

Meningitis

Dr. Luis Delpiano M
Unidad Infectología Pediátrica
CR Pediatría - HCSBA

Agenda

❖ MBA

- Definiciones
- Fisiopatología
- Aspectos clínicos
- Laboratorio
- Agentes etiológicos
- Terapia

❖ M Viral

Meningitis

“Inflamación de las dos membranas meníngeas (aracnoides y piamadre) que rodean el cerebro y la médula espinal. Excluye el compromiso del parénquima cerebral o del cordón espinal”.

Etiología infecciosa:

Bacteriana (MBA)

Viral

Fúngica

Parasitaria

INTRODUCCIÓN

Importante causa de morbi-mortalidad.

Variable según edad, localización geográfica y organismo causante.

Pacientes de mayor riesgo: neonatos, países en desarrollo, infecciones por BGN y por *Streptococcus pneumoniae*.

“EMERGENCIA” médica, requiere actuar rápido con inicio precoz de tratamiento empírico.

Mortalidad 100% sin el óptimo tratamiento.

Riesgo secuelas neurológicas en sobrevivientes (meningitis neumocócica).

FISIOPATOLOGÍA

AGENTE



Endotoxina bacteriana
Peptidoglicano
Ac. Lipoteicoico
IgA proteasa
Cápsula

HUÉSPED



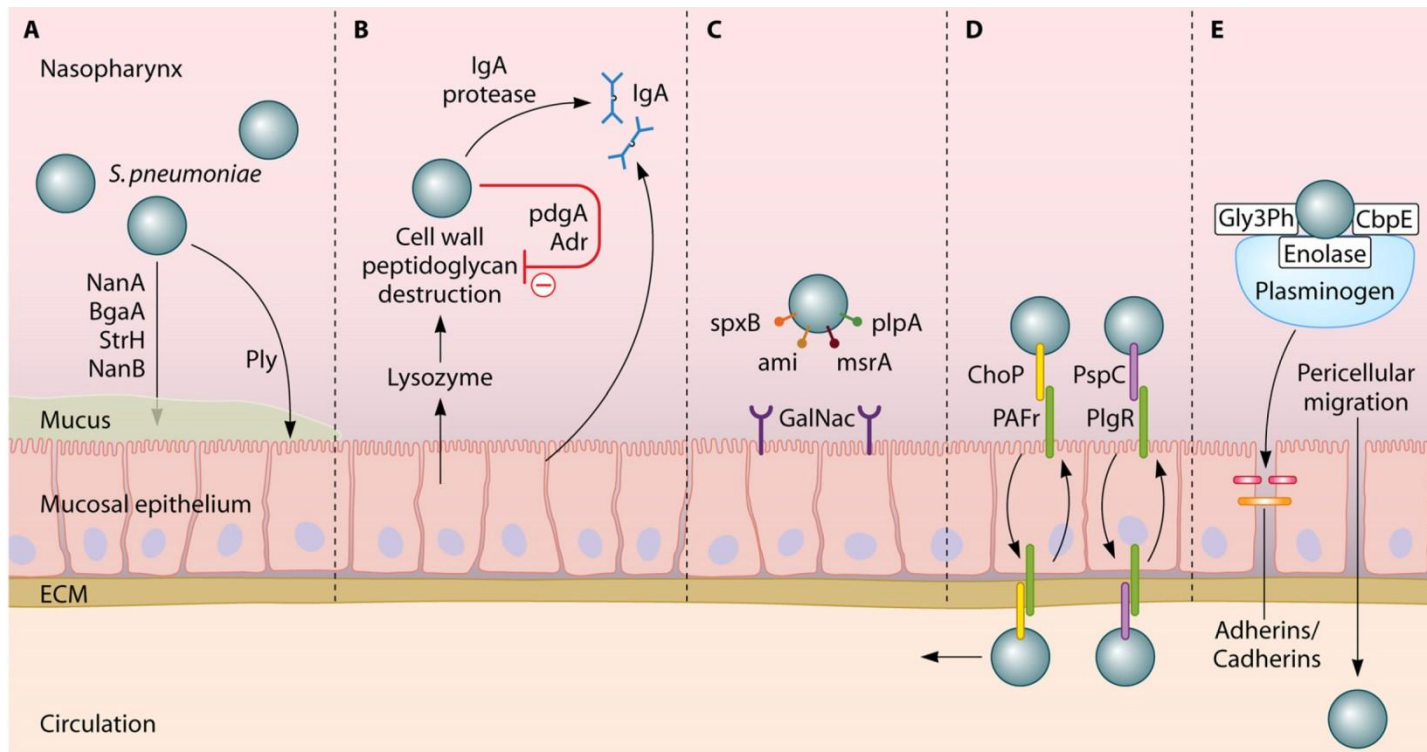
Complemento
Interleukinas: IL-1, 6, 8, 10
Factor de necrosis tumoral
Ac. Araquidónico

Prostaglandinas
Tromboxanos
Leucotrienos
Enzimas

Macrófagos
Coagulación
Metaloproteinasas
PAF



FISIOPATOLOGÍA



FISIOPATOLOGÍA

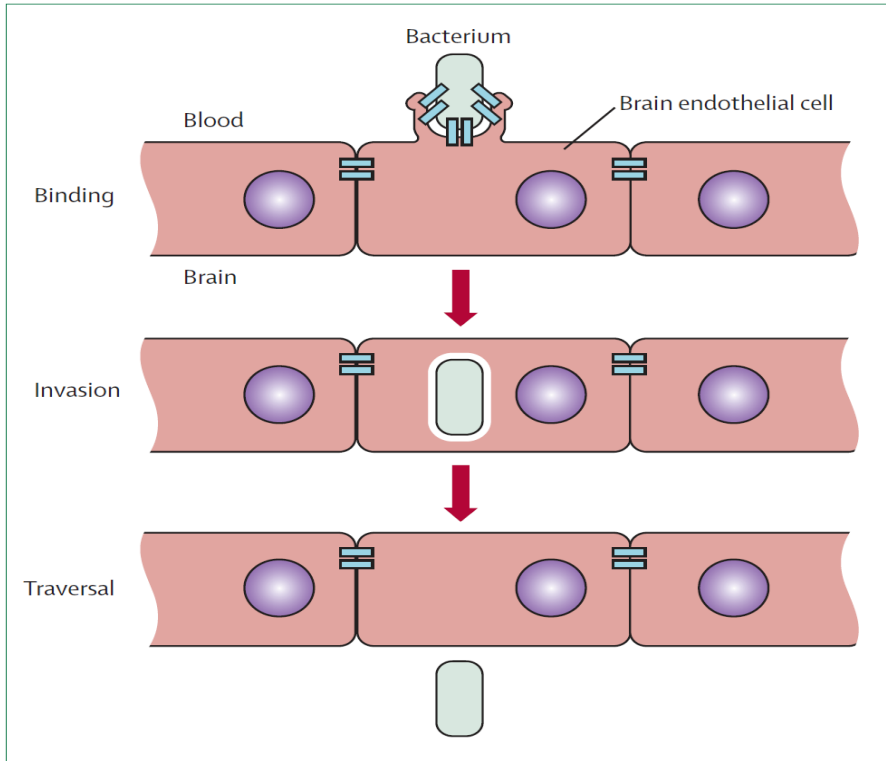
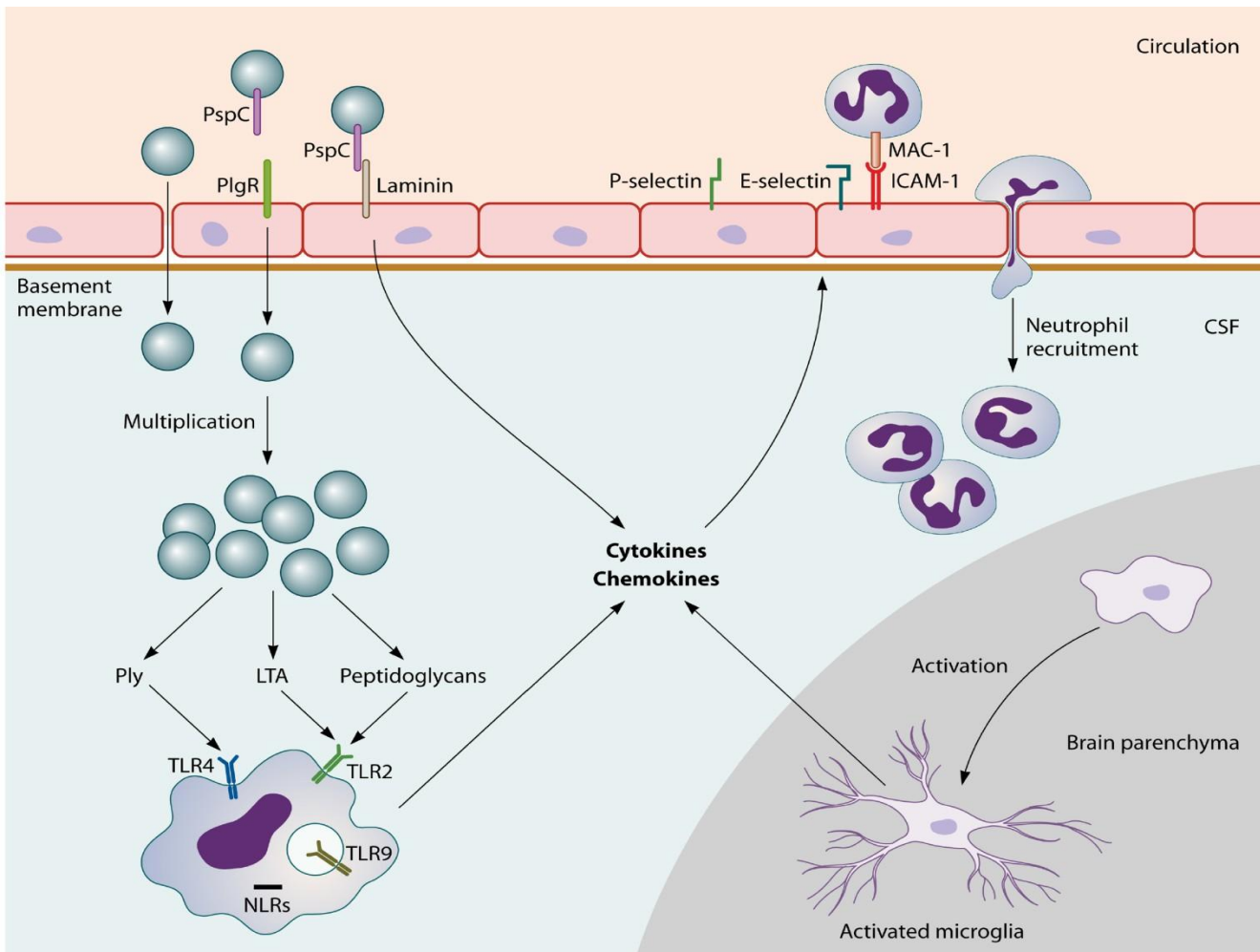


Figure: Bacterial interaction with the blood–brain barrier, contributing to penetration into the brain

5 eventos principales:

- 1.- Colonización bacteriana de NF
- 2.- Invasión mucosa y penetración a vía sanguínea
- 3.- Multiplicación intravascular y penetración de BHE
- 4.- Inflamación dentro del espacio subaracnoideo
- 5.- Focalización meníngea: daño neuronal y células de audición

FISIOPATOLOGÍA



El exudado de productos bacterianos y sustancias proinflamatorias puede atravesar el conducto coclear y envolver el tejido auditivo! pérdida auditiva

Lancet Infect Dis. 2010 Jan;10(1):32-42

ASPECTOS CLÍNICOS

**Sd. general
de infección**



**Sd. Febril
Toxicidad clínica
Anorexia, náuseas,
vómitos**

**Sd.
Irritación
meníngea**



**Irritabilidad paradójal
Rigidez de cuello y/o
columna
Kerning y Brudzinsky**

Sd. HTE



**Compromiso conciencia
Vómitos, cefalea, fontanela
abombada
Separación suturas
Alteraciones PA-FC-FR
Reflejo pupilar
Alteraciones posturales**

ASPECTOS CLÍNICOS

**Sd.
encefálico**



Alteraciones conciencia
Convulsiones: parcial o
generalizada
Focalización neurológica
Parálisis nervios periféricos
Hemiparesia
Ataxia, hipoacusia, fotofobia,
hiperreflexia

**Sd.
Hidroelectrolítico**



SSIADH

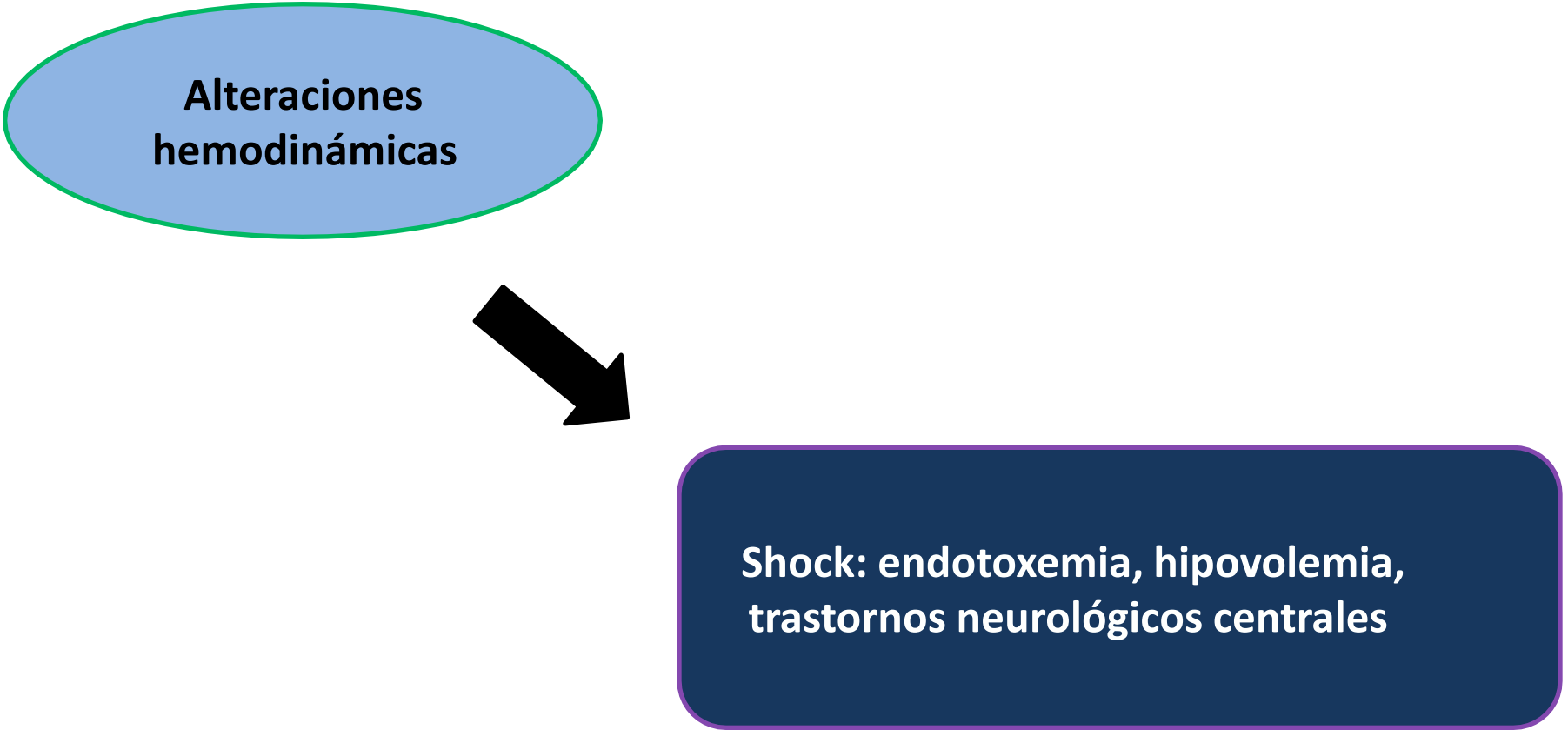
**Sd.
cutáneos**



Sd. Purpúrico
Exantema maculopapular

ASPECTOS CLÍNICOS

**Alteraciones
hemodinámicas**



```
graph TD; A([Alteraciones hemodinámicas]) --> B[Shock: endotoxemia, hipovolemia, trastornos neurológicos centrales];
```

The diagram consists of a light blue oval with a green border containing the text 'Alteraciones hemodinámicas'. A thick black arrow points from this oval to a dark blue rounded rectangle with a purple border containing the text 'Shock: endotoxemia, hipovolemia, trastornos neurológicos centrales'.

**Shock: endotoxemia, hipovolemia,
trastornos neurológicos centrales**

CLÍNICA

Los niños con MBA 4 patrones de enfermedad:

- 1.-** Más común: insidioso, síntomas inespecíficos, progresan en 2 a 3 días antes del diagnóstico.
- 2.-** Forma más rápida, signos y síntomas más característicos, progresan en 1 a 2 días.
- 3.-** Forma fulminante con rápido deterioro, shock temprano.
- 4.-** Síntomas clínicos claros de meningitis pero no fulminante.

CLÍNICA

Kernig's sign



Brudzinski's neck sign



Likely pathogens

<1 month	Group B streptococci, <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> (neonatal pathogens)
1–3 months	
No immunisation or one dose of primary immunisation	<i>Neonatal pathogens</i> , <i>S pneumoniae</i> , <i>N meningitidis</i> , Hib
3–6 months	
No immunisation	<i>S pneumoniae</i> , <i>N meningitidis</i> , Hib
At least two doses of primary immunisation (with Hib-Omp vaccine)	<i>S pneumoniae</i> , <i>N meningitidis</i>
>7 months to 5 years	
No immunisation	<i>S pneumoniae</i> , <i>N meningitidis</i> , Hib
Primary immunisation completed	<i>S pneumoniae</i> (non-PCV serotypes), <i>N meningitidis</i>
6–21 years	<i>S pneumoniae</i> , <i>N meningitidis</i>

Risk factors for specific pathogens are as follows: cerebrospinal fluid leak, cochlear implant, nephrotic syndrome (*Streptococcus pneumoniae*); terminal complement deficiencies, freshmen living in dormitories, outbreaks (*Neisseria meningitidis*); asplenia, sickle-cell disease, HIV infection, otitis, sinusitis (*S pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b [Hib]); immunodeficiency, diabetes mellitus (*S pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*). PCV=pneumococcal conjugate vaccine.

Table 4: Likely pathogens for meningitis based on age and immunisation status

Exámenes laboratorio

- Punción lumbar: citoquímico, Gram, cultivo
- Hemograma
- PC Reactiva
- Hemocultivos (siempre 2!)
- Cultivos de otros eventuales focos
- Gases arteriales, láctico, ELP, función renal, hepática, pruebas coagulación

LCR normal

Parámetros	Niños y adultos	RN
Leucocitos	0-6	0-30
Neutrófilos	0	2-3
Glucosa (mg/dl)	30-80	32-121
Proteínas /mg/dl)	20-40	19-149
GR	0-2	0-2

PMN, pleocitosis, glucosa VPP >90%

TABLA Nº3. VALORES NORMALES DEL LCR

EDAD	LEUC (x10⁹)	CAN	PMN%	Glu	Glu (LCR)	Prot. Mg%
RN pret	0-29	-	0-66	24-63	0.74	65-150
RN term	0-32	-	0-61	34-119	0.81	20-170
0 a 4 sem	0-50	0-7.5	0-15	36-61	-	35-189
> 4 sem	0-10	1	0	45-65	0.6-0.9	15-45

Temas de Pediatría 1996: 107-124

	Opening pressure (cm H ₂ O)	White blood cells (×10 ⁶ cells per L)	Glucose (mg/dL)	Protein (mg/dL)
Bacteria*				
Common	>20	>1000	<10	>100
Less common	<20	5–1000	10–45	50–100
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>				
Common	>20	100–500	10–45	>100
Less common	<20	5–100	<10	50–100
<i>Borrelia burgdorferi</i>				
Common	<20	100–500	10–45	50–150
Less common	<20	5–100	<10	>150
<i>Treponema pallidum</i>				
Common	<20	5–500	10–45	50–150
Less common	<20	>500	<10	>150
Fungi				
Common	Variable	5–500	10–45	>100
Less common	Variable	>500	<10	50–100
Viruses				
Common	<20	5–500	Normal	50–100
Less common	<20	>500	10–45	>100

*Group B streptococci, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, and *Haemophilus influenzae* type b.

Table 2: Likely pathogens for CNS infections on the basis of cerebrospinal fluid analysis

LABORATORIO

PL:

- descartando HIC y con estabilidad HDM.
- lateralizado?

GRAM (+): > 1000 cél/ml. S:
60-90%, E: $\geq$ 97%.

90% de neumococo

80% meningococo

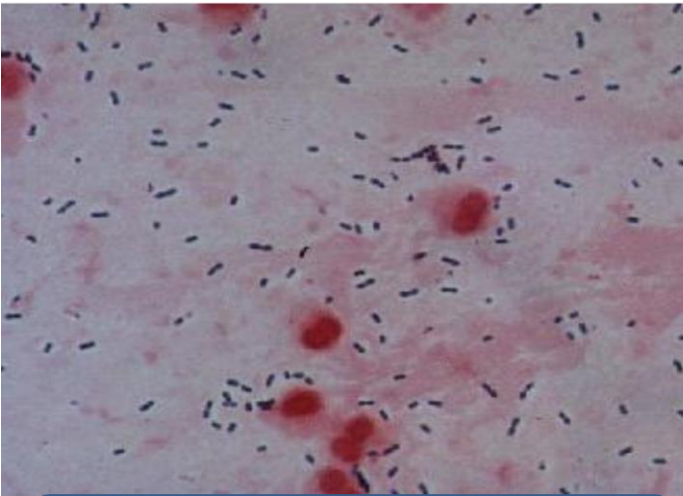
50% BGN

30% Listeria

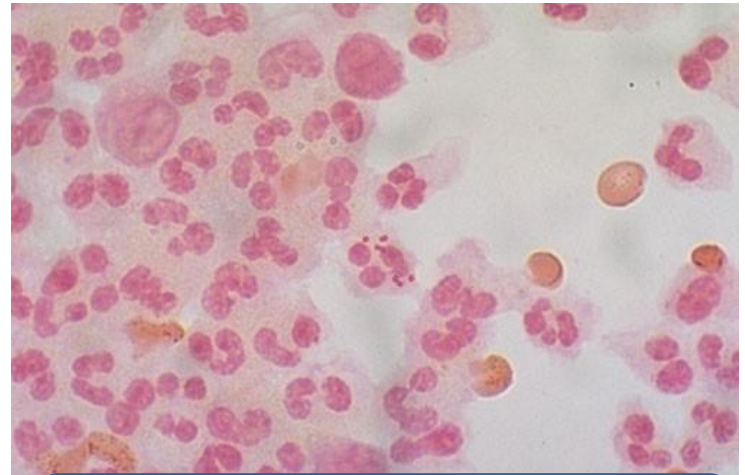
CULTIVO LCR

- Diagnóstico de certeza
- Estudio susceptibilidad
- Alto rendimiento
- Sensibilidad disminuye con terapia antimicrobiana.
- Siempre en conjunto con HC

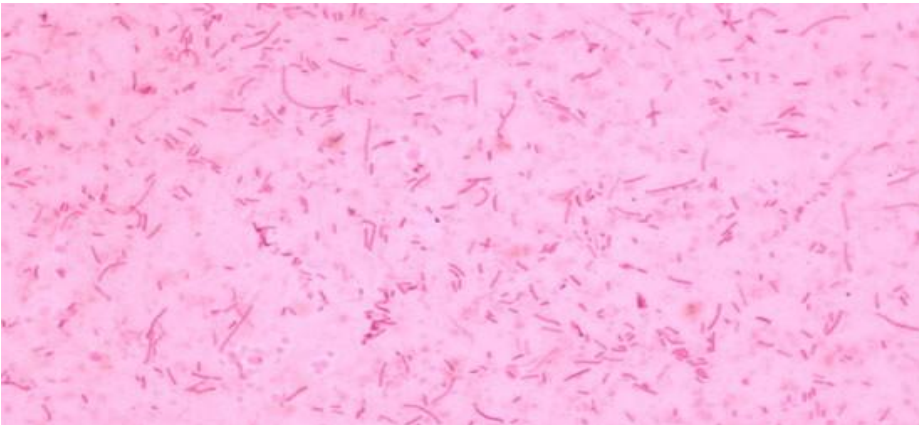
Tinción de Gram



Diplococos Gram positivos



Diplococos Gram negativos
intracelulares



Bacilo Gram Negativo

LABORATORIO

LCR se esteriliza en:

- 2 hrs. M. meningocócica post infusión de cefalosporinas de 3G
- 4 hrs. en M. neumocócica.

Látex: Meningococo A, C, Y W-135, neumococo, Hib, STGB, E. coli k1.

Látex (+): 85-95% Hib, 50-75% neumococo y 33-50% meningococo (falsos positivos post-vacunación).

Procalcitonina 2.0 ng/ml con S y E 89%.

PCR detecta: 2 copias *E. coli* y *N meningitidis*, 4 copias de *S pneumoniae*, 16 copias de *Listeria m* y 28 de *S agalactiae* con S: 100%, E:98%

- 5 DIC. 2011

CIRCULAR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE MENINGITIS BACTERIANAS

Estudio de LCR:

a.- Citoquímico/Citológico del LCR: las siguientes características son sugerentes de meningitis⁴:

- Líquido de aspecto turbio
- Proteínas: > 100 mg/dl
- Recuento de leucocitos: > 100 células/mm³
- Glucosa : < 40mg/dl

b.- Tinción de Gram: es imprescindible realizarla. De gran utilidad para orientar el tratamiento antimicrobiano inicial cuando resulta positiva como los ejemplos de la tabla

<i>Características al gram</i>	<i>Microorganismo probable</i>
<i>Cocobacilo gram negativo</i>	<i>Haemophilus</i>
<i>Diplococo gram negativo</i>	<i>Neisseria</i>
<i>Diplococo gram positivo</i>	<i>Streptococcus</i>
<i>Bacilo gram positivo</i>	<i>Listeria</i>

1.2. Cultivo de Líquido Ceforraquídeo (LCR)

El LCR de un paciente sospechoso de meningitis es una muestra de **emergencia** que debe ser procesada de inmediato para determinar el agente etiológico.

Método de recolección y transporte.

- Proceder a la punción lumbar con técnica aséptica.
- Recolectar 2 a 3 ml de LCR⁶ en al menos **tres tubos** o frascos estériles.
- Se recomienda tomar la muestra en tubos estériles cónicos con tapa rosca para evitar el trasvasije.
- Utilizar el segundo tubo para el estudio microbiológico (o el más turbio), ya que el primero tiene más posibilidades de estar contaminado.
- Guardar el tercer tubo en las condiciones descritas mas adelante para eventuales estudios posteriores como la reacción de polimerasa en cadena (PCR).
- Para la toma de muestra y el transporte, se debe mantener las precauciones de bioseguridad universales para nivel II (manejo de fluidos corporales).
- Realizar el transporte con la mayor brevedad posible y a temperatura ambiente, ya que la mayoría de los microorganismos causantes de meningitis son muy sensibles a los cambios de temperatura.

ETIOLOGÍA DE LA MENINGITIS BACTERIANA

Streptococcus pneumoniae

Neisseria meningitidis

Haemophilus influenzae

Streptococcus agalactiae

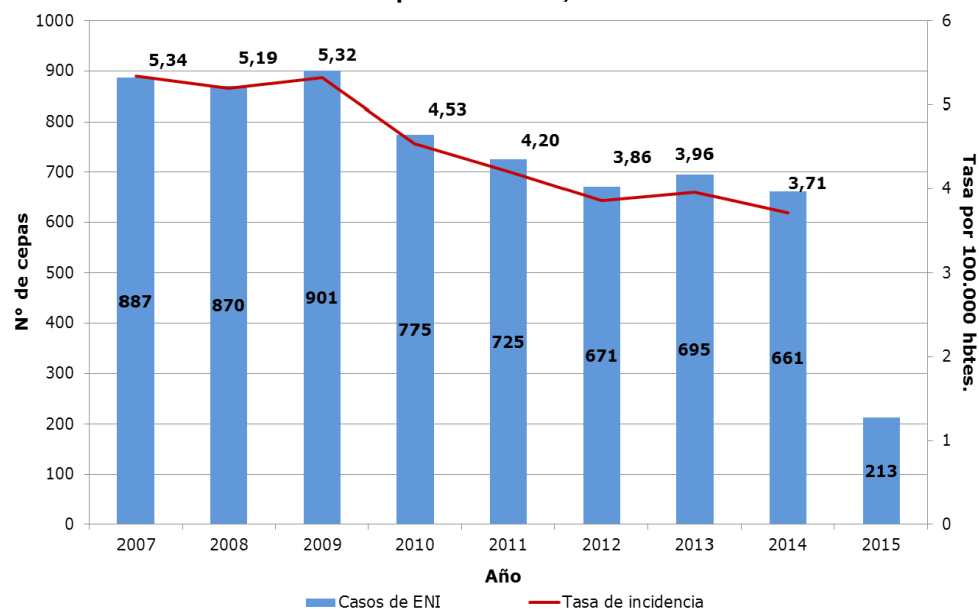
E. coli

S. pneumoniae

- 91 serotipos, 12 producen mas del 80% de las infecciones invasoras
- Frecuente en < 2 años (5 años) y adultos mayores
- Epidemiologia local
- Patrón de resistencia antimicrobiana
- Inmunoprevención con vacuna

	SERTIPOS INCLUIDOS SEGÚN TIPO DE VACUNA												
7-Valente	4	6B	9V	14	18 C	19F	23F						
10-Valente	1	4	5	6B	7F	9V	14	18C	19F	23F			
13-Valente	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F

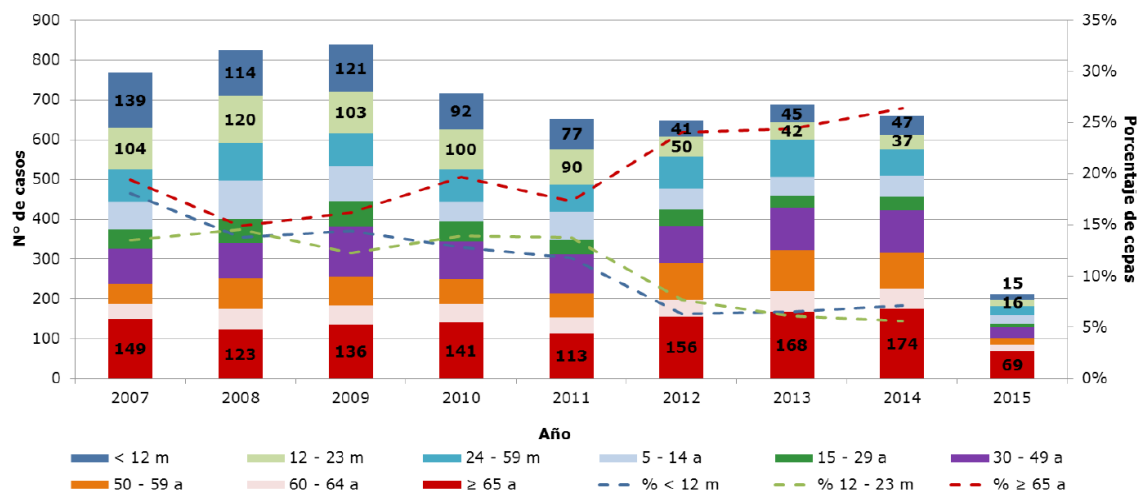
Figura 1: Cepas confirmadas por laboratorio de ENI y tasa de incidencia por año. Chile, 2007 - 2015*.



*Datos hasta mayo 2015

Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2015.

Figura 3: Casos confirmados por laboratorio de ENI anualmente por grupo etario, y porcentajes correspondiente a menores de 2 y mayores de 64 años. Chile, 2007-2015*



*Datos hasta mayo 2015.

Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2015.

Tabla 5: Susceptibilidad in vitro a penicilina y cefotaxima en cepas de *S. pneumoniae*. Chile, 2007 - 2015*

Antimicrobiano			2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Penicilina	Meningitis	% S	72%	78%	69%	67%	73%	75%	77%	68%	67%
		% R	28%	22%	31%	33%	28%	25%	23%	32%	33%
		n	109	102	97	105	80	73	84	88	30
	No meningitis	% S	97%	99%	97%	94%	98%	98%	99%	94%	96%
		% I	3%	2%	3%	5%	1%	2%	1%	5%	4%
		% R	0%	0%	0%	1%	1%	0%	0%	1%	1%
		n	776	767	804	670	644	598	611	573	183
Cefotaxima	Meningitis	% S	90%	93%	89%	89%	86%	95%	96%	89%	90%
		% I	6%	4%	10%	4%	13%	5%	4%	8%	10%
		% R	5%	3%	1%	8%	1%	0%	0%	3%	0%
		n	109	102	97	105	80	73	84	88	30
	No meningitis	% S	96%	98%	98%	92%	98%	98%	99%	94%	96%
		% I	3%	2%	1%	6%	2%	1%	1%	6%	3%
		% R	0%	0%	0%	1%	0%	0%	0%	0%	1%
		n	776	767	804	670	644	598	611	573	183

*Datos hasta mayo 2015.

%S, %I, %R: porcentaje de cepas sensibles, con sensibilidad intermedia, y resistentes. n: total cepas analizadas.

Las cepas provenientes de LCR y/o con diagnóstico de meningitis se consideraron casos de meningitis.

Fuente: Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2015.

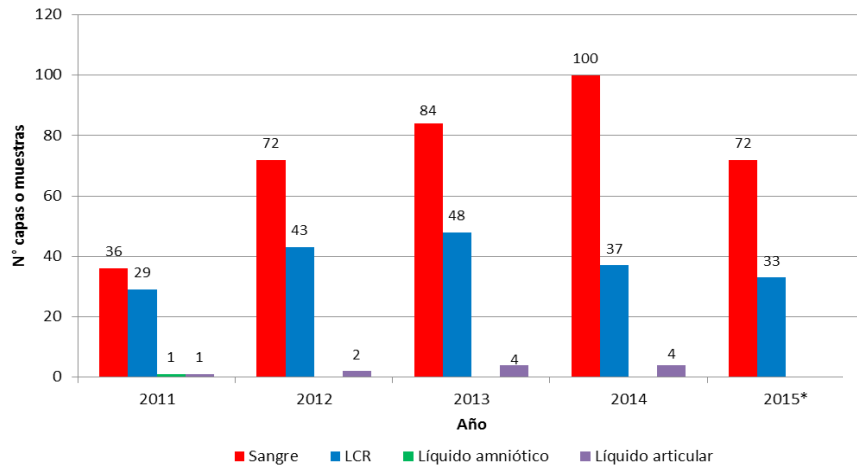
Neisseria meningitidis



Inmunoprevención con vacuna : Chile PNI al año edad

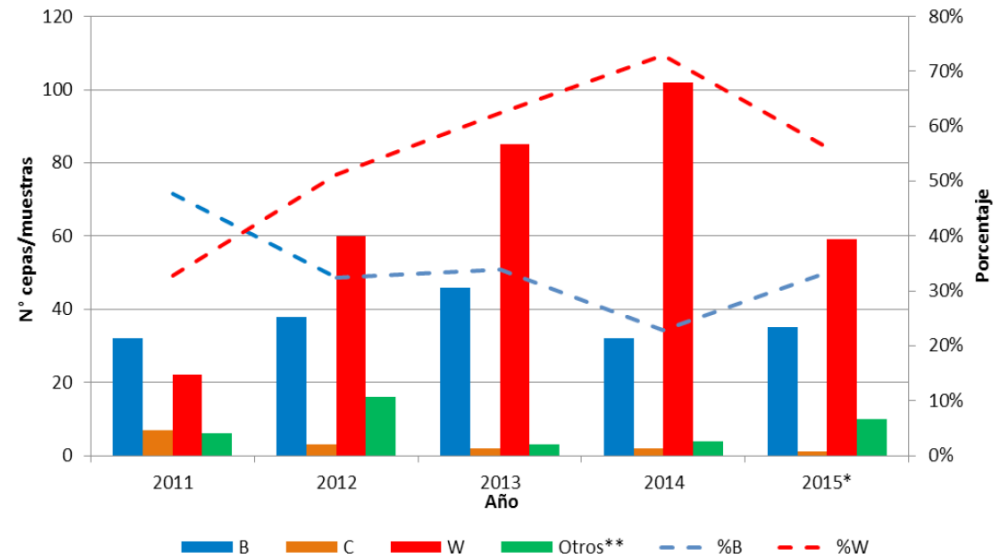
Neisseria meningitidis

Figura 3. Cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* según tipo de muestra y año de confirmación. Chile 2011-2015*.



*Datos hasta octubre 2015.
Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas. Instituto de Salud Pública de Chile. 2015.

Figura 4. Cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* según serogrupo y año. Chile 2011-2015*



*Datos hasta octubre 2015.

** Agrupa serogrupos Y, Z y no serotificables.

Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas. Instituto de Salud Pública de Chile. 2015.

**Tabla 4. Susceptibilidad a antimicrobianos en cepas de *Neisseria meningitidis*.
Chile 2011 -2015*.**

Año	n	Penicilina		Ceftriaxona	Cloranfenicol	Rifampicina	Ciprofloxacino
		S	I	S	S	S	S
2011	63	33%	67%	100%	100%	100%	100%
2012	103	55%	45%	100%	100%	100%	100%
2013	118	51%	49%	100%	100%	100%	100%
2014	121	51%	49%	100%	100%	100%	100%
2015*	84	48%	52%	100%	100%	100%	100%

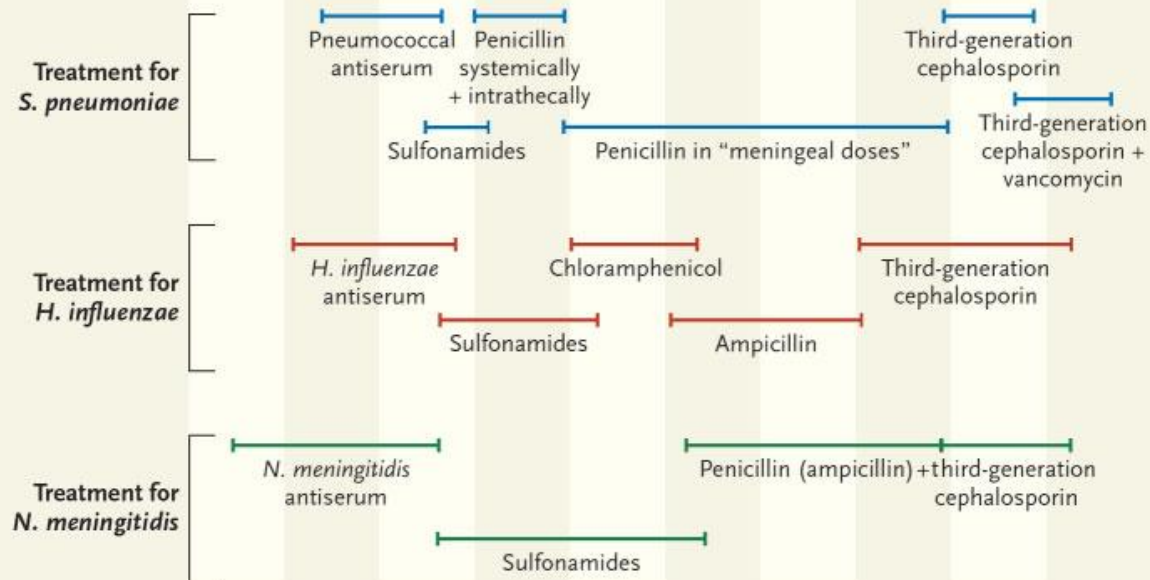
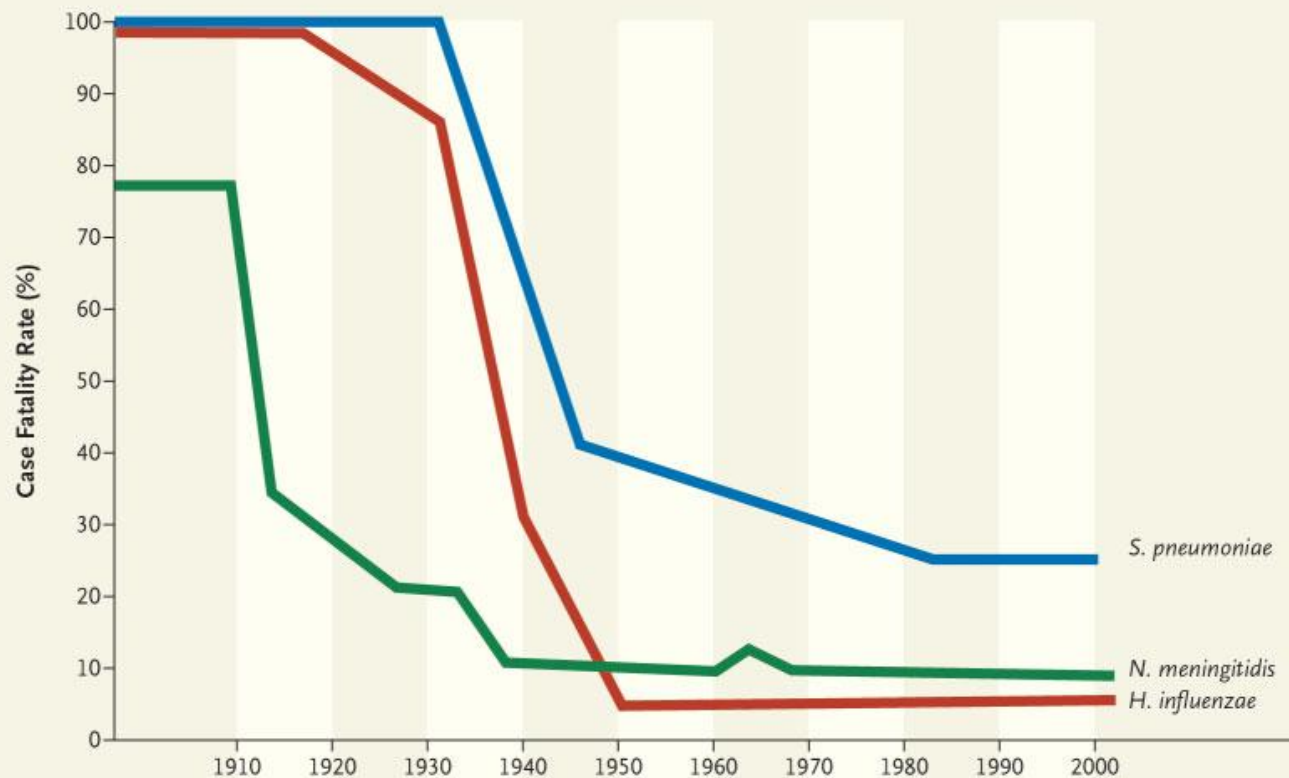
*Datos hasta octubre 2015

S: Sensible, I: Intermedio

Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas. Instituto de Salud Pública de Chile. 2015.

Terapia de soporte

- Mantener precaución de gotitas (24 hrs terapia)
- Monitoreo: hemodinámico y neurológico
- Manejo del shock: volúmen
- Manejo de la HTE: cabeza a 30°, terapia antitérmica, evitar succión-aspiración, evitar punciones, corregir hiponatremia, manejo pCO₂ (30-32 mmHg), sedoanalgesia, barbitúricos?, manitol??
- Traslado compensado y acompañado



Panel: Empirical antimicrobial regimen for treatment of bacterial meningitis, by age

Less than 1 month

Ampicillin (50–100 mg/kg every 6 h) plus gentamicin (2.5 mg/kg every 8 h), or cefotaxime (50 mg/kg every 6–8 h) can be used in the setting of suspected Gram-negative bacilli

1–3 months

Ampicillin (50–100 mg/kg every 6 h) plus cefotaxime (75 mg/kg every 6–8 h) or ceftriaxone (50 mg/kg every 12 h), or vancomycin (15 mg/kg every 6 h) can be added in the setting of suspected pneumococcal meningitis (eg, positive Gram stain)

3 months to 21 years

Cefotaxime (75 mg/kg every 6–8 h, up to a maximum of 12 g daily) or ceftriaxone (50 mg/kg every 12 h, up to a maximum of 4 g daily) plus vancomycin (15 mg/kg every 6 h, up to a maximum 1 g per dose), or rifampicin (10 mg/kg every 12 h, up to a maximum of 600 mg daily) can be added in the setting of administration of dexamethasone

ampicilina
50 mg /k cada 6
+ cefotaxima
50 mg/k cada 6

ampicilina +
cefotaxima.
Considerar
vancomicina

ceftriaxona 50 mg/k
cada 12 +
vancomicina 15
mg/k cada 6

Dexametasona

- Múltiples metaanálisis, caso-control y otros
- Dosis 0.6 mg/k/día en 4 dosis por 2 a 4 días
- Primera dosis antes de inicio antimicrobiano
- Uso 2 hrs post inicio ATB: poco valor!!
- **Validación:**
 - ✓ Adultos mortalidad en *S pneumoniae* y secuelas neurológicas a corto plazo
 - ✓ Niños: reducción pérdida audición Hib

Quimioprofilaxis

(*N meningitidis*)

- Rifampicina
 - < 1M 5 mg /k cada 12 hrs por 2 días
 - > 1 M 10 mg/k cada 12 hrs por 2 días
- Ceftriaxona
 - 250 mg IM dosis única (125 mg en < 15 años)
- Ciprofloxacino
 - 500 mg dosis única

INDICACIÓN DE IMAGEN

- No es de Urgencia en SUI o como valoración inicial
- ✓ Compromiso de conciencia persistente
- ✓ Focalidad al examen neurológico
- ✓ Convulsiones persistentes
- ✓ Luego de estabilizado 24-48 hrs.

Indicación PL control 24-36 hrs

- MBA en RN
- *S pneumoniae*
- BGN entéricos
- Falta mejoría clínica(*)
- Fiebre prolongada (*) descartar focos!!!
- Patógeno inhabitual en inmunocomprometido

MENINGITIS VIRAL

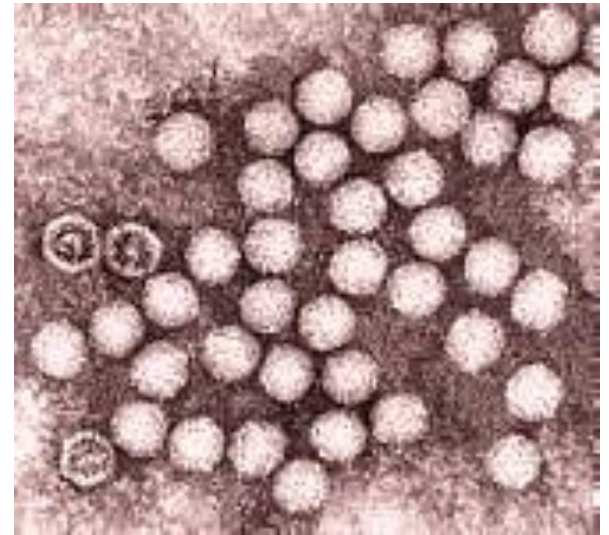
- Meningitis viral : síndrome clínico caracterizado por inflamación de las meninges causado por virus
- La Meningitis es la mas común de las infecciones virales del SNC.
- Las Meningitis virales en la infancia son usualmente benignas y autolimitadas.
- Su curso clínico es heterogéneo.
- Depende del estado inmunológico del huésped.

MENINGITIS VIRAL

- Los primeros virus implicados fueron: Parotiditis, Virus de la coriomeningitis linfocítica y poliovirus
- Actualmente se sabe que los enterovirus (Excepto poliovirus) son causales del 85 a 95% de todos los casos de meningitis virales o aséptica
- Otros agentes mas relacionados a meningoencefalitis: Arbovirus 5%, Herpes virus 4%, Parotiditis, Adenovirus, Sarampión, VIH, etc.

ENTEROVIRUS

- Enterovirus (85-95%) - Picornaviridae
 - ✓ Poliovirus: 1-3
 - ✓ Coxsackievirus A: 1-22, 24
 - ✓ Coxsackievirus B: 1-6
 - ✓ Echovirus : 1-9, 11-27, 29-33.
 - ✓ EV (numerados): 68-71.



MENINGITIS VIRAL

- En niños mayores raramente ocurren manifestaciones severas
- Duración aproximada 1 semana
- Fiebre en patrón bifásico, cefalea y fotofobia
- Síntomas generales: vómitos, anorexia, diarrea, tos, odinofagia, exantema y mialgias.
- Signos meníngeos
- Mano-pie-boca
- Lesiones vesiculares



MENINGITIS VIRAL

- Clínica de un paciente estable
- LCR con citoquímico orientador
- PCR baja

MENINGITIS VIRAL

Sensibilidad y Especificidad del PCR para Virus

Virus	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
HSV-1	> 95%	100 %
CMV	80 – 100%	75 – 100 %
VVZ	> 95%	100 %
VEB	97%	100 %
Enterovirus	97%	100 %

Monteiro de Almeida J, et al. BJID 2007; 11: 489 – 495.

Tercer frasco LCR: a estudio viral

Gracias.....