadjuvant de la MAB

CONCEPTE



INFLAMACIÓ DE LES LEPTOMENINGES I DEL LCR A L'ESPAI SUBARACNOIDAL, TANT CRANIAL COM ESPINAL, I DELS VENTRICLES CEREBRALS.



ETIOLOGIA

BACTERIANA

MENINGOCOC
NEUMOCOC

Listeria monocitogenes

H.INFLUENZAE

M.TUBERCULOSIS

Estafilococs aureus y epidermidis

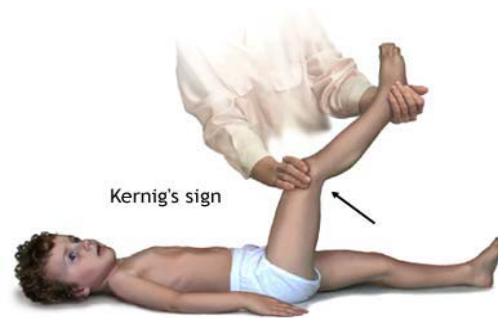
SOSPITA CLÍNICA DE MENINGITIS

-disminució del nivell de consciència en un malalt febril

-presència de símptomes o signes meningis clàssics

-aparició de lesions purpúriques en un malalt febril

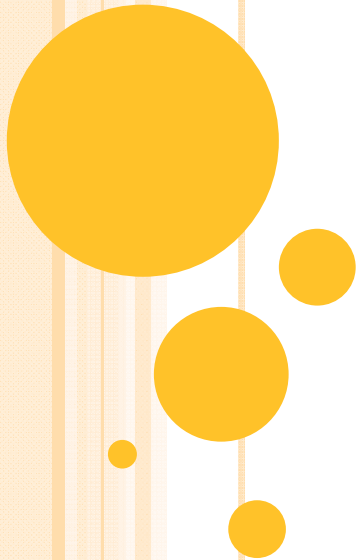




SOSPITA RÀPIDA DE L'AGENT ETIOLÒGIC

EDAT DEL PACIENT

FACTORS ASSOCIATS



MENINGITIS BACTERIANA. ORGANISMES RESPONSABLES EN RELACIÓ A L'EDAT

EDAD	<i>N.meningitidis</i>	<i>H.influenzae</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>Listeria m.</i>	<i>S. aureus</i>
5 -25	65	7.5	15	2.5	2
25 - 50	35	7.5	35	6.5	5
>50a	10	1.5	55	15	9

Table 4. Recommendations for empirical antimicrobial therapy for purulent meningitis based on patient age and specific predisposing condition (A-III).

Predisposing factor	Common bacterial pathogens	Antimicrobial therapy
Age		
<1 month	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> species	Ampicillin plus cefotaxime or ampicillin plus an aminoglycoside
1–23 months	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>E. coli</i>	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{a,b}
<u>2–50 years</u>	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{a,b}
<u>>50 years</u>	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , aerobic gram-negative bacilli	Vancomycin plus <u>ampicillin plus a third-generation cephalosporin^a</u>
Head trauma		
Basilar skull fracture	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , group A β -hemolytic streptococci	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^a
Penetrating trauma	<i>Staphylococcus aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>Staphylococcus epidermidis</i>), aerobic gram-negative bacilli (including <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Vancomycin plus cefepime, vancomycin plus ceftazidime, or vancomycin plus meropenem
Postneurosurgery	Aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>), <i>S. aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>)	Vancomycin plus cefepime, vancomycin plus ceftazidime, or vancomycin plus meropenem
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>	Vancomycin plus cefepime, ^c vancomycin plus ceftazidime, ^c or vancomycin plus meropenem ^c

^a Ceftriaxone or cefotaxime.

^b Some experts would add rifampin if dexamethasone is also given.

^c In infants and children, vancomycin alone is reasonable unless Gram stains reveal the presence of gram-negative bacilli.

FACTORS ASSOCIATS I GERMENS

SHUNT LCR

⇒ *S.epidermidis*
S.aureus
Pseudomonas spp.

TRAUMATISME CRANIAL

⇒ **OBERT O CRANEOTOMIA**
S. aureus i *S. epidermidis*
BGN

⇒ **TANCAT**
S.pneumoniae
BGN

FÍSTULA LCR

⇒ *S.pneumoniae, Hemophilus Influenzae*

INFECCIÓ ASSOCIADA

⇒ **OTITIS/SINUSITIS A.**
S.pneumoniae
H.influenzae

PNEUMÒNIA
S. pneumoniae
N.meningitidis

**SUPURACIÓ
ÒTICA CRÒNICA.**
ANAEROBIS
S.pneumoniae
H.Influenzae

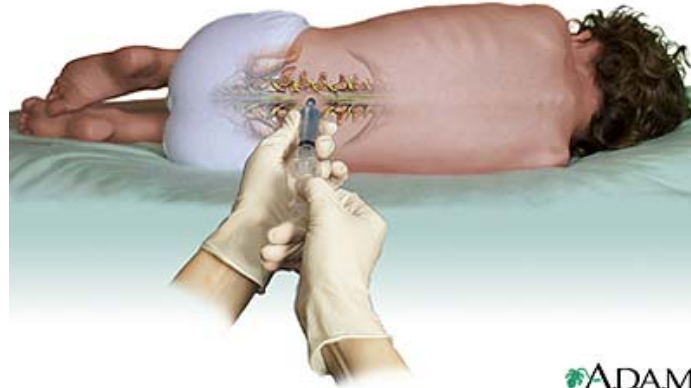
INMUNOSUPRESSIÓ

⇒ **BACTERIS**
LISTERIA M.
ENTEROBACTERIS
P.AERUGINOSA
S.AUREUS

FONGS

PROTOZOUS

Se extrae el líquido cefalorraquídeo
de entre dos vértebras



ADAM.

EN TOTS ELS CASOS:

-Pressió LCR

-Aspecte LCR

-Proteïnes LCR

-Recompte cel.lular LCR

-Glucosa LCR

-ADA

-Tinció gram LCR (+/- 80% per *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*,
H. influenzae; 30% en *L. monocytogenes*)

-Cultiu bacterià LCR (85% sensibilitat)

-Hemocultius

LIQUID TERBOL_

MENINGITIS BACTERIANA PIÒGENA AGUDA

TRACTAMENT EMPÍRIC URGENTE

Edat

Factors associats

Analisi inmediat LCR

DADES DE LABORATORI

CONCLUIENTS

Modificar tractament si
es necessari

NO CONCLUIENTS

Seguir mateix tractament

DIFUSIÓ DELS ANTIMICROBIANS AL LCR

-ve determinada per liposolubilitat i la fixació proteica (si >90% escassa Penetració)

-en meningitis x 3-10 la difusió basal

-eficàcia: concentració a LCR >10 x CBM

EXCELENTE CON O SIN INFLAMACION	BUENA SOLO CON INFLAMACION	MINIMA O NULA CON O SIN INFLAMACION
Cloramfenicol	Amikacina	Estreptomina
Sulfonamidas	Ampicilina	Gentamicina
Clotrimoxazol	Penicilina G	Tobramicinaa
Pirazinamida	Cefoxatima	Eritromicina
INH	Ceftazidima	Ketoconazol
Levofloxacino	Ceftriaxona	Penicilina G Benzatina
Etambutol	Cefuroxima	Anfotericina B
Metronidazol	Cefalotina	Lincomicina
Aciclovir	Vancomicina	Polimixina B
Tetraciclina	Rifampicina	Clindamicina

GUIA ANTIBIÒTICS QUAN EL GERMEN ÉS CONEGUT O SOSPITAT

MICROORGANISME

S.pneumoniae
N.meningitidis
H.influenzae b
S.aureus
S.epidermidis
Listeria m.
Enterobacterias
P. aeruginosa

ANTIBIÒTIC ELECCIÓ/ALTERNATIU

Cefotaxima
Penicilina G/Ceftriaxona
Ceftriaxona
Cloxacilina/Vancomicina
Vancomicina
Ampicilina
Ceftriaxona/Ciprofloxacino
Ceftazidima/Ciprofloxacino

PROFILAXI

PROFILAXIS ANTIBIÒTICA DE LA MENINGITIS BACTERIANA

S'administrarà tan sols als contactes més prolongats (als de casa, veïns de classe).

Sospita o confirmació de **meningocèmia**:

RIFAMPICINA 600 mg/12 h VO 2 dies

Alternatives: Ceftriaxona 250 mg MI ó
Ciprofloxací 500 mg VO

En nens de < 1 any: RIFAMPICINA 5 mg/Kg/12 hores VO 2 dies

En nens de > 1any: RIFAMPICINA 10 mg/Kg/12 hores VO 2 dies

Sospita o confirmació de meningitis per ***Haemophilus spp.***:

En adults: RIFAMPICINA 600 mg/24 h VO 4 dies

En nens: RIFAMPICINA 20 mg/Kg/24 h VO 4 dies

VACUNES

- Neumococ
- Meningococ
- H. influenzae*

(sols en grups de risc. No com profilaxi de persones exposades a un caso)



Vacuna antimeningocòcica C CONJUGADA

Oligosacarids meningococ serogrup C
conjugats amb proteïnes transportadores de *Corynebacterium diphtheriae*

- Altes concentracions d'anticossos
- Resposta molt prolongada

Vacuna antimeningocòcica NO CONJUGADA

Bivalent: A i C

Tetravalent: A,C,Y, W135

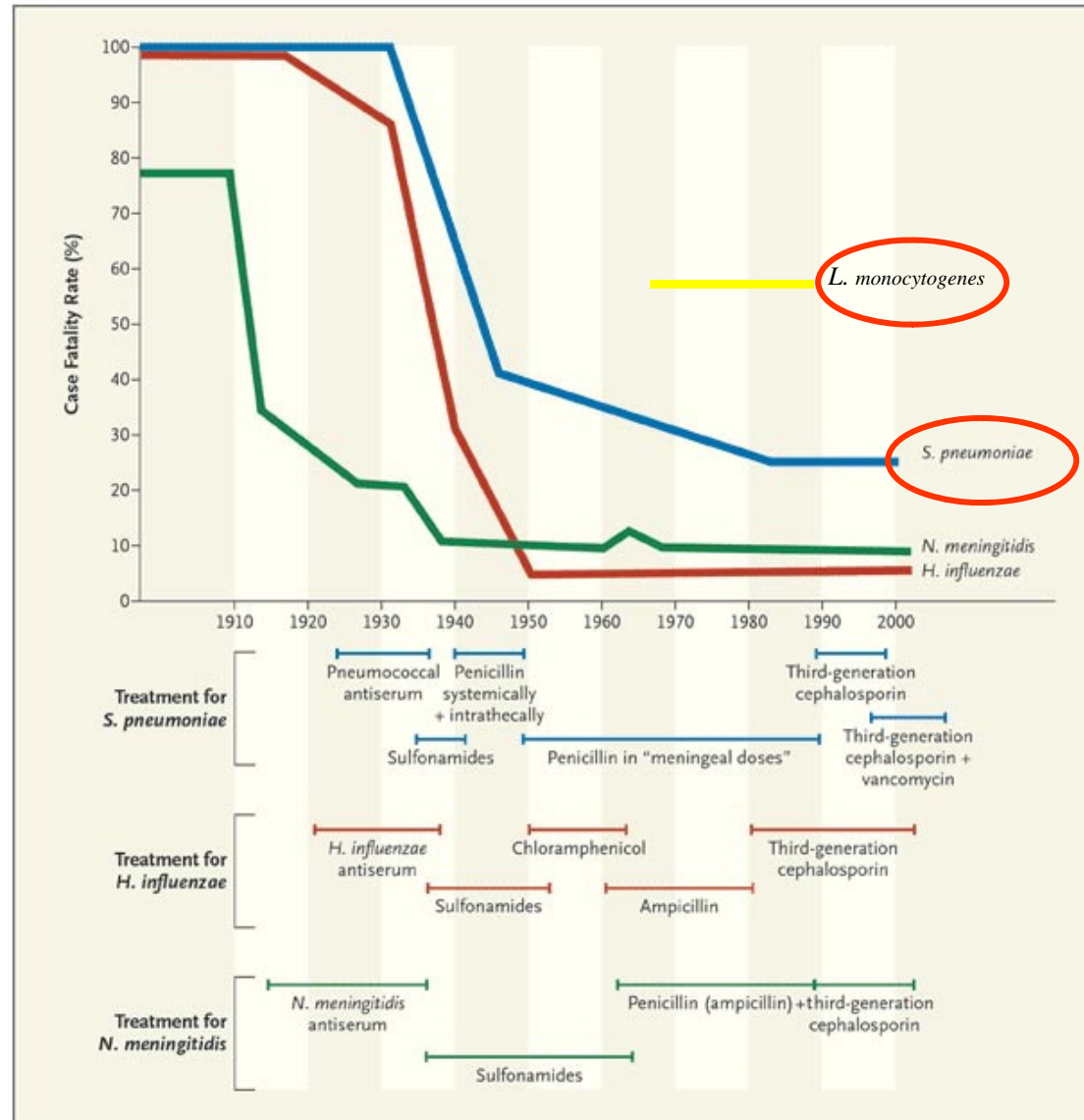
- Poc immunogènica a la infantesa
- Resposta molt curta



MENINGITIS AGUDA BACTERIANA (MAB)

- Repàs conceptes generals
- Morbimortalitat de la MAB
- Indicacions de la TC a la meningitis
- Tècniques diagnòstiques a MAB
- Tractament antibiòtic de la MAB per *S. pneumoniae*
- Tractament coadjuvant de la MAB

Swartz. N Engl J Med 2004; 351; 18: 1826-8.



ELEVADA MORTALITAT

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Bacterial Meningitis in the United States, 1998–2007

Michael C. Thigpen, M.D., Cynthia G. Whitney, M.D., M.P.H., Nancy E. Messonnier, M.D., Elizabeth R. Zell, M.Stat., Ruth Lynfield, M.D., James L. Hadler, M.D., M.P.H., Lee H. Harrison, M.D., Monica M. Farley, M.D., Arthur Reingold, M.D., Nancy M. Bennett, M.D., Allen S. Craig, M.D., William Schaffner, M.D., Ann Thomas, M.D., Melissa M. Lewis, M.P.H., Elaine Scallan, Ph.D., and Anne Schuchat, M.D., for the Emerging Infections Programs Network

15.7% 1998-1999



14.3% 2006-2007

Table 3. Characteristics of Patients with Bacterial Meningitis Identified by the Emerging Infections Programs Network, 2003–2007.

Characteristic	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	Group B Streptococcus	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	All
			<i>percent of patients</i>			
Adult patients	N = 125	N = 69	N = 80	N = 44	N = 765	N = 1083
Case fatality rate						
All adult patients	10.4	7.2	20.8	20.5	17.5	16.4
Adult patients ≥50 yr	9.1	5.1	30.0	24.2	18.3	18.0

ELEVAT % SEQÜELES

REVIEW

The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: A systematic review and meta-analysis

Mark Jit*

Modelling and Economics Unit, Health Protection Agency Centre for Infections, 61 Colindale Avenue, London NW9 5EQ, UK

SECUELAS NRL: 31.7% (27.2-36.3%)

Pérdida de audición 20.9% (17.1-24.7%)

- Crisis comiciales 6.5% (3.3-9.7%)
- Hidrocefalia 6.8%(3.3-10.2%)
- Espasticidad/paresia 8.7% (6.4-11%)
- Afectación de pares craneales 12.2% (5.3-19.1%)
- Déficit visual 2.4%(0-5.7%)

Community-Acquired Bacterial Meningitis in Elderly Patients

Experience Over 30 Years

Carmen Cabellos, MD, PhD, Ricard Verdaguer, MD, Montse Olmo, MD, Nuria Fernández-Sabé, MD, PhD, Maria Ciscal, MD, Javier Ariza, MD, PhD, Francesc Gudiol, MD, PhD, and Pedro F. Viladrich, MD, PhD

TABLE 5. Factors Associated With Mortality in 185 Elderly Patients With Community-Acquired Bacterial Meningitis, Multivariate Analysis*

	OR	(95% CI)
Age	1.17	(1.0–1.2)
Coma	9.9	(2.8–34.1)
Seizures after therapy	6.8	(1.7–27)
Pneumonia as focus	25.9	(2.6–257)
ICP therapy	0.21	(0.04–0.996)

In conclusion, bacterial meningitis in elderly patients is associated with greater diagnostic difficulties and neurologic severity and more complications, as well as with increased mortality. Antiseizure prophylaxis might be useful in these patients.



Indicaciones y rendimiento diagnóstico de la punción lumbar en urgencias

Mòdol, Josep Maria; Tudela, Pere; Veny, Aina; Sahuquillo, Joan Carles;
Tor, Jordi; Giménez, Montserrat

Med Clin (Barc). 2002;118:10-2. - vol.118 núm 01



TABLA 2

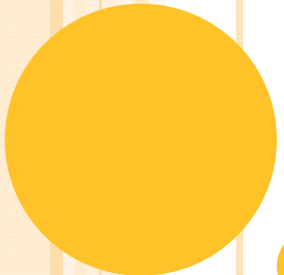
Diagnóstico final de los casos con infección del sistema nervioso central según su sospecha en urgencias

Sospechadas en urgencias	(n = 39)	No sospechadas en urgencias	(n = 5)
Meningitis bacteriana	10 (26%)	Meningitis bacteriana	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	<i>Haemophilus influenzae</i>	1
<i>Neisseria meningitidis</i>	2	Abortada por tratamiento antibiótico	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	1		
<i>Streptococcus constellatus</i>	1		
<i>Enterococcus faecalis</i>	1		
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1		
Abortada por tratamiento antibiótico	1		
Encefalitis vírica aguda	8 (21%)		
Meningitis vírica	8 (21%)		
Meningitis tuberculosa	7 (18%)	Meningitis tuberculosa	1
Infección de DVP	4 (10%)		
<i>Staphylococcus PCN</i>	3		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1		
Meningitis criptocócica	1 (3%)	Meningitis criptocócica	2
Meningitis brucelar	1 (3%)		

DVP: derivación ventriculoperitoneal; PCN: plasmocoagulasa negativa.

Anciana

VIH





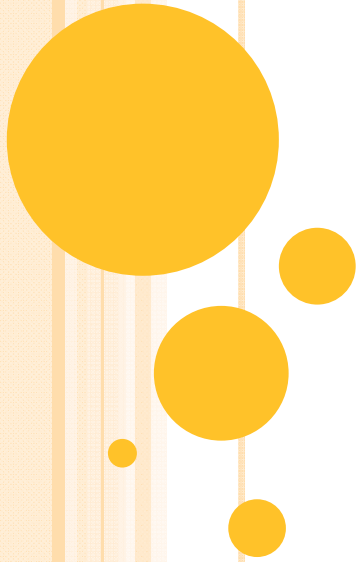
MENINGITIS AGUDA BACTERIANA (MAB)

- Repàs conceptes generals
- Morbimortalitat de la MAB
- Indicacions de la TC a la meningitis
- Tècniques diagnòstiques a MAB
- Tractament antibiòtic de la MAB per *S. pneumoniae*
- Tractament coadjuvant de la MAB

A HUGTiP:

89% TC previ a la PL !!

- < rendiment microbiològic
- Retard inici del tractament



EN LA MENINGITIS **TEMPS ES VIDA**

J Infect 1995; 30:89-94

305 pacients

53 tractament antibiòtic
prehospitalari

1 exitus
1.9%

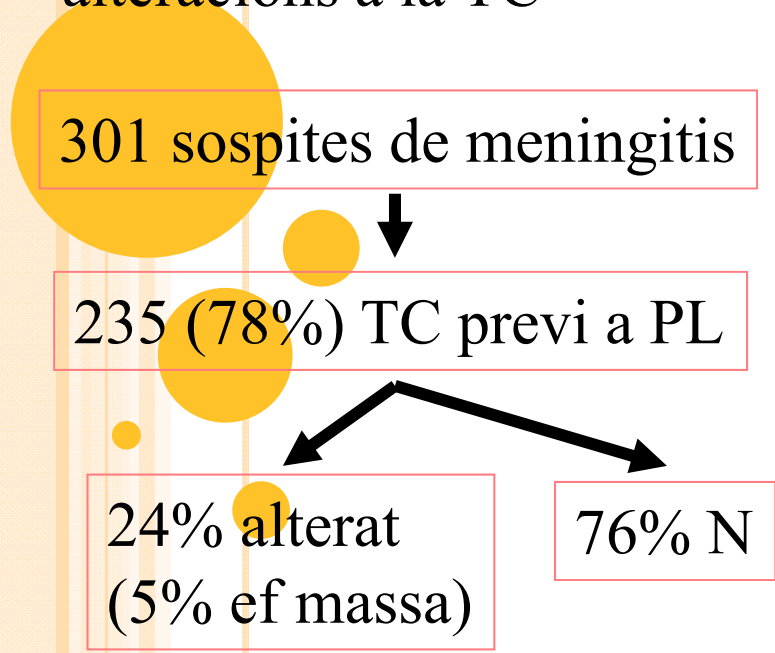
252 NO tractament
prehospitalari

30 exitus
12%

COMPUTED TOMOGRAPHY OF THE HEAD BEFORE LUMBAR PUNCTURE IN ADULT WITH SUSPECTED MENINGITIS

Hasbun N Engl J Med 2001; 345, (24): 1727-1733

Determinar les característiques clíniques a l'ingrés que prediuen alteracions a la TC



FACTORS RELACIONATS AMB TC ALTERADA

➤ 60 anys

Immunodepressió

Antecedents patologia SNC

Convulsions a la darrera setmana

Focalitat NRL

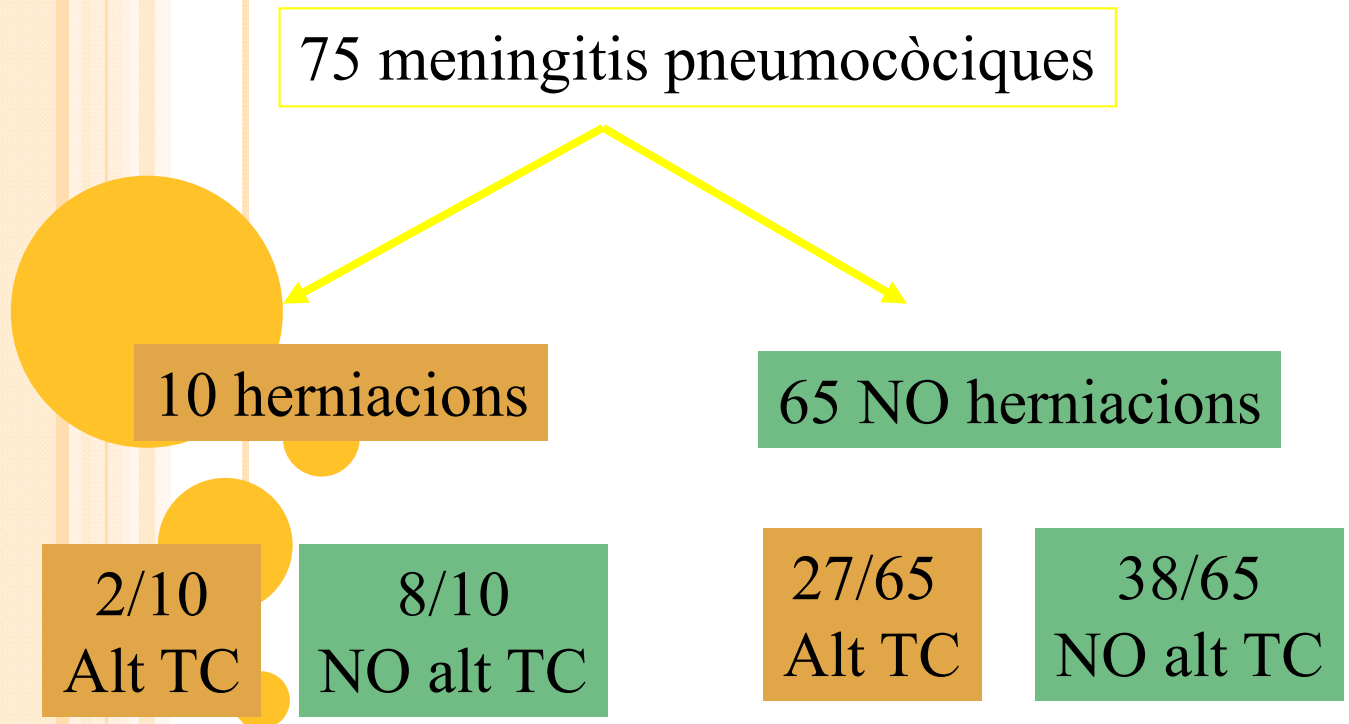
96 dels 235 (41%)
No te cap de les
característiques
anteriors

93 TC normal (VPN 97%)

3 TC alterat (1 amb Ef massa)

PL sense
complicacions

Kastenbauer. N Engl J Med, 2002; 346 (16): 1248-9



CONCLUSIONS

- Amb paràmetres clínics podem predir les alteracions de la TC**
- La TC no ajuda a predir la herniació cerebral**
- implica un menor rendiment microbiològic (confirmació de meningitis i etiologia de la mateixa)**
- (implica un retard en l'inici del ttm AB)**

Criteria de TC previ?

SI

NO

Hemocultius

p. lumbar

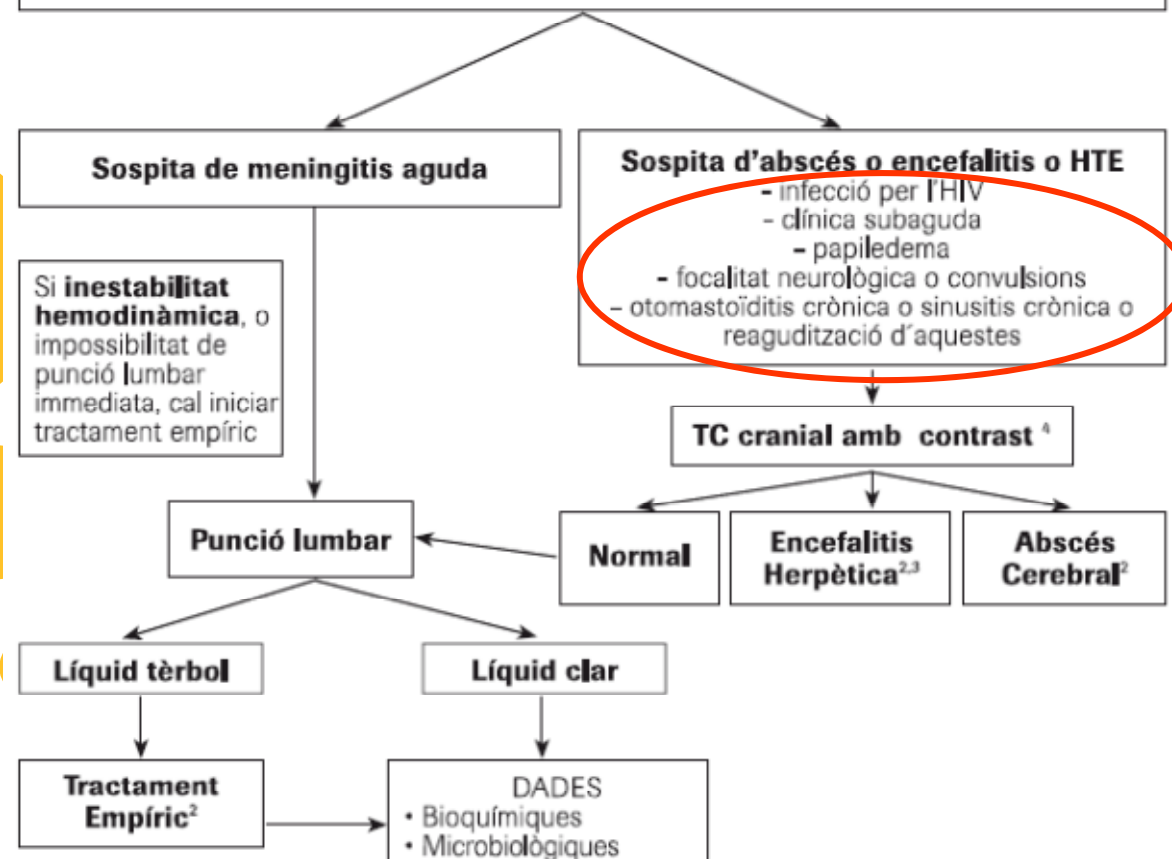
Ttm coadjuvant
Antibiòtic

TC

PL

2. Actitud davant la sospita d'infecció del SNC

- **Anamnesi:** Antecedents epidemiològics (familiars, escola), antecedents personals (otitis, sinusitis, TCE, enofisme, diabetis *mellitus*, hepatopatia, infecció per l'HIV, ADVP), malaltia actual (febres, odinofàgia, cefalea, nàusees, vòmits, alteració del nivell de consciència, herpes, presa d'antibiòtics).
- **Exploració física:** febre, lesions petequials, rigidesa de clatell, Kernig, Brudzinski, focalitats neurològiques (menys aparents en persones grans i immunodeprimits).
- **Otoscòpia** (amb mascareta)
- **Examen del fons d'ull** (amb mascareta)
- **Col·locació de via venosa i extracció sanguínea per:**
 - Hemograma
 - Bioquímica
 - Coagulació
 - Hemocultius (2)
- Es deixarà sol·licitat per més tard: **Rx tòrax, Rx crani-sins, sediment d'orina**



MENINGITIS AGUDA BACTERIANA (MAB)

- Repàs conceptes generals
- Morbimortalitat de la MAB
- Indicacions de la TC a la meningitis
- Tècniques diagnòstiques a MAB
- Tractament antibiòtic de la MAB per *S. pneumoniae*
- Tractament coadjuvant de la MAB

ALTRES:

-Detecció antigens bacterians (sensibilitat 7-100%): plantejar si AB previ i gram sense germens

-PCR per S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes (S >90%): si AB previ i gram sense germens

-Lactat a LCR: útil en els postoperats neuroquirúrgics per distingir meningitis bacteriana de l'asèptica

-Proteïna C reactiva al sèrum: valor normal té alt VPN per Meningitis aguda bacteriana

-Procalcitonina: S 60-100% per diferenciar m. bacteriana de viral



MENINGITIS AGUDA BACTERIANA (MAB)

- Repàs conceptes generals
- Morbimortalitat de la MAB
- Indicacions de la TC a la meningitis
- Tècniques diagnòstiques a MAB
- Tractament antibiòtic de la MAB per *S. pneumoniae*
- Tractament coadjuvant de la MAB

PROTOCOLS CLINICS SEIMC

Tractament empíric: Cefotaxima 75-100 mg/Kg/6h EV

+/-

Vancomicina 15 mg/Kg/12h EV

**S a penicil.lina:
(CMI <0,1)**

Penicil.lina G 50.000 U/4h (10 dies)

o

Ceftriaxona 50 mg/Kg/24h EV

o*

Cloranfenicol 25mg/Kg/6h EV*

R a penicil.lina

i S a Cef 3^a (CMI ≤ 1):

Cefotaxima 75-100 mg/Kg/6h EV

o*

Vancomicina 15 mg/Kg/12h EV + Rifampicina 15mg/Kg/24h

R a penicil.lina

i R a Cef 3^{a}:**

Cefotaxima 75-100 mg/Kg/6h EV

+

Vancomicina 15 mg/Kg/12h EV

o*

Vancomicina 15 mg/Kg/12h EV + Rifampicina 15mg/Kg/24h

* si al.lergia a penicil.lina

** cal repetir PL a les 48h

Pneumococ resistant a les cefalosporines

Vancomicina
Penetra erràticament
BHE

+

Dexametasona
Disminueix la inflamació
BHE

Risc fracàs terapèutic !!

Recomanació afegir **RIFAMPICINA** a meningitis per
Pneumococ resistant a les cefalosporines

CEFOTAXIMA + VANCOMICINA + RIFAMPICINA



MENINGITIS AGUDA BACTERIANA (MAB)

- Repàs conceptes generals
- Morbimortalitat de la MAB
- Indicacions de la TC a la meningitis
- Tècniques diagnòstiques a MAB
- Tractament antibiòtic de la MAB per *S. pneumoniae*
- Tractament coadjuvant de la MAB

TTM coadjuvant

Models animals: la resposta inflamatòria a l'espai subaracnoidal durant la meningitis bacteriana contribueix de forma important a la morbimortalitat (edema cerebral, augment de la PIC, alt del fluxe cerebral ...)

La dexametasona pot disminuir el pas dels antibiòtics a través de la BHE

La dexametasona redueix risc d'hipoacúsia en el nen amb meningitis aguda per *Haemophilus influenzae* tipus B

Am J Dis Child 1989; 143: 1051-55.

La dexametasona millora el pronòstic de la meningitis aguda per *Haemophilus influenzae* tipus B en el nen

JAMA 1997; 278: 925-31

○ DXM

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 347

NOVEMBER 14, 2002

NUMBER 20



DEXAMETHASONE IN ADULTS WITH BACTERIAL MENINGITIS

JAN DE GANS, PH.D., AND DIEDERIK VAN DE BEEK, M.D., FOR THE EUROPEAN DEXAMETHASONE IN ADULTHOOD
BACTERIAL MENINGITIS STUDY INVESTIGATORS*



**De Gans. Dexametasone in adults with bacterial meningitis.
N Engl J Med 2002; 347:1549-56.**

301 patients

Dexametasona

10 mg/6h EV 4 dies
15-20 min abans 1^a dosis

placebo

15%
Evolució desfavorable



25%
Evolució desfavorable

8 setmanes

7%
mortalitat



15%
mortalitat

**De Gans. Dexametasone in adults with bacterial meningitis.
N Engl J Med 2002; 347:1549-56.**

Meningitis pneumocòcica

Dexametasona

10 mg/6h EV 4 dies
15-20 min abans 1^a dosis

placebo

26%
Evolució desfavorable

52%
Evolució desfavorable

8 setmanes

14%
mortalitat

34%
mortalitat

**De Gans. Dexametasone in adults with bacterial meningitis.
N Engl J Med 2002; 347:1549-56.**

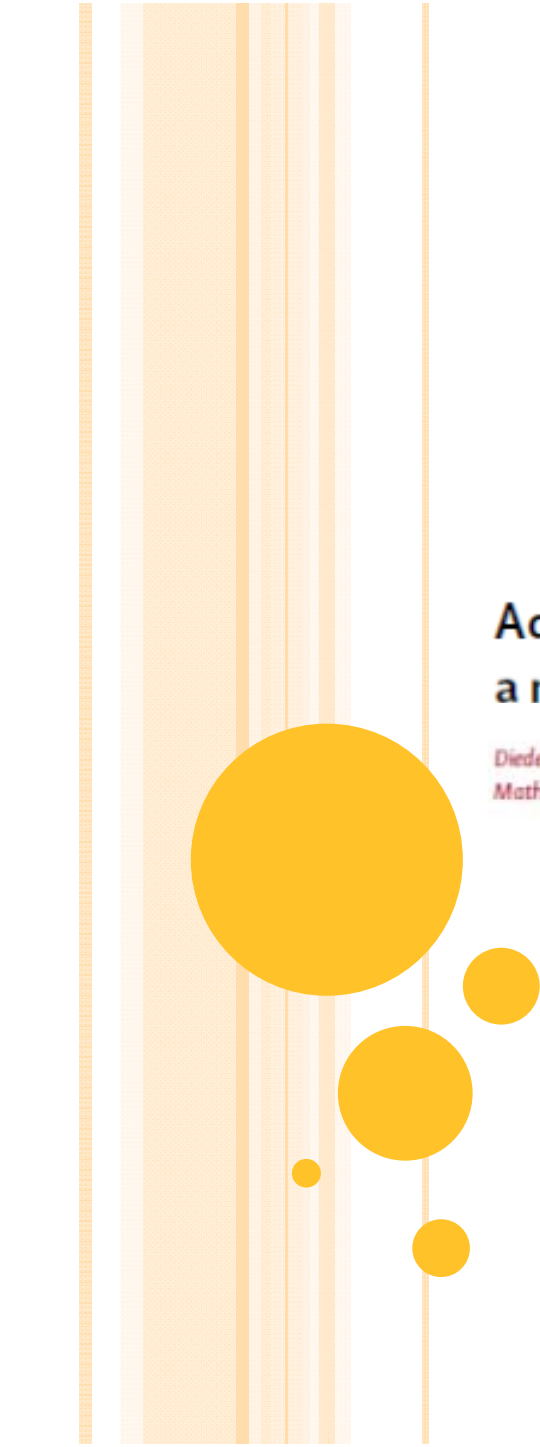
No hi van haver diferències en la resta de etiologies

Van de Beek. Lancet Infect Dis 2004; 4:139-43.

**Meta-Anàlisi
623 pacients**

- reducció significativa de mortalitat, seqüeles neurològiques en meningitis tractades amb corticoids**
- reducció significativa de mortalitat, seqüeles neurològiques en meningitis per pneumococ**
- tendència en meningococ**
- no augment dels efectes indesitjables (1% sagnat digestiu en Grup Corticoids vs 4% en els altres)**

**RECOMANACIO CORTICOIDS
A TOTES LES MENINGITIS**



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

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 Schultz, Guy E Thwaites, Phung Quoc Tuan, A H Zwinderman

Lancet Neurol 2010; 9: 254–63

Published Online

February 4, 2010

DOI:10.1016/S1473-

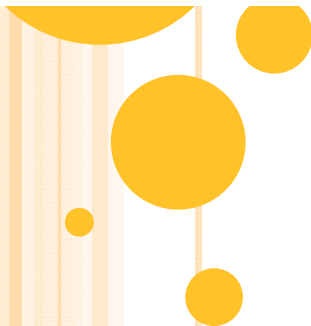
4472(10)70023-5

Estudis randomitzats, doble-cec, placebo vs dexametasona

Study period	Patients (n)	Age	Inclusion criteria	Dexamethasone dose	Empirical antibiotic*	Primary outcome	
Europe ^{1a}	1992-2001	301	>16 years	Clinically suspected BM plus CSF criteria	10 mg four times daily for 4 days	Intravenous amoxicillin 2 g every 4 h (77% of patients†)	Unfavourable outcome (defined by a Glasgow outcome score of 1-4) at 8 weeks
Malawi (child) ^{2a}	1997-2001	598	2 months to 13 years	Clinically suspected BM plus CSF criteria	0.4 mg/kg twice daily for 2 days	Intravenous benzylpenicillin 200000 IU/kg every 24 h plus chloramphenicol 100 mg/kg every 24 h	Death at 1 month
Vietnam ^{3a}	1996-2005	429	>14 years	Clinically suspected BM plus CSF criteria	0.4 mg/kg twice daily for 4 days	Intravenous ceftriaxone 2 g every 12 h	Death at 1 month
Malawi (adult) ^{1a,‡}	2002-2005	465	>15 years	Clinically suspected BM plus CSF criteria	16 mg twice daily for 4 days	Intravenous or intramuscular ceftriaxone 2 g every 12 h	Death at 1 month
South America ^{1a,§}	1996-2003	236	2 months to 16 years	Clinically suspected BM plus CSF or blood criteria	0.15 mg/kg four times daily for 2 days	Intravenous ceftriaxone 80-100 mg/kg every 24 h	Death, severe neurological sequelae, or audiological sequelae at hospital discharge

BM -bacterial meningitis. *Dexamethasone was given before or with the first dose of per-protocol parenteral antibiotic in all five studies. †23% of patients received other antibiotic treatment. ‡2x2 design with patients randomly assigned to dexamethasone or placebo and to intravenous or intramuscular ceftriaxone. §2x2 design with patients randomly assigned to dexamethasone plus glycerol, dexamethasone plus placebo, placebo plus glycerol, or placebo plus placebo; patients assigned to receive glycerol with either dexamethasone or placebo were excluded from the individual patient data meta-analysis; data from this trial were analysed as two strata according to randomisation schedule.

Table 1: Characteristics of the five studies included in the analysis



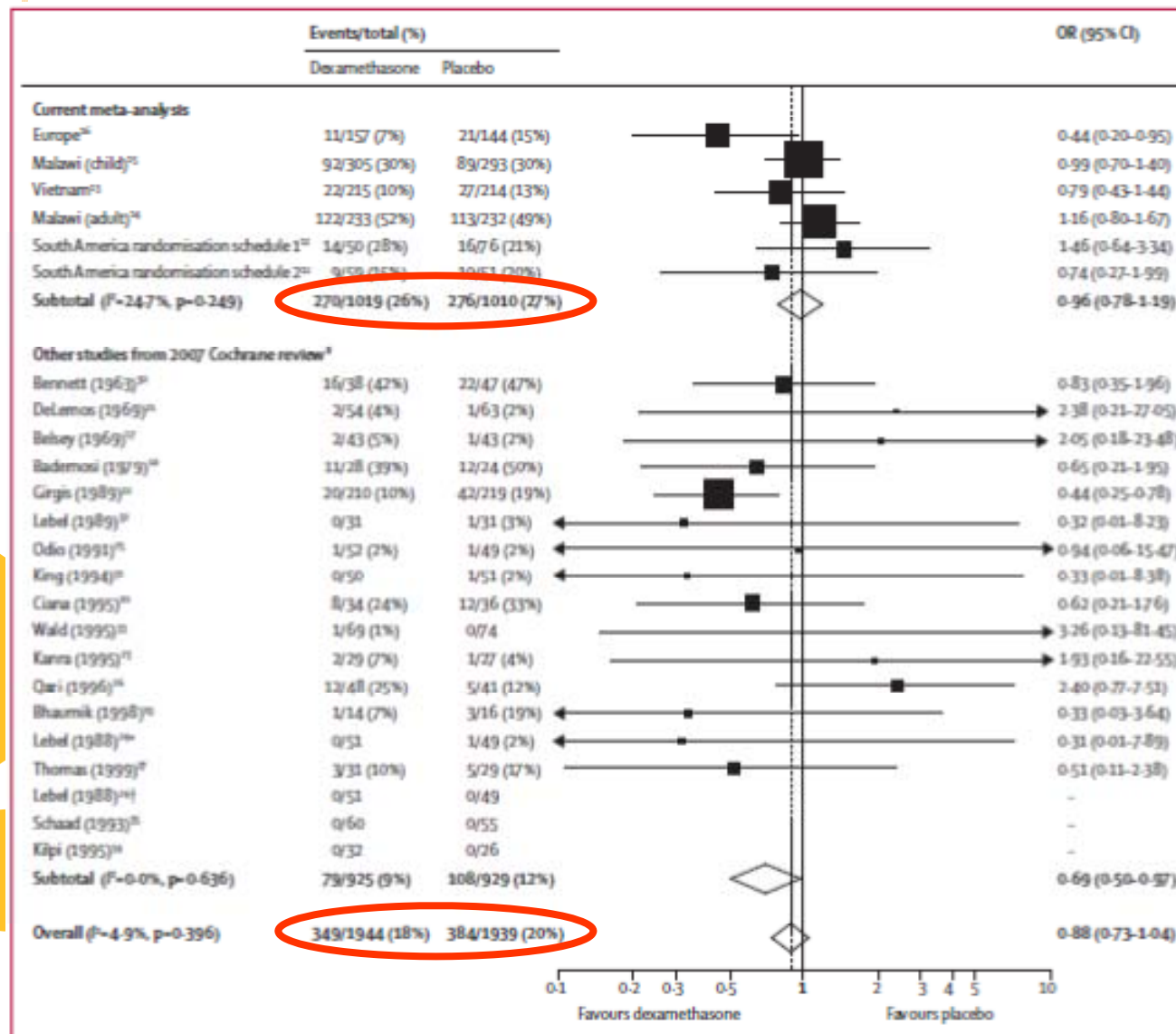


Figure 4: Effect of adjunctive dexamethasone therapy on death

Trials included in the rest of this study²⁷⁻²⁹ and other studies^{27-29,38} included in the Cochrane systematic review⁴ are shown. OR=odds ratio. *Study 1 in Lebel.²⁹ †Study 2 in Lebel.²⁹

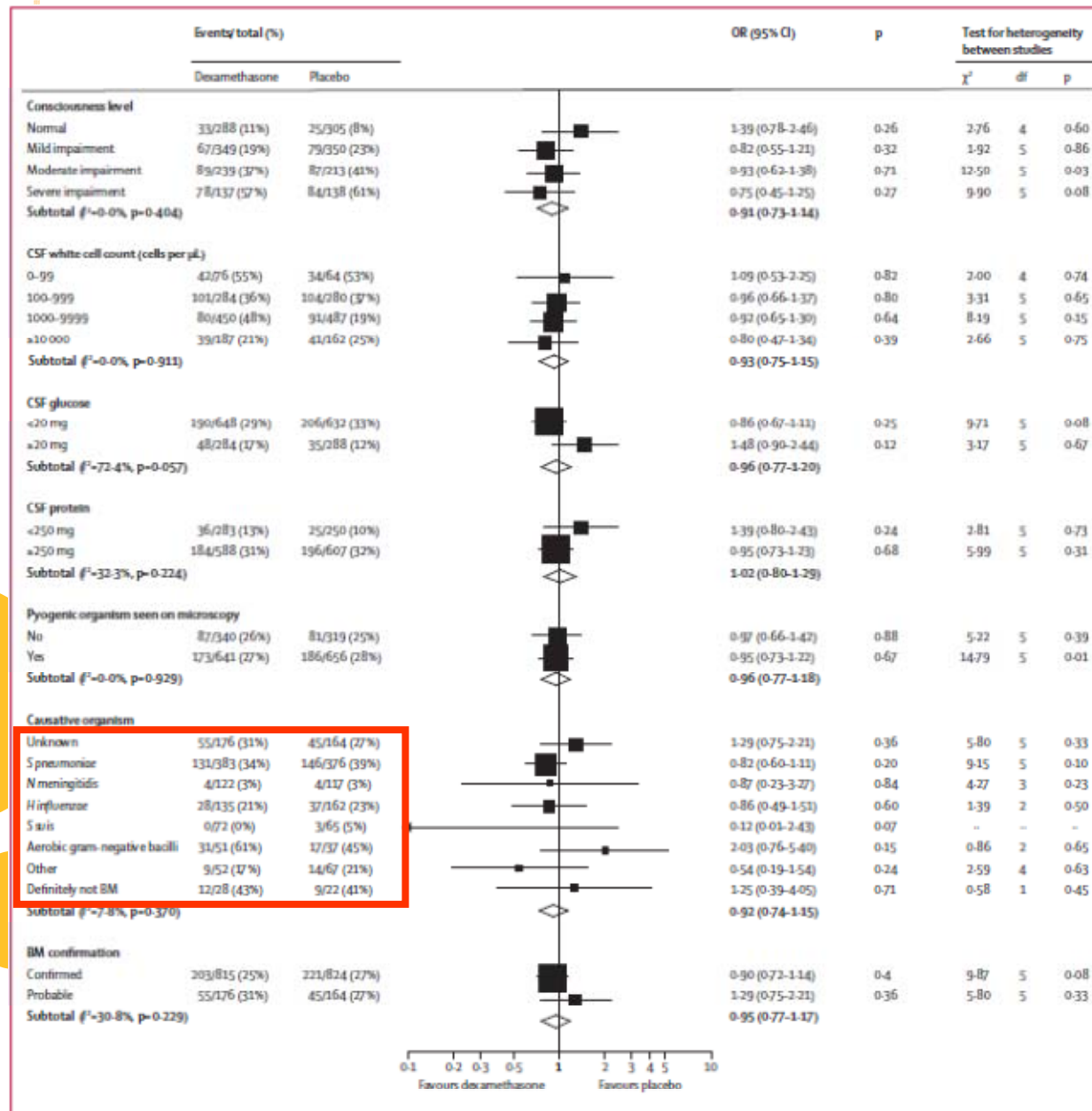


Figure 3: Subgroup analyses for death
BM=bacterial meningitis, OR=odds ratio.

Van de Beek. Lancet Neurol 2010; 9 (3): 254-63.

**Meta-Anàlisi
2029 pacients**

**-no reducció significativa de mortalitat ni seqüeles neurològiques
en meningitis bacterianes tractades amb corticoids**

**NO ESTÀ PROVAT UN EFECTE BENEFICIÓS DELS
CORTICOIDS A LES MENINGITIS**

Brouwer MC. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane 2010.

Estudis randomitzats esteroides vs placebo en meningitis aguda bacteriana

Meta-anàlisi
4041 pacients

-no disminuí mortalitat global
-tendència a menor mortalitat en adults
-menys seqüeles NRL i pèrdua auditiva
-esteroides incrementen risc reaparició febre com únic EI

SUBGRUPS:

- Reducció mortalitat en *S. pneumoniae*
- Reducció pèrdua auditiva en *H. influenzae*
- Reducció seqüeles NRL i pèrdua auditiva al primer món

IDSA GUIDELINES
CID 2004; 39:1267-84.

-0.15 mg/Kg/6 h durant 2-4 dies amb pacients amb sospita o confirmació de meningitis pneumocòcica

-Es continua sols si el gram del LCR mostra diplococs grampositius o si els cultius son positius per pneumococ

-No iniciar dexametasona si el pacient ja ha rebut antibiòtic



- FENITOÏNA

The New England
Journal of Medicine

©Copyright, 1990, by the Massachusetts Medical Society

Volume 323

AUGUST 23, 1990

Number 8

**A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF PHENYTOIN FOR THE PREVENTION OF
POST-TRAUMATIC SEIZURES**

NANCY R. TEMKIN, PH.D., SUREYYA S. DIKMEN, PH.D., ALAN J. WILENSKY, M.D., PH.D.,
JANE KEIHM, R.N., M.S., SHARON CHABAL, R.N., M.S., AND H. RICHARD WINN, M.D.

Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis
in severe traumatic brain injury

Neurosurg Focus 25 (4):E3, 2008

- NO EC que evaluin la eficàcia dels antiepilèptics en prevenció de crisi comicials en meningitis bacteriana.



COMMUNITY-ACQUIRED BACTERIAL MENINGITIS IN ELDERLY PATIENTS: EXPERIENCE OVER 30 YRS.

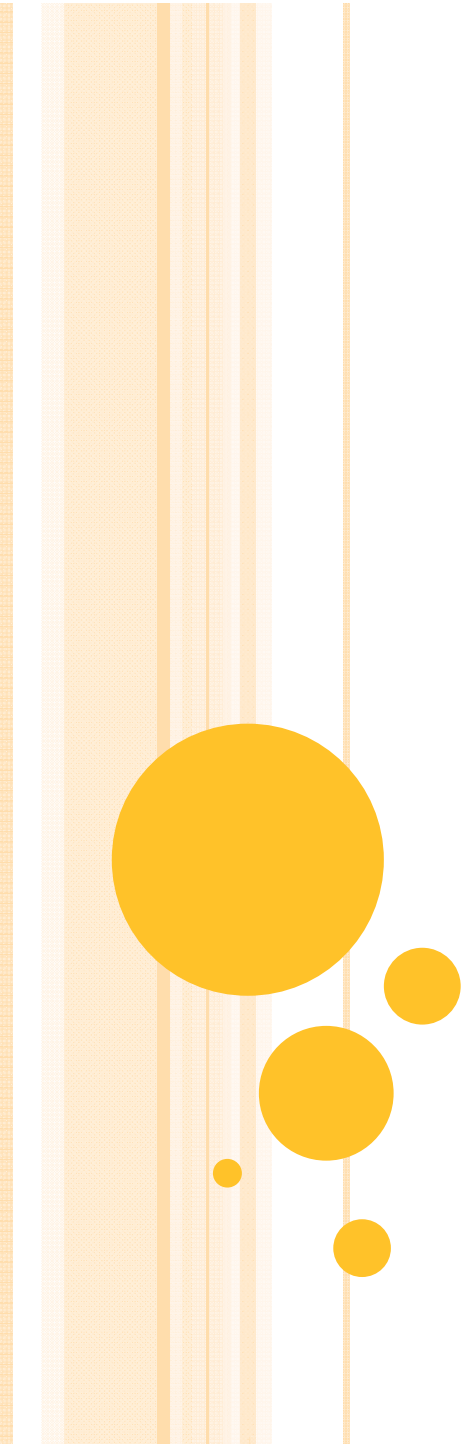
Cabellos. Medicine (Baltimore) 2009; 88:115-9.

H. BELLVITGE:

-Reducció de la incidència de convulsions amb l'ús de fenitoïna profilàctica (25 vs 10%)

-Limitació: estudi observacional durant el qual hi ha hagut altres canvis fonamentals en l'estratègia terapèutica de les meningitis bacterianes.

NO HI HAN ASSATJOS CLÍNICS QUE HAGIN ESTUDIAT L'EFICÀCIA DELS FÀRMACS ANTIEPILÈPTICS EN LA PREVENCIÓ DE LES CRISIS CONVULSIVES EN PACIENTS AMB MENINGITIS BACTERIANA.



**“Estudio de la eficacia de la fenitoína en la
profilaxis de las convulsiones en los
pacientes con meningitis neumocócica de
50 años o más. Ensayo clínico
comparativo, multicéntrico, controlado
con placebo, doble ciego y aleatorizado”**

Código: INFSNC1

Nº EUDRACT: **2010-023919-34**

Promotora: Dra. María Carmen Cabellos. Hospital

Universitari de Bellvitge

IP HUGTiP: Josep M^a Mòdol Deltell



○ Pacient baró de 40 anys, sense hàbits tòxics ni antecedents patològics d'interès.

○ **MALALTIA ACTUAL:**

- Consulta per dolor cervical i cefalea frontal de 5 dies amb febreta de 37.2°C.

○ **EXPLORACIÓ FÍSICA:** anodina, no meningisme.

○ **EXPLORACIONS COMPLEMENTARIES:**

HG: 13600leucos (86%N). Fibrinògen:1545mg/dl; PCR: 195mg/l

- Bioquímica **líquid cefaloraquidi:** clar, glucosa 3.53mmol/l, proteïnes 1.04g/l, leucòcits 76 (70%L).

MENINGITIS NO BACTERIANA

MENINGITIS LIMFOCITĂRIA

MENINGITIS VIRALĂ

MENINGITIS SEROSA

MENINGITIS ESTÉRIL

MENINGITIS



MENINGITIS ASÈPTICA

- Definir la malaltia i uniformitzar terminologia
- Diferenciar-la de la encefalitis
- Intentar diagnòstic etiològic (no sindròmic)
- Recordar proves complementàries disponible

MENINGITIS ASÈPTICA

- Definir la malaltia i uniformitzar terminologia
- Diferenciar-la de la encefalitis
- Intentar diagnòstic etiològic (no sindròmic)
- Recordar proves complementàries disponibles

DEFINICIÓ: Clínica i evidència de laboratori de inflamació meníngica amb cultius bacterians negatius.

CLÍNICA: febre, cefalea, alteració del nivell de consciència, rigidesa de clatell, fotofòbia.

EVOLUCIÓ: s'acostumen a autolimitar sense tractament específic.

PROBLEMÀTICA:

- Presentació clínica similar a la meningitis aguda bacteriana
- Espectre etiològic molt ampli

MENINGITIS ASÈPTICA

- Definir la malaltia i uniformitzar terminologia
- Diferenciar-la de la encefalitis
- Intentar diagnòstic etiològic (no sindròmic)
- Recordar proves complementàries disponibles

MENINGITIS

Somnolència
Postració
Convulsions

NO !



ENCEFALITIS

Somnolència
Postració
Convulsions

SI

ALT. FUNCIO CEREBRAL

Dèficits motors
Dèficits sensitius
Alt comportament
Canvi personalitat
Transtorns parla
Transtorns moviment



MENINGITIS ASÈPTICA

- Definir la malaltia i uniformitzar terminologia
- Diferenciar-la de la encefalitis
- Intentar diagnòstic etiològic (no sindròmic)
- Recordar proves complementàries disponibles

TABLE 1. Etiology of Aseptic Meningitis

I Infectious Causes

1. Viruses:

- Enteroviruses – polio, coxsackie, ECHO virus
- Herpes Group of viruses
 - o Herpes Simplex virus type 1 and 2
 - o Varicella zoster virus
 - o Cytomegalovirus
 - o Epstein Barr virus
 - o Human herpesvirus 6 (HHV-6)
- Respiratory viruses
 - o Adenovirus
 - o Rhino virus
 - o Influenza virus type A & B
- Arboviruses
- Mumps virus
- Lymphocytic choro meningitis
 - HIV

2. Bacteria:

- Partially treated meningitis
- Parameningeal infection
- Endocarditis
- Mycoplasma pneumoniae
- M tuberculosis
- Ehrlichiosis
- Borrelia burgdorfi
- Treponema pallidum
- Brucella
- Leptospirosis

3. Fungi

- C neoformans
- Histoplasma capsulatum
- Coccidioides immitis
- Blastomyces dermatitides
- Candida

4. Parasites

- Toxoplasma gondii
- Neurocysticercosis
- Trichinosis
- Naegleria
- Hartmenella
- Bartonella henselae

5. Rickettsiae

- Rocky mountain spotted fever
- Typhus

II Non infectious Causes

1. Post infectious/ post vaccinal

- Rubeola
- Rubella
- Varicella
- Variola
- Rabies vaccine
- Pertussis vaccine
- Influenza vaccine
- Vaccinia
- Yellow fever vaccine

2. Drugs

- Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
- Trimethoprim sulfamethoxazole, amoxicillin
- Muromonab CD3 (OKT3)
- Azathioprine
- Intravenous immunoglobulin
- Isoniazid
- Intrathecal methotrexate
- Intrathecal cytosine arabinoside
- Allopurinol
- Carbamazepine
- Sulfasalazine

3. Systemic Disease

- Collagen vascular disorders
 - o Systemic lupus erythematosus
 - o Wegener granulomatosis
 - o Central nervous system vasculitis
 - o Rheumatoid arthritis
 - o Kawasaki's disease
- Sarcoidosis
- Leptomeningeal cancer
- Post transplantation lymphoproliferative disorder
- Behcet disease
- Vogt- Koyanagi syndrome

4. Neoplastic disorders

- Leukemia
- Carcinomatous meningitis secondary to primary or secondary tumours of the brain

5. Inflammation of neighbouring structures

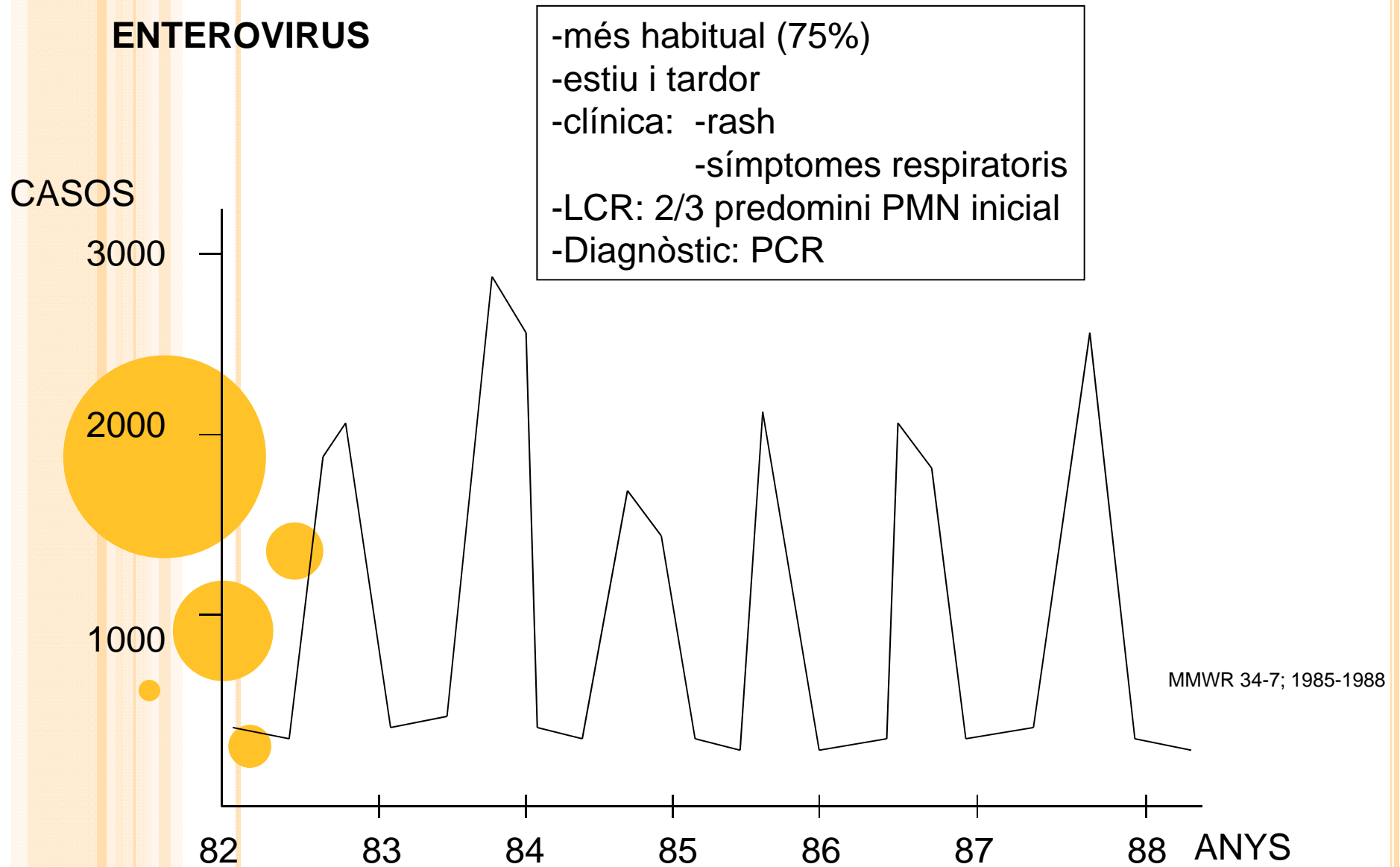
- Brain abscess
- Epidural abscess

6. Miscellaneous

- Arachnoiditis
- Migraine
- Urinary tract infection

MENINGITIS VIRALS

ENTEROVIRUS



MENINGITIS VIRALS

HIV

- SD mononucleosis-like (febre, adenopaties, rash, Faringitis)...meningitis asèptica
- LCR: habitual
- Diagnòstic: detecció de virèmia + i serologia -

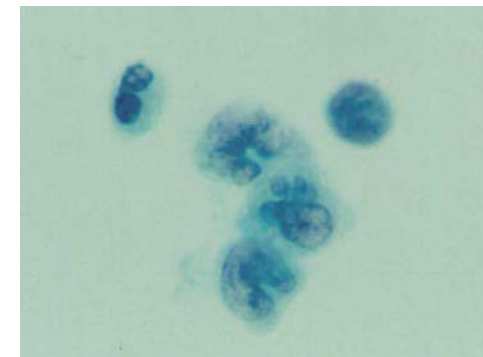
HERPES SIMPLE

- HSV-II (a diferència de encefalitis)
- 85% lesions genitals 1 setmana abans



MENINGITIS RECURRENT DE MOLLARET

- 80% HSV
- Diagnòstic: PCR
- Cèl.lules plasmàtiques gegants



VIRUS DE LA CORIOMENINGITIS LIMFOCITÀRIA



- antropozoonosi (rossegadors)
- hivern
- sd gripal, orquitis, pericarditis...
- LCR: 30% hipoglucoorràquia, pleocitosi
- Diagnòstic: seroconversió

PAPERES



- vacunació
- parotiditis
- LCR: algun cas hipoglucoorràquia i pleocitosi

ALTRES

- West Nile Virus
- Encefalitis de San Luis
- Encefalitis de California



Virus West Nile (VWN)

- Arbovirus
- vector mosquits
- reservori aus
- pot infectar cavalls i home



CLÍNICA

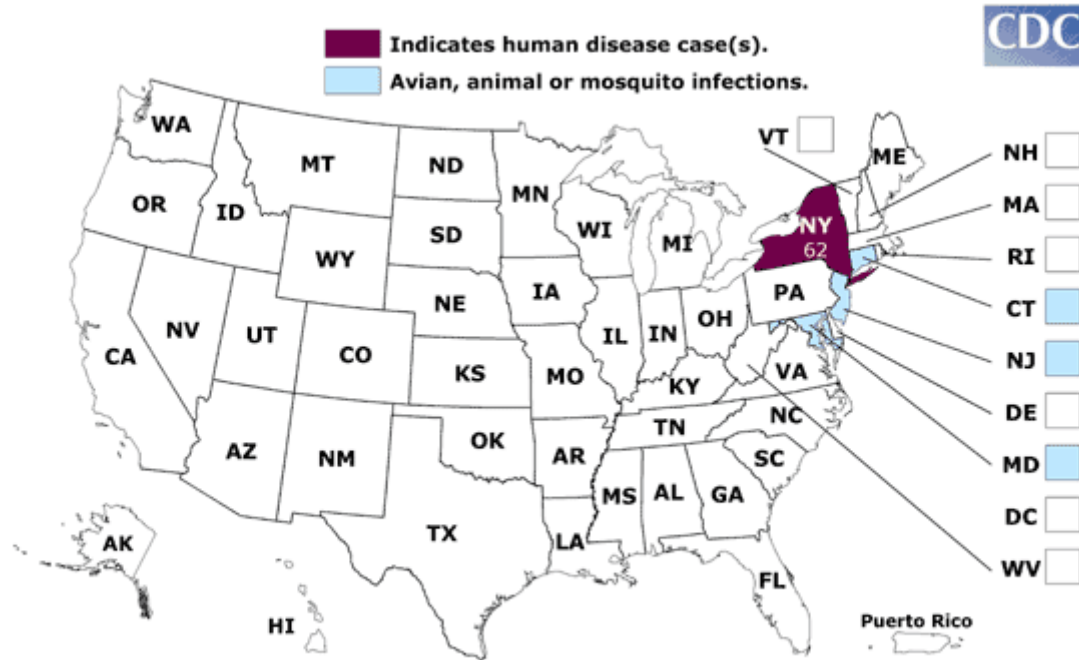
- 80% infeccions assimptomatiques
- síndrome febril
- <1% malaltia neuroinvasiva: meningitis, encefalitis,
- parèsia flàccida.

DIAGNÒSTIC:

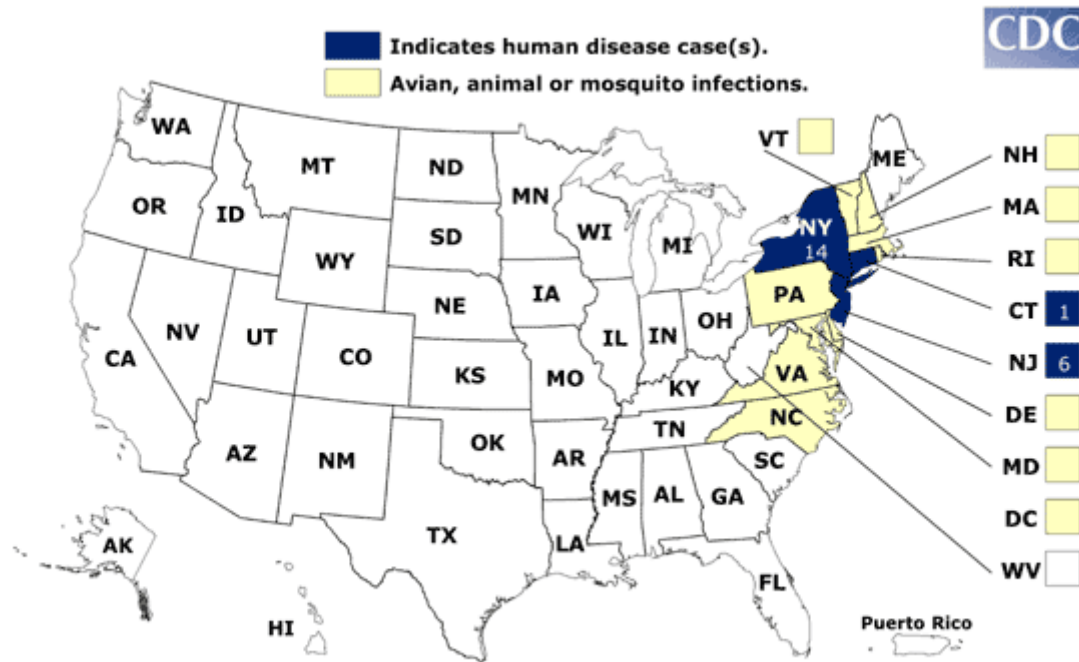
- detecció d'IgM en sèrum i LCR demostrant augment 4 cops títol d'IgG entre fase aguda i fase de convalescència
- PCR

Península zona d'alt risc pel pas d'aus migratòries procedents d'Àfrica

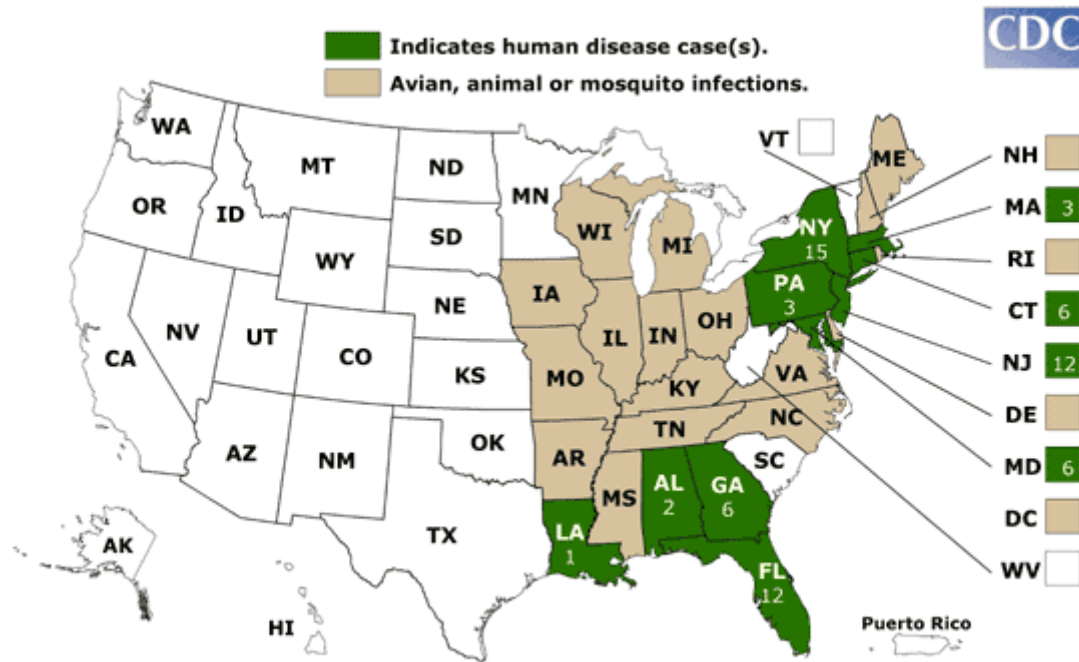
1999



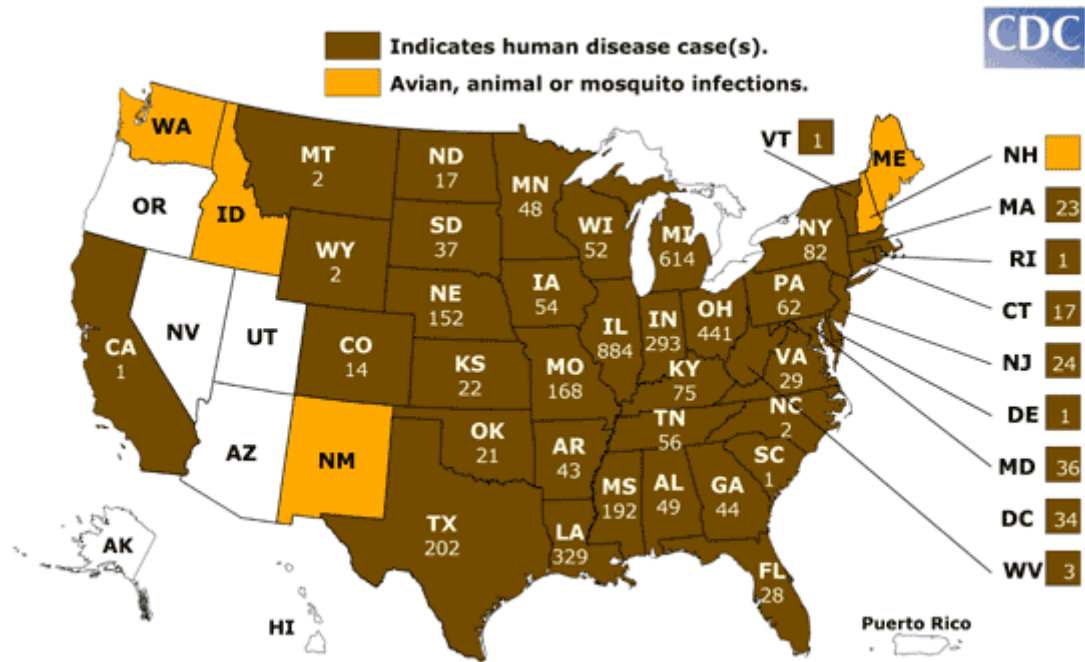
2000



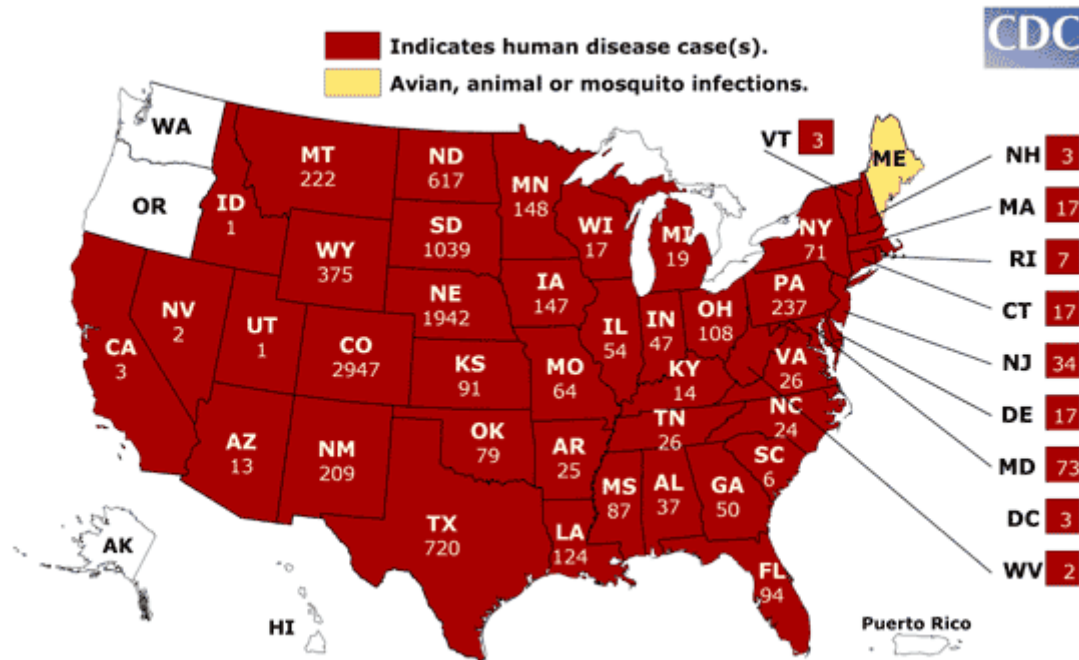
2001



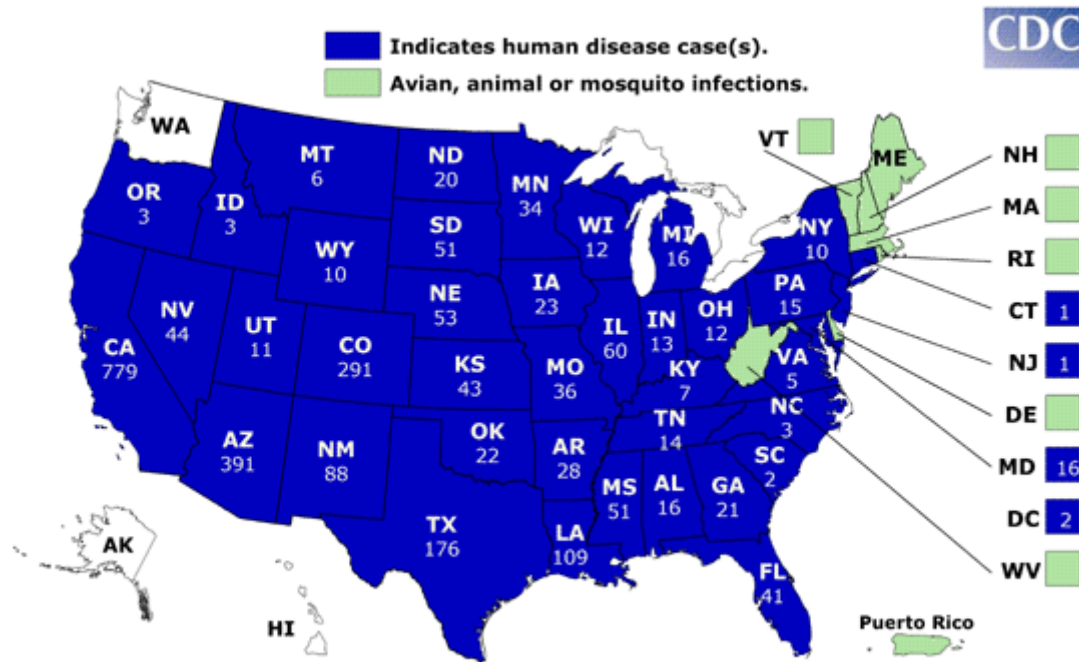
2002



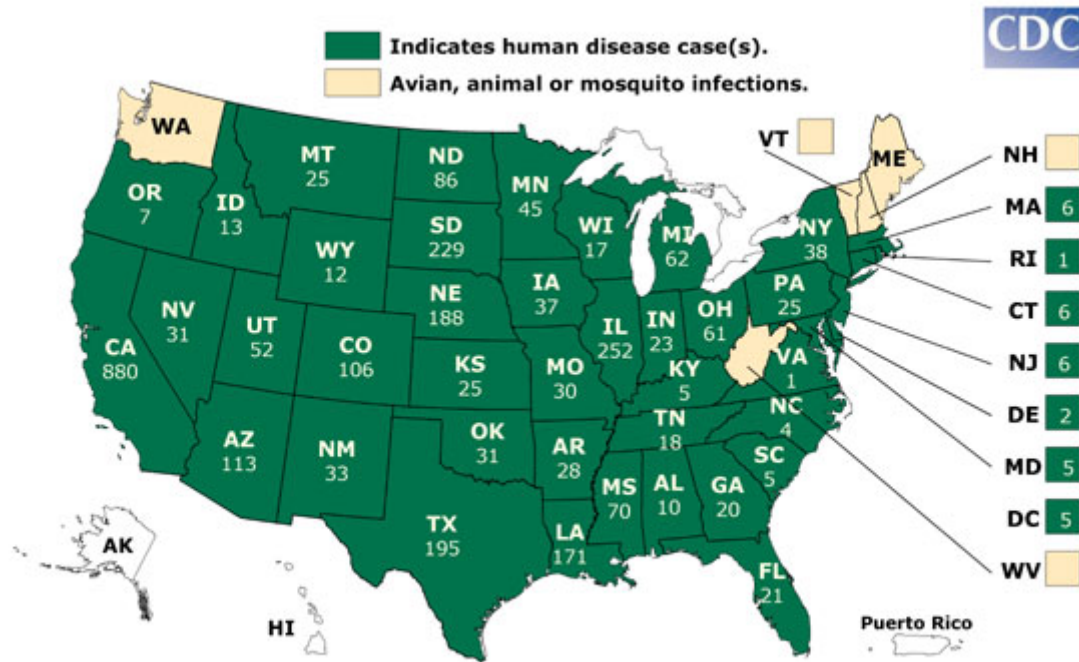
2003



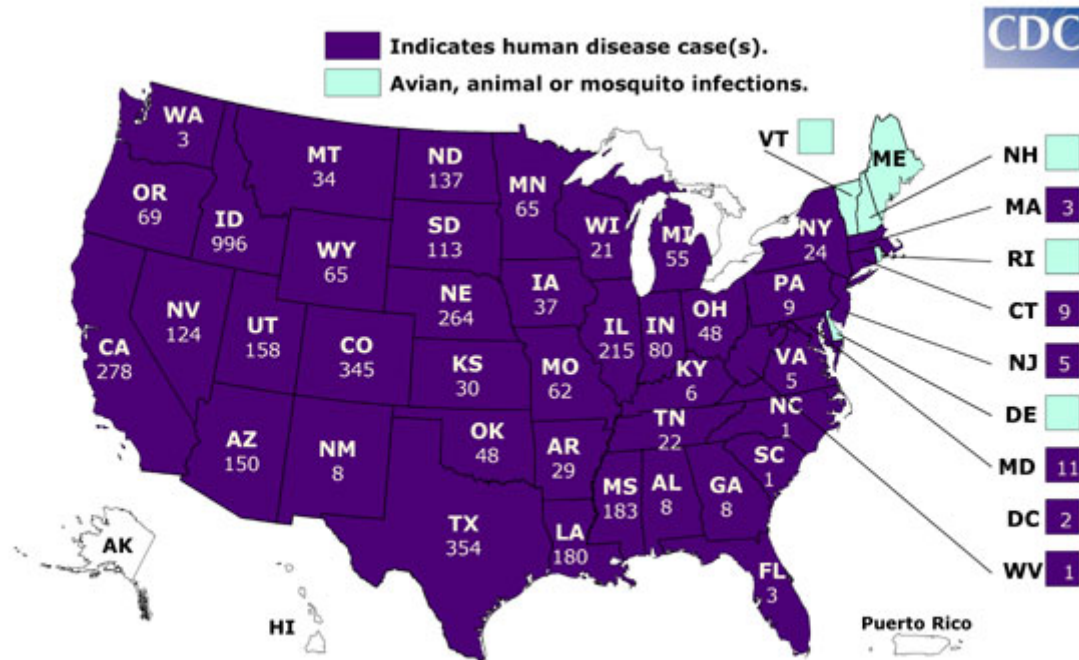
2004



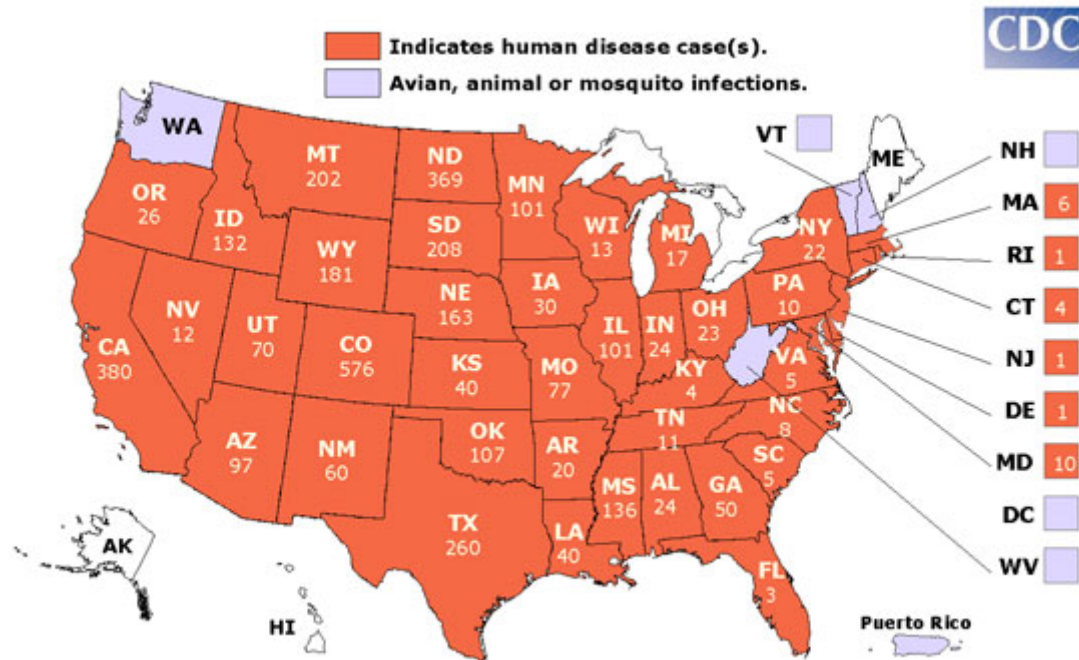
2005



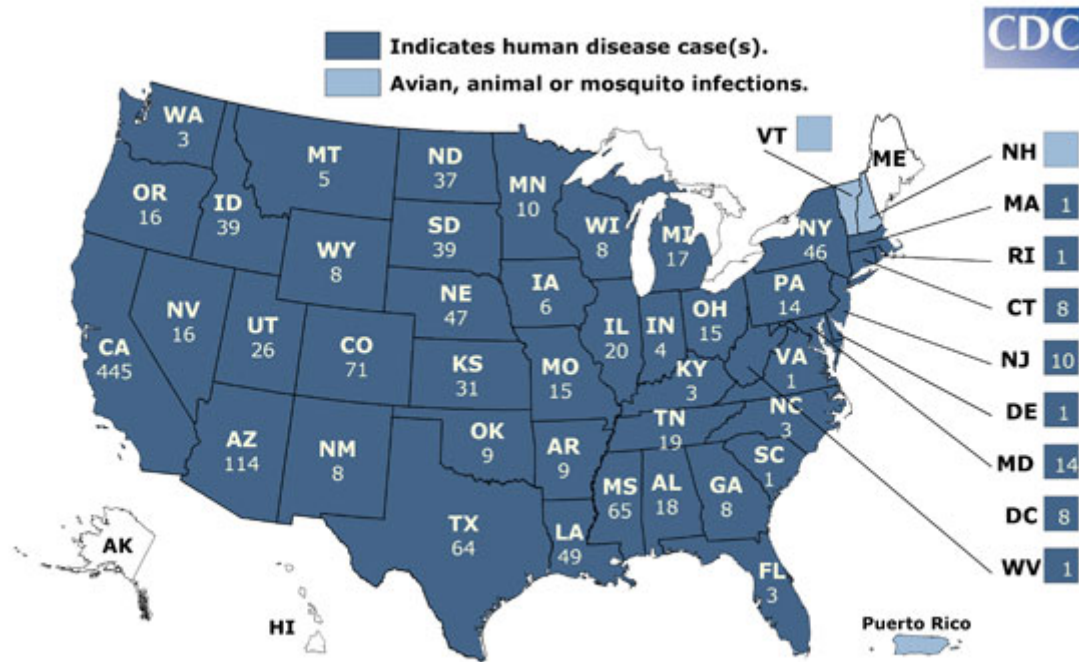
2006



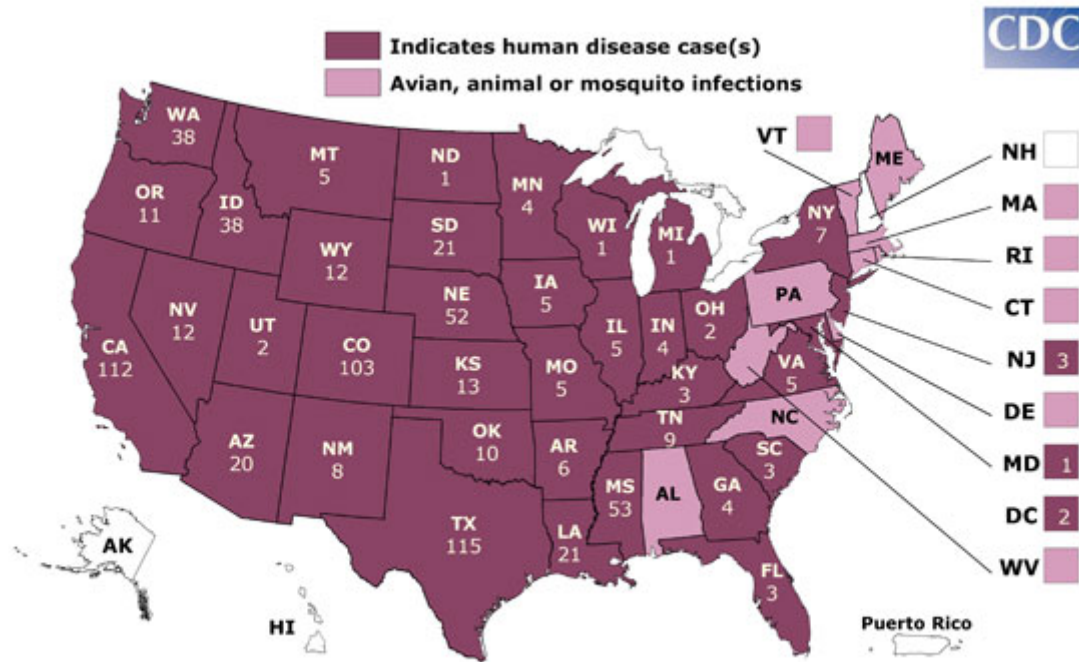
2007



2008

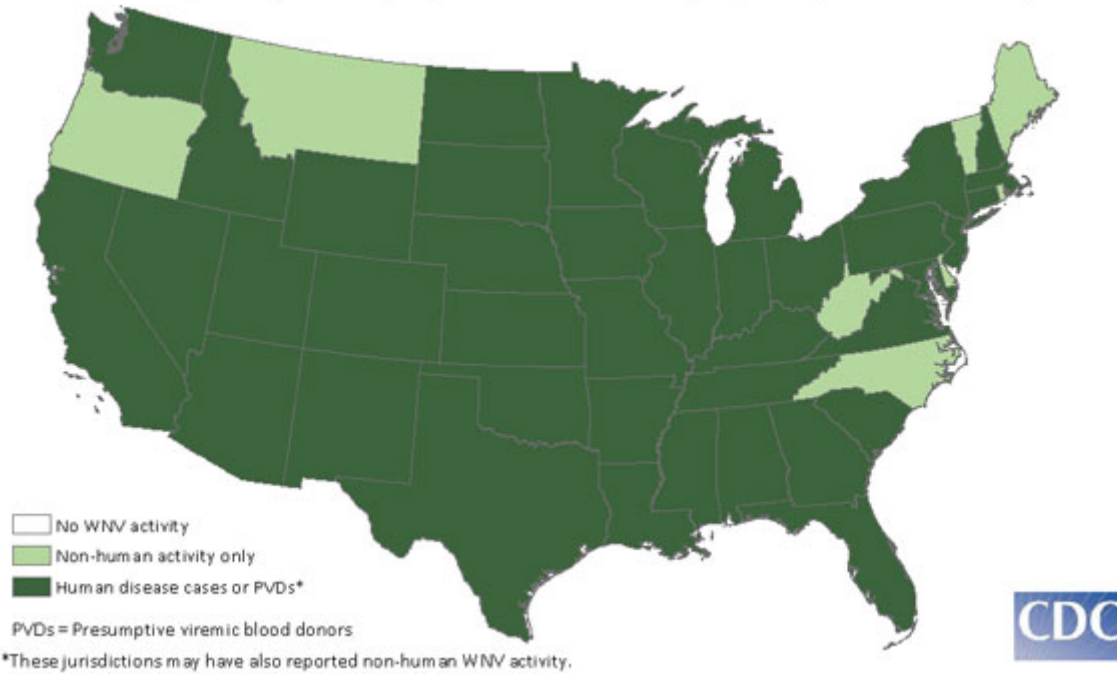


2009

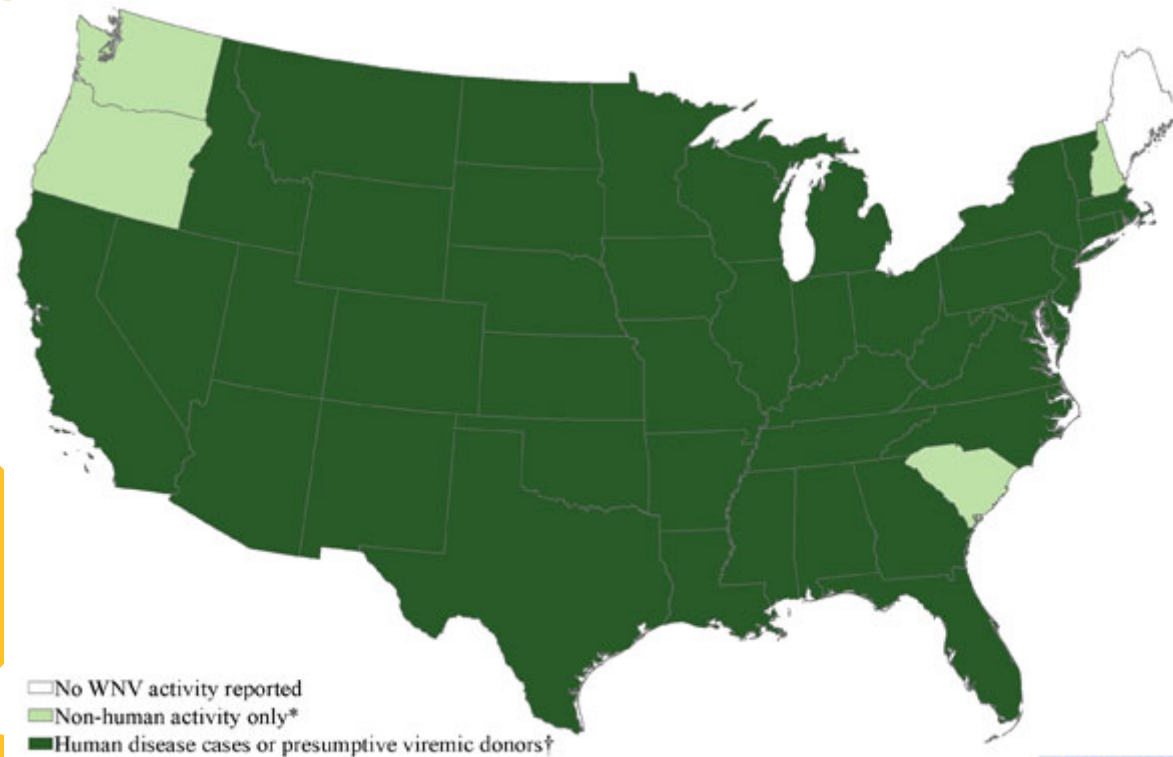


2010

West Nile virus (WNV) activity reported to ArboNET, by state, United States, 2010



2011



* Includes WNV veterinary disease cases and WNV infections in mosquitoes, birds, and sentinel animals.
† WNV activity in non-human species also might have been reported.



ALTRES INFECCIONS

SIFILIS

LYME

ALTRES:



erythema migrans

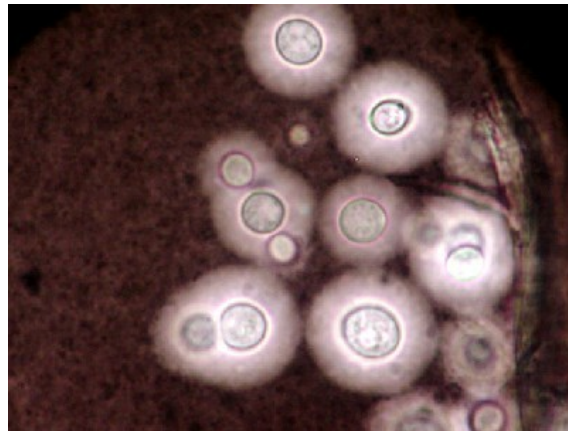
- Febre Botonosa Mediterranea
- Ehrlichiosis



FONGS

Criptococ

- infecció per l'HIV
- subagut
- no rigidesa de clatell

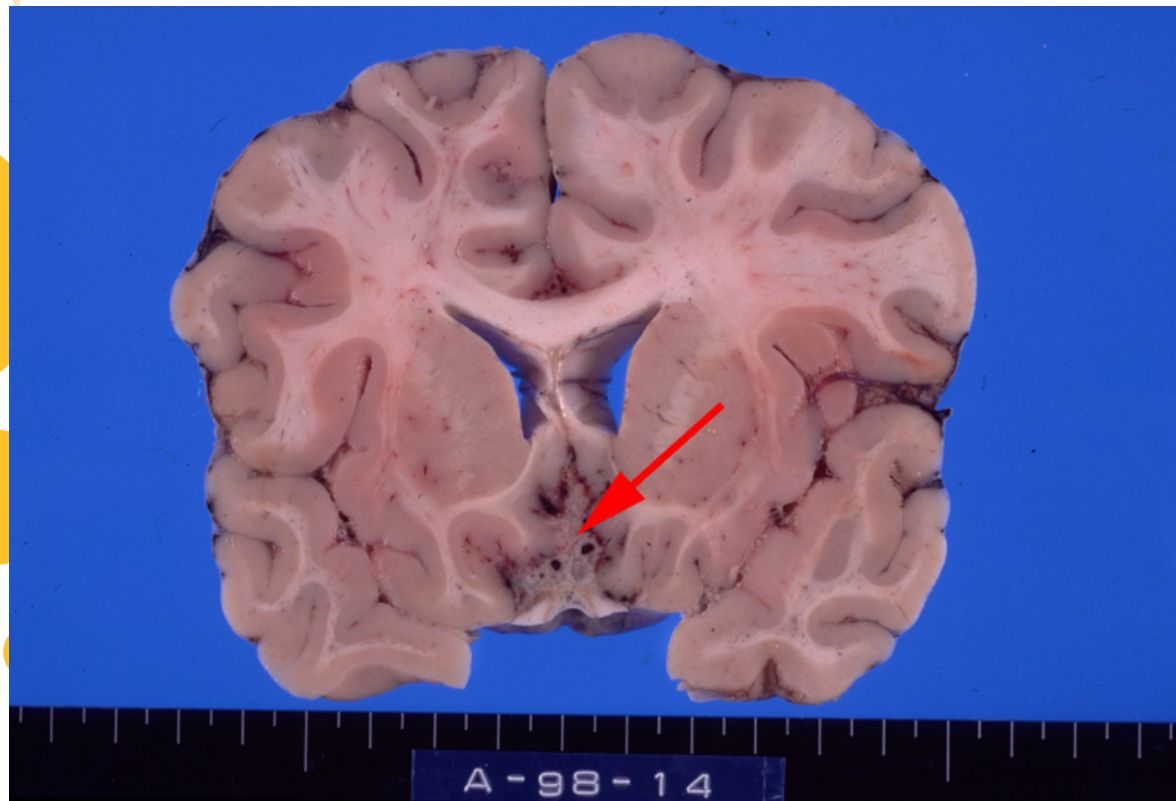


Altres

Coccidioides immitis

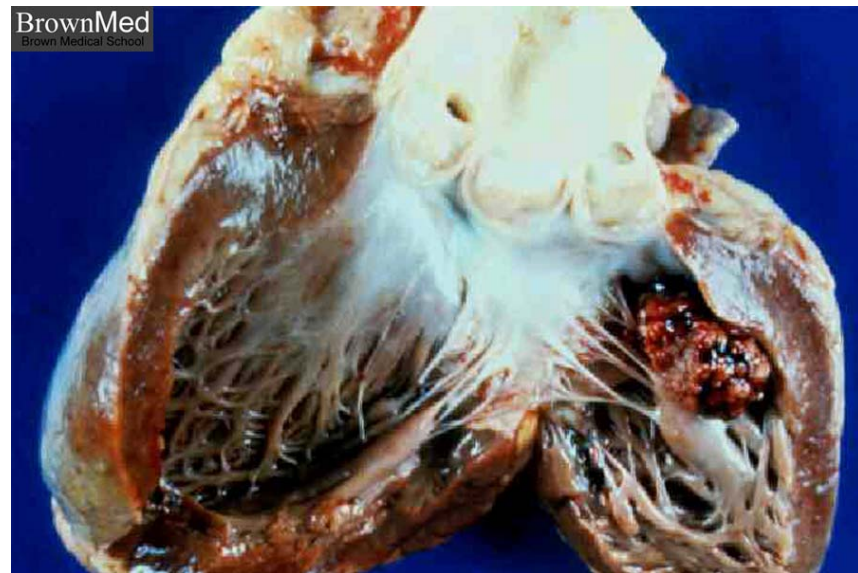
MENINGITIS TUBERCULOSA

- subagut
- coma, convulsions, afectació de parells cranials
- LCR: proteïnes elevades, hipoglucoorràquia



INFECCIONS BACTERIANES

- Abscesos epidurals, subdurals
- Sinusitis, otitis
- Endocarditis (microabscesos)
- Meningitis parcialment tractada



NEOPLÀSIES

- Limfomes, leucèmies
- Neoplàsia de mama
- Neoplàsia de pulmó
- Melanoma
- COD

Clínica inespecífica

Diagnòstic: citologia

LCR: habitual

eosinofília (M. de Hodgkin)

MENINGITIS PER FÀRMACS

- AINEs
- Cotrimoxazol
- Immunoglobulines
- Rofecoxib
- Anticossos OKT3

Reacció d'hipersensibilitat retardada
Inflamació directa

Associat a malalties autoimmunes
LCR: PMN
Diagnòstic d'exclusió

MENINGITIS SECUNDARIA A IBUPROFÉ

- 71 episodis en 36 pacients.
- Sexe: 23 (64%) ♀.
- Edat: 41anys.
- 22pacients (61%) episodis recurrents al readministrar Ibuprofé.
- 22pacients (61%) malaltia del teixit connectiu: 14(39%) LES.
- Periode de latència: <24 hores.
- Dosi: variable.
- Clínica (similar a bacteriana):
 - Febre 64%.
 - Alteració del nivell de consciència 58%. 4 episodis de coma
 - Cefalea 52%.
 - Rigidesa de nuca (46.5%)
 - Nausees i vòmits (42%)
 - Artalgia/mialgia 12(17%),
 - Dèficit neurològics focals 6 (8%).

MENINGITIS SECUNDARIA A IBUPROFÉ

- Evolució:
 - Bona i ràpida després de retirar Ibuprofé.
 - Cap seqüela neurològica.
- Característiques lcr:
 - Leucòcits: 280 /mm³ (9-5000)
 - Neutròfils 39/54 (72.2%)
 - Linfòcits 11 (20.4%).
 - Proteïnes: 132mg/dl (32-857).
 - Glucosa: 62mg/dl (27-109).
- Ibuprofé es la causa més freqüent de meningitis assèptica induïda per fàrmacs.
- Es un efecte indessitjat rar de l'Ibuprofé.
- Altres AINES també poden ser causa de meningitis assèptica , de característiques similars.

MENINGITIS SECUNDARIA A IBUPROFÉ

- Patogenesis: no coneguda
 - Les concentracions al lcr de Ibuprofé no són altes.
 - No relacionada amb la inhibició de la síntesi de prostaglandines o acumulació de metabolits: període de latència molt curt.
 - Possible relació amb la síntesi intratecal de IgG i la formació d'immunocomplexos. **Reaccions d'hipersensibilitat tipus III i IV.**
- Alta associació amb malalties autoimmunes:
 - Ús més freqüent d'AINEs.
 - Tendència a la autoreactivitat.
- Els episodis recurrents: no són més greus que el primer.
- Advertir al pacient sobre la possibilitat de recurrència amb qualsevol AINE.
- Descartar malalties autoimmunes.
- **Diagnòstic d'exclusió.**



Pacient dona de 19 anys, sense antecedents remarcables.

Malaltia actual: lumbàlgia i nucàlgia de 5 dies d'evolució, amb aparició posterior de cefalea bilateral pulsàtil, fotofòbia i fonofòbia i un vòmit.

-Fàrmacs: AAS, paracetamol i una dosi única d'ibuprofè de 600 mg. Cap antibiòtic

-No viatges

-No picades insectes

-No conducta sexual de risc

-No consum drogues

-No vacunacions recents

-No contacte amb rossegadors

Aportava **TC cranial i RM normals.**



+Exploració física: discreta rigidesa de clatell, sense altres alteracions. No lesió cutània.

+Analítica d'urgències: normal

+Punció lumbar:

-LCR clar amb pressió de 10 cm d'H₂O

-225 leucòcits (99% limfòcits) i 10 hematies, proteïnes 1,36 g/L i glucosa 2,2 mmol/L.

-ADA 5,7.

-Tinció de gram sense germens.

-Cultiu bacterià: negatiu.

-Citologia del LCR: inflamatori limfocitari

-Baciloscòpia LCR: negativa.

+Hemocultius: negatius.

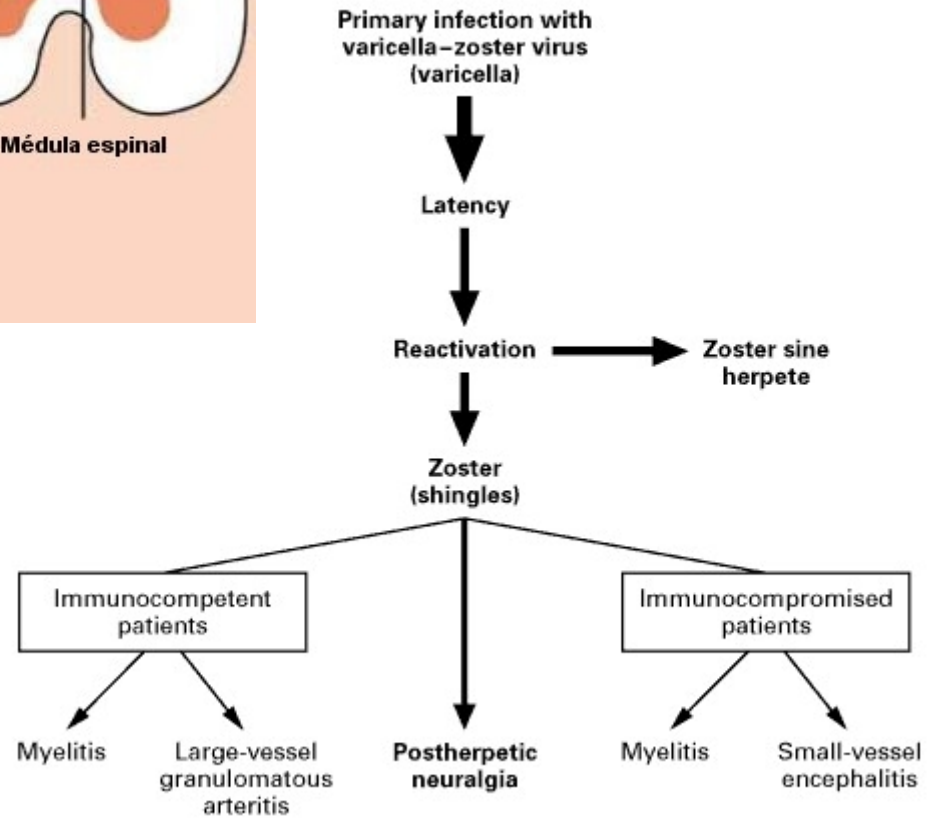
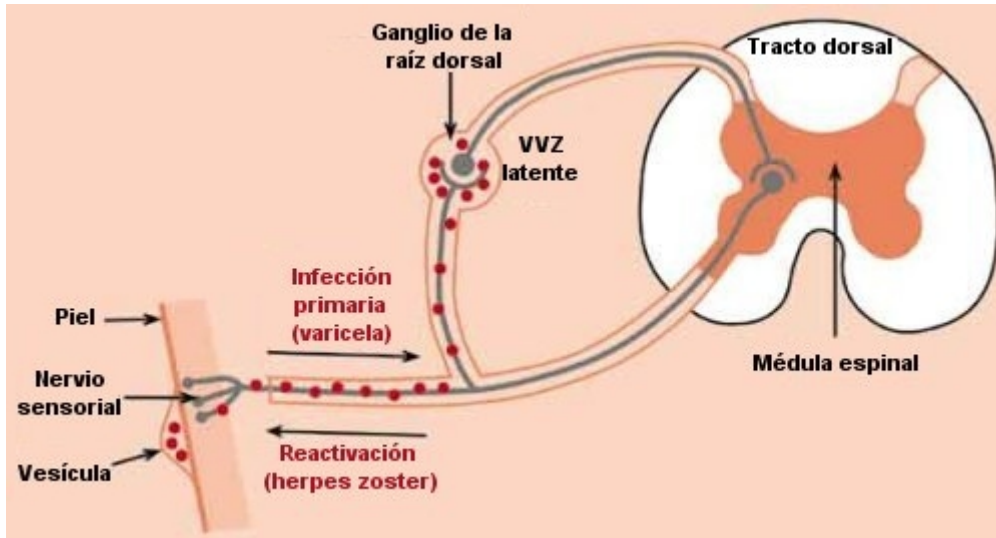
+Bateria serològica: negativa.

+Estudi immunològic: negatiu.



- quadre clínic compatible amb una meningitis asèptica i sense cap dada epidemiològica ni cap resultat que orientés cap a un diagnòstic específic.
- Poc després es va saber el resultat de les tècniques de PCR en LCR.
 - Enterovirus* negativa
 - VVZ positiva.

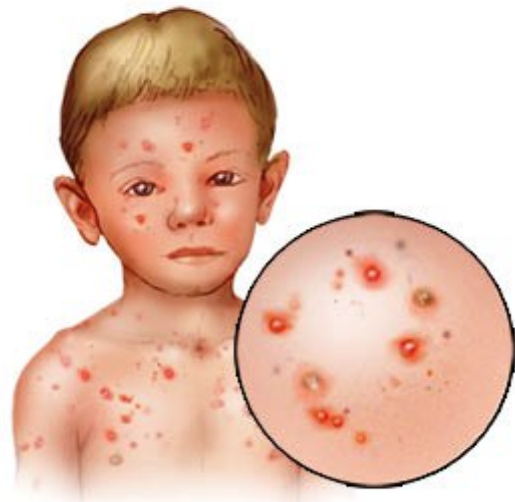




Gilden. N ENGL J MED 2000; 342:635-645

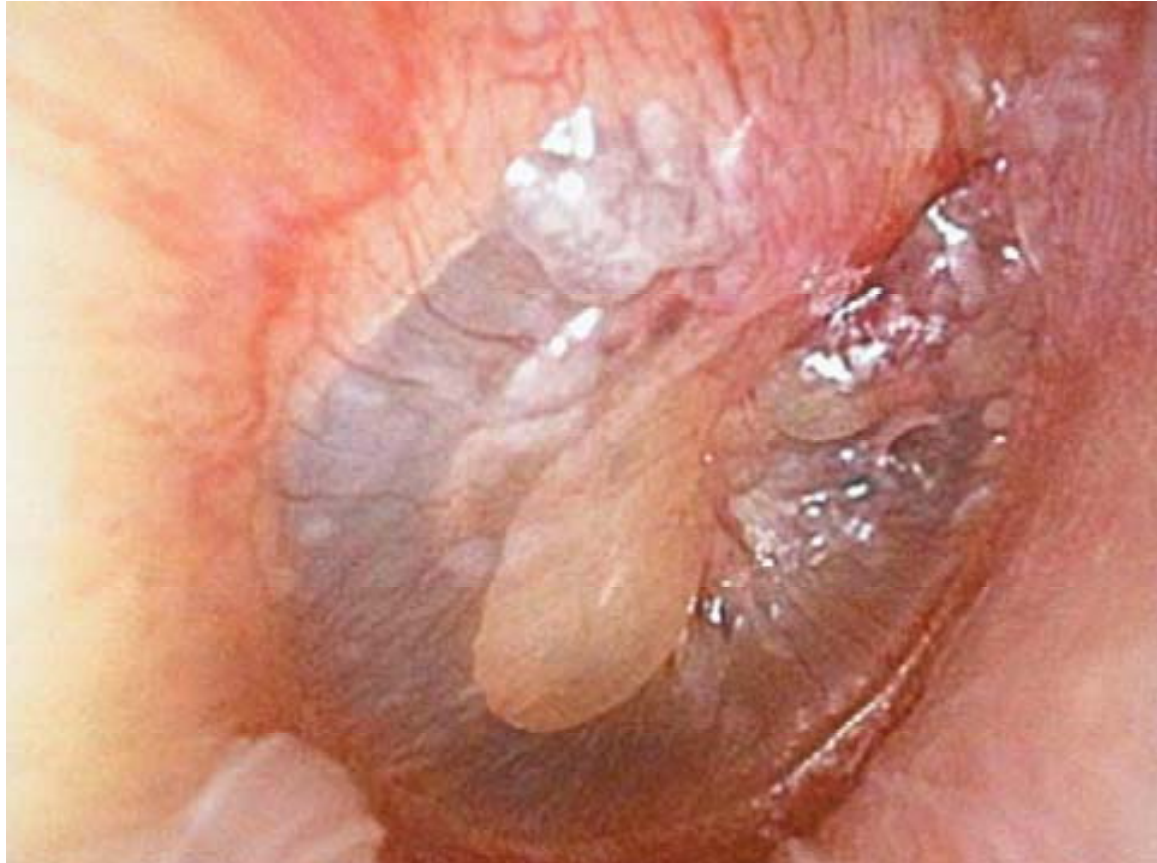


Els llibres de text clàssics diuen que “*la meningoencefalitis pel VVZ es sospita davant la presència de varicel·la o HZ concurrents*”.





Ramsay-Hunt



-Tractament: aciclovir 30mg/Kg/dia repartits en 3 dosis per via endovenosa durant 10-14 dies

-S'ha proposat l'ús dels esteroides en les infeccions greus per VVZ però no hi ha prou evidència per a la seva recomanació



...el predomini estacional a la primavera, el contacte amb el VVZ en els pacients amb meningitis podria fer pensar en una reinfecció ...

...mentre que els pacients amb encefalitis correspondrien a la reactivació clàssica del VVZ...





Moltes gràcies!