

Meningitis bacterianas

Rodrigo Pardo

El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) es una herramienta esencial y crítica en la evaluación y el tratamiento de los pacientes con infección del sistema nervioso central (SNC). Esto es particularmente cierto en la investigación inicial del paciente con sospecha de meningitis bacteriana (1).

El criterio clínico para el diagnóstico de infección del sistema nervioso, supone la presencia de signos constitucionales como fiebre, malestar, cefalea, dolor en el cuello o el raquis, rigidez de nuca y los conocidos "signos meníngeos" en adultos, mientras en los niños se presentan vómito, letargia, irritabilidad y abombamiento de la fontanela, así como dificultad para alimentarse e hipotensión en el recién nacido.

El diagnóstico definitivo dependerá de la evidencia de infección en el LCR, lo cual se logra mediante el análisis químico y citológico y el examen microbiológico cuidadoso, con las tinciones específicas, la recuperación de microorganismos en el cultivo o la demostración de antígenos bacterianos, por alguno de los varios métodos disponibles. La punción lumbar es fundamental para el diagnóstico de las meningitis bacterianas, virales, micóticas o causadas por otros gérmenes y además proporciona información valiosa en casos de encefalitis. También es útil para detectar sangre en el espacio

subaracnoideo en casos de endocarditis bacteriana con aneurismas micóticos u otras condiciones infecciosas potencialmente hemorrágicas. Por otra parte, su valor diagnóstico es menor en infecciones parameníngeas o en abscesos cerebrales. El procedimiento de la punción lumbar exige unos requisitos mínimos, cuya cuidadosa observación evitará riesgos innecesarios o aun lesiones graves al paciente. Por otra parte, un manejo poco juicioso del LCR, puede arrojar resultados inútiles.

En casos de infección, es frecuente encontrar aumento de la presión del LCR, niveles bajos de glucosa y proteínas elevadas. Pueden, igualmente, detectarse productos de degradación del fibrinógeno, cuyo aumento tiene significado pronóstico. Las meningitis frecuentemente aun cuando no invariablemente producen cambios en el LCR lumbar o ventricular. Estos cambios proporcionan información valiosa respecto de la naturaleza del proceso infeccioso y en muchos casos permiten la identificación precisa del microorganismo responsable.

En la práctica rutinaria, el examen citológico del LCR puede realizarse de manera rápida y precisa y descubrir tanto la presencia de infección como la naturaleza del agente causante.

Dr. Rodrigo Pardo Turriago: Profesor Asistente. Unidad de Neurología, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Hospital San Juan de Dios de Bogotá.

Entre las tinciones, la coloración de Gram es la preferida, como quiera que el azul de metileno y las coloraciones de Wright y Giemsa no son enteramente confiables en la detección de gérmenes.

Una consideración importante al realizar la coloración de Gram para el análisis del LCR es que se requiere una sedimentación adecuada de las bacterias, lo cual podría suponer una fuerza de hasta 10.000 gravedades durante diez minutos, fuerza imposible de lograr en una centrifuga habitual de un laboratorio clínico corriente, en cualquiera de nuestros hospitales, a menos que se mantenga por un tiempo prolongado. En la práctica, sin embargo, es suficiente centrifugar el LCR a 1.500 o 3.000 gravedades por 30 minutos.

En el estudio microbiológico del LCR debe practicarse en forma rutinaria la coloración tradicional y clásica de Gram que revelará todas las bacterias piógenas comunes, causantes de meningitis. El micoplasma y los gérmenes no bacterianos no colorean bien con esta tinción, tampoco el *Mycobacterium* y la *Legionella*. La coloración de Gram es de valor crucial para proporcionar una identificación rápida del microorganismo causante de la meningitis y debe ser parte indispensable en la evaluación del líquido. La precisión diagnóstica de una coloración adecuada es función del número de microorganismos presentes. Algunos errores ocurren en el proceso del estudio y análisis del LCR, pero todos ellos son susceptibles de corregirse con paciencia y experiencia. La prisa en desarrollar el examen del material puede conducir al mi-

croscopista a dejar de observar organismos presentes en pequeño número; esto es particularmente cierto en el caso de las bacterias Gram negativas y especialmente en casos de *N. meningitidis*, microorganismo que tiende a ser intracelular. El *S. aureus* puede interpretarse equivocadamente como estreptococo si se presenta como un organismo aislado. La *L. monocitogenes* puede confundirse con contaminantes difteroides o con *S. pneumoniae*. Adicionalmente pueden reportar coloraciones Gram positivas falsas, como contaminación de bacterias presentes en los tubos colectores, las placas, los reactivos o rara vez a partir de contaminantes bacterianos de fragmentos de piel extraídos por la aguja espinal cuando no se utiliza el estilete.

De igual manera, debe practicarse la tinción de Ziehl-Neelsen o alguna de sus modificaciones. En los últimos años se ha utilizado igualmente la tinción de naranja de acridina, capaz de detectar una concentración menor de microorganismos que la tinción de Gram y la coloración de auramina-rodamina para la detección de micobacterias. Estas últimas requieren microscopía de fluorescencia (2). Los trabajos de LaScolea (3) han demostrado que 25% de las preparaciones serán positivas para la coloración de Gram con 10^3 o menos unidades formadoras de colonias o bacterias por milímetro, 60% con 10^3 hasta 10^5 y 97% con valores mayores de 10^5 . En general la coloración de Gram es positiva en 60 a 80% de los pacientes no tratados y 20% menos en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo.

La sensibilidad de la coloración de Gram varía en alguna forma, según el microorganismo presente. Pueden detectarse a través de esta coloración organismos en casi 90% de los casos de meningitis por neumococo o estafilococo, en 86% de los casos debidos a *H. influenzae* y en 75% de los pacientes con *N. meningitidis*.

Por el contrario en casos de meningitis secundarias a microorganismos Gram negativos, la coloración de Gram puede ser positiva tan sólo en 50% y en porcentajes aún menores en casos de meningitis debidas a *L. monocitogenes* u organismos anaeróbicos. La precisión de la coloración de Gram puede mejorarse e identificar el germen específico en los casos de meningitis por neumococo, mediante la prueba de Kellung.

La necesidad de un diagnóstico preciso, rápidamente disponible, sobre la presencia o no de infección en el espacio subaracnoideo, así como del germen causante, la pobre sensibilidad del examen microscópico en el sedimento del LCR frente a algunos gérmenes y la tardanza inherente para obtener los resultados de los cultivos, han llevado al desarrollo de una amplia variedad de pruebas diagnósticas rápidas para infección del SNC. La disponibilidad y precisión de estas pruebas varían de institución a institución y el médico debe conocer cuáles están disponibles en su propio escenario de trabajo.

Así, por ejemplo, la elevación de los niveles de ácido láctico en el LCR se presenta más frecuentemente en las infecciones bacterianas que en las virales y un nivel del lactato en el líquido por encima de 2.2 milimoles por

Meningitis bacterianas

litro proporciona evidencia en apoyo de una infección bacteriana. Sin embargo, la especificidad de las determinaciones del ácido láctico en estos casos es tan sólo de 31%.

Recientemente se ha desarrollado una variedad de pruebas inmunológicas que proporcionan una detección rápida de los antígenos de la superficie bacteriana en el LCR.

Entre éstas se mencionan la inmunoelectroforesis por contracorriente, las pruebas de coagulación, la aglutinación en partículas de látex y los métodos de Elisa. La detección de antígenos ha sido empleada frecuentemente en la confirmación de meningitis secundarias a *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* pero también se ha utilizado para identificar *E. coli* y *L. monocitogenes*.

La detección de antígenos bacterianos permite no sólo identificar el germen causante sino también cuantificar la cantidad de antígeno presente y aproximarse al pronóstico, el cual se relaciona con la concentración de los antígenos.

Hace veinticinco años la inmunoelectroforesis por contracorriente se estableció como una técnica sensible y confiable para el diagnóstico rápido de las meningitis bacterianas debidas a *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. Esta técnica, capaz de detectar antígenos bacterianos, aun en pacientes que han recibido antibióticos apropiados, posibilita el diagnóstico hasta en casos con cultivos negativos (4). La inmunoelectroforesis por contracorriente es un método rápido y preciso para identificar los organismos para los cuales existe antisuero. Un resultado ne-

gativo debe interpretarse como que la infección es debida a un microorganismo diferente, que la concentración del antígeno es inferior al umbral de detección de la prueba o que la infección no es de naturaleza bacteriana. Esta prueba, desarrollada a principios de la década del setenta, fue la primera comercialmente disponible y entre ellas la más exigente desde el punto de vista técnico, por lo cual en muchos laboratorios ha sido reemplazada por otro de los métodos más modernos.

La contrainmunoelectroforesis proporciona resultados positivos en el examen inicial del LCR en 63 a 100% de los casos de *H. influenzae*, 30 a 92% de meningitis por meningococo y 44 a 100% de casos de meningitis por neumococo. La sensibilidad de la aglutinación en látex para estos mismos microorganismos es de 78 a 100%, 71 a 88% y 61 a 88% y la de la coagulación es de 57 a 100%, 33 a 49% y 67 a 100% respectivamente. Las pruebas de aglutinación son capaces de detectar una cantidad diez veces menor de antígeno que la contrainmunoelectroforesis.

Aun cuando se dispone de una pobre experiencia con el método de ELISA, su sensibilidad puede ser de cien a mil veces mayor que la de los métodos de aglutinación en látex para detección de antígenos bacterianos en el LCR.

En general, la detección de antígenos es menos sensible que el cultivo y su confiabilidad y utilidad diagnósticas varía en los diferentes laboratorios. Overturf (5) sostiene que a pesar de los buenos resultados alcanzados con las pruebas de detección rápida de antígenos, ellos son su-

perados por las pruebas bacteriológicas tradicionales, las tinciones y los cultivos, practicados por profesionales experimentados. Las pruebas de detección de antígenos tienen la virtud de continuar siendo positivas después que los cultivos se han negativizado y por lo mismo son de un valor particular para distinguir meningitis bacterianas parcialmente tratadas, de aquellas de origen viral.

Otras pruebas auxiliares en el diagnóstico de las infecciones del SNC son la cromatografía, que ha sido utilizada para proporcionar un diagnóstico rápido de las meningitis bacterianas y diferenciar las meningitis producidas por micobacterias, hongos o virus; la cromatografía asociada a la espectrometría de masa, para identificar tanto el metabolito micobacterial 3-(2-cetohexyl) indol y el componente micobacteriano del ácido tubérculo esteárico. Las exigencias técnicas y los costos de este procedimiento limitan su utilización a los laboratorios especializados y centros de investigación. (6)

En los últimos años se ha prestado una gran atención a los mediadores de la respuesta inflamatoria en las meningitis bacterianas, cabe decir al factor de necrosis tumoral, la interleuquina 1 y otras linfoquinas. Así, se ha informado (6) que la interleuquina 1 beta puede detectarse en el líquido de 95% de recién nacidos y niños con meningitis bacteriana y que niveles mayores de 500 pico gramos/mililitro, se correlacionan con un riesgo aumentado de secuelas neurológicas. Esta información que aún espera confirmación y ampliación sugiere que el análisis de los factores de necrosis

tumoral y otras citoquinas podrán ser de gran valor para diferenciar las meningitis agudas, bacterianas o virales y posiblemente como factores de pronóstico de desenlace.

Por otra parte, la reacción en cadena de polimerasa (PCR) que permite la amplificación de secuencias de bases específicas, promete convertirse en una herramienta diagnóstica particularmente útil en la identificación de gérmenes bacterianos o micóticos responsables de meningitis crónicas, en los cuales el número de organismos frecuentemente es extremadamente bajo, así como en infecciones causadas por virus u otros organismos de difícil cultivo. Una desventaja importante de esta técnica es que su extrema sensibilidad puede llevar a resultados falsamente positivos. Adicionalmente, su especificidad impide su utilización como una prueba de tamizaje en forma amplia.

Se ha estimado el riesgo de meningitis bacteriana en el niño en los primeros cinco años de vida entre uno en 400 y uno en 2.000. Los riesgos correspondientes a otros grupos de edad no se conocen con precisión. Se calcula que un poco más de la mitad de todos los casos de meningitis ocurre en los primeros cinco años y explican el 5% de todas las muertes neonatales (7).

En la década del 70 se informaron en los Estados Unidos más de 3.000 casos de meningitis por meningococo (1.73×10^5) de los cuales 26% fue fatal, mientras que para la década del 70, la tasa fue de 0.84×10^5 con una fatalidad de 18% (7).

El Boletín Epidemiológico Nacional (8) informa una notificación de 92 casos de meningitis

meningocócica en 1995 y un acumulado de 68 casos hasta la semana epidemiológica número 12 (17 al 23 de marzo) en lo que va corrido de 1996.

El neumococo es el germen más comúnmente responsable de meningitis bacteriana en los niños con anemia falciforme y en otros estados anesplénicos o en el escenario de las inmunodeficiencias. El *S. pneumoniae* es causa de 87% de las meningitis piógenas en pacientes con anemia falciforme. Los casos en el grupo de edad de dos a tres años, muestran una tasa de 12×1.000 pacientes-año. El riesgo de meningitis por neumococo en niños con falciformia en este grupo de edad se incrementa 36 veces con relación al observado en niños de control de raza negra y 314 veces en relación con niños blancos.

La meningitis por neumococo tiene una mayor frecuencia en pacientes con el síndrome de Wiskott-Aldrich, talasemia mayor, síndrome nefrótico infantil, mieloma múltiple y leucemia linfóide crónica. Los defectos en la concentración o función de las inmunoglobulinas, así como la deficiente opsonización mediada por la vía alterna del complemento, son frecuentes en este tipo de pacientes.

En un estudio sobre meningitis del adulto, publicado en 1971 por Vergara y cols (9) en el cual se analizó retrospectivamente la experiencia sobre esta patología en la década del 60 en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, un poco más de la mitad de los casos correspondió al grupo de las meningitis bacterianas, destacándose que tan sólo en 20% de los casos se logró demostrar bacteriológicamente el agente

causal. Los autores señalaron que este hallazgo contrastaba con los informes de la literatura en ese entonces disponible, que sostenían que en 20% de los casos no podía identificarse el agente etiológico.

En su serie, Vergara informó que el germen aislado con mayor frecuencia fue el *S. pneumoniae*, seguido por el *S. aureus*.

En este número de Acta Médica Colombiana, Estrada y cols (10) informan sus observaciones sobre los hallazgos bacteriológicos en el LCR en un grupo de 459 pacientes con cuadro clínico de meningitis bacteriana, estudiados en el Laboratorio Departamental de Salud Pública de Antioquia entre los años 1990 y 1993. Cerca de 60% de los pacientes eran menores de 20 años, hallazgo que se asemeja al de otras series informadas en la literatura. Llama la atención la identificación bacteriológica del germen causal tan sólo en 31% de los casos y la distribución en su serie que ubica en primer lugar de frecuencia a *N. meningitidis*, específicamente serotipo B. No se diferenciaron las meningitis en cuanto a si eran nosocomiales o adquiridas en la comunidad y no se hizo referencia acerca de la investigación de otros gérmenes menos frecuentes, como las enterobacterias o los bacilos Gram-negativos. Se destaca en cambio la capacidad de la coloración de Gram para identificar el microorganismo responsable y su comportamiento ventajoso frente a la detección de antígenos bacterianos mediante la aglutinación en partículas de látex, por lo cual recomiendan utilizar el Gram como un método de diagnóstico de bajo costo, rápido, sensible y confia-

Meningitis bacterianas

ble, reservando la investigación de látex para aquellos casos en los cuales la tinción de Gram no logre detectar el germen, bien sea por su baja concentración, o por el uso previo de antibióticos.

En este mismo número, Urbina y cols (11) informan los resultados de un estudio destinado a determinar la etiología en 142 pacientes mayores de un mes con meningitis y su relación con la falciformía, logrando un diagnóstico bacteriológico en 65.5% de los casos, con un predominio del *H. influenzae*. En forma similar al estudio de Estrada, la coloración de Gram mostró gran sensibilidad frente a *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, no así frente a *N. meningitidis*. Nuevamente la tinción de Gram fue más sensible que la detección de antígenos bacterianos mediante el látex. Mientras los autores destacan la eficiencia del cultivo del LCR en el diagnóstico etiológico y la alta sensibilidad del Gram, llaman la atención sobre el pobre desempeño de la determinación de la adenosina deaminasa (ADA) y la limitación

del látex frente a *N. meningitidis*. En este estudio no se demostró relación entre la meningitis y la presencia de anemia de células falciformes.

Algo más de cien años después de haber perfeccionado su coloración, bien podría Hans Christian Gram, reivindicar la bondad y utilidad de su método que ha resistido la prueba del tiempo y el vertiginoso ímpetu de los sofisticados avances tecnológicos y se mantiene como una herramienta valiosa de primera línea en el diagnóstico microbiológico de los padecimientos infecciosos. La tinción de Gram es rápida y simple de llevar a cabo y puede aplicarse al estudio de casi cualquier líquido o tejido corporal. Las propiedades tintoriales y la morfología de los microorganismos en la muestra o el cultivo no sólo orientarán los estudios ulteriores, sino que serán de gran ayuda en la selección de los antimicrobianos.

Referencias

1. Leonard JM. Cerebrospinal fluid formula in patients with central nervous system infection. *Neurologic clinics* 1986; **4**: 3-12.
2. Edberg SC. Conventional and molecular techniques for the laboratory diagnosis of infections of the central nervous system. *Neurologic Clinics* 1986; **4**: 13-40.
3. LaScolea LJ Jr, Dryja D. Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. *J Clin Microbiol* 1984; **19**: 187-190.
4. Shackelford PG, Campbell J & Feigin RD. Countercurrent Immunoelectrophoresis in the evaluation of childhood infections. *J Pediatr* 1974; **85**: 478-481.
5. Overturf G. Pyogenic bacterial infections of the CNS. *Neurologic Clinics* 1986; **4**: 69-90.
6. Greenlee JE. Cerebrospinal fluid in central nervous system infections, en Scheld WM, Whitley RJ, Durak DT eds. *Infections of the Central Nervous System*. New York, Raven Press 1991: 861-880.
7. Horenstein S. Critical issues involving bacterial infections of the central nervous system. En: Thompson RA & Green JR eds. *Critical care of neurologic and neurosurgical emergencies*. New York: Raven Press 1980; 117-149.
8. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Nacional. 1996; **1**; **4**.
9. Vergara I, Saravia J, Toro G, Román G, Navarro LI. Meningitis del Adulto. *Rev Fac Med UN Colombia*. 1971; **37**: 321-380.
10. Estrada S, Ospina S, Jaramillo E, Bustamante MG, Gallego M, Montealegre NA. Resultados bacteriológicos en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con sospecha clínica de meningitis bacteriana. Cuatro años de experiencia. *Acta Med Colomb* 1996; **21**; **3**: 110-114.
11. Urbina D, Mendoza M, Parra E, Flechas L, Young G. Etiología de las meningitis en dos hospitales de Cartagena y su relación con falciformía. *Acta Med Colomb* 1996; **21**; **3**: 115-121.