

58  
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ETIOLOGIA, PATOLOGIA Y DIAGNOSTICO  
DE MENINGITIS PURULENTA

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

María de los Angeles Granados Silvestre  
Químico Farmacéutico Biólogo

México D.F., 1990

TESIS CON  
FALSA FE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

INTRODUCCION .....	1
OBJETIVOS .....	3
I. ANATOMIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) .....	4
II. LAS MENINGES Y EL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO (LCR) ...	13
III. ETIOLOGIA Y PATOLOGIA DE LAS MENINGITIS	
BACTERIANAS .....	22
i. Etiologia .....	22
ii. Patogenia .....	30
iii. Patologia .....	40
IV. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DE LA MENINGITIS	
BACTERIANA .....	49
i. Recolección de muestras.....	50
ii. Examen de LCR.....	53
iii. Análisis Físico.....	54
iv. Análisis Químico.....	55
v. Análisis Citológico.....	59
vi. Análisis Microscópico.....	60
vii. Análisis Bacteriológico.....	62
viii. Métodos inmunológicos.....	66
V. TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS BACTERIANA .....	72
CONCLUSIONES .....	80
ANEXOS .....	83
BIBLIOGRAFIA .....	92

## INTRODUCCION

La meningitis bacteriana es una enfermedad aguda con índices de mortalidad muy considerables y cuya frecuencia varía en relación inversa a la edad. Comúnmente, los escasos pacientes que sobreviven a ella experimentan graves secuelas que los imposibilitan para desempeñar sus funciones con normalidad; en este contexto, algunas de las principales consecuencias del padecimiento son: ceguera, sordera, parálisis, retraso mental, convulsiones, hidrocefalia y trastornos en la conducta y la personalidad.

Entre los principales agentes etiológicos de esta afección, destacan Haemophilus influenzae tipo b, Streptococcus pneumoniae tipo XIV, Escherichia coli K1, Staphylococcus aureus, los estreptococos de los grupos A y B y Neisseria meningitidis -aunque esta última especie parece no ser tan importante en los países subdesarrollados-. Sin embargo, la frecuencia de los dos primeros es notablemente mayor que la del resto y, en general, la terapia inicial que el médico practica está dirigida precisamente hacia ellos.

Lógicamente, el papel del laboratorio en el diagnóstico de esta enfermedad, suele ser más importante que en otras

ocasiones y exige toda la capacidad y eficacia del químico.

Por esta razón, el presente trabajo intenta reunir la información de mayor relevancia y actualidad sobre los aspectos relacionados con la participación del laboratorio en el combate de este padecimiento.

Cabe señalar que esta monografía no incluye la revisión de la meningitis tuberculosa, debido a que ésta es una entidad clínica asociada a la tuberculosis miliar y, por sus particularidades, el estudio de las micobacterias requiere de llevarse a cabo de manera aislada.

## OBJETIVOS

- Describir los principales aspectos de la patología asociada a la meningitis bacteriana, incluyendo los signos en los que se basa el diagnóstico clínico de la enfermedad, las secuelas que esta puede generar en los escasos pacientes que sobreviven a ella y los fármacos más utilizados en su tratamiento.
- Mencionar los principales agentes etiológicos de la meningitis bacteriana, señalando su comportamiento epidemiológico y los mecanismos, a través de los cuales, aquéllos se transmiten y llegan hasta el sistema nervioso central (SNC).
- Describir los aspectos de mayor relevancia en el diagnóstico de laboratorio de la meningitis bacteriana, subrayando los tipos de análisis a los que se debe someter el líquido cefalorraquídeo (LCR) para la obtención de la información más útil e interesante.

## I. ANATOMIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

El sistema nervioso central está constituido principalmente por cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal (figura 1); el cerebro llena casi completamente la cavidad craneana, en tanto que el cerebelo es más pequeño y se localiza en la fosa posterior de dicha cavidad, precisamente en la base y por debajo del primero. El tallo cerebral se extiende entre el cerebro y la médula espinal y, en sentido descendente, consta de cerebro medio o meséncéfalo, puente de Varolio o protuberancia anular y, finalmente, el bulbo raquídeo, el cual se continúa con la médula ósea a nivel del agujero occipital (8, 36).

### Cerebro

Se localiza en la parte superior de la cavidad craneana y su corteza o superficie posee una serie de surcos que aumentan considerablemente su área total. A un surco aislado se le denomina cisura y al puente entre cisuras adyacentes se le asigna el nombre de circunvolución (figura 2b).

Visto desde una perspectiva superior, el cerebro es oval y en su línea media presenta un surco profundo, llamado cisura interhemisférica, que lo divide precisamente en dos

hemisferios: derecho e izquierdo (figura 2a).

Por otra parte, las cisuras adicionales y algunas circunvoluciones dividen a cada hemisferio en lóbulos funcionales denominados frontal, parietal, occipital, temporal y lóbulo de la insula (8, 22, 36).

Una cisura profunda situada en la parte lateral de cada hemisferio, llamada lateral o de Silvio, separa al lóbulo temporal del resto del hemisferio; este último lóbulo corresponde a una porción linguiforme del cerebro que se encuentra por debajo del hueso temporal. Existe otra cisura, la central, que se extiende lateralmente por la parte media de cada hemisferio formando una línea divisoria entre los lóbulos frontal y parietal; asimismo, en la región más posterior, aparece una última cisura -la parietooccipital-, que constituye la división entre los lóbulos parietal y occipital (8, 22).

Una subdivisión adicional del cerebro, conocida como insula, yace profundamente dentro de la cisura lateral; de hecho, para poderse observar, es necesario separar al lóbulo temporal del resto del hemisferio (figura 2a).

La corteza cerebral está formada esencialmente por sustancia gris, es decir, por cuerpos neuronales; debajo de ella, se



encuentra la substancia blanca, la cual se constituye por fibras nerviosas dispuestas en haces. Las fibras que unen los dos hemisferios se denominan comisuras, y la más marcada de ellas corresponde a una gruesa banda fibrosa conocida como cuerpo calloso. Cabe señalar que las principales áreas sensitivas y motoras están localizadas en las circunvoluciones más cercanas a la cisura central (8, 22, 36).

Cada hemisferio cerebral presenta una cavidad denominada ventriculo lateral, cuyo tamaño es mucho mayor que el del resto de los ventriculos cerebrales; su parte principal, a la que se le asigna el nombre de cuerpo del ventriculo lateral, se localiza en el lóbulo parietal de cada hemisferio y funge como la base a partir de la cual se extienden algunas proyecciones: hacia el lóbulo frontal, la denominada cuerno anterior; hacia el área occipital, la que se conoce como cuerno posterior y, hacia el lóbulo temporal, la llamada cuerno inferior (8, 22).

Por otro lado, cada ventriculo lateral se comunica con el tercer ventriculo a través de un agujero ventricular -de Monro- (figura 3). Ese tercer ventriculo se encuentra en la porción central del tálamo y se conecta con el cuarto a través del acueducto de Silvio. Por su parte, el cuarto ventriculo corresponde a una cavidad con forma de pirámide aplanada, situada entre la protuberancia anular, el bulbo

raquídeo y el cerebelo (figura 4) (8).

En el cuarto ventrículo se aprecian tres aberturas: dos de ellas se denominan agujeros de Luschka y, la otra, agujero de Magendie; las tres permiten que exista comunicación entre los ventrículos y el espacio subaracnoideo; de hecho, a través de ellas fluye el LCR (8, 22).

En la parte final del bulbo raquídeo, el cuarto ventrículo se torna más angosto y se continúa con el conducto central de la médula espinal (8).

Los ventrículos están relacionados con la producción y circulación del LCR, el cual se encuentra llenando los mencionados ventrículos y el conducto central de la médula ósea (8, 22).

En la parte central del encéfalo, entre el cerebro y la protuberancia, se localiza el diencefalo; éste se encuentra cubierto a los lados por los hemisferios cerebrales aunque, desde otra perspectiva, también se le observa a ambos lados del tercer ventrículo (8, 22).

#### Cerebelo

Exceptuando al cerebro, el cerebelo es la parte encefálica más grande; se localiza por arriba del bulbo raquídeo, en la

parte trasera de la cavidad craneana y está cubierto, en su región posterior, por los hemisferios cerebrales. El cerebelo se encuentra separado del cerebro por la denominada tienda del cerebelo, la cual corresponde a una extensión de la duramadre. Está constituido por tres lóbulos: los hemisferios cerebelosos -a los lados- y el vermis, que es la estructura que conecta a éstos en la línea media. La corteza del cerebelo es mucho más delgada que la cerebral y se compone, tal como también sucede con esta última, por substancia gris que recubre haces de fibras profundas de color blanco (figura 5) (8).

#### Mesencéfalo

Este rodea al acueducto cerebral -de Silvio- y está constituido por los tubérculos cuadrigéminos y los pedúnculos cerebrales; estos últimos corresponden a dos bandas redondeadas formadas por fibras motoras y situadas en la superficie ventral del diencefalo y el mesencéfalo (figura 5) (8, 22).

Por su parte, los tubérculos cuadrigéminos son cuatro prominencias redondeadas en su superficie dorsal; dos de ellos se localizan cerca del diencefalo y se denominan colículos superiores, mientras que los dos restantes se sitúan adyacentes a la protuberancia y se les conoce como colículos inferiores (8, 22).

### Protuberancia anular

Consiste en un segmento bien delimitado que presenta forma de banda y se extiende transversalmente por el tallo cerebral. En su porción basal, denominada pedúnculo cerebeloso medio, es donde el cerebelo se une, a través de haces, con el mesencéfalo y el bulbo raquídeo (figura 1) (8, 36).

### Bulbo raquídeo

Corresponde a la prolongación superior de la médula espinal e inicia en donde ésta pasa a través del agujero occipital y se expande para adquirir la forma de bulbo. En su extremo superior presenta una masa oval y aplanada denominada oliva, la cual se localiza entre los surcos anterior y postero-lateral. A cada lado de la cara posterior del bulbo, separadas por el círculo paramedio, se aprecian dos elevaciones: por dentro, el fascículo gracilis y, por fuera, el fascículo cuneatus (figura 1) (8, 22, 36).

### Médula espinal

Esta es una columna cilíndrica -de tejido nervioso- aplastada en sentido dorsoventral, que ocupa los dos tercios superiores de la columna vertebral; por lo tanto, corresponde a una continuación del SNC que inicia en la parte final del bulbo raquídeo, llega hasta el cuerpo de la segunda vértebra lumbar y termina en el llamado cono medular. En el adulto, su longitud es aproximadamente de 45 cm (22, 36).

La prolongación fibrosa de la médula espinal se denomina filum terminale, es descendente y se inserta en la cara dorsal del coxis (22, 36).

Debido a que la pared vertebral ósea no es completa y a que la duramadre espinal y los ligamentos intervertebrales son muy elásticos, el conducto vertebral no es absolutamente rígido; de hecho, éste es flexible y muestra una gran movilidad, especialmente en su región cervical (figura 1).

De fuera hacia adentro, la médula espinal está protegida por la columna vertebral ósea, los ligamentos intervertebrales, la grasa epidural, la duramadre, la aracnoides, el LCR y la piamadre (36).

De la médula espinal -la cual también se encuentra conformada por las substancias gris y blanca-, proceden 31 pares de nervios espinales cuyos nombres citan las zonas en las que se ubican: cervicales, dorsales, lumbares, sacros y coxígeo (8, 36).

Los últimos nervios espinales que se dirigen hacia la parte inferior forman juntos un haz -llamado cauda equina o "cola de caballo"-, que rodea por completo al cono medular y a su prolongación -el filum terminale- (36).

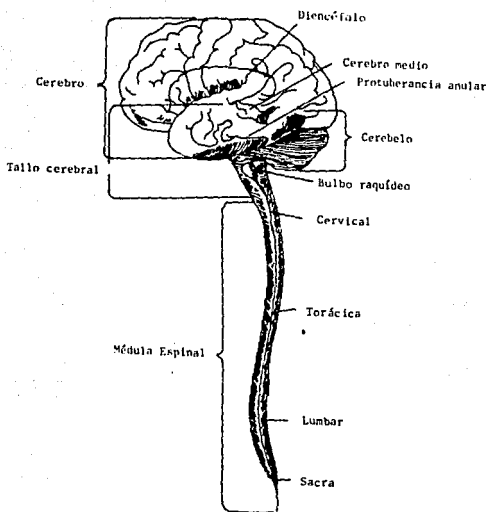
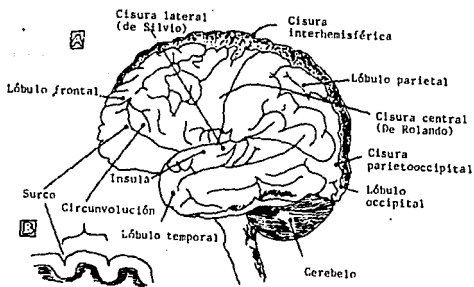


FIGURA 1



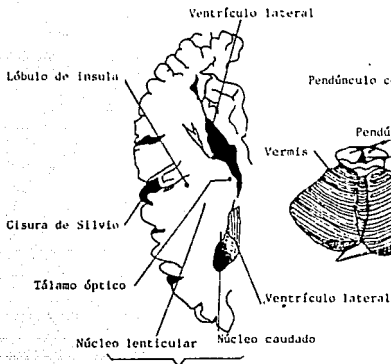


FIGURA 3

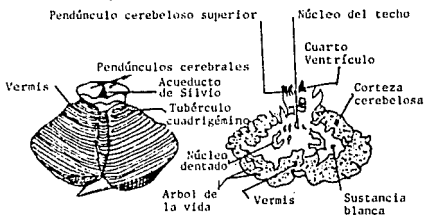


FIGURA 5

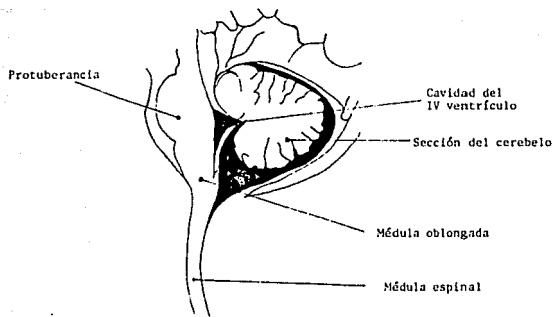


FIGURA 4

## II. LAS MENINGES Y EL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO (LCR)

El encéfalo y la médula espinal se encuentran bien protegidos, tanto por una caja ósea -cráneo y columna vertebral- como por tres capas de tejido conectivo denominadas meninges y cuyos nombres son: duramadre, aracnoides y piamadre. Dado que las dos últimas presentan una estructura similar, en conjunto se les conoce como leptomeninges; sin embargo, cabe consignar que entre ellas existe un espacio, denominado subaracnoideo, dentro del cual fluye precisamente el LCR (8, 67).

### Las meninges

La piamadre es una membrana delicada constituida por haces entrelazados de fibras de colágena y algunas redes elásticas finas; se encuentra recubierta por una membrana continua de células aplanadas similares -en cuanto a morfología- a las de las membranas mesoteliales de las grandes cavidades del cuerpo. La sustancia inmersa en la mencionada membrana contiene algunos fibroblastos y macrófagos rodeados por gran número de vasos sanguíneos, los cuales cruzan a través de la piamadre hasta alcanzar la superficie del encéfalo (8).

La aracnoides recibe este nombre debido a que se encuentra



separada de la piamadre por una red de trabéculas; tanto éstas como la aracnoides, se componen por delicadas fibras de colágena y otras estructuras fibrilares, y se encuentran recubiertas por una capa continua de células aplanadas y delgadas, similares a las que cubren a la piamadre. Como ya se mencionó, el espacio que existe entre la aracnoides y la piamadre se encuentra lleno de LCR y se le conoce como subaracnoideo (8, 22, 36).

Si bien la piamadre penetra en surcos y cisuras para cubrir la superficie del encéfalo, con la parte membranosa de la aracnoides no sucede lo mismo; por lo tanto, a nivel de las hendiduras, queda más espacio para ser ocupado por el LCR; cabe señalar que existen zonas denominadas cisternas en donde el espacio que existe entre la piamadre y la aracnoides alcanza mayores dimensiones (8, 36).

Por lo que respecta a la duramadre, ésta es la capa más externa de las tres que recubren al SNC; su consistencia es firme y está formada principalmente por tejido conectivo denso. Por lo que hace a las fibras de colágena que componen a este último, la mayoría tiende a disponerse longitudinalmente en la duramadre raquídea e irregularmente en la duramadre craneal (8, 36).

La duramadre craneal se compone de dos capas: la interna,

contraparte de la duramadre espinal y, la externa, que corresponde al periostio interno de los huesos del cráneo (8, 22).

Dichas capas se adhieren entre sí, originando que la duramadre del cráneo se fije a los huesos del mismo. Es importante hacer mención de que la capa externa contiene numerosos vasos sanguíneos y de que los espacios revestidos por endotelio que quedan entre las capas de la duramadre son conocidos precisamente como senos de la duramadre.

La mayor parte de la irrigación de la duramadre procede de la arteria meníngea media; ésta es la rama de la arteria maxilar que penetra en el cráneo a través del agujero redondo menor.

Por otro lado, la arteria oftálmica se subdivide dando origen a las ramas meníngeas anteriores, mientras que la occipital y la vertebral generan las posteriores. Por ello, las fracturas de cráneo que afectan a estas arterias provocan hemorragias que ocupan los espacios localizados entre el cráneo y la duramadre. Por lo que toca a la duramadre espinal, ésta se extiende como si se tratara de un tubo cerrado, desde los bordes del agujero occipital hasta la parte final de la médula espinal (8, 22, 36).

## El líquido cefalorraquídeo (LCR)

Este líquido funciona como un colchón protector del delicado tejido nervioso, ya que amortigua los traumas cerebrales y mantiene constantes las presiones intracraneales normales. Su volumen total es de 125 ml como promedio, aunque el organismo produce diariamente alrededor de 750 ml; dicha producción es constante, por lo cual puede deducirse que la absorción del LCR es continua para evitar que se originen aumentos considerables de la presión intracraneal. Las pequeñas estructuras que absorben al LCR y lo trasladan al torrente vascular -al mismo ritmo con que se produce dicho líquido-, reciben el nombre de vellosidades aracnoideas; éstas son proyecciones de la aracnoides que se insertan en algunos senos venosos de la duramadre (22, 36, 67).

Los núcleos más o menos huecos de tales vellosidades se encuentran llenos de LCR y a nivel de los senos sólo se encuentran separados de la sangre por el revestimiento celular de las vellosidades. Por ello, el LCR puede atravesar esta capa para incorporarse a la sangre venosa del seno (36).

Cuando las personas se colocan en decúbito dorsal, la presión del LCR es de 10 a 13 mm de Hg, mientras que cuando lo hacen en posición sentada, dichas cifras alcanzan de 15 a 20 mm de Hg en el área lumbar. Lógicamente, esa presión es directamente proporcional a la velocidad de flujo e inversa a

la resistencia. Si en el sistema circulatorio, el flujo sanguíneo está en función del gasto cardíaco y de la resistencia originada por el diámetro de las arteriolas, en el área de circulación del LCR, el flujo depende de la velocidad de la formación del líquido, y la resistencia puede aumentar por algún bloqueo, tales como los que ocurren cuando existe tumor cerebral. Cabe subrayar que también se generan incrementos de presión cuando la velocidad de formación del LCR excede a la de su reabsorción (8, 22, 54).

Proyéctandose hacia la luz de cada uno de los cuatro ventrículos cerebrales se encuentran los plexos coroideos, los cuales corresponden a pequeñas estructuras que presentan forma de penacho y poseen gran cantidad de capilares cercanos a sus superficies. Estas se encuentran cubiertas por un epitelio cuboide, a través del cual fluye el líquido tisular antes de penetrar en la luz del ventrículo para transformarse en LCR; por este motivo y algunos otros, es difícil que ciertas sustancias de dimensiones macromoleculares pasen al LCR aunque lo hayan hecho al líquido tisular ordinario (8, 22, 54).

Una pequeña cantidad de LCR se produce por influencia de los vasos sanguíneos más delgados que penetran en la superficie del cerebro; en este caso, el líquido tisular al que dan origen sigue su camino por la piaracnoides hasta llegar a la

superficie del cerebro, en donde se mezcla con el LCR y pasa a formar parte del mismo.

En realidad, la mayor parte LCR se produce como consecuencia del desequilibrio existente entre las presiones hidrostática y osmótica de los plexos coroideos y las que ocurren en los capilares verdaderos; esas presiones son considerablemente mayores en los primeros, en los cuales llegan aproximadamente hasta 50 mm de Hg; por ello es que el líquido puede salir de los plexos coroideos (8, 22).

En el SNC existe un mecanismo especializado en su defensa, al cual se le denomina barrera hematoencefálica; ésta cuenta, entre sus funciones, la de minimizar el paso de agentes infecciosos y metabolitos potencialmente tóxicos para el LCR y sus tejidos, así como la de regular el transporte de proteínas plasmáticas, glucosa y electrolitos, desde la sangre hasta el mencionado líquido (52, 53, 67).

El LCR circula por los ventrículos cerebrales y el espacio subaracnoideo y, finalmente, llega a la sangre venosa a través de las vellosidades que se proyectan desde la aracnoides hasta el seno longitudinal superior. Es importante mencionar que los senos no se pueden colapsar aunque la presión dentro de ellos sea negativa; por tal motivo, el LCR pasa del espacio subaracnoideo a los senos mediante un

proceso pasivo. Por otro lado, cabe señalar que en el cerebro no existen vasos linfáticos verdaderos, pero los espacios perivasculares funcionan como tales para eliminar a las proteínas que se acumulan en el LCR (8, 22).

Por lo que se refiere a las características del LCR, puede afirmarse que éste es incoloro, de apariencia clara y presenta pequeñas cantidades de proteínas, glucosa y potasio, y concentraciones relativamente elevadas de cloruro de sodio. En condiciones de salud, contiene las mismas sustancias que el plasma sanguíneo y carece de elementos celulares, si bien la presencia de 1 a 5 células por  $\text{mm}^3$  se considera dentro de los límites normales; en este caso, las que se observan con mayor frecuencia son los linfocitos y algún granulocito procedente de la sangre, sobre todo después de que se ha practicado la punción lumbar (8, 37).

El LCR se considera un ultrafiltrado del plasma sanguíneo. Sin embargo, el LCR suele contener mayores concentraciones de sodio, cloro y magnesio, si bien sus proporciones de potasio, calcio y glucosa son menores que los de un dializado del plasma (8, 37).

En el LCR, la glucosa existente proviene del plasma y pasa a través de las numerosas vías de difusión existentes en el sistema de membranas del plexo coroideo. Empero, su

concentración en dicho líquido alcanza aproximadamente el 60 % de la que se encuentra en el plasma, y los cambios cuantitativos que la involucran en éste último se reflejan dos horas después en el LCR (22, 66).

Por lo que hace a la concentración proteica, ésta es considerablemente mayor en el plasma (6,500 mg/dl) que en el LCR (25mg/dl); de hecho, la que existe en este último proviene del suero y deriva de los procesos de pinocitosis que ocurren en los capilares que llegan a las células endoteliales del cerebro y la médula ósea (37, 61, 66).

En general, los estudios realizados apoyan la teoría de que el LCR es un producto de secreción relacionado con mecanismos de transporte activo y gasto de energía. Al parecer, los iones sodio, potasio y cloro son transportados activamente desde las células epiteliales de los plexos coroideos hacia los ventrículos. El agua, principal constituyente del LCR, sigue pasivamente este movimiento para mantener el equilibrio osmótico (22, 37, 66, 67).

Tabla 1. Valores normales en LCR (61)

	Adultos	Niños
Volumen	100 a 150 ml	Variable
Aspecto	transparente	*
Presión (paciente acostado)	70 a 180 mm H <sub>2</sub> O	semejante
Células mm <sup>3</sup>	0.1 mononucleares	*
Proteínas	12 a 45 mg %	*
Glucosa	50 a 80 mg %	*

\* igual que en el adulto



### III. ETIOLOGIA Y PATOLOGIA DE LAS MENINGITIS BACTERIANAS

La meningitis purulenta se define como un proceso inflamatorio debido a la presencia de bacterias en el espacio subaracnoideo, y que afecta piamadre, aracnoides, ventrículos y LCR, ya sea de manera directa o como consecuencia del reflujo que existe a través de los agujeros de Magendie y Luschka (54).

#### i. Etiologia

De acuerdo a los datos procesados en el CDC durante el periodo 1980 - 1988, los principales agentes etiológicos de meningitis bacteriana en pacientes de 2 meses a 10 años de edad son: H. influenzae con una incidencia del 43.9 %, N. meningitidis con 20.7 % y S. pneumoniae con 12 %; lógicamente, estas frecuencias varían en función de la edad y de otros factores que predisponen al paciente a adquirir el padecimiento (4, 23, 47).

En general, se acepta que los factores y condiciones predisponentes pueden clasificarse como intrínsecos y extrínsecos. De esta manera, entre los primeros se incluyen la edad, el sexo, el estrato económico, la raza, la posibilidad de contacto con portadores nasofaríngeos de cepas

virulentas, la ausencia de anticuerpos bactericidas en los fluidos de los individuos y otros defectos inmunológicos -como las deficiencias en cuanto a los componentes finales del complemento-, la esplenectomía y la inmunosupresión, -incluyendo al SIDA-, las enfermedades crónicas (alcoholismo, cirrosis, diabetes mellitus, etc.) y algunos factores maternos asociados al nacimiento (56, 57, 62).

De estos últimos, los que más llegan a afectar a los neonatos son la ruptura prematura de las membranas, la labor prolongada, las infecciones patológicas en el canal vaginal y la manipulación exagerada durante el parto (2, 4, 16, 32).

Cabe destacar que el riesgo de contraer meningitis bacteriana durante el período neonatal es relativamente grande: 1/2,000, aunque la cifra del numerador se incrementa para los niños de bajo peso. En cuanto a la etiología involucrada, puede señalarse que ésta ha venido cambiando: de 1932 a 1960 destacaron los patógenos Gram negativos siendo el más importante E. coli K1. Al parecer, la incidencia de este tipo de microorganismos sólo es máxima (75 %) durante los primeros catorce días de vida, porque a partir del quinceavo, la mayor es la de las bacterias Gram positivas (70.4 %). En 1964 se detectó en E.U.A. un considerable incremento de casos por estreptococos del grupo B y, en 1970, la frecuencia de este

mismo microorganismo se elevó desde 27.7 % hasta 44 %; en este sentido, cabe hacer mención de que la incidencia de S. agalactiae en la meningitis bacteriana neonatal de los ochentas ha ascendido de 0.6 a 1.3 por cada 1,000 nacimientos. Por lo que respecta a los agentes etiológicos que afectan a los pacientes con más de un mes de vida, los principales son: E. coli con 15.6 %, L. monocytogenes con 14.4 %, S. aureus con 9.4%, S. epidermidis con 8.1 % y S. agalactiae con 7.5 % (2, 4, 16, 23, 32,).

La inmunosupresión es, sin duda, otro de los factores que más se asocian a la adquisición de meningitis; por ello, las deficiencias en la respuesta inmune constituyen uno de los aspectos más estudiados. La mayor parte de los autores coincide en señalar que las principales anomalías son los defectos múltiples inmunes en el neonato, la hipogammaglobulinemia, las deficiencias en el sistema del complemento (especialmente las que se relacionan con los componentes finales), la leucopenia, la asplenia y los defectos que radican en la inmunidad celular. Lógicamente, el agente causal varía dependiendo del trastorno; por ejemplo, la inmunodepresión suele favorecer la aparición de infecciones recurrentes por N. meningitidis en el SNC; las deficiencias de C6 a C8, o bien, las que son inherentes a personas esplenectomizadas se asocia repetidamente a H. influenzae y S. pneumoniae, y entre los pacientes que han

recibido trasplantes renales destaca L. monocytogenes (30, 39, 47, 51, 77).

Por lo que se refiere a la meningitis neumocócica, debe mencionarse que esta afecta, tal como se mencionó, preferentemente a las personas esplenectomizadas; sin embargo, también se presenta en las que padecen el síndrome de Wiscott-Aldridge, talasemia mayor, síndrome nefrótico (sobre todo si se trata de niños), mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia, enfermedad de las células en hoz, alcoholismo y cirrosis (principalmente cuando esta última coincide con peritonitis bacterianas). De hecho, se sabe que S. pneumoniae es responsable del 87 % de los casos de meningitis piógena en niños con enfermedad de células en hoz y que su incidencia, en pacientes de 2 a 3 años de edad, alcanza valores de hasta 12 por cada 1,000 cada año; cabe señalar que, en este último grupo, el riesgo de adquirir meningitis se incrementa hasta 36 % en la raza negra (21, 57, 62, 64,).

La meningitis ocasionada por neumococos es la segunda en el rango de incidencias, tanto en negros -a quienes afecta en proporciones de 4.9 por cada 100,000- como en otras poblaciones de escaso nivel económico. La cifra de frecuencia que se calcula para la raza blanca es de 0.89 por cada 100,000, pero se debe destacar que 44 a 65 % de los casos

ocurre en infantes de 12 meses de edad, aunque este tipo de meningitis es también la forma más común en adultos cercanos a los 30 años de edad (57, 62).

Tal como se señaló anteriormente, la enfermedad de las células en hoz constituye un importante factor predisponente en la adquisición de meningitis bacteriana. En este sentido, cabe mencionar que la activación inefectiva de la vía alterna del complemento y la disminución del espacio intravascular por la "autoesplenectomía" que aparece en aquel padecimiento, se consideran las causas que explican la predisposición; es importante señalar que aunque la sepsis y/o la meningitis pacientes esplenectomizados, lo cierto es que H. influenzae es el responsable de un 15 % del total de casos. Por lo que respecta a la meningitis meningocócica, también denominada epidémica, puede afirmarse que en México es muy rara, debido muy probablemente a motivos de índole racial; sin embargo, en los países desarrollados su frecuencia es notable, en aproximadamente el 5% de los casos es fulminante, presenta síntomas compatibles con el síndrome de Waterhouse-Friederichsen y la muerte ocurre alrededor de 24 h después de que el meningococo ha ingresado en el árbol vascular (4, 26, 45, 67).

En cuanto a la meningitis causada por bacilos Gram negativos, es importante hacer mención de que se presenta más

frecuentemente entre los neonatos, aunque también aparece en pacientes convalecientes que previamente se han sometido a procedimientos neuroquirúrgicos o en los que padecen de bacteremia o de infecciones del tracto urinario; en cualquier caso, sus principales agentes etiológicos suelen ser E. coli y varias especies de Klebsiella y Pseudomonas; esta última adquiere mayor relevancia en las personas que sufren de algún tipo de cáncer (5, 9, 39, 46).

Aunque el huésped cuenta con numerosas defensas para resistir a las infecciones: barreras físicas, células fagocíticas, elementos humorales, etc., lo cierto es que toda una variedad de factores extrínsecos puede bloquear la función protectora de las anteriores, generando una predisposición para contraer alguna infección en el SNC; dichos factores de riesgo son:

a) La comunicación anormal del LCR con superficies tegumentarias. En este sentido, la comunicación del espacio cerebroespinal con la piel, senos o superficies mucosas predispone a adquirir meningitis; la forma congénita más común es la que se relaciona con defectos de las leptomeninges y cavidades lumbosacras. Es poco común que el espacio cerebroespinal se encuentre comunicado con la nariz, senos paranasales o el interior del oído; sin embargo, cuando ello ocurre, se presenta un drenado oculto de LCR que favorece la llegada de los microorganismos desde dichos

sitios hasta el SNC. La sordera uni o bilateral en los pacientes que han padecido uno o más episodios de meningitis, debe alertar al médico en cuanto a que puede existir una posible fistula ótica-LCR que requiere de una corrección quirúrgica. Las fracturas de cráneo pueden dar lugar a que aparezca alguna comunicación entre el espacio cerebroespinal y la superficie mucosa de vías respiratorias altas o del oído. De esa manera, el LCR puede fluir como si fuera una rinorrea u otorrea (13, 14, 15, 57, 62).

La meningitis asociada a procedimientos neuroquirúrgicos puede ocurrir una semana después del trauma o la cirugía, o bien, varios años más tarde (39, 57).

En los procesos que se relacionan con la existencia de comunicaciones anormales, ya sean éstas de origen congénito, neoplásico, traumático o iatrogénico, el microorganismo varía según el sitio, la edad del paciente, etc. Por ejemplo, cuando se trata de fracturas de cráneo, predomina S. pneumoniae y, en los defectos por neurocirugía y los congénitos, los más frecuentes son la especie anterior y H. influenzae, aunque también pueden aparecer bacilos Gram negativos tales como Klebsiella (57).

b) Las vías artificiales de comunicación que los catéteres originan entre el espacio cerebroespinal y otras regiones

anatómicas. La inserción quirúrgica de un catéter y su misma presencia en el organismo permiten la entrada de las bacterias al LCR y causa meningitis hasta en el 40 % de los pacientes que se encuentran en alguno de estos casos. La localización del inicio y destino del mencionado dispositivo determina la clase de bacteria que puede ocasionar la meningitis; por ejemplo, los catéteres que terminan en los ureteres permiten el reflujo de orina y, por lo tanto, los principales microorganismos implicados en el proceso son los Gram negativos. Lógicamente, también se da el caso de infecciones originadas por catéteres contaminados con especies presentes en la piel, tales como S. aureus, y S. epidermidis (57, 73).

c) Focos supurativos cercanos al SNC tales como sinusitis paranasal, otitis media y mastoiditis. En estos casos, los más frecuentes agentes causales de meningitis suelen ser de carácter anaerobio, destacando Bacteroides sp y Peptostreptococcus anaerobius. Estos microorganismos pueden alcanzar el SNC por reproducción sostenida o al desplazarse junto con las secreciones de las que forman parte; sin embargo, ambas posibilidades ocurren en muy rara ocasión (57, 62).

d) Ciertos factores de virulencia en las bacterias. En este contexto, los estudios realizados han demostrado que existen



ciertos serogrupos y serotipos que cuentan con la capacidad de causar meningitis con más frecuencia que otros; por ejemplo E. coli K1 posee, a diferencia de otros serotipos de esta especie, una cápsula antifagocitaria muy efectiva y, además, es capaz de neutralizar la acción bactericida del sistema del complemento; esto último también se ha detectado en N. meningitidis grupo B, la cual por cierto es idéntica, antigénicamente, a E. coli K1 (56, 57).

#### ii. Patogenia

En general, se acepta que la mayoría de las bacterias puede penetrar al SNC a través de tres vías: por diseminación hematológica, por reproducción sostenida -de microorganismos provenientes de alguna estructura contigua - y por entrada directa al LCR -por malformaciones congénitas o cateterización- (52, 62).

Entre las anteriores, la diseminación hematológica es, sin duda, la ruta más común. En este caso, el huésped susceptible es colonizado por un microorganismo que posteriormente penetra al torrente circulatorio y, por este medio, llega hasta el SNC (62).

Frecuentemente, la nasofaringe constituye la primera región anatómica en la que se establece el agente causal. Sin

embargo, otros focos más distantes también pueden derivar en septicemias que evolucionan a meningitis; por ejemplo: las endocarditis por S. aureus u otras especies (62, 73).

La colonización de la nasofaringe depende, entre otros factores, de que las bacterias posean "ligandos" -adhesinas- y de que existan receptores específicos para ellos en las células de dicha región anatómica. En este contexto, el pili es un tipo de "ligando" que emerge de la superficie del cuerpo de varias bacterias productoras de meningitis humana. Estudios realizados por Gilchrist, asocian al pili somático de N. meningitidis con el ataque de esta especie a las vías respiratorias altas. A lo anterior podría relacionarse el hecho de que Punsalag y Sauyer han demostrado que el gonococo piliado es más resistente a la fagocitosis que el que no presenta esta característica; esto puede sugerir que el pili del meningococo también podría desempeñar algún papel semejante (68, 69).

Por otra parte, también existen evidencias de que el sitio de ataque es importante, ya que el número y distribución de sitios de recepción para las adhesinas bacterianas difiere entre las distintas células humanas. Lo anterior resulta sumamente interesante, sobre todo si se considera que, en ocasiones, los microorganismos que poseen pili tienden a atacar a un sólo tipo de células, mientras que los que

previamente se han tratado con tripsina lo hacen indistintamente sobre cualquier tipo de tejido (68, 69).

En general, se desconocen los mecanismos mediante los cuales N. meningitidis y otros microorganismos que ocasionan meningitis dan lugar -según sea el caso- tanto al estado de portador en vías respiratorias altas como a la invasión de la superficie de la mucosa nasofaríngea antes de llegar a las meninges (68, 69, 70).

Para demostrar que los tejidos humanos poseen receptores que favorecen el establecimiento de agentes patógenos causantes de meningitis, Stephensen (1981) desarrolló un modelo experimental de células columnares nasofaríngeas que permite estudiar la interacción entre éstas y los meningococos que poseen pili y cápsula. Sus observaciones, en el microscopio electrónico, mostraron lo siguiente: el microorganismo ataca selectivamente a las células columnares no ciliadas de la nasofaringe y, como consecuencia, las microvellosidades de dichas células se elongan, engloban a la bacteria y la introducen a su citoplasma. Seis a doce horas después, las vacuolas endocíticas que contienen a los meningococos se localizan en la porción apical de algunas de las células invadidas y, posteriormente, los diplococos se detectan en los tejidos subepiteliales adyacentes al tejido linfoide. Según lo anterior, los microorganismos logran

penetrar la capa epitelial antes de introducirse en el torrente circulatorio y su interacción con las microvellosidades de las células no ciliadas genera, en la superficie de éstas, la aparición de una invaginación parecida a una huella. Es decir, el ataque de la bacteria a las células nasofaríngeas origina, en éstas, toda una reestructuración superficial resultante de la interacción entre los ligandos bacterianos y los receptores celulares del huésped (69, 70).

La probable diseminación que ocurre después de la colonización nasofaríngea suele depender, en alto grado, de la existencia de anticuerpos IgA en la mucosa y de la capacidad del microorganismo para producir IgA hidrolasas (44). Sin embargo, también gravita el hecho de que la cepa involucrada posea o no cápsulas antifagocitarias (62).

La IgA hidrolasa es una enzima proteolítica altamente específica que se ha identificado ampliamente en bacterias patógenas tales como H. influenzae, N. gonorrhoeae, N. meningitidis y S. pneumoniae; de acuerdo a su forma de acción, corresponde a una endopeptidasa cuya actividad puede distinguirse de la de otras enzimas bacterianas por su capacidad de romper la IgA humana, reduciendo fragmentos Fab alfa y Fc alfa, los cuales no son degradados posteriormente (44, 45).

En relación a este tipo de factores de virulencia, puede citarse el caso de H. influenzae; esta especie infecta primero la superficie mucosa de la faringe, en la que las principales defensas del huésped son los anticuerpos que radican en la IgA secretoria. Empero, el hecho de que el microorganismo sintetice IgA hidrolasa ocasiona la destrucción de las mencionadas moléculas de defensa y contribuye a la patogénesis (44, 45, 62).

Algunas cepas de H. influenzae producen tres tipos distintos de IgA hidrolasa, los cuales rompen diferentes enlaces peptídicos localizados dentro de la región del gozne de la IgA: el tipo 1 escinde el enlace prolina-serina de la posición 231-232, mientras que el tipo 2 rompe el prolina-treonina de la posición 235-236 -tal como lo hace la IgA de N. meningitidis-. En cuanto al tercer tipo, aún no se ha logrado establecer el sitio en el que lleva a cabo su rompimiento (44, 45).

El tipo de proteasa producido por el microorganismo correlaciona con su serotipo, aunque no con su biotipo; en este sentido, se puede señalar que los serotipos A, B, D y F producen en forma primaria la hidrolasa 1, mientras que los serotipos C y E sintetizan sólo el tipo 2 (25, 44, 45).

Cabe señalar que la mayoría de las cepas de H. influenzae

también poseen cápsula y que, dependiendo de su biotipo -oligosacárido-, ésta también desempeña algún otro papel en el proceso infeccioso (45, 48).

Como es sabido, H. influenzae se divide en dos grupos -capsulados y no capsulados- y seis serotipos (a, b, c, d, e, f), con base en la especificidad inmunológica de su polisacárido capsular. Aunque las cepas no capsuladas también pueden causar meningitis, lo cierto es que el 95 % de las infecciones humanas es ocasionada por el tipo b. Este, a diferencia del resto de las cepas de su especie: (45, 48, 62).

- Es capaz de provocar y mantener una bacteremia después de haberse inoculado por vía intranasal, intraperitoneal o subcutánea.
- Muestra una resistencia notablemente mayor a los factores de resistencia del huésped que se localizan en el espacio reticuloendotelial.

Es importante hacer mención de que las características estructurales de superficie de esta especie así como de S. pneumoniae, siguen siendo sometidas a intensa investigación, tanto para detectar a las que tienen alguna participación en la patogenicidad del microorganismo como a las que pueden dar

lugar a vacunas eficaces que protejan a la población en riesgo (24, 28 62).

Tabla 2 . Factores asociados a la invasividad de  
de H. influenzae (62)

Endotoxina
Pili
Cápsula
IgA hidrolasas

Como ya se ha señalado, gran parte de las meningitis ocasionadas por la especie E. coli se debe al serotipo K1 -84 %-. En este sentido, cabe señalar que la influencia de los antígenos capsulares en la patogenicidad de este microorganismo fue demostrada por Theobald Smith en 1927. Por otra parte, es importante subrayar que Kauffman y cols comprobaron la relación inmunoquímica que existe entre este antígeno y el polisacárido capsular de otras bacterias invasivas tales como N. meningitidis -grupos B y C-, S. pneumoniae -tipos I, II, IV, VII, X, XXXIII- y H. influenzae tipo b. Finalmente, se sabe que los antígenos K1 de E. coli y B del meningococo son homopolímeros del ácido siálico y parecen no inducir respuesta de anticuerpos en humanos adultos (56, 62).

En resumen, puede afirmarse que la colonización primaria de

la mayoría de los agentes etiológicos es nasofaríngea y que, en ella, son decisivos varios factores de patogenicidad: las adhesinas -para lograr el establecimiento-, la cápsula -para impedir la fagocitosis- y la capacidad de sintetizar IgA hidrolasa -para romper anticuerpos que radican en la IgA secretoria-. Sin embargo, faltan por detectarse e investigarse otros elementos que también podrían aportar mayor virulencia a los microorganismos que ocasionan meningitis (24, 44, 56, 62, 68, 69).

En relación a lo antes mencionado, existen evidencias de que algunos componentes de la pared celular de las bacterias pueden generar procesos inflamatorios en el SNC. Esto se ha demostrado en conejos a los cuales se les han administrado, intracisternalmente, fracciones de la pared celular del neumococo (38, 78, 79).

Entre los componentes de la pared celular que ocasionan estos procesos patológicos se encuentran: los ácidos teicoicos -los cuales originan una elevada actividad inflamatoria en un lapso de 5 a 24 h- y el péptido-glicano que también provoca dicha anomalía, aunque 24 h después de haberse inoculado (78, 79).

Lógicamente, las respuestas dependen de la naturaleza química, tamaño y complejidad de estas fracciones: para que



los ácidos teicoicos provoquen la respuesta inflamatoria es necesario que aún se encuentren asociados a la pared celular intacta (78, 79).

Por otro lado, también se ha logrado comprobar que algunos componentes de la pared celular disparan la vía alterna del complemento al unirse a la fracción C3b (78, 79).

Según lo establecido por algunos investigadores, la presencia de componentes -individuales- de la pared celular en el LCR, se debe al efecto de los antibióticos -bacteriolíticos o bacteriostáticos- administrados durante el tratamiento; en tal caso, esto también podría contribuir al incremento de la inflamación en el espacio subaracnoideo durante la meningitis bacteriana (75, 78, 79).

Este tipo de respuesta inflamatoria tiene los siguientes orígenes :

1. La interacción directa entre la pared celular y los monocitos del LCR. Esto promueve que dichas células mononucleares produzcan y liberen quimiotoxinas -leucotrieno B<sub>4</sub>-, sin que se involucre complemento (79).

2. La activación de los mecanismos inmunes del huésped, vía el sistema del complemento y la proteína C-reactiva. En este caso, los ácidos teicoicos y el peptidoglicano activan el

complemento por la vía alterna y , al generarse C5 -que es quimiotáctico para PMN-, tienen lugar los daños y la formación de un exudado inflamatorio en el espacio subaracnoideo. Las lesiones principales aparecen en los nervios craneales pero también ocurren interferencias con la hidrodinámica normal del LCR (18, 79).

Lo más probable es que la activación de la vía alterna tenga lugar en el LCR; empero, también cabe la posibilidad de que ocurra intravascularmente y de que la actividad quimiotáctica de C5 derive de algunos péptidos que pasan al LCR como consecuencia de la alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Por otro lado, los complejos C5 también provocan la degranulación de los PMN y estimulan su metabolismo oxidativo hasta la producción de radicales superóxido altamente oxidantes.

Por lo que respecta a la Proteína C-Reactiva se ha demostrado que en LCR es un conocido promotor de la activación del complemento a través de su unión con ácido teicoico asociado a la fosforil colina, dando como resultado los daños antes mencionados (18, 79).

Otra anomalía relacionada con C5 radica en que la fracción C5a incrementa la marginación de leucocitos en el endotelio y, por ende, ocurren granulocitopenia y secuestro pulmonar;

en este último caso, la causa se asocia a las interacciones de los granulocitos con sus receptores de superficie en el pulmón y entre sus consecuencias destacan las disfunciones cardíacas y el síndrome de dolor respiratorio (62, 68, 69).

### iii. Patología

En la meningitis, los sitios primarios del proceso infeccioso son las meninges, sus extensiones dentro de los ventrículos y el fluido cerebroespinal; sin embargo, los cambios patológicos también involucran a las estructuras cercanas hasta las que se desplazan las bacterias. De esta forma, es como pueden presentarse, simultáneamente, losempiemas subdural o ventricular (29, 67).

En los procesos incipientes, el material purulento puede no detectarse fácilmente; lo mismo suele ocurrir en los casos fulminantes, en los que el paciente muere por toxemia -antes de que se produzca el exudado- habiendo manifestado solamente signos de hiperemia meníngea y aumento de volumen del LCR. Sin embargo, los eventos más frecuentes, una vez que va evolucionando el proceso patológico son : al formarse el pus, el espacio subaracnoideo se enturbia y aparecen redes de fibrina, hasta que más tarde se origina un exudado francamente purulento (29, 67).

De esta manera, los vasos corticales se dilatan y la difusión

del proceso infeccioso a través de las paredes venosas ocasiona trombosis; por su parte, el epéndimo puede presentar un aspecto granuloso e incorporar material fibrinoso, en sus superficies, sobre todo a nivel del cuarto ventrículo. Además el plexo coroideo, que ordinariamente es rojo brillante, también llega a cubrirse con el exudado.

En los infantes, el hidrocefalo puede presentarse como una complicación de la meningitis, debido a la acumulación de material purulento en los agujeros de Magendie y Luschka y/o en el espacio subaracnoideo -en torno a la protuberancia y el cerebro medio-. En este último caso, se bloquea el flujo de LCR de la cisterna magna y los recesos laterales hacia las cisternas y convexidades basales, generándose una hipertensión craneal (29, 54,63, 67).

A través de recopilaciones clínicas, se ha logrado comprobar que la ventriculomegalia es la anomalía encontrada más comúnmente en niños con meningitis bacteriana. Los estudios realizados en 67 infantes mostraron que 28 de ellos presentaron esta entidad aunque, por medio de tomografía axial computarizada, también se detectaron otras alteraciones tales como disminución de la masa cerebral, obstrucción del fluido cerebroespinal, dilatación de los ventrículos y aumentos del espacio subaracnoideo, de la cisterna basilar y de la cisura interhemisférica (19, 27, 31, 58, 64, 65).

Como se puede apreciar, las superficies occipitales son habitualmente las menos afectadas; sin embargo, los acúmulos locales de pus pueden aparecer muy densos y bloquear la salida del líquido en la cisterna magna; en este caso, las punciones que involucran a este sitio suelen resultar infructuosas. El color del exudado y su consistencia varía según el agente infectante: cuando se trata de estreptococos del grupo viridans es gris verdoso, con los estafilococos o meningococos es gris blanquecino o amarillo, y con el neumococo es gris verdoso pero adherente y con puntos pardos o negruzcos, debido a la incorporación de pigmentos sanguíneos antiguos, ya que este microorganismo frecuentemente ocasiona hemorragias subaracnoideas procedentes de las venas de la piamadre. Cabe señalar, por otra parte, que el exudado también se puede localizar en su foco de origen; tal es el caso de la meningitis otógena, sin embargo, esto es sumamente raro (12, 22).

#### Cambios celulares

Durante los primeros días de la meningitis bacteriana, las células que predominan en el LCR son los leucocitos PMN; empero, en poco tiempo aumenta el número -tanto absoluto como relativo- de linfocitos e histiocitos. En ese período se produce exudación de fibrinógeno y de otras proteínas sanguíneas; sin embargo, al final de la segunda semana, aparecen células plasmáticas cuyo número aumenta

progresivamente y el infiltrado celular muestra dos capas: una externa -debajo de la membrana aracnoidea-, integrada por PMN y fibrina, y otra interna -junto a la piamadre-, constituida por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. En cuanto a los fibroblastos, éstos se ponen de manifiesto hasta que participan en la formación del exudado (12, 22, 47, 54).

Durante el proceso de resolución, las células inflamatorias desaparecen casi en el mismo orden en el que aparecieron: los neutrófilos lo hacen en el cuarto o quinto día, mientras que los linfocitos, las células plasmáticas y los macrófagos van desapareciendo con mayor lentitud y persisten durante algunos meses. El restablecimiento depende en gran medida de la etapa en la que se controla la infección: cuando esto sucede desde el inicio es probable que no se manifiesten alteraciones residuales en la aracnoides, pero cuando la terapia empieza después de varias semanas se puede presentar una hipertrofia fibrosa permanente en las meninges y, con ella, la formación de adherencias entre piamadre y aracnoides, e incluso, entre esta última y la duramadre (22, 54).

Es claro que la membrana aracnoidea externa tiende a actuar como barrera eficaz frente a la propagación de los agentes infecciosos; sin embargo, debe considerarse que, sobre todo en los niños, puede ocurrir cierta reacción en el espacio

subdural (54).

#### Manifestaciones clínicas

Entre éstas se cuentan los signos relacionados con la infección tales como: la fiebre con escalofríos, malestar generalizado, mialgia -característica en la etapa prodrómica de meningitis meningocócica-, y artralgia.

Existen, además, manifestaciones de irritación meníngea que van a depender de la reacción inflamatoria que tiene lugar alrededor de las raíces raquídeas sensibles y de los nervios; entre éstas, destacan los signos positivos de Kernig y Brudzinski. El de Kernig se refiere al dolor o resistencia a la extensión completa de las rodillas cuando los muslos se han colocado en ángulo recto con el cuerpo y el de Brudzinski, consiste en la flexión refleja de ambas piernas por la acción anterior de la cabeza sobre el cuello y representa un reflejo cortical tónico (20, 22, 54, 67). En cuanto a la cefalea intensa de tipo pulsátil, ésta se relaciona con la distorsión de los vasos sanguíneos (20, 22, 67).

El edema cerebral puede producir confusión y cambios en el estado de conciencia, durante las etapas tempranas de la meningitis o como consecuencia de la administración excesiva de líquidos por vía parenteral; secundariamente, puede

ocurrir la herniación cerebral, según se observó en un estudio retrospectivo de 302 niños con meningitis bacteriana, en el que 67 % de ellos experimentó este síndrome (65).

La pérdida de la identidad ocurre en un 20 % a 30 % de los pacientes jóvenes con meningitis bacteriana (3), y la hemiparesia, tetraparesia, los defectos del campo visual, trastornos de mirada conjugada y la disfasia aparece en un 7 % a 14 % de los enfermos y parecen deberse a la necrosis cortical o de vasculitis oclusiva (3, 20).

Las lesiones a los nervios craneales ocurren sólo en el curso de la enfermedad aguda, afectando únicamente al 12 % de los pacientes y siendo el tercero y sexto par, los más frecuentemente dañados; cabe señalar que se deben a la implicación del octavo par (3).

Lógicamente, las manifestaciones "típicas" suelen cambiar sustancialmente cuando se trata de un recién nacido o de lactantes menores de seis meses; en ellos, los síntomas de inicio pueden ser inespecíficos, destacando la irritabilidad o somnolencia, el rechazo al alimento, fiebre o tendencia a la hipotermia, disminución de los reflejos primarios -tales como búsqueda, succión o deglución, etc.-; posteriormente, pueden sobrevenir alteraciones del estado de conciencia, vómitos, crisis convulsivas, distensión abdominal y, a la



exploración física, fontanela abombada, hipertonia, rigidez, hiperreflexia osteotendinosa, o flacidez con "caída de la cabeza en gota"; en estos casos, generalmente no pueden comprobarse signos de irritación meníngea, o bien, éstos son muy difíciles de valorar como tales (20, 67).

#### Alteraciones en el LCR

Entre las alteraciones que sufre el LCR, la pleocitosis suele considerarse como un signo representativo, en el cual el número de leucocitos alcanza cifras de hasta 1,000 a 10,000 por  $\text{cm}^3$  (48). En los pacientes con fiebres, meningismos y el estado mental alterado, la interpretación de la reacción celular que ocurre en el LCR es importante para distinguir entre una meningitis bacteriana y una viral; la primera se asocia a datos de 1,000 células o más por  $\text{cm}^3$ , con predominio de granulocitos, aunque también se detecta una elevación variable de las proteínas y la disminución en la concentración de glucosa; en cuanto a los niveles de las proteínas, éstos son superiores a 45 mg % y en la mayoría de los casos se llegan a alcanzar valores entre los 100 y 500 mg % (39, 54, 57), según Fremont, el mencionado aumento en el contenido proteico se debe a la mayor permeabilidad que se gana con el fallo parcial de la membrana osmótica. Por lo que se refiere a la disminución en la concentración de la glucosa, los valores a los que esta llega son inferiores a 40 mg %.

Por lo que respecta a la meningitis viral, en ésta existen menos de 1,000 células por  $\text{cm}^3$  -predominando los linfocitos-, la elevación de las proteínas es moderada y la concentración de glucosa permanece normal (37, 39).

Cabe señalar que, durante el inicio de la enfermedad, la elevación de la glucosa en la sangre puede ocultar su reducción en el LCR (22). Además, existen otras afecciones en las que dicho carbohidrato también disminuye en este líquido; por ejemplo: en la meningitis tuberculosa y en las infecciones fúngicas del SNC (37, 39).

Tabla 3. Comparación de algunos signos en las meningitis viral y bacteriana (62).

Signos	Viral	Bacteriana
Fiebres, convulsiones	Raros	Comunes
Sentidos alterados	Ausente	Ligeramente
Leucocitosis en LCR	Ausente	Presente
Recuento celular en LCR	< de 1000/ $\text{mm}^3$	> de 1000/ $\text{mm}^3$
Glucosa en LCR	Normal	< de 20 $\text{mg/dl}$
Proteínas en LCR	< de 130 $\text{mg/dl}$	Variable: entre 200 y 1000 $\text{mg/dl}$

En la meningitis bacteriana, otra alteración del LCR radica

en el descenso de la concentración de cloruros; éste se atribuye ordinariamente a una reacción del organismo para compensar el aumento de las proteínas y, por ende, para conservar las relaciones de la presión normal entre el LCR y el plasma (18); sin embargo, otros autores sugieren que dicha disminución se debe a la retención del líquido por efecto de las fiebres tempranas, en cuyo caso puede existir oliguria con polidipsia diluyéndose los cloruros tanto del plasma como del LCR (34, 54).

Por otra parte, es importante mencionar que en las meningitis bacterianas la presión del LCR se eleva considerablemente -por arriba de 180 mm de H<sub>2</sub>O-; por ello, la detección de presiones bajas durante la punción lumbar debe relacionarse con la posibilidad de alguna oclusión parcial de la aguja. Las presiones superiores a 400 mm de H<sub>2</sub>O sugieren inflamación en el cerebro y una probable herniación cerebelosa (61).

#### IV. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DE LA MENINGITIS BACTERIANA

La función del laboratorio es de fundamental importancia para establecer la etiología de la enfermedad, el biotipo o biogrupo del agente causal y los antibióticos adecuados para elegir el mejor esquema terapéutico de cada paciente. Es decir, su aportación puede dirigirse tanto al médico como al epidemiólogo, con el objeto de tratar, controlar y prevenir el padecimiento (61,66).

En el caso de la meningitis bacteriana, el diagnóstico de laboratorio debe ser particularmente rápido y confiable, ya que ésto es indispensable para evitar las secuelas neurológicas y disminuir el coeficiente de letalidad de la enfermedad. En concreto, el examen del LCR debe realizarse sin demora y con carácter de urgente, de tal manera que los resultados de los exámenes físico, químico y citológico, y los de las pruebas microbiológicas presuntivas, sean entregados al médico en un lapso que no exceda de 2 h en relación a la obtención de las muestras. Por otra parte, dichas condiciones y el hecho de que la punción lumbar no puede repetirse en un lapso corto, determinan la necesidad de que las técnicas elegidas figuren entre las más confiables, para que la información generada no requiera de comprobaciones posteriores ni origine confusiones (61, 66).

## 1. Recolección de las muestras

Los tipos de muestra que se asocian al diagnóstico de meningitis son: LCR, biopsias, abscesos, sangre, improntas, material proveniente de las petequias y exudados nasofaríngeos. En este último caso, los especímenes suelen obtenerse tanto del paciente como de los familiares y compañeros cercanos, para detectar a los portadores que funcionan como focos infecciosos -principalmente durante las epidemias del padecimiento- (61, 66).

Como es sabido, el uso de torundas no es muy recomendable -dada la toxicidad que el algodón ejerce sobre algunas bacterias delicadas-, sin embargo, cuando se trata de pequeñas cantidades de material purulento y no existe otra alternativa, es indispensable proceder inmediatamente a sembrar los medios adecuados. El material de las biopsias debe transportarse al laboratorio bajo condiciones anaerobias y, a su vez, los tejidos pueden homogeneizarse, resuspenderse y trasladarse en solución salina estéril (53, 66).

De todos los tipos de muestra, el LCR es el de primera elección, ya que se le considera el de mayor representatividad en relación al sistema afectado. En este contexto, es común coleccionar 7 ml de LCR, repartidos en 3 tubos estériles, para llevar a cabo los estudios físico, químico, citológico y bacteriológico de dicho espécimen. La recolección puede efectuarse a través de las punciones

ventricular, cisternal o lumbar; en cuanto a las dos primeras, estas deben ser realizadas por un neurocirujano, de hecho, la segunda sólo es aplicable a los niños que presentan la fontanela abierta y a los pacientes que se encuentran bajo intervención quirúrgica (61).

Por lo que respecta a la punción lumbar, ésta se realiza -previa anestesia local- a nivel de los espacios existentes entre la 3a y 4a o 5a y 6a vértebras lumbares -en donde el saco que contiene al LCR es triangular y amplio-. Cabe señalar que varios especialistas localizan estas zonas realizando la punción a la altura de la cresta del hueso iliaco, o bien, a la del ombligo, pero en la región dorsal. Lógicamente, es necesario desinfectar adecuadamente el sitio en el que se va a llevar a cabo la punción, para evitar que la muestra se contamine con microorganismos de la flora de la piel -S. viridans, S. epidermidis, difteroides, etc.-, los cuales pueden conducir a resultados erróneos que confunden el diagnóstico de la enfermedad (53, 61, 66).

Para realizar una desinfección óptima de la piel existen agentes tales como la tintura de yodo al 2 % -que es un efectivo bactericida-. Sin embargo, una vez que se ha efectuado la recolección, es importante retirar el yodo con una torunda remojada en alcohol etílico, ya que aquél suele producir quemaduras cutáneas en las zonas cubiertas por

vendajes (53, 61).

Los iodóforos también son desinfectantes efectivos de la piel; no obstante, cabe recordar que la activación de estos productos se logra a través de su oxidación -lo cual ocurre cuando se secan-; por tal motivo, cuando se usa un iodóforo debe permitirse que éste seque completamente antes de procederse a realizar la punción. Otra alternativa radica en el empleo de alcohol isopropílico al 70 %, el cual también es ampliamente recomendable (53, 61).

Una vez llevada a cabo la desinfección, se coloca al paciente en la posición correcta: de costado, sobre una superficie semidura, manteniendo la espalda inclinada -en arco- hacia adelante. La aguja (No. 20, 21 ó 22) debe estar provista de su respectivo mandril desde antes de que se realice la punción y durante la misma, ya que ello evita que el LCR se contamine con sangre. Cuando la aguja se ha logrado colocar dentro del canal vertebral, se procede a retirar el mandril y el LCR que gotea se recoge en tubos estériles de tamaño adecuado. Cabe señalar que antes de la succión del fluido puede conectarse un manómetro a la aguja para medir la presión del LCR. Después de que se ha introducido la aguja en el canal vertebral, resulta de gran importancia observar el goteo: cuando la punción correcta se logra en el primer intento, el LCR fluye espontáneamente con un goteo continuo;

el goteo demasiado lento sugiere que la aguja no se encuentra bien ubicada o se ha obstruido con coágulos o restos de tejido; finalmente, cuando el goteo es "a chorro", indica una presión elevada en la cavidad que contiene al LCR, o bien, la existencia de problemas inflamatorios, traumáticos, infecciosos o de otra índole (61, 66).

Entre los peligros que entraña la punción se cuenta la posible infección por agujas contaminadas. Sin embargo, otro riesgo es el que involucra a los individuos con elevada presión intracraneana; en este caso, la rápida salida del LCR origina una violenta descompresión del espacio subaracnoideo que, a su vez, puede provocar la dislocación de la base del cerebro. Lógicamente, dicha descompresión intracraneana se genera a través del foramen magnum que es uno de los conductos que comunican al saco raquídeo con las cavidades cerebrales que contienen al LCR, el anterior se considera un accidente mortal conocido como hernia o enclavamiento (53, 61, 66).

Cuando se ha recolectado un volumen insuficiente de LCR, es necesario que entre el químico y el clínico discriminen las pruebas prioritarias de acuerdo al caso (53, 61, 66).

#### ii. Examen del LCR

Como ya se ha mencionado, el examen del LCR comprende los



análisis físico, químico, citológico y microbiológico.

### iii. Análisis físico

Cuando se recibe un LCR, el primer estudio al que se somete es el que tiende a analizar sus propiedades físicas: consistencia, color -medicamentoso, xantocrómico-, tendencia a la coagulación, forma como se organiza la fibrina para dar lugar al coágulo -en forma compacta o de película- y turbidez; ésta última puede deberse a la presencia de leucocitos y principalmente, cuando ésta es muy marcada, sugiere la presencia de PMN en gran número. Cabe señalar que los linfocitos también pueden provocar turbidez, aunque bastante ligera, debido a que rara vez se les encuentra en grandes cantidades (53, 61).

La apariencia xantocrómica denota, en general, hemorragia intracraneana o síndromes ictericos; la primera inicia 4 a 5 h después de la lesión vascular y se resuelve 3 a 4 semanas después (20, 61).

En resumen, la evaluación del aspecto físico del LCR puede aportar información u orientación sobre el origen de la meningitis, sobre todo cuando se relaciona con los resultados de los otros exámenes presuntivos; por ello, aunque sólo se basa en llevar a cabo apreciaciones cualitativas, éstas deben realizarse con sumo cuidado.

#### iv. Análisis químico

Entre las determinaciones químicas que se realizan consistentemente en las muestras de LCR, destaca la de la cuantificación de la glucosa. Uno de los rasgos característicos en los pacientes con meningitis bacteriana consiste en la baja concentración de este carbohidrato en LCR; aunque la explicación de este fenómeno aún produce controversias, la hipótesis más aceptada en la actualidad es la que la asocia tanto a las alteraciones de su transferencia desde la sangre hasta el LCR y de éste hacia el cerebro, como a su mayor utilización por este último órgano como resultado de una disminución en el metabolismo oxidativo (66). Por otro lado, es necesario realizar la determinación de glucosa tanto en el LCR como en la sangre del paciente, para observar si las disminuciones en el primero son o no independientes de su contenido en la segunda; cabe recordar que, cuando se ha iniciado la terapia, lo anterior es muy relativo ya que, junto con los antibacterianos, el paciente suele recibir soluciones glucosadas que afectan los resultados de la determinación. Es importante hacer mención de que también se pueden detectar concentraciones bajas de glucosa en el LCR, en los casos ocasionales de carcinoma metastásico de las meninges y en hemorragias subaracnoideas en las que los glóbulos rojos y los tejidos cancerosos liberan enzimas glucolíticas (80).

Los métodos utilizados para cuantificar glucosa en el LCR son los convencionales, destacando el de la orto-toluidina y el de la glucosa oxidasa.

Por lo que respecta a la determinación de las proteínas, debe señalarse que una cuidadosa cuantificación en los procesos infecciosos del SNC constituye una aportación importante para descartar la etiología viral del padecimiento, concentrarse en la detección de bacterias u hongos y ensayar la terapia antimicrobiana más adecuada (37).

Por lo general, en las infecciones debidas a bacterias, los niveles de proteínas suelen elevarse por encima de 45 mg %; sin embargo, en algunos padecimientos tales como el síndrome de Guillain-Barré, su concentración suele encontrarse elevada sin que se perciba algún aumento notorio en el número de células (61, 66).

La albúmina es la proteína más abundante en el LCR, ya que es la más difusible de todas las que se encuentran en el organismo. Para efectuar su determinación se pueden utilizar técnicas de fraccionamiento como la electroforesis, siempre y cuando el LCR se someta a un paso previo de concentración. Sin embargo, existen otras técnicas modificadas para la cuantificación de proteínas totales en LCR (66) (consultar anexo 1).

La determinación de cloruros constituye una medida de especial valor en los niños, en quienes disminuyen marcadamente estos electrolitos en los casos de meningitis tuberculosa. Parte de este cambio se debe a una hipocloremia derivada del abundante vomito; otra causa podría radicar en el hecho de que las proteínas reemplazan osmóticamente a los cloruros (67). Para lo concerniente a las técnicas asociadas a su determinación consultar el anexo 1.

Otras valoraciones que involucran al LCR pueden resultar de ayuda en el diagnóstico, son las de su pH y sus concentraciones de ácido láctico y deshidrogenasa láctica (20).

En cuanto a la del pH, puede afirmarse que mientras en la meningitis bacteriana éste desciende hasta 7.3, en los cuadros virales suele permanecer normal. Por lo que toca a la cuantificación de ácido láctico, su concentración en el LCR de las personas sanas es de 35 mg %, los niveles menores sugieren meningitis no bacteriana y los mayores se asocian a la meningitis bacteriana o tuberculosa (20, 53). La determinación de ácido láctico es compleja, ya que ésta requiere de su extracción previa con solventes orgánicos y del uso de un cromatógrafo de gas; en la actualidad se está promocionando una prueba enzimática que parece más sensible, específica y rápida, y que utiliza el espectrofotómetro en su

parte final; la desventaja de este método radica en que pueden ocurrir falsos positivos (53). Finalmente, por lo que se refiere a la determinación de la actividad de la deshidrogenasa láctica, se ha comprobado que ésta se lleva cuando las infecciones del SNC son de origen bacteriano.

Cabe mencionar que aún se encuentran bajo investigación otras técnicas químicas que detectan metabolitos bacterianos; entre ellas destaca la cromatografía gas-líquido-FPEC, con la cual es posible identificar al agente etiológico de las meningitis bacterianas en tan sólo dos horas. Lógicamente, ésta consideraría previamente los resultados de los exámenes físico, químico y citológico ya que, a través de ellos, se puede descartar previamente la posibilidad de que la meningitis sea viral o no infecciosa (6, 7).

Las determinaciones de aminos, otros ácidos orgánicos e hidroxiácidos mediante columnas de Cromosorb -que emplean argón-metano como fase gaseosa y xileno como líquida- permiten obtener patrones típicos de N. meningitidis, H. influenzae tipo b, S. pneumoniae, etc.; sin embargo, estos métodos sólo se han probado con cepas puras cultivadas en medios especiales y requieren de más estudios que impliquen al extracto obtenido del LCR de los pacientes afectados (6, 7).

Es importante señalar que aunque este tipo de métodos permitiría identificar al agente causal en tan sólo dos horas, ellos no podrían resolver los casos de las infecciones mixtas. Por otra parte, es obvio que la infraestructura necesaria para implementar estas técnicas no estaría al alcance de la mayoría de los laboratorios clínicos y, por lo tanto, su utilización sólo se contemplaría para los hospitales o laboratorios de especialidades.

#### v. Análisis citológico

Los recuentos de las diferentes clases de células en el LCR suelen ser de gran ayuda en el diagnóstico de meningitis. Por lo que respecta a los de los glóbulos rojos, deben efectuar lo más rápidamente posible, ya que permiten detectar alteraciones de la muestra por factores externos tales como el mal lavado de la cristalería; por lo general, si el análisis se realiza pocos minutos después de la extracción del LCR, se observarán eritrocitos de morfología normal (61).

Por lo que hace al recuento de leucocitos, sus resultados también constituyen un aporte valioso para el diagnóstico. Para llevarlo a cabo se recomienda colocar directamente el LCR -sin diluir- en la cámara de Neubauer. Cuando los datos obtenidos se relacionan con los del recuento de glóbulos rojos, se adquiere aún mayor información. Por ejemplo, en los casos de hemorragia intracraneana, por cada uno o dos

leucocitos se contabilizan 500 a 1,000 eritrocitos; asimismo, cuando la punción resultó traumática suele haber un leucocito por cada 500 a 800 eritrocitos. Como se puede constatar, los recuentos globulares permiten saber si la sangre presente en un LCR es causa de una hemorragia intracraneana, de una punción mal practicada o, definitivamente, de un proceso patológico (17).

Desde otra perspectiva, los resultados citológicos también representan un elemento importante en la diferenciación presuntiva del origen de la meningitis, ya que dependiendo del grado de pleocitosis presente en el LCR puede sospecharse de una etiología viral o bacteriana. (para revisar las técnicas de recuento, consultar anexo 1).

#### vi. Análisis microscópico

El análisis microscópico de un sedimento del LCR constituye, entre las pruebas involucradas en el diagnóstico, uno de los recursos de mayor valor para conducir la terapia.

En general, cuando el LCR es turbio, los frotis se preparan directamente de la muestra -sin que ésta se someta a procesamientos previos-, sin embargo, en los casos en los que es transparente o apenas turbio, debe centrifugarse. Una vez efectuada la resuspensión del sedimento en una pequeña cantidad de líquido sobrenadante, se preparan extensiones

gruesas en varios portaobjetos; uno se tiñe con azul de metileno, otro con colorante de Wright y el tercero por el método de Gram. A través de la observación microscópica de ellos se determina la proporción de cada tipo de células, así

como la presencia o ausencia de bacterias, y se toma nota sobre la morfología, agrupación, afinidad al Gram y la posición -intracelular o extracelular- de estas últimas (17, 53).

El colorante azul de metileno tiñe rápidamente y permite detectar con facilidad a numerosos tipos de bacterias y su respectiva localización -intracelular o extracelular-, además de que también pone de manifiesto en la preparación las distintas clases de células huésped. Por su parte, la coloración de Wright es útil para realizar la cuenta diferencial de leucocitos (53).

La tinción de Gram facilita la visualización de bacterias y diferencia a las Gram positivas y Gram negativas; en muchas ocasiones, esto último norma el criterio para elegir el antibiótico más adecuado, particularmente cuando el dato se relaciona con el conocimiento de los agentes etiológicos más frecuentes de acuerdo a la edad del paciente y a la zona geográfica (17, 53, 61).

En el método de Gram, el uso de fucsina básica como colorante



de contraste, facilita la observación de microorganismos que se tiñen pobremente con la safranina -Fusobacterium sp y Haemophilus sp-. Algunos investigadores también recomiendan el naranja de acridina para teñir las preparaciones procedentes de LCR con baja densidad bacteriana; sin embargo, después se debe realizar la tinción de Gram (53).

En los casos en los que se observa la probable presencia de neumococos, meningococos o H. influenzae, la sospecha puede ser confirmada mediante la reacción de Quellung (17, 53).

#### vii. Análisis Bacteriológico

Siempre que sea posible, el LCR debe recolectarse antes de que se inicie la terapia antimicrobiana; empero, cuando esto no ha sido posible, deben adicionarse a los medios de cultivo sustancias tales como ácido para-aminobenzoico -5 mg %-, y penicilinasa -aproximadamente 1 U/ml-. Cabe recordar que el primero neutraliza la acción antibacteriana de las sulfas y, la segunda, la de la penicilina. A pesar de la presencia de estos agentes inhibidores, los cultivos del LCR proveniente de enfermos pueden resultar lentos o nulos. Por ello, es conveniente que las placas se incuben durante 5 a 7 días antes de que los cultivos se consideren negativos en forma definitiva (61).

Salvo algunas pocas excepciones, las muestras de LCR no contienen contaminantes; por tal motivo, generalmente sólo se siembran en medios no selectivos que además son enriquecidos, como el agar sangre y la gelosa chocolate con  $\text{NAD}^+$  (17, 53).

El inóculo de mayor preferencia es el que contiene de 0.5 a 1.0 ml del sedimento; éste debe colocarse en la placa y distribuirse posteriormente sobre la superficie del agar con una asa estéril. Otro procedimiento útil consiste en verter 2 a 5 ml de caldo sobre el sedimento residual del tubo que contenía la muestra y descargarlo en la placa inmediatamente, o mantenerlo a  $35^\circ\text{C}$  hasta que sea depositado en el agar (61).

En la mayoría de los laboratorios, la placa primaria de elección es la que contiene agar chocolate preparado con eritrocitos de carnero al 5 % y una base rica en proteínas, con 2 % de agar. Sin embargo, este medio es más adecuado cuando se le incorpora  $\text{NAD}^+$ , ya que incrementa el aislamiento del género Haemophilus, que generalmente no desarrolla en las placas normales de agar sangre (17, 53).

Varios patógenos del SNC requieren de incubarse en presencia de  $\text{CO}_2$ , por lo cual las placas de agar sangre y de agar chocolate deben colocarse en atmósferas de 5 a 10% de  $\text{CO}_2$ ; éstas se obtienen al utilizarse frascos de boca ancha en cuyo interior hayan sido incorporados un fragmento de papel filtro

o de algodón humedecido y un trozo de vela que no arroje humo y que se enciende después de introducir las placas y antes de proceder a tapar el recipiente (61).

Algunos laboratorios utilizan caldo tioglicolato -recién preparado- como medio primario de inoculación; en este sentido, cabe recordar que el ácido tioglicólico se emplea en Bacteriología -desde hace muchos años- para reducir la tensión de oxígeno del medio y, en consecuencia, para favorecer el desarrollo de bacterias anaerobias tales como Bacteroides sp y Streptococcus anaerobius. El medio anterior también puede adicionarse de caldo enriquecimiento de Fildes, el cual contiene factores tales como  $NAD^+$  y hemina que resultan necesarios para el desarrollo de H. influenzae y otros microorganismos delicados. Es necesario mencionar que los medios que se han almacenado en el refrigerador deben dejarse a temperatura ambiente o a  $35^{\circ}C$  antes de usarse. Por otro lado, la superficie de las gelosas deben estar prácticamente libres de humedad, pero no arrugadas, ya que el estado de resequedad de los medios puede retrasar la proliferación de N. meningitidis (17).

Una vez que han aparecido las colonias de los microorganismos presentes en el LCR, se procede a la realización de las pruebas microbiológicas de identificación, de acuerdo a los siguientes criterios:

- Con las colonias pequeñas, translúcidas o grisáceas alfa hemolíticas, se preparan extensiones teñidas al Gram y, si éstas manifiestan cocos Gram positivos, se lleva a cabo la prueba de sensibilidad a 5 µg/ml de optoquina para diferenciar entre S. pneumoniae y los estreptococos del grupo viridans (17, 61, 66).

- Con las colonias pequeñas y grisáceas que sólo desarrollan en gelosa chocolate con NAD<sup>+</sup>, se realizan frotis al Gram y, si se observan cocobacilos Gram negativos, se efectúan pruebas de producción de indol y satelitismo, para identificar a H. influenzae (17, 61).

- Con las colonias pequeñas y grisáceas constituidas por diplococos Gram negativos oxidasa positiva, se siembran tubos CTA (cistina tripticase agar) adicionados, cada uno de un único azúcar -glucosa, maltosa, lactosa, sacarosa y fructosa-. Lo anterior tiene como objetivo identificar a N. meningitidis, aunque también se aplica para diferenciar a otros microorganismos tales como Moraxella catarrhalis u otras especies de Neisseria (17, 61).

- Las colonias blancas o amarillentas, formadas por cocos Gram positivos agrupados en racimos, se someten a la prueba de la coagulasa para diferenciar entre S. epidermidis y S. aureus (66).

- Las colonias blancas o grisáceas, relativamente grandes y con aspecto húmedo, constituidas por bacilos cortos Gram negativos, se siembran en medios tales como el Kligler, citrato de Simmons, SIM y caldo urea, para identificar a P. aeruginosa y a las enterobacterias (61, 66).

- Las colonias pequeñas, translúcidas, beta hemolíticas, que previo frotis al Gram manifiesten la presencia de cocos Gram positivos, posteriormente se analizan mediante pruebas de coaglutinación para detectar el grupo de Lancefield al que pertenecen (17, 61, 66).

En resumen, las colonias obtenidas en los medios de cultivo se revisan macro y microscópicamente para seleccionar las pruebas compatibles con su identificación (17, 66).

#### viii. Métodos inmunológicos

Dentro del laboratorio clínico, una de las áreas más importantes para generar o apoyar el diagnóstico de meningitis es la de Inmunología. En ella se cuenta con algunos métodos que no requieren de la realización de cultivos para establecer el agente causal aunque, por lo general, su actividad es complementaria de la sección de Microbiología. En la actualidad, varias técnicas permiten determinar la presencia de productos del metabolismo microbiano en las muestras clínicas. Lógicamente estas son de

gran utilidad, en especial cuando los microorganismos presentes se encuentran en pequeñas cantidades, o más aún, cuando los cultivos son negativos por haberse iniciado la terapia antimicrobiana antes de la recolección de la muestra (17, 53).

Una de las técnicas más utilizadas es la de coagulación; ésta se recomienda para llevar a cabo la detección de antígenos de H. influenzae tipo b, N. meningitidis, S. pneumoniae y los estreptococos de los grupos A, B, C, D, y G en los fluidos corporales. En 1973 Kronvall, reportó que la primera aplicación práctica de la coagulación estreptocócica se realizó para tipificar neumococos; no obstante, la reacción se adaptó después para detectar otros antígenos (17, 53, 66).

En ésta, la cepa Cowan 1 de S. aureus -rica en proteína A en la superficie externa de la bacteria-, se liga a la porción Fc de las IgG, de manera no específica; esto permite que los sitios Fab de dichas inmunoglobulinas queden libres para reaccionar específicamente con su antígeno homólogo, generándose una aglutinación visible -sobre una placa de vidrio-, cuya reacción es más sensible que en ausencia del soporte (17). Ocasionalmente, puede ocurrir una aglutinación no específica, pero ésta se evita colocando la muestra durante 10 minutos en un baño de agua hirviente (53, 66).

Por su parte, la reacción de aglutinación con latex para la detección de antígenos bacterianos asociados a meningitis, se desarrolló hace aproximadamente 15 años. Este procedimiento es análogo al de coagulación estafilocócica, pero la cepa Cowan se sustituye por látex y, de hecho también puede dar lugar a falsos positivos -por reacciones cruzadas- y falsos negativos -por falta de suficiente antígeno-; por ello, es necesario el uso de controles positivos y negativos (53, 69).

En los últimos años, también se han realizado varios estudios para evaluar la utilización de látex en la búsqueda de proteína C-reactiva y, en consecuencia, efectuar el diagnóstico temprano de la enfermedad. Lo anterior se basa en que en las meningitis bacterianas -con cultivos positivos de LCR- se encuentra presente la proteína C-reactiva, mientras que en las que son virales, con pleocitosis, dicha proteína no se detecta (1, 11, 49, 50).

Los mecanismos a través de los cuales la PCR penetra en el LCR son aún desconocidos; su difusión pasiva por entre las meninges inflamadas constituye una de las teorías más aceptadas; de hecho, éste parece ser el origen del paso de la albúmina y las globulinas. Alternativamente, la hipótesis de que existe di novo en el LCR no puede excluirse, ya que algunos trabajos recientes han demostrado que la inoculación intraventricular de leucocitos funciona como un potente

estimulante de la producción de PCR en el hígado (1, 49, 50).

Por otra parte, la técnica inmunoenzimática de ELISA también se ha aplicado con regularidad para la detección de antígenos bacterianos. En este sentido, existen datos acerca de que la técnica no solo es muy sensible sino que además posee una alta especificidad. En el caso de diagnóstico de meningitis bacteriana, el procedimiento es similar al del resto de las técnicas de ELISA, en donde el soporte se recubre con anticuerpos y se incorpora al sistema el LCR; posteriormente, se adiciona un segundo anticuerpo contra el microorganismo en cuestión, después un anti-anticuerpo marcado con peroxidasa de rábano picante o con fosfatasa alcalina y finalmente, el sustrato para la enzima correspondiente; la reacción se observa de acuerdo a la aparición de productos coloridos cuya intensidad está en función directa a la intensidad de éstos. Sus únicos inconvenientes consisten en su largo período de incubación -4 h-, su costo y la necesidad de contar con un espectrofotómetro especial (53, 59).

Es importante señalar que la primera técnica inmunológica utilizada para detectar antígenos bacterianos fue la de contraelectroforesis; ésta se implantó en los inicios de 1970 para efectuar la detección de antígenos asociados a la hepatitis, sin embargo, poco después se logró adaptar para hacerlo en el LCR (17).



Para llevarla a cabo se emplea un gel de agarosa en el cual se practica una serie de pozos; en una fila de ellos se colocan varios sueros y, en la de enfrente las muestras de LCR a analizar; posteriormente, se aplica una corriente directa al sistema y ésta fuerza la movilidad electroforética del antígeno y la electroendosmosis de las IgG. Finalmente 4 h después, la homología entre antígeno y anticuerpo -si es que la hay- se manifiesta con la aparición de bandas de precipitación entre los pozos correspondientes (17).

Por otro lado, una de las pruebas más antiguas para determinar los biotipos de los neumococos: la de hinchamiento capsular o "Quellung", ahora se emplea para identificar varias especies en el LCR y, posteriormente, tipificarlas (17, 53).

Inicialmente, el método fue diseñado por Neufeld, más tarde fue modificado por Sabin y, en la actualidad, su uso se ha extendido para identificar y tipificar otras bacterias capsuladas tales como H. influenzae, Klebsiella sp y N. meningitidis. Cabe señalar, entre sus inconvenientes, que números mayores de 50 microorganismos por campo impiden la difusión del suero y generan falsos negativos (66).

Uno de los métodos más utilizados para detectar productos bacterianos es conocido como la prueba de Limulus. Esta,

aunque no posee un principio inmunoquímico, suele realizarse también en las secciones destinadas a Inmunología. En 1964, Leven y Bang reportaron que la presencia de las endotoxinas bacterianas podía detectarse a través de la coagulación de un extracto de amebocito derivado del cangrejo herradura *Limulus polyphemus*; este fenómeno se ha evaluado, sobre todo, en especímenes provenientes de individuos afectados por bacterias Gram negativas. El mecanismo mediante el cual tiene lugar la coagulación del sistema es el siguiente: el lípido A que forma parte de la endotoxina, activa a una enzima contenida en el extracto, a su vez promueve la gelificación de una proteína -también presente en el lisado de amebocito-; cabe señalar que el método resulta tan sensible que, las concentraciones abajo de 0.1 ng de lípido A son capaces de producir el fenómeno mencionado; de hecho, éste frecuentemente resulta observable a simple vista y sólo requiere del apoyo de un espectrofotómetro en los casos en los que la concentración de endotoxina es muy pequeña. La mezcla de reacción se incuba durante 30 minutos a 37°C y la lectura de los resultados depende de la inclusión de controles positivos y negativos. La reacción varía de 1+ (floculación y turbidez) a 4+ (gelificación) (53).

## V. TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS BACTERIANA

Prácticamente, puede establecerse que existe una terapia antimicrobiana específica para cada uno de los agentes etiológicos de meningitis bacteriana. Es decir que, aunque en algunos casos el fármaco de elección funciona contra distintas especies, su concentración requerida en el LCR, para erradicar a alguna bacteria -en particular-, puede variar considerablemente (29).

En general, se acepta que la acción bactericida de los agentes antibacterianos en el LCR depende de dos factores: de su capacidad para penetrar en el sitio de la infección y de que alcancen una concentración mínima necesaria para desempeñar su función (76, 77).

Cuando la barrera hematoencefálica se encuentra inalterada, muchos antibióticos beta lactámicos alcanzan -en el LCR- sólo el 1 % de la concentración a la que están simultáneamente en el plasma. Las características que parecen influir en lo anterior incluyen el tamaño de la molécula, su capacidad de unirse a proteínas, su polaridad y el que sea o no lipofílica. Ciertas modificaciones químicas influyen en la probabilidad de que los fármacos penetren la barrera hematoencefálica; por

ejemplo, la ampicilina logra atravesarla hasta que sufre de una esterificación que la hace más lipofílica; por su parte, el cloranfenicol, la rifampicina y el TMP-SZL suelen ser más efectivos que otros antibióticos debido a su relativa naturaleza lipofílica (76).

Cuando ocurre una modificación en la integridad de la barrera hematoencefálica, el grado de penetración de los antibacterianos aumenta considerablemente; en este caso, el fenómeno puede ser inducido por alguna sustancia hiperosmolar que origine uno o más cambios en las uniones intercelulares de las células endoteliales a nivel de la zona ocludens (77).

Sin embargo, para que exista una actividad antibacteriana óptima, también es necesario incrementar hasta en un 20 % la concentración de los antibióticos beta lactámicos, algunos aminoglucósidos y las cefalosporinas, en relación a los valores que sugiere la literatura (76, 77).

Por otro lado, cabe consignar que, por razones aún desconocidas, las características bactericidas de los antimicrobianos disminuyen en el LCR; al parecer, la reducción del pH en el LCR infectado (pH= 6.69 a 7.10) afecta notablemente la actividad de los aminoglucósidos, mientras que las deficiencias de algunas cefalosporinas pueden relacionarse con un alto grado de enlace a proteínas (60, 76).

Bajo condiciones especiales, la actividad bactericida -in vivo- puede incrementarse por la acción sinérgica de la penicilina o la ampicilina con la gentamicina -particularmente contra L. monocytogenes- o de la ampicilina con meticilina -contra E. coli- y de la ampicilina con la gentamicina -contra los estreptococos de grupo B- (55, 60, 72, 76, 81).

No obstante, se debe considerar que la terapia antimicrobiana puede aumentar el riesgo de que se incremente el edema cerebral y, con ello, que se dispare la presión intracraneana. Algunos estudios realizados con E. coli han demostrado que el tratamiento de las meningitis bacterianas causadas por este microorganismo origina que aparezca una gran concentración de endotoxina en el LCR que, a su vez, puede provocar un aumento significativo del edema cerebral; al parecer, este efecto se debe al lípido A de la endotoxina (72).

En el LCR, la concentración de endotoxina varía de acuerdo al antibiótico utilizado: el cloranfenicol induce aumentos pequeños, en tanto que las cefalosporinas -cefotaxima y moxalactama- los originan muy notables. Por otra parte, se ha propuesto que los ácidos grasos poli-insaturados -particularmente el ácido araquidónico presente en la membrana de los granulocitos-, también desempeñan un papel significativo en la generación del edema; en este sentido, es posible que compuestos tales como la dexametasona -un

corticoesteroide- inhiban la liberación de los ácidos mencionados, o bien, que influyan en la función de las células de los capilares endoteliales para restablecer su permeabilidad normal (41, 54, 58, 71, 74).

Otro fármaco utilizado para neutralizar los efectos colaterales de los antimicrobianos, es la polimixina B; este antibiótico polipeptídico se une al lípido A y evita su acción tóxica. Sin embargo, también se ha ensayado con anticuerpos monoclonales dirigidos contra la región core del glicolípido, lográndose resultados exitosos (74).

En general, la elección de los antibióticos que constituyen la terapia se basa en los exámenes preliminares de laboratorio, las características clínicas del paciente y la zona geográfica. No obstante, pueden realizarse algunos ajustes una vez que el microorganismo se ha identificado y se han realizado las correspondientes pruebas de susceptibilidad (29, 43).

En el caso de la meningitis neonatal por Gram negativos, la terapia antimicrobiana difiere de la que se recomienda para los pacientes pediátricos de mayor edad y para los adultos. La combinación de penicilina o ampicilina con algún aminoglucósido -generalmente gentamicina- parece la más adecuada. Cabe señalar que la tercera generación de

cefalosporinas se puede emplear como sustituto del aminoglucósido, pero no de la penicilina o la ampicilina, debido a que su actividad contra los estreptococos del grupo B es mínima, y resulta prácticamente inofensiva contra los enterococos, S. epidermidis y Listeria (43).

En cuanto a la duración de la terapia, ésta regularmente es de tres semanas cuando se trata de patógenos entéricos y de sólo dos semanas para Gram positivos. Por lo que se refiere a las vías de administración, algunos autores señalan que en neonatos se puede utilizar la intratecal; sin embargo, existen reportes que se manifiestan en desacuerdo con ello, porque la gentamicina puede ocasionar ventriculitis y complicar el cuadro clínico (40, 42, 43). Otra vía que se recomienda es la punción ventricular directa o a través de un reservorio de Ommaya, con 5 a 7 mg diarios de aminoglucósido, durante tres días o hasta que los cultivos resulten negativos (43).

El cloranfenicol no se recomienda para el tratamiento de la meningitis neonatal por Gram negativos, debido a sus efectos altamente tóxicos y a que origina el síndrome del niño gris (29, 60).

En los casos de niños o adultos, la terapia seleccionada depende -en mayor medida- de la identificación del agente causal. El cloranfenicol y/o las cefalosporinas de tercera

generación se emplean cuando se sospecha de H. influenzae; cuando el primero se administra intravenosa u oralmente, las concentraciones que alcanza en el LCR son de 2.0 a 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; las dosis que se emplean van de acuerdo a la fórmula: 75  $\text{mg}/\text{Kg}/\text{día}$  (42, 43).

La ampicilina y la penicilina se recomiendan al inicio de la terapia en los adultos. Ambas llegan a concentraciones de 1 a 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  -en el LCR- cuando se aplican dosis intravenosas de 200  $\text{mg}/\text{Kg}/\text{día}$  (12 a 14 millones de U). No obstante, la ampicilina no es activa contra Klebsiella e inhibe sólo del 60 al 70 % de las cepas de E. coli que no producen beta lactamasas (35, 43).

Por su parte, los aminoglucósidos se han utilizado para tratar los cuadros debidos a Gram negativos entéricos y varias especies de Pseudomonas; sin embargo, su actividad no es lo suficientemente bactericida -debido al pH del LCR-, aunque alcanzan una "buena" concentración de 10 % en el LCR, en relación a la que se encuentra en el plasma (43).

En contraste, las cefalosporinas de tercera generación resultan adecuadas, pues penetran activamente la barrera hematoencefálica y alcanzan concentraciones -en el LCR- que superan a la mínima inhibitoria para dichos patógenos (35).



Estudios de farmacocinética en LCR, que involucran el análisis de moxalactama, cefotaxima, cefotizoxima, cefazidima y ceftriaxona, también parecen recomendar a estos fármacos (10, 35, 41, 42).

La cefotizoxima alcanza niveles de 8 µg/ml en LCR y es activa contra N. meningitidis, H. influenzae, S. pneumoniae y otros microorganismos Gram negativos. De hecho, se piensa que, en el futuro inmediato, este antimicrobiano sustituirá al cloranfenicol en el tratamiento de la meningitis bacteriana. La terapia dura un mínimo de 10 días en los casos de meningitis meningocócica o neumocócica, y 14 días cuando se trata de Haemophilus influenzae (35).

#### Terapia secundaria

El edema cerebral secundario a la infección es difícil de controlar, empero, se recomienda la administración de soluciones osmóticas y una ventilación adecuada; para ello, puede utilizarse el manitol, intravenosamente, a razón de 0.5 g/Kg (43).

Los líquidos parenterales deben suministrarse con precaución para evitar la hiponatremia y la intoxicación por agua. El uso de los corticoesteroides aún resulta controvertido, por sus efectos colaterales de inmunosupresión que, durante las infecciones del SNC, no son convenientes para el paciente.

Algunos estudios retrospectivos han demostrado que su utilización en individuos menores de 16 años no representa ventaja ni desventaja alguna, sin embargo, en los que son mayores de esa edad, el riesgo de fallecimiento aumenta significativamente (41, 43, 60).

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## CONCLUSIONES

1. La etiología de la meningitis bacteriana varía en función de la edad del paciente. Los principales agentes causales son: en neonatos, E. coli, L. monocytogenes, S. aureus, S. epidermidis y S. agalactiae y, de los 2 meses en adelante, H. influenzae, S. pneumoniae, N. meningitidis y diversos bacilos Gram negativos.
2. Entre los factores de patogenicidad de las bacterias que provocan meningitis, se cuentan: la cápsula, los pili, las endotoxinas y las IgA hidrolasas.
3. Existen diversos factores de riesgo que predisponen al individuo a contraer la enfermedad, entre ellos destacan: la edad, el sexo, el nivel socioeconómico, la raza, los defectos inmunológicos, la esplenectomía, la inmunosupresión, las enfermedades crónicas previas, las comunicaciones anormales entre el LCR y las superficies tegumentarias, las intervenciones neuroquirúrgicas y las vías artificiales (catéteres) que comunican al SNC con otros órganos.
4. Los signos característicos que sugieren la presencia de la enfermedad son el de Kernig y el de Brudzinski. Sin embargo,

en los neonatos no siempre aparecen y el médico debe considerar otros síntomas.

5. La generación de residuos celulares bacterianos -tanto los que se originan por autólisis como los que se relacionan con el efecto de los antibióticos- incrementa los exudados purulentos, elevándose con ello la presión intracraneal y, como consecuencia, pueden ocurrir una ventriculitis o el edema cerebral.
6. El diagnóstico de laboratorio es de suma importancia, pues de sus resultados -tanto preliminares como confirmativos- dependen los ajustes que deben realizarse -en caso necesario- a la terapia seleccionada inicialmente.
7. Un estudio confiable del LCR incluye los análisis físico, químico, citológico y microbiológico.
8. Un adecuado análisis microbiológico del LCR comprende: la revisión microscópica de preparaciones -teñidas al Gram y sometidas a la reacción de quellung-, el aislamiento del microorganismo y su respectiva caracterización mediante pruebas biológicas, bioquímicas e inmunológicas.
9. Por lo que respecta al tratamiento:
  - En los neonatos afectados por Gram negativos el esquema

óptimo contempla la administración endovenosa de la combinación ampicilina-penicilina con gentamicina o cefalosporinas de tercera generación.

- En enfermos menores de 16 años, los antibióticos más adecuados son el cloranfenicol y las cefalosporinas de tercera generación.

- En los pacientes mayores de 16 años, la ampicilina o la penicilina son los más adecuados para iniciar la terapia. Sin embargo, como en cualquier caso, el esquema se puede ajustar en cuanto el laboratorio aporte al médico los datos sobre el agente etiológico y sus patrones correspondientes de susceptibilidad.

## ANEXOS

### Recuento celular

El conteo de las células del LCR se practica directamente a los líquidos transparentes e incoloros. En los demás casos, se efectúa diluyendo el LCR con una pipeta -del tipo que se utiliza en hematología para el recuento leucocitario- bien limpia y seca; se llena la misma hasta la marca 1 con el líquido de dilución e inmediatamente se lleva hasta la marca de 11 con el LCR.

El líquido de dilución se prepara con cristal violeta (0.40 g), ácido acético glacial (30 ml) y agua destilada (cbp 100 ml); filtrar luego de su preparación.

Después de agitar convenientemente la pipeta, para asegurar una mezcla homogénea, se desechan las primeras gotas y se introduce el LCR en la cámara de conteo, dejando reposar para que sedimenten los elementos. Se cuentan luego todas las células incluidas en los retículos correspondientes.

Las cámaras utilizadas para el recuento de células en LCR son la de Fuchs-Rosenthal, la de Nageotte y la de Neubauer; ésta última es la que con más frecuencia se usa en los laboratorios de Microbiología.

La cámara de Fuchs-Rosenthal tiene grabado un retículo cuadrículado similar al de la cámara de Thoma para el recuento de elementos sanguíneos. Dicho retículo se encuentra dividido en 16 cuadrados grandes, cada uno de los cuales se subdivide en 16 cuadrados más pequeños.

La superficie total de la cámara es de  $16 \text{ mm}^2$  y su altura es de  $0.2 \text{ mm}$ ; por ello, su capacidad total es de  $3.2 \text{ mm}^3$ .

Se cuentan las células contenidas en toda la cámara, y para referirlas a  $1 \text{ mm}^3$ , se efectúa el siguiente cálculo:

$$\text{células por } \text{mm}^3 = \frac{N}{3.2} \times \frac{11}{10}$$

La cámara de Nageotte posee un retículo formado por 40 espacios rectangulares delimitados por líneas paralelas cuyo volumen es de  $1.25 \text{ mm}^3$  cada uno.

Se cuentan cuatro de estos espacios que equivalen, por lo tanto, a  $5 \text{ mm}^3$ ; así, dividiendo entre 5, se obtendrán los elementos celulares contenidos en un  $\text{mm}^3$ .

La cámara de Neubauer tiene un doble retículo, cada uno con una capacidad de  $0.9 \text{ mm}^3$ ; por lo tanto, su volumen total es de  $1.8 \text{ mm}^3$ .

Se cuentan todas las células contenidas en ambos retículos y al dividirse el número de elementos contados entre la capacidad de la cámara -es decir  $N/1.8$ - se obtendrá la cifra de elementos por  $\text{mm}^3$ .

Los LCR provenientes de una punción traumática, se someten al conteo de los glóbulos rojos para corregir la contaminación producida por la sangre; en este caso, se aplica el siguiente procedimiento:

$$\text{corrección} = \frac{Ls \times Hl}{Hs}, \text{ en donde:}$$

Ls: leucocitos en sangre periférica del paciente

Hl: glóbulos rojos contados en LCR del paciente

Hs: glóbulos rojos en sangre periférica del paciente

Si -por ejemplo- se han contado en el LCR 96 elementos por  $\text{mm}^3$  y la corrección es de 59.2 elementos, el número real de elementos será de:

$$96 - 59.2 = 36.8 \text{ elementos por } \text{mm}^3$$



## Determinación de proteínas

### Método colorimétrico (Biuret modificado)

Fundamento: Las proteínas de LCR, al igual que las del suero, reaccionan con soluciones cúpricas alcalinas, formando un complejo estable cuya intensidad azul violeta puede determinarse espectrofotométricamente.

### Reactivos:

Solución de Biuret modificada

Solución salina al 0.85 %

### Material:

tubos de 15 x 125 mm

pipetas de 5 ml, 2 ml, 1 ml

### Técnica:

- a. Colocar 2 ml de LCR en un tubo
- b. En un segundo tubo colocar 2 ml de suero control diluido (concentración cercana a 35 mg %)
- c. En un tercer tubo colocar solución salina
- d. Agregar a cada tubo 4 ml de reactivo de Biuret modificado. Mezclar y dejar en reposo durante 5 minutos exactos. Leer a una longitud de onda de 540 nm.

Cálculo:

$$\frac{\text{absorbancia de la muestra}}{\text{absorbancia del St}} \times \text{conc. del St} = \text{mg \% de proteínas}$$

### Método de Meulemans

#### Reactivos

1. Reactivo de Meulemans

Acido sulfosalicilico r.a. 30 g

Sulfato de sodio r.a. 70 g

Agua destilada cbp 1,000 ml

2. Solución salina al 0.85 %

3. Solución testigo: albúmina bovina al 30 %

4. Solución de trabajo: diluir 0.3 ml de la solución anterior en un matraz de 50 ml con agua destilada hasta el aforo. Cada ml de esta solución contiene 0.0018 g de proteínas.

#### Técnica:

	Bco.	Testigo	Problema
LCR	----	----	0.5 ml
Testigo	----	0.05 ml	-----
SSI	0.5 ml	0.45 ml	-----
Reactivo	2.0 ml	2.0 ml	2.0 ml

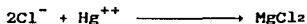
Mezclar por inversión. Reposar diez minutos. Volver a mezclar y leer con filtro translúcido incoloro o filtro rojo. El método es lineal hasta 1.30 g/l; cuando el nivel de proteínas es muy elevado se debe diluir el LCR con solución salina.

Existen otros métodos para la cuantificación de proteínas en LCR como lo es el que utiliza el reactivo de Folin-Ciocalteu, donde los grupos fenólicos, en un medio alcalino reaccionan con éste y dan un color azul verdoso. La reacción sigue la Ley de Lambert-Beer. En el caso de proteínas, será el aminoácido tirosina el que reaccionará con el reactivo de Folin-Ciocalteu.

Entre las pruebas cualitativas para proteínas (globulinas), se encuentra la de Nonne-Apelt, donde las proteínas precipitan con una solución de sulfato de amonio saturada, y la prueba de Pandey en la que una solución saturada de fenol al 7 % precipita las proteínas, el exceso de globulinas se traduce por una estria blanco azulosa de globulinas precipitadas. Algunos líquidos normales pueden dar una ligera reacción positiva.

## Determinación de cloruros

Fundamento: el nitrato mercurico ioniza rápidamente dando iones  $Hg^{++}$  que reaccionan con el cloruro para formar bicloruro de mercurio:



El bicloruro de mercurio no ioniza, por lo que el exceso de iones  $Hg^{++}$  puede detectarse mediante un indicador adecuado como la difenil carbazona, con el que produce un color violeta.

### Material:

Matraces erlenmeyer de 25 ml

Pipetas de 0.2 ml, 2 ml y 10 ml

Bureta de 10 ml

### Reactivos:

Acido sulfúrico 2/3 N

Difenil carbazona

Nitrato mercurico (0.010 mEq/ml)

Solución de NaCl estándar (0.010 mEq/ml)

### Técnica:

a. En un matraz erlenmeyer de 25 ml colocar:

0.2 ml de LCR

2.0 ml de agua destilada

1 gota de ácido sulfúrico 2/3 N

2 gotas de indicador de difenil carbazona. Agitar suavemente para mezclar los reactivos.

b. Titular con nitrato mercúrico hasta que aparezca un color violeta.

c. Anotar el volumen en ml de nitrato mercúrico utilizado.

Cálculo: cada ml de nitrato mercúrico equivale a 0.010 mEq de cloruros. Por lo tanto:

$$\frac{1000 \times \text{ml de nitrato Hg} \times 0.010}{0.2} = \text{mEq de cloruros/l}$$

ml de nitrato mercúrico x 50 = mEq de cloruros/l

ml de nitrato mercúrico x 293 = mg % de cloruros

#### Determinación de glucosa

La glucosa en el LCR se determina con los métodos habituales utilizados para su determinación en sangre.

Se puede evaluar por el método enzimático según el sistema glucosa-oxidasa peroxidasa (GOD-PAP), utilizando la copulación fenol aminofenazona como revelador cromógeno.

Dado que la alfa glucosa se convierte en el  $\beta$ -anómero por mutarrotación, reacciona la totalidad de la D-glucosa

presente en la muestra.

El peróxido de hidrógeno formado se determina con peroxidasa, fenol y 4-amino fenazona; el compuesto colorido rojo cereza es la 4-(p-benzoquinona-monoimino)fenazona y tiene un máximo de extinción a 510 nm.

Se emplea un reactivo único y estable con una duración de 30 minutos para completar la reacción.

También puede utilizarse la orto-toluidina que reacciona específicamente con la glucosa en medio ácido dando lugar, por acción del calor, a una mezcla de una glicosamina y la correspondiente base de Schiff. El color obtenido tiene un máximo de extinción a 630 nm.

Como el contenido de glucosa en el LCR es menor que el de la sangre, se debe emplear doble volumen de muestra y dividir entre dos el resultado.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abramson S.J. and Kenneth H. "The Use of C-Reactive Protein from Cerebrospinal for Differentiating Meningitis from other Central Nervous System Diseases". J Infect Dis. 151(5):854-858 (1985).
2. Aharoni A., Potasman I., Levintan Z. and Galan D. "Postpartum Maternal group B Streptococcal Meningitis". Rev Infect Dis. 12(12):273-276 (1990).
3. Bick T. and Stephens W.H. "Bacterial Meningitis". New Eng J Med. 311(14):912-913 (1984).
4. Bijlmer H.A., Van Alphen L. and Greenwood B. "The Epidemiology of H. influenzae Meningitis in children under five years of age in the Gambia West Africa". J Infect Dis. 161(6):1210-1215 (1990).
5. Bol P.E., Spanjaard L. and Zanen B. "Non-neonatal meningitis due to less common bacterial pathogens the Netherlands". J Hyg Camb. 97:219-228 (1986).
6. Brooks J.B., Kellogg H. and Shepherd A. "Rapid Differentiation of the Major Causative Agents of Bacterial Meningitis by Use of Frequency Pulsed Electron Capture Gas-Liquid Chromatography: Analysis of Acids". J Clin

Microbiol. 11(1):45-51 1980.

Brooks J.B. Kellogg H. and Shepherd A. "Rapid Differentiation of the Major Causative Agents of Bacterial Meningitis by Use of Frequency Pulsed Electron Capture Gas-Liquid Chromatography: Analysis of Amines". J Clin Microbiol. 11(1):52-58 (1980).

8. Carpenter B. Malcolm.

NEUROANATOMIA HUMANA.

5a. edición.

Editorial El Ateneo.

Buenos Aires (1978).

9. Cherubin Ch., Marr J., Sierra M. and Beckers L. "Listeria and Gram Negative Bacillary Meningitis in New York City, 1972-1979". Am J Med. 71:199-209 (1981).

10. Cherubin Ch. and Eng K.R. "Experience with the Use of Cefotaxime in the Treatment of Bacterial Meningitis". Am J Med. 80:398-404 (1986).

11. Corral J., Pepple J. and Moxon R. "C-Reactive Protein in Spinal Fluid of Children with Meningitis". J Ped. 99(3):365-369 (1981).

12. Domingo P., Mancebo J., Blanch L. and Coll P. "Bacterial meningitis with normal cerebrospinal fluid in adults: a



- report five cases". Scan J Infect Dis. 22(1):115-116 (1990).
13. Durak D.R. "Prevention of Central Nervous System Infections in Patients of Risk". Am J Med. 5:231-236 (1984).
  14. Durham L., Mackenzie I.J. and Bowden A. "Recurring meningitis: beware the normal looking ear" Bri Med J. 293:1230 (1986).
  15. Eavey R., Yinzaio E., Schuknecht A. and Gonzalez Pineda. "Otologic features of bacterial meningitis of childhood". J Pediatr. 106(3):402-406 (1985).
  16. Echevarria J.L., Vargas A. y Jasso L. "Meningitis purulenta en el neonato". Bol Med Hosp Inf Mex. 38(6):933-939 (1981).
  17. Edberg S. Ph. "Conventional and molecular techniques for the Laboratory Diagnosis of infections of the Central Nervous System". Neurol Clin. 4(1):13-29 (1986).
  18. Einst J., Hortialak I. and Goldstein I. "Complement C5-derived chemotactic activity accounts for accumulation of polymorphonuclear leukocytes in cerebrospinal fluid of rabbits with pneumococcal meningitis". Infect Imm. 46(1):81-86 (1984).
  19. Goiten K. and Amit Y. "Percutaneous placement of subdural

catheter for measurement of intracranial pressure in small children". Crit Car Med. 10(1):46-48 (1982).

20. González Saldaña.

INFECTOLOGIA CLINICA PEDIATRICA.

3a. edición.

Editorial Trillas.

México (1987).

21. Gray B. and Converse G. "Serotypes of Streptococcus pneumoniae causing disease". J Infect Dis. 140(6):979-983 (1979).

22. Grinker Roy.

NEUROLOGIA.

2a. edición.

Espasa Calpe S.A.

Barcelona (1942).

23. Hagemenon R., Rocha H. and Scheld M. "Etiology and Mortality of Bacterial Meningitis in Northeastern Brazil". Rev Infect Dis. 12(12):128-132 (1990).

24. Hayer H.L., Woolly T. and Berks S. "Review of recent Pneumococcal Infections with attention to Vaccine and Nonvaccine serotypes". Rev Infect Dis. 12(12):267-272 (1990).

25. Hayashi J., Lee D. and Quee P. "Response of

- Polimorphonuclear leukocytes to Streptococcus pneumoniae and H. influenzae in suspension and adherent to glass". *Infect Imm.* 52(2):397-400 (1986).
26. Heikki P. "Control of meningococcal epidemics". *Indian J Pediatr.* 90(1):133-136 (1987).
27. Hill A. and Volpe J. "Ventriculitis with neonatal bacterial meningitis: identification by real-time ultrasound". *J Pediatr.* 90(1):133-136 (1981).
28. Hirschman J.V. and Lipsky B. "Pneumococcal Vaccine in the United States". *JAMA.* 246(13):1428-1431 (1981).
29. Hoffman T.  
 INFECCIONES NEUROLOGICAS. INFECTOLOGIA.  
 4a. edición.  
 Editorial Médica Panamericana.  
 México D.F. (1977).
30. Hummell D., Mocca L., Frasch C. and Winkelstein S. "Meningitis Caused by a Non encapsulated Strain on N. meningitidis in Twin Infants with C6 Deficiency". *J Infect Dis.* 155(4):815-818 (1987).
31. Kalman J. and Tamir I. "Cerebral perfusion pressure in central nervous system infections of infancy and childhood". 103(1):40-43 (1983).
32. Karan S. "Purulent Meningitis in the Newborn Childs".

Nerv Syst. 2:26-31 (1986).

33. Konkol R., Chapman L., Breese G. and Collier A. "Haemophilus influenzae Meningitis in the Rat: Bahavorial, Electrophysiological and Biochemical consequences". Ann Neurol. 21:353-360 (1987).
34. Landesman S., Corrado M. Shah P. and Armengaud M. "Past and current roles for Cephalosporine Antibiotics in Treatment of Meningitis". Am J Med. 71: 693-703 (1981).
35. Langley Telford.  
NEUROANATOMIA HUMANA ANATOMIA Y FISILOGIA.  
4a. edición.  
Editorial Interamericana.  
México (1979).
36. Leonard J. "Cerebrospinal Fluid Formula in Patients with Central Nervous System Infection". Neurol Clin. 4(1):3-11 (1986).
37. Lynn M.Y., Litman N. and Kaufman D. "Cranial Nerve Pulsies in S. pneumoniae Meningitis". Pediatr Neurol. 6(3):209-214 (1990).
38. Mancebo J., Domingo P. and Blanch L. "Post-neurosurgical and spontaneous Gram-Negative Bacillary Meningitis in Adults". Scand Infect Dis. 18:533-538 (1986).

39. Mc Cracken G., Mize S. and Threikeld F. "Intraventricular Gentamicin Therapy in Gram-Negative Bacillary Meningitis of infancy". *Lancet*. 3:787-791 (1980).
40. Mc Cracken G. "Management of Bacterial Meningitis Current Status and Future Prospects". *Am J Med*. 1:215-222 (1984).
41. Mc Cracken G., Threikeld N. and Mize C. "Moxolactam therapy of neonatal meningitis due to Gram-Negative Enteric Bacilli". *JAMA*. 252(11):1427-1432 (1984).
42. Mc Menamin J. and Joseph V. "Bacterial Meningitis in Infancy: effects on intracranial pressure and cerebral blood flow velocity". *Neurol*. 34:500-504 (1984).
43. Mulks M., Kainfelds S. and Frangione B. "Relations ship Between the specificity of IgA Proteases and Serotypes in H. influenzae". *J Infect Dis*. 146(2):266-272 (1982).
44. Musser J., Jiman K. and Granoflt D. "Global Genetic Structure and Molecular Epidemiology of Encapsulated H. influenzae". *Rev Infect Dis*. 12(1):75-80 (1990).
45. Olivares L., Vargas R., Peredo L. y Pérez R. "Meningitis por Salmonella". *Bol Med Hosp Inf Mex*. 38(1):103-111 (1981).
46. Overturf G. "Pyogenic Bacterial Infections of the CNS". *Neurol Clin*. 4(1):69-87 (1988).

47. Patrick C. and Mc Cracken G. "Immune Reponse to Haemophilus influenzae type b. Lipooligosacharide in Infant with Haemophilus Meningitis". J Infect Dis. 156(3):516-520 (1987).
48. Peltola H. and Valmari P. "C-Rective Protein in Meningitis". The Lancet. 3:741-742 (1984).
49. Peltola H. and Valmari P. "C-Reactive Protein as Detector of Organic Complications During Recovery from childhood Purulent Meningitis". J Pediatr. 104(6):869-872 (1984).
50. Peredo L. and Cital Z. "Septicemia y meningitis por S. pneumoniae en una paciente esplenectomizada". Rev Med IMSS. 22:257-260 (1984).
51. Quagliariello V., Long W. and Scheld M. "Morphologic Alterations of the Blood-Brain Barrier with Experimental Meningitis in the Rat". J Clin Invs. 77:1084-1095 (1986).
52. Ray G., Wasilaibskas B., Zabransky R. and Mc Carthy L. LABORATORY DIAGNOSIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTIONS Cumitech 14:1-14.
53. Raymond A. y Maurice V.  
PRINCIPIOS DE NEUROLOGIA.  
Editorial Reverté S.A.  
España (1987).
54. Reddy R. and Karan S. "Neonatal Gram-Negative Pyogenic

- Meningitis: Therapeutic Evaluation". Indian J Pediatr. 52:53-56 (1985).
55. Robbins J., Mc Cracken G. and Gotschlich E. "Escherichia coli K1 Capsular Polisaccharide Associated with Neonatal Meningitis". New Eng J Med. 590(22):216-219 (1974).
56. Robbins E., Woods M. and Mc Gee Z. "Extrinsic Factors that Put Patients at Risk of Acquiring Central Nervous System Infections". Am J Med. 5:208-211 (1984).
57. Rogers M. and Stephent N. "Control of Cerebral Circulation in the Neonate and Infant". Crit Care Med. 8(10):570-574 (1980).
58. Sada E., Ruiz P. and Ponce de León S. "Detection of Mycobacterial Antigens in Cerebrospinal fluid of Patients with tuberculous Meningitis by Enzyme Linked Immunosorbent Assay". Lancet. 651-652 (1983).
59. Sande M. "Antibiotic Therapy of Bacterial Meningitis: Lessons Wive Learned". Am J Med. 71:507-510 (1981).
60. Sapián J.R. MENINGITIS MENINGOCOCCICA. Cuadernos de Laboratorio del INDRE. 12-24 (1984).
61. Scheld M. "Bacterial Meningitis in the Patient at Risk: Intrinsic Risk Factors and Host Defense Mechanisms". Am J Med. 76(5A):193-203 (1984).

62. Scheld M., Dacey R. and Winn R. "Cerebrospinal Fluid Outflow Resistant in Rabbits with Experimental Meningitis". J Clin Inv. 66:243-253 (1980).
63. Schelech N., Word J. and Band J. "Bacterial Meningitis in The United States, 1978 Trough 1981" JAMA. 253(2):1749-1754 (1985).
64. Snyder R.D. "Ventriculomegaly in Childhood Bacterial Meningitis". Neuroped. 15:136-138 (1984).
65. Sonnenwirth and Jarrett.  
METODOS Y DIAGNOSTICO DEL LABORATORIO.  
8a. edición.  
Editorial Médica Panamericana.  
Buenos Aires. 1983.
66. Sodeman W.A. y Sodeman W.A. Jr.  
FISIOPATOLOGIA CLINICA.  
5a. edición.  
Editorial Interamericana.  
México (1978).
67. Stephens D. "Attachmen of N. meningitidis to Human, Mucosal Surfaces: Influence of Pili and Type of Receptor Cell". J Infect Dis. 143(4):525-531 (1981).
68. Stephens D. "Interaction of N. meningitidis with Human Nasopharyngeal Mucosa: Attachmen and Entry Into Columnar



- Epithelial Cells". J Infect Dis. 148(3):369-375 (1983).
69. Synopsis of Main Results. "Meningococcal Disease". Scan J Infect Dis. Supp 64. (1990).
70. Syrogiannopoulos G. "Dexamethasone in the Treatment of Experimental H. influenzae type b Meningitis". J Infect Dis. 155(2):213-219 (1987).
71. Swingle H. and Bucuarelli R. "Synergy Between Penicillins and Low Concentrations of Gentamicin in the Killing of Group B Streptococci". J Infect Dis. 152(3):515-519 (1985).
72. Tang L.M. "'Ventriculoperitoneal Shunt in Cryptococcal Meningitis with Hydrocephalus". Surg Neurol. 33(5):25-29 1990.
73. Tauber M., Shibl A. and Hackbarth C. "Antibiotic therapy, Endotoxin Concentration in Cerebrospinal Fluid, and Brain Edema in Experimental E. coli Meningitis in Rabbits". J Infect Dis. 156(3):456-461 (1987).
74. Tauber M. and Khayana H. "Effects of Ampicillin and Corticoesteroids on Brain Water Content, Cerebrospinal Fluid Lactate Levels in Experimental Pneumococcal Meningitis". J Infect Dis. 151(3):528-533 (1985).
75. Tauber M.D. and Brooks L. "Experimental Models of CNS Infections". Neurol Clin. 4(1):249-256 (1986).

76. Tenney J. "Bacterial Infections of the Central Nervous System in Neurosurgery". *Neurol Clin.* 4(1):91-109 (1986).
77. Tuomanen E. and Tomas A. "The Relative Role of Bacterial Cell Wall and Capsule in the Induction of Inflammation in Pneumococcal Meningitis". *J Infect Dis.* 151(5):535-540 (1985).
78. Tuomanen E., Liu H. and Hengstler B. "The induction of Meningeal Inflammation by Components of the Pneumococcal Cell Wall". *J Infect Dis.* 151(5):859-867 (1985).
79. Vargas A. y Palma G. "Meningoencefalitis purulenta Neonatal. Bacterias Causales y Sensibilidad a los Antimicrobianos". *Rev Med IMSS.* 23:501-505 (1985).
80. Weingarten R. and Markiewicz Z. "Meningitis Due to Penicillin Resistant Streptococcus pneumoniae in Adults". *Rev Infect Dis.* 12(1):118-123 (1990).