

# Actualització en el maneig de la infecció del sistema nerviós central a Urgències

Josep M<sup>a</sup> Mòdol, Neus Robert, Adrià Steinherr

Unitat de Curta Estada, Servei d'Urgències, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Data recepció: 16.2.2017      Data acceptació: 16.3.2017

Mail: jmmodol@gmail.com

Forma de citació: Mòdol JM, Robert N, Steinherr A. *Actualització en el maneig de la infecció del sistema nerviós central a Urgències*. ReMUE.c@t 2017;4(1):80-83

Escapa a l'abast d'aquest modest escrit fer una actualització global del maneig de la infecció del sistema nerviós central (SNC) i tan sols pretén abordar els temes més controvertits o aquells en els que la pràctica clínica habitual a urgències no segueix les recomanacions de les guies.

Ens centrarem sobretot en la meningitis aguda encara que algunes recomanacions també poden ser vàlides per les meningitis cròniques, les encefalitis, les infeccions de derivacions del SNC o l'abscess cerebral, tots ells processos d'indubtable interès però menys prevalents a urgències. A més farem referència en tot moment als pacients adults.

Respecte a la força de les recomanacions i la qualitat de l'evidència en la que es recolzen, utilitzarem els nivells d'evidència habituals. En aquest punt val la pena esmentar que en el camp de les infeccions del SNC les recomanacions sovint no es solen basar en estudis prospectius, aleatoritzats i doble cec, i que sovint es recolzen en treballs en models animals.

En la present revisió en concret intentarem respondre a tres preguntes: Quan s'ha de fer una TC cranial abans de la punció lumbar davant la sospita d'una infecció del SNC?, Quan s'han d'administrar esteroides en les infeccions del SNC de l'adult? i Quines novetats tenim pel diagnòstic i tractament de la meningitis aguda bacteriana?.

## Quan s'ha de fer una TC cranial abans de la punció lumbar davant la sospita d'una infecció del SNC?

La pràctica de la TC abans d'una punció lumbar té com objectiu fonamental evitar una complicació dramàtica però molt infreqüent, l'herniació cerebral. En un pacient amb una massa cerebral pot haver un gradient de pressió que desplaci de forma caudal el cervell i el tronc cerebral. Després

d'una punció lumbar es produeix un discret descens de la pressió secundari al volum de líquid cefaloraquídi (LCR) extret i al que s'escapa a través de la aracnoides, que pot augmentar aquest gradient i portar a l'herniació cerebral.

A diferència de la cefalea, bastant freqüent després d'una punció lumbar, o l'hematoma i la infecció, menys freqüents, el risc d'herniació és extremadament baix. S'estima que aquest risc és inferior al 1% en pacients amb evidència de papil·ledema i del 0,2-2% en pacients amb efecte massa a la TC cranial (1,2). A més, la TC cranial no és una bona eina per predir el risc d'herniació en els pacients amb meningitis doncs es descriuen pacients amb efecte massa que no presenten herniació després de la punció lumbar i en canvi poden presentar aquesta complicació d'altres sense cap alteració a la TC (3).

A més d'aquesta capacitat disminuïda de la TC per predir l'herniació, la meningitis aguda bacteriana és una patologia temps dependent on s'ha d'administrar l'antibiòtic durant la primera hora des de l'arribada del pacient a urgències, i en la que s'incrementa la mortalitat un 30% per cada hora de retard en l'inici d'aquest. De fet, la seqüència clàssica de practicar la TC, a continuació la punció lumbar i més tard iniciar el tractament antibiòtic incrementa el risc de mortalitat més de 5 vegades (4-6).

Cal doncs establir en quins pacients s'ha de practicar una TC abans de la punció lumbar. L'article més rellevant per donar llum en aquest punt és el publicat per Hasbun et al al 2001 (7). Es tracta d'un estudi prospectiu que va incloure 301 pacients amb sospita de meningitis per determinar quines característiques clíniques dels pacients podien ser utilitzades per identificar aquells amb una TC alterada.

El més remarcable és que estableix una sèrie

d'ítems en absència dels quals la probabilitat que un pacient presenti alteracions a la TC és molt baixa.

En base en aquest treball entre d'altres, les guies europea (8) i americana (4) estableixen els criteris per practicar una TC prèvia a la punció lumbar davant la sospita d'una meningitis aguda bacteriana (B-II) (Taula 1). En cas de no trobar-se cap d'ells present cal practicar la punció lumbar sense més demora i sense la pràctica de la TC prèviament. També és interessant remarcar que la sortida d'un líquid tòrbol obliga a l'inici immediat del tractament sense esperar als resultats de l'anàlisi del LCR, per en tot cas redefinir-lo un cop es disposi d'aquestes dades (Figura 1). En presència d'almenys un dels ítems cal fer la TC abans de la punció lumbar però en aquest cas hauréu obtingut uns hemocultius i administrat la dexametasona i l'antibiòtic de forma immediata i previ a tot el procés diagnòstic.

#### **Quan s'han d'administrar esteroides en les infeccions del SNC de l'adult?**

Per respondre a aquesta pregunta s'han dissenyat múltiples estudis en els darrers anys, molts d'ells tenen els mateixos autors i no sempre els resultats han estat concordants. El que va donar el tret de sortida va ser un estudi holandès publicat l'any 2002 (9). Es tracta d'un estudi prospectiu, aleatoritzat, doble cec, que va comparar dexametasona i placebo en 301 pacients amb meningitis aguda bacteriana. La dexametasona s'administrava a dosis de 10mg/6h durant 4 dies i la primera dosi calia que es donés 15 minuts abans de l'inici de l'antibiòtic. Els resultats varen ser molt cridaners observant-se una disminució significativa de la mortalitat en el grup de pacients amb dexametasona (7% vs 15%,  $p < 0,05$ ).

Per no allargar-nos de forma excessiva farem un salt en el temps fins la revisió sistemàtica que es fa l'any 2015 (10). Els estudis que inclou agrupen més de 4000 pacients i les conclusions fonamentals són que els esteroides disminueixen la mortalitat de la meningitis pneumocòccica, així com les seqüeles neurològiques i la hipoacúsia en el global de les meningitis.

Recentment s'ha publicat la guia de tractament de la meningitis de la Societat Europea de Malalties Infeccioses (8). En ella es recomana administrar 10mg cada 6h de dexametasona en tota sospita o confirmació de meningitis aguda bacteriana (A-I) i

continuar amb ella durant 4 dies només si es confirma l'etiologia pneumocòccica o per *Haemophilus* spp. Si bé és evident el benefici que els esteroides s'iniciïn abans de la primera dosi d'antibiòtic, com a novetat aquesta darrera versió de la guia permet l'inici de la dexametasona fins a 4h després de començar l'antibiòtic si no ha estat possible abans (A-I).

L'evidència respecte al benefici dels esteroides en la resta d'infeccions del SNC és força menor.

Recentment s'ha publicat un estudi que no mostra benefici pel que fa a la mortalitat quan aquests s'administren en la meningitis criptocòccica i a més s'associa a un increment dels efectes adversos en forma d'infeccions, insuficiència renal i complicacions cardiològiques (11).

Tan sols s'ha publicat un estudi retrospectiu que mostra una disminució de la mortalitat amb l'administració d'esteroides en l'encefalitis herpètica (12), el que no sembla suficient per a la seva recomanació.

L'altra entitat en la que hi ha consens en utilitzar la dexametasona és en la meningitis tuberculosa. Aquesta causa la mort o deixa seqüeles greus a més de la meitat de pacients que la pateixen. El treball més remarcable en aquest àmbit va mostrar una disminució de la mortalitat significativa en la branca dels esteroides, encara que el benefici semblava explicar-se més per la disminució de la toxicitat hepàtica del tractament tuberculostàtic, que permet seguir amb fàrmacs de primera línia, que no pas el seu paper a nivell del SNC (13).

En resum, i en resposta a la pregunta formulada, s'administrarà dexametasona en la confirmació de meningitis pneumocòccica o per *Haemophilus* o en cas de sospita d'aquestes i fins descartar-les, i en la meningitis tuberculosa.

#### **Quines novetats tenim pel diagnòstic i tractament de la meningitis aguda bacteriana?**

Pel que fa al diagnòstic, remarcar que la tríada clàssica de febre, rigidesa de clatell i alteració del nivell de consciència tan sols és present en el 44% dels pacients (8) i si ens centrem en la semiologia cal destacar la baixa sensibilitat de les maniobres clàssiques. El signes de Kernig i Brudzinski no arriben més enllà del 11% i 9% respectivament, i la rigidesa de clatell del 31% (14). En conseqüència, davant la sospita clínica, l'absència de semiologia no evita la pràctica de la punció lumbar per descartar aquesta entitat.

Respecte a les proves complementàries, s'haurà de practicar sempre un cultiu del LCR, que en absència d'antibiòtic previ té una sensibilitat del 85%, i uns hemocultius, que en l'etiologia pneumocòccica tenen fins el 75% de sensibilitat. Sempre que sigui possible s'haurà de fer una tinció de Gram urgent del LCR. Aquesta té una sensibilitat variable, des del 10-20% en el cas de *Listeria* fins el 90% en el cas del pneumococ, però una especificitat propera al 100% en mans expertes.

La detecció d'antígens bacterians ha perdut força en els darrers anys amb la proliferació de les tècniques de reacció en cadena de la polimerasa (PCR). Ambdues estarien indicades essencialment en pacients amb meningitis que han rebut antibiòtic previ i en els que no s'observen bacteris a la tinció de Gram, però a diferència de la detecció d'antígens, amb una sensibilitat variable del 7-100% (15), en les tècniques de PCR aquesta supera de forma uniforme el 90% (14).

La determinació de lactat a LCR s'ha mostrat superior a la xifra de leucòcits per distingir la meningitis bacteriana de l'assèptica en un metanàlisi que agrupa més de 1000 pacients (16). La proteïna C reactiva en sèrum mostra un alt valor predictiu negatiu en la meningitis aguda bacteriana (17). En el cas de la determinació de procalcitonina en sèrum, la sensibilitat per diferenciar la meningitis bacteriana de la viral és variable (60-100%). En una metanàlisi que inclou més de 2000 pacients publicat recentment es mostra una sensibilitat i una especificitat superiors al 95% i la superioritat de la seva determinació en plasma respecte al LCR (18).

Pel que fa al tractament no hi ha hagut grans novetats en els darrers anys i la pauta empírica preferida segueix sent l'associació d'una cefalosporina de tercera generació, preferiblement la cefotaxima pel seu més ampli rang terapèutic, associada o no a vancomicina en funció de les resistències locals a pneumococ. En els pacients majors de 50 anys i en els immunodeprimits caldrà associar ampil·lina (8,19).

Així doncs, en resposta a la pregunta podem destacar que pel que fa al diagnòstic en els darrers anys hem constatat el baix rendiment de la semiologia clàssica, la gran utilitat de la tinció de Gram i en el cas de que aquesta no mostri bacteris i s'hagin administrat antibiòtics prèviament, la idoneïtat de les tècniques de PCR.

## Referències bibliogràfiques

1. Zisfein J, Tuchman AJ. Risks of lumbar puncture in the presence of intracranial mass lesions. *Mt Sinai J Med.* 1988; 55 (4): 283-7.
2. Tattevin P, Bruneel F, Régnier B. Cranial CT before lumbar puncture in suspected meningitis. *N Engl J Med.* 2002; 346 (16): 1248-51.
3. Kastenbauer S, Winkler F, Pfister HW. Cranial CT before lumbar puncture in suspected meningitis. *N Engl J Med.* 2002; 346 (16): 1248-51.
4. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39 (9): 1267-1284.
5. Cohen J. Management of bacterial meningitis in adults. *BMJ.* 2003; 326 (7397): 996-7.
6. Proulx N, Fréchette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM.* 2005; 98 (4): 291-8.
7. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med.* 2001; 345 (24): 1727-33.
8. van de Beek D, Cabellos C, Dzugova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22 (S3): S37-62.
9. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *New Engl J Med.* 2002; 347 (20): 1549-56.
10. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (9): CD004405. doi: 10.1002/14651858.CD004405.pub5.
11. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, Ggayi AB, Kamali A, Cuc NT, et al. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med.* 2016; 374 (6): 542-54.
12. Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, Mizutani T, Itoyama Y, Takasu T, et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76 (11): 1544-9.
13. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in

adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004; 351 (17): 1741-51.

14. Brouwer MC, Tunkel AR. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet.* 2012; 380 (9854): 1684-92.

15. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23 (3): 467-92.

16. Huy NT, Thao NT, Diep DT, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2010; 14 (6): R240. doi: 10.1186/cc9395.

17. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, Galetto-Lacour A, et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162 (12): 1157-63.

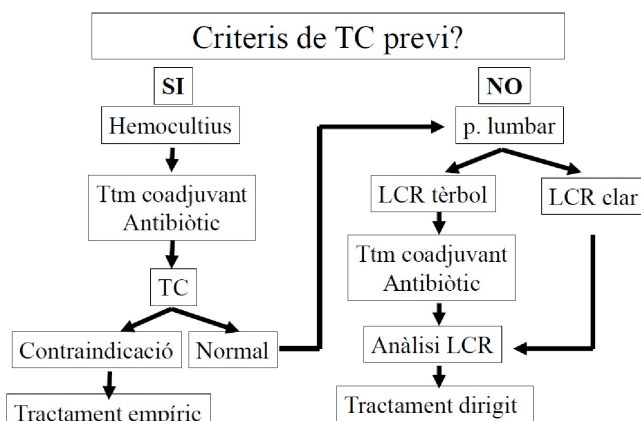
18. Wei TT, Hu ZD, Qin BD, Ma N, Tang QQ, Wang LL, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin in Bacterial Meningitis Versus Nonbacterial Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(11):e3079. doi: 10.1097/MD.00000000000003079.

19. González del Castillo J, Candel FJ, García-Lamberechts J, Julián A. Guía Clínica para la prescripción de antibioterapia empírica de infecciones prevalentes en urgencias. En: [http://www.infurg-semes.org/es/guias-y-manuales/2015/06/guia\\_clinica\\_para\\_la\\_prescripcion\\_de\\_antibioterapia\\_empirica\\_de\\_infecciones\\_prevalentes\\_en\\_urgencias\\_.htm](http://www.infurg-semes.org/es/guias-y-manuales/2015/06/guia_clinica_para_la_prescripcion_de_antibioterapia_empirica_de_infecciones_prevalentes_en_urgencias_.htm).

## Taula 1: Criteris per practicar una TC abans de la punció lumbar en pacients amb sospita de meningitis aguda bacteriana (4)

- Immunodepressió
- Història de malaltia del SNC
- Epilèpsia de recent diagnòstic (darrera setmana)
- Papil·ledema
- Disminució del nivell de consciència (Escala de Glasgow <10)
- Dèficit neurològic focal

Figura 1. Algorisme d'actuació en la sospita de meningitis aguda bacteriana



Adaptat de Tunkel et al (4)