



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO



11237
201
33

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado
Dirección General de Servicios Médicos del Departamento
del Distrito Federal
Dirección de Enseñanza e Investigación
Subdirección de Enseñanza Médica
Departamento de Posgrado
Curso Universitario de Especialidad en: Pediatría Médica

**“DETERMINACION ETIOLOGICA DE NEUROINFECCION
POR EL METODO DIAGNOSTICO DE COAGLUTINACION”**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

P r e s e n t a:

DR. VICTOR MANUEL CASTRO MORALES

Para Obtener el grado de:

Especialista en Pediatría Médica

Director de Tesis: Dr. Salvador Medina López

1 9 8 8

**TESIS CON
VALIA DE 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 esta 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
MATERIAL Y METODO	6
RESULTADOS	8
DISCUSION Y COMENTARIOS	17
CONCLUSIONES	20
RESUMEN	21
REFERENCIAS	22

INTRODUCCION.

La meningoencefalitis es una enfermedad grave del sistema nervioso central cuando ocurre en la infancia y puede ser causada por múltiples agentes (virus, bacterias, etc.) es por ello que es de primordial importancia la identificación del agente etiológico en el menor tiempo posible. En el recién nacido los gérmenes más frecuentemente encontrados son Gram Negativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonela*, pero pueden ser por Gram Positivos como estafilococo, pneumococo y mucho menos frecuente por estreptococo del grupo A. (2, 3, 4). Algo similar podríamos decir en cuanto a la etiología en los lactantes hasta los tres meses de edad en que prácticamente se encuentran los mismos gérmenes; posterior a esta edad el germen predominante es el *Hemophilus influenzae* y *Streptococo pneumoniae* hasta los cuatro años de edad; en que empieza a predominar el pneumococo, sin embargo cuando existe un factor predisponente como la colocación de válvula de Pudens predomina el estafilococo. (1, 2, 3, 4).

Las bacterias patógenas pueden llegar al sistema nervioso central por invasión directa, si hay comunicación entre el espacio del líquido cefalorraquídeo y las superficies tegumentarias; por contigüidad, a partir de fracturas infectadas o por diseminación hematológica.

La patología inicia con inflamación meníngea y vascular progresivas que producen alteraciones en la circulación sanguínea del cerebro, así como edema e infarto cerebrales (2, 3). Es importante mencionar que existe gran variabilidad en cuanto a la presentación de síntomas y signos clínicos, dependiendo de la edad del paciente, virulencia del germen, estado inmunológico del huésped, etc. Los datos clínicos se agrupan en síndromes: 1) Infeccioso: fiebre, anorexia, facie toxémica, 2) Meningeo: signo de Brudzinski, Kerning, Babinski, signo de Gordon, hiporreflexia tendinosa, 3) Síndrome de Cráneo Hipertensivo: cefalea, vómito, abombamiento de fontanelas, diástasis de suturas, signo de Mac-ewen y nistagmus, y 4) Síndrome de daño Neuronal: convulsiones, somnolencia, sopor, delirio, estado de coma (3, 4, 11). Siempre que existe la sospecha clínica de que el paciente cursa con meningoencefalitis se realiza una punción lumbar a fin de efectuar examen de líquido cefalorraquídeo (LCR) que debe incluir (2, 7): Estudio Citoquímico, Tinción de Gram y Ziehl Neelsen, Cultivos, otros.

Sin embargo, con el paso del tiempo ha variado la interpretación de las pruebas sobre el líquido cefalorraquídeo y han surgido nuevos exámenes para hacer más rápido y confiable la diferenciación etiológica de la meningitis bacteriana, así como de otros trastornos del sistema nervioso. Aunque la mejor prueba para el diagnóstico correcto es la observación de las bacterias en el examen microscópico de la muestra de líquido.

La identificación en el líquido cefalorraquídeo de un antígeno capsular específico también puede servir para reconocer a la bacteria causal de meningitis bacteriana. En ese sentido se han probado muchos métodos de valoración incluyendo la inmunolectroforesis de contracorriente, la aglutinación en látex, la coaglutinación de la proteína A. estafilocócica, la radioinmunovaloración y la valoración inmunosorbente ligada a enzimas (ELISA). Estos sistemas de evaluación permiten obtener resultados al cabo de una hora o dos y son altamente confiables.

La coaglutinación, es un método descrito por Kronvall en 1973 (8, 9), que consiste en una reacción antígeno anticuerpo utilizando *Staphylococcus aureus* ricos en proteína A. (cepa Cowan 1) cubiertos con anticuerpos específicos. Esta proteína tiene la característica de fijar el anticuerpo por su fragmento cristalizante (fragmento Fc) y deja libre su sitio activo (fragmento Fab) por lo que al ponerse en contacto con el antígeno específico, los estafilococos se aglutinan. La aglutinación se lleva a cabo en 30 a 60 segundos y es valorable macroscópicamente. Esta técnica identifica antígenos bacterianos en concentraciones tan bajas como 8 a 12 ng/ml.

La coaglutinación por lo tanto es un método rápido, sencillo y sensible

que no necesita de equipo especializado y que permite la identificación de antígenos bacterianos. En un estudio realizado en el Departamento de Infectología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, con el método de coaglutinación durante el lapso de enero de 1982 a marzo de 1983 en 198 pacientes en los cuales oscilaba entre cuatro días y catorce años de edad, se encontró que las dos terceras partes de los casos correspondían a la incidencia etiológica en meningoencefalitis por *H. influenzae* y *D. pneumoniae* y en el cual concluyó una sensibilidad del método del 87.8 % para *H. influenzae* y de 82.3 % para *D. pneumoniae*, con un valor predictivo negativo de 95.4 y 90.1 % respectivamente. La especificidad y valor predictivo positivo fue el 100 % para ambos gérmenes (7).

Sabemos que las complicaciones de la infección del sistema nervioso central son múltiples pero sólo mencionaremos las más frecuentes aunque todas son importantes. El edema cerebral se presenta prácticamente en todos los casos en mayor o menor grado, el hígroma subdural oscila entre 5 y 15 % siendo más frecuente con *Hemophilus influenzae*, la ventriculitis se presenta en 50 a 75 % de los neonatos con meningoencefalitis bacteriana, la hemorragia masiva de suprarrenales que constituyen el síndrome de Waterhouse-Friderichsen, siendo éste una complicación muy grave y en la mayoría de los casos mortal.

Tomando en cuenta la frecuencia de presentación etiológica de acuerdo a

la edad del paciente que presenta meningoencefalitis bacteriana se han manejado diversos criterios terapéuticos: de recién nacido hasta los 3 meses de edad ante un germen desconocido se usa una penicilina más un aminoglucósido y posterior a esta edad ante germen desconocido se usa ampicilina y cloranfenicol; si el frotis y/o la coagulación es positiva para *Hemophilus influenzae* se usa cloranfenicol y si el frotis y/o coagulación es positiva para neumococo se usa ampicilina sódica. Si no hay una orientación precisa se continúa con penicilina más cloranfenicol y se suspende uno de ellos al conocer el agente etiológico específico. (9, 10).

MATERIAL Y METODOS.

El presente trabajo de investigación clínica se efectuó en el Hospital Pediátrico Tacubaya de la Dirección General de Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal, donde se incluyeron 30 pacientes, los cuales se encontraban hospitalizados con la sospecha clínica de Meningoencefalitis bacteriana.

A cada paciente se le realizó la toma de LCR con la técnica ya conocida de punción lumbar obteniéndose en dos tubos de ensayo, la cantidad de 2 centímetros cúbicos en cada uno. El líquido cefalorraquídeo fue sometido a exámenes de citológico, frotis, coagulación y cultivo.

Las técnicas utilizadas para las determinaciones son referidas en los manuales de procedimientos de laboratorio. Aunque mencionaremos la técnica de coagulación por ser el método diagnóstico que manejaremos en este trabajo.

Actualmente hay disponibles en el comercio estuches de coagulación para identificar con rapidez el antígeno capsular bacteriano.

Un mililitro de LCR se calienta a 90° centígrados por 15 minutos y pos-

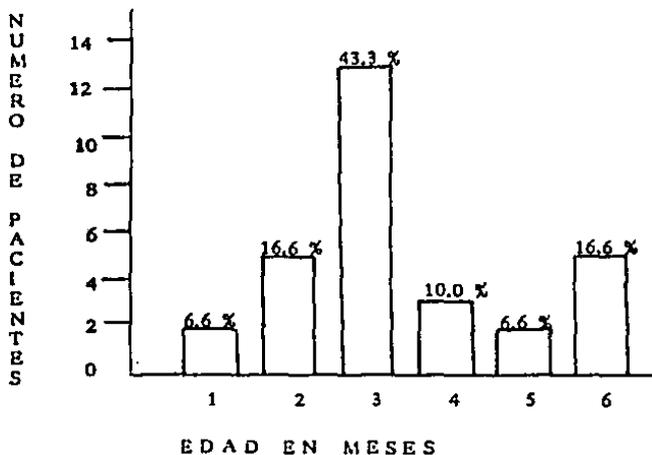
teriormente se deja enfriar a temperatura ambiente, colocando cuatro gotas de LCR en un papel de superficie impermeable separados en cuatro fracciones y a cada una de estas fracciones se agrega una gota de los reactivos, se realizan movimientos rotatorios manuales y la lectura se hace macroscópicamente de 30 a 60 segundos después. Se considera positiva una prueba cuando la aglutinación es franca y el control negativo.

RESULTADOS.

De los 30 pacientes incluidos en el estudio se observó que su edad oscilaba entre 1 a 6 meses, por lo cual se agruparon por edad en meses, observándose que el mayor grupo correspondió al de 3 meses de edad ya que se registraron 13 pacientes integrando de esta manera un 43.3% seguido por los de 2 y 6 meses de edad que registraron 5 pacientes lo cual significa para cada uno un 16.6 %, el resto de los pacientes se distribuyeron en los grupos restantes. (Figura No. 1).

Figura No. 1

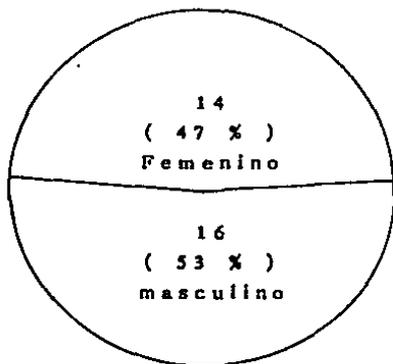
NUMERO DE PACIENTES POR GRUPOS DE EDADES



En el sexo no se apreció preponderancia significativa a favor de alguno ya que para el masculino se registraron 16 pacientes lo que significó un 53 % y para el femenino se encontraron 14 lo que fue 47.7 % observándose con ello una relación de 1:1.2 a favor del sexo masculino (Figura No. 2).

Figura No. 2.

DETERMINACION DE INCIDENCIA DE MENINGOENCEFALITIS
DE ACUERDO AL SEXO.



El foco infeccioso detectado con origen previo a la sospecha diagnóstica de meningoencefalitis se localizó en tubo digestivo en 16 casos lo cual significó 53 %, en vías respiratorias en 10 casos siendo el 33 %, en 3 casos vías urinarias siendo el 10 % y en último lugar quemaduras en un sólo caso siendo el 3 % (Cuadro No. 1).

Cuadro No. 1

IDENTIFICACION DEL FOCO INFECCIOSO INICIAL

FOCO INFECCIOSO	No. de Casos
Tubo Digestivo	16 (53 %)
Vías Respiratorias	10 (33 %)
Vías Urinarias	3 (10 %)
Quemaduras	1 (3 %)

Como habíamos mencionado párrafos anteriores, la meningoencefalitis es una constelación de síndromes, en el cuadro No. 2 podemos apreciar que el más constante fue el síndrome infeccioso en 27 casos significando un 89 %, siendo muy alto, seguido de síndrome de cráneo hipertensivo

en 19 casos siendo ésto un 63 %, síndrome de daño neuronal en 15 casos siendo ésto un 50 % y el síndrome meníngeo en 3 casos significando un 10 %; además la interrelación de éstos síndromes se encontraron en 25 casos siendo 83 % y en los 5 casos restantes se presentaron únicamente el síndrome infeccioso.

Cuadro No.2

PRINCIPALES SÍNDROMES CLÍNICOS DEBIDOS
A INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

.....

Síndrome Infeccioso	27 casos (89 %)
Síndrome de Cráneo Hipertensivo	19 casos (63 %)
Síndrome de daño Neuronal	15 casos (50 %)
Síndrome Meníngeo	3 casos (10 %)

En lo que se refiere a métodos diagnósticos utilizados, el citofuímico de LCR fue positivo para 10 pacientes siendo la hipoglucorraquia e hiperselularidad los parámetros más constantes para poder llegar a dicha positividad, lo que significó un 33 %, la tinción de Gram fue positiva en 14 pacientes de los cuales los Gram negativos ocuparon el 71.4 % y los Gram positivos el 28.5 % (Cuadro No. 3).

Cuadro No. 3

IDENTIFICACION DE GERMEN POR TINCION DE GRAM

Gram Negativos	10 casos (71 %)
Gram Positivos	4 casos (28.6 %)

En el cultivo sólo se realizaron 24 siembras de las cuales 5 fueron positivas a *Hemophylus influenzae* lo que fue un 20 % y 3 *Streptococo pneumoniae* significando un 12.5 %, la relación que guardaron estos resultados

positivos de cultivo con la coaglutinación fue la siguiente; 4 de 5 muestras para *H. influenzae* (80.0 %) y 2 de 3 para *S. pneumoniae* (66.6 %) tuvieron coaglutinación positiva, en el resto de las muestras de coaglutinación se observó 15 positivas con cultivo negativo, de los cuales 12 fueron a *H. influenzae* y 3 a *S. pneumoniae*, de las 4 muestras positivas restantes con cultivo negativo fueron 2 para *H. influenzae* y 2 para *S. pneumoniae* (Cuadro No. 4 y 5); con todo lo anterior se observa que 25 de 30 muestras sometidas a coaglutinación fueron positivas lo que dió un 83.3% de sensibilidad total. (Cuadro No. 4).

Cuadro No. 4

IDENTIFICACION DE ANTIGENOS POR
COAGLUTINACION EN 30 MUESTRAS DE LCR

=====

ETIOLOGIA DE LA MENINGITIS

COAGLUTINACION
POSITIVA

Hemophylus Influenzae

17 casos (68.0 %)

Streptococo Pneumoniae

8 casos (32.0 %)

Cuadro No. 5

CORRELACION DE POSITIVIDAD Y NEGATIVIDAD DE METODOS DE
COAGLUTINACION: CULTIVO Y COAGLUTINACION

No. Pacientes	COAGLUTINACION		CULTIVO	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
1	X			X
2	X		X	
3		X		X
4	X		X	
5	X		X	
6	X			X
7	X		No se realizó	
8	X			X
9	X		No se realizó	
10	X			X
11		X	No se realizó	
12		X	X	
13	X			X
14	X		X	
15		X		X
16	X		No se realizó	
17	X			X
18	X		X	
19	X		No se realizó	
20	X			X
21	X		X	
22	X			X
23	X			X
24		X	X	
25	X			X
26	X		No se realizó	
27	X			X
28	X			X
29	X			X
30	X			X

En la identificación de un germen causante de meningococcal meningitis en nuestros pacientes, de acuerdo al tiempo de tratamiento con antibióticos y el método diagnóstico utilizado, se observó que en ambos métodos el porcentaje mayor registrado fue para los pacientes con tratamiento previo entre 1 a 2 días, cuando se espera registrar más resultados positivos en aquellos que no habían recibido tratamiento (Cuadro No. 6).

Cuadro No. 6

IDENTIFICACION DE GERMEN DE ACUERDO AL TIEMPO DE
UTILIZACION DE ANTIBIOTICOTERAPIA CON EL METODO
DE COAGLUTINACION Y CULTIVO

Tiempo de tratamiento	Cultivo	Coaglutinación
0 días	2 (8.3 %)	9 (30.0 %)
1 a 2 días	5 (20.8 %)	11 (36.6 %)
+ 3 días	1 (4.1 %)	5 (16.6 %)

La confiabilidad de la coaglutinación interpretadas por la sensibilidad, especificidad, prevalencia positiva y negativa se aprecia en el (Cuadro No. 7).

Cuadro No. 7

CONFIABILIDAD DEL METODO DE COAGLUTINACION

INDICES DE CONFIABILIDAD	PORCENTAJE
SENSIBILIDAD	83 %
ESPECIFICIDAD	100 %
PREVALENCIA POSITIVA	100 %
PREVALENCIA NEGATIVA	80 %

DISCUSION Y COMENTARIOS.

En este trabajo hemos corroborado que es complicado llegar al diagnóstico de meningoencefalitis, independientemente de la etiología, pero que éste se hace aún más difícil cuando la etiología es bacteriana, aunque el trabajo está propiamente hecho para demostrar la sensibilidad y especificidad del método diagnóstico de coagulación, no podemos dejar pasar por alto los siguientes hallazgos.

Sabemos que en la meningoencefalitis no hay prevalencia real en cuanto al sexo de acuerdo a la múltiple literatura; algo que se comprobó en el trabajo actual ya que únicamente la relación que guardó fue de 1: 1.2 a favor del sexo masculino lo cual no es significativo.

Se sabe que la hipoglucoorraquia en el LCR es un dato que nos orienta en un gran número de casos (65 %) de meningoencefalitis bacteriana, esto aunado a la determinación de glucosa en sangre ya que ésta influye en los niveles de glucosa en LCR, pero en nuestro estudio encontramos un porcentaje del 33 % lo cual fue de muy poca ayuda para el diagnóstico.

A pesar de que Atli Dagbjartsson nos habla de que el examen microscópico de un frotis de LCR teñidos con la técnica de Gram es posible fallar

en un 30 % de los casos de meningitis bacteriana, en nuestro estudio apreciamos que este porcentaje aumentó en forma sorprendente, ya que registramos un 53 %, pero el predominio de los Gram negativos no cambió ya que lo encontramos en un 71 % del total de los resultados y en el 30 % para Gram positivo, pero debemos recordar la relación que guarda ésto con la edad del paciente, habiendo sido registrado el mayor número de pacientes de 3 meses de edad.

En algunos estudios recientes se habla de una alta sensibilidad (90 %) y especificidad (100 %) que tiene el método de coagulación para la identificación de antígenos de *H. influenzae* y *S. pneumoniae* en LCR, siendo esto algo que se corroboró en nuestro estudio ya que encontramos una sensibilidad del 83 % que aunque es parcialmente menor a lo reportado es significativo, y que además pudo haber sido secundario al número de pacientes incluidos al estudio y a la experiencia para la interpretación de la reacción de coagulación y nuestra especificidad fue del 100 % ya que no registramos ninguna falsa positiva.

Se ha comentado que la coagulación ofrece la ventaja de que no se modifica, cuando menos durante varios días, por la administración de antibióticos, pero lo que nosotros encontramos es que no guarda relación alguna entre la positividad y negatividad de los resultados (Cuadro No. 6).

La identificación de agentes causantes de meningoencefalitis bacteriana encontrados por el método diagnóstico de coagulación en nuestro estudio no cambió de lo ya mencionado por médicos infectólogos mexicanos con pero con reconocimiento internacional, puesto que el H. influenzae fue el que más se identificó, seguido de S. pneumoniae (Cuadro No. 5), pero claro está que, está estrechamente relacionado con la edad de los pacientes.

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

CONCLUSIONES.

Es bien sabido que el diagnóstico de meningoencefalitis debe sospecharse por la clínica, pero debe confirmarse mediante exámenes de laboratorio en los cuales debemos incluir a la coagulación.

Con los resultados obtenidos en este trabajo consideramos que la coagulación es una técnica muy útil para el diagnóstico etiológico de la meningoencefalitis por H. influenzae o por Str. pneumoniae, con una sensibilidad y especificidad alta y por la facilidad de realización, así como la rapidez en sus resultados con lo cual podemos iniciar un tratamiento oportuno y específico, con lo que se trata de limitar las complicaciones y secuelas que siguen siendo una causa importante de mortalidad en los niños.

Debemos recordar que no todas las meningoencefalitis son bacterianas por lo que la coagulación es solamente un apoyo a todos los exámenes ya establecidos en la historia de la medicina y que además hay estudios más sofisticados aunque fuera del alcance de muchas instituciones.

Con reevaluación constante de la calidad de los reactivos se podría alcanzar una sensibilidad más alta.

RESUMEN.

Con el objeto de evaluar el método Diagnóstico de coagulación en la meningoencefalitis bacteriana por *H. influenzae* y *Str. pneumococo*, se incluyeron 30 muestra de líquido cefalorraquídeo, el cual se obtuvo por punción lumbar, de pacientes hospitalizados en el hospital Infantil Tacubaya de la Dirección General de Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal, los cuales presentaban un cuadro clínico sugestivo de meningoencefalitis.

Obteniéndose una sensibilidad del 83 % y especificidad del 100 %; con un aumento evidente en sensibilidad en relación con el tradicional cultivo con una prevalencia positiva del 100 % y una prevalencia negativa del 80%.

La coagulación no guardó relación alguna con la positividad o negatividad y el uso previo de antimicrobianos.

REFERENCIAS.

- 1.- Guiscafre Gil, Marrufo AC, Trejo PJ. Meningoencefalitis por H. influenzae y S. pneumoniae: Diagnóstico rápido por coagulación en líquido cefalorraquídeo. Bol. Med. Hosp. Infant. Méx. 1984; 41 (5): 262-6.
- 2.- González SN, Torales TA, Hernández PM. Meningoencefalitis Purulenta En: González SN. Infectología Clínica. Edit. Trillas. 1984: 224-47.
- 3.- Atli Dagbjartson. Meningitis Bacteriana: Diagnóstico y Antibioticoterapia inicial. Clin. Ped. Nort. AM. 1987: 34 (1): 241-53.
- 4.- Gutiérrez G, Sánchez R. Meningoencefalitis Purulenta. En: Kumate J., Gutiérrez G. Manual de Infectología. 8ª ed. México: Edit. Francisco Méndez C. 1981: 167-79.
- 5.- Fledman WE. Relation of Concentration of Bacteria and Bacterial Antigen in Cerebrospinal Fluid to Prognosis in Patients with Bacterial Meningitis. N. Engl J med. 1977. 196: 433-5.
- 6.- Picazo ME, Meningitis Purulenta. Urgencias Médicas en Pediatría. 8ª ed. México. Edit. Méndez Oteo. 1985. 201-6.

- 7.- Kronvall G. Rapid Slide Agglutination Method for Typing Pneumocci by Means of Specific Antibody Absorbed to Protein a Containing Staphylococci. *J. Med Microbiol.* 1973; 6: 187-190.
- 8.- Senne JE. New test: Coaglutination. *Clin Microbiol. News Letter.* 1980. 2: 5-6.
- 9.- González SN. Criterio en el empleo de los antibióticos en la meningitis purulenta de acuerdo a la edad y al germen potencial. *Criterios Pediátricos I.N.P.* 1985. 1 (9): 40.
- 10.- Márquez RE. Criterio diagnóstico del Paciente con meningitis bacteriana recurrente. *Criterios Pediátricos I.N.P.* 1985. 1 (11): 44.
- 11.- Weinstein L. Meningitis bacteriana: diagnóstico etiológico específico basado en características epidemiológicas, patogénicas y clínicas distintas. *Clin. Ped. Nort. AM.*
- 12.- Galibolan MD, Barza M. Meningitis bacteriana en niños y adultos. *Clin. Ped. Nort. AM.*
- 13.- Meade RH. Meningitis Bacteriana en el recién nacido. *Clin. Ped. Nort. AM.* 1985: 69 (2): 277-87.

- 14.- Dolan G, Barza M. Acute bacterial meningitis in children and adults: A perspective. Clin. Med. Nort. AM. 1985; 69: 231-2.
- 15.- Feldman WE, Ginsburg M, McCracken HG y cols. Relation of concentration of Haemophilus influenzae type B in cerebrospinal fluid to late sequelae of patients with meningitis. J Pediatr 1982; 100: 209-12.