



Meningitis. Diagnóstico bacteriológico

 22 min.



La meningitis es una enfermedad que se caracteriza por la inflamación de las meninges. Su causa más frecuente es la microbiológica, en este trabajo el Dr. Soloaga nos presenta un informe completo sobre la meningitis bacteriana, destacando los diferentes agentes etiológicos y sus características más importantes, también los factores predisponentes y sus síntomas. Además resalta la importancia que tiene un buen diagnóstico de laboratorio ya que permitirá iniciar una terapia adecuada y evitar así secuelas permanentes e incluso la muerte.



Dr. Rolando Soloaga
BioMérieux Argentina



E-mail:
rolando.soloagal@biomerieux.com



Introducción

Meningitis es la inflamación de una estructura compuesta de 3 capas que cubren en forma delicada al cerebro y a la médula espinal; específicamente es una inflamación (infecciosa o no) que ocurre dentro del espacio subaracnoideo que está ubicado entre la capa media y la interna.

Las tres capas son a) duramadre que es la más externa compuesta de un tejido conectivo denso no elástico y que se adhiere al cráneo y a la columna vertebral, en su superficie interna está cubierto por células epiteliales escamosas. b) membrana aracnoidea: es la capa media, constituida por

denso colágeno y tejido conectivo elástico, se adhiere a la duramadre y presenta proyecciones trabeculares que se conectan con la tercer capa, esta cubierta por células epiteliales escamosas c) piamadre: es la capa más interna y está formada por colágeno y tejido conectivo, también está cubierta por células epiteliales escamosas y es la única capa que contacta y cubre las superficies del cerebro y de la médula.

Existen 3 espacios en el sistema nervioso central que pueden ser sitio de infecciones bacterianas: el espacio epidural localizado entre la vértebra y la duramadre, aquí se pueden producir abscesos epidurales b) espacio subdural entre la duramadre y la aracnoides, aquí se producen los abscesos subdurales y finalmente el espacio subaracnoideo que está entre la aracnoides y la piamadre, incluye a las trabéculas, la meningitis ocurre en este espacio.

El espacio subaracnoideo es el mayor de los tres y es el principal reservorio de LCR.

Existen vellosidades altamente vascularizadas de la piamadre que se proyectan dentro de 4 ventrículos (cavidades) del cerebro y que se llaman plexos coroideos y que son los lugares donde la sangre se modifica por secreción o absorción de ciertos solutos y es secretada dentro de los ventrículos, este fluido es el LCR que circula en los ventrículos y el espacio subaracnoideo y retorna al sistema circulatorio sanguíneo a través de las vellosidades subaracnoideas que están dentro del seno sagital superior.

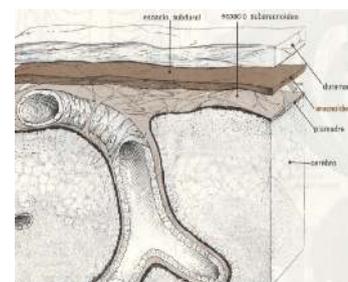
En adultos se producen y recirculan 400-600 ml de LCR; en un momento cualquiera el volumen normal en neonatos es de 10-60 ml y en adultos de 100-160.

Las alteraciones químicas y celulares en el LCR proporcionan información importante sobre la infección del espacio

subaracnoideo. Sin embargo, el LCR lumbar puede no brindar información micro-biológica útil en circunstancias en las que el flujo de líquido está obstruido. El LCR rara vez proporciona información útil en los pacientes con infección parameningea o con absceso encefálico y en estas condiciones la punción lumbar esta casi siempre desaconsejada por el riesgo de herniación.

Los pacientes sometidos a derivaciones ventriculoperitoneales pueden tener dos espacios de LCR separados y el líquido lumbar puede no reflejar la situación en el líquido ventricular y puede necesitarse el análisis por punción del reservorio.

En este módulo se tratarán principalmente las meningitis bacterianas; las mismas constituyen la más frecuente y notable infección del SNC pudiendo progresar rápidamente a la muerte del paciente o dejar secuelas permanentes.



Factores predisponentes: fistulas adquiridas o congénitas, esplenectomía, colonización nasofaríngea reciente por ciertos patógenos como N.meningitidis, focos contiguos (otitis media, sinusitis, mastoiditis), traumatismo de cráneo o columna, neurocirugía y presencia de shunts, focos a distancia, hipocomplementemia, enfermedades o tratamientos

inmunosupresores, contacto con aguas contaminadas (leptospirosis) o limpias/contaminadas (amebas de vida libre)

Puede clasificarse como primaria cuando no hay una alteración anatómica importante que produzca la inoculación directa de un microorganismo o secundaria cuando es consecuencia de una cirugía, traumatismo de cráneo o columna, etc.

Por otra parte, en base a la etiología se puede considerar:

INFECCIOSA

- VIRAL (enterovirus, arbovirus, virus de parotiditis epidémica, virus de coriomeningitis linfocitaria, herpes, HIV)

- MICÓTICA

* C.neoformans; H.capsulatum;
C.immitis

- TUBERCULOSA

- RELACIONADA A OTRAS BACTERIAS

* S.pneumoniae; H.influenzae;
N.meningitidis; L.monocytogenes;
S.agalactiae; E.coli k1; C.diversus;
E.sakasakii; otros bacilos gram (-);
estafilococos; Enterococcus spp;
U.urealyticum; etc.

- PARASITARIA

* Naegleria y Acanthamoeba

NO INFECCIOSA

- Hemorragia subaracnoidea, carcinoma meníngeo, leucemia, química, radiaciones.

De acuerdo a la presentación clínica puede a su vez ser aguda, subaguda o crónica (M.tuberculosis; Nocardia; Hongos, Sifilis, Angyostrongylus, toxoplasma). Esta última tiene un comienzo que se mide en semanas a meses pero que generalmente se define cuando la aparición de síntomas, signos y anormalidades del LCR se mantienen como mínimo durante 4 semanas.

Por otra parte el síndrome de meningitis aséptica aguda se utiliza para abarcar cualquier meningitis (infecciosa y no infecciosa), particularmente las que presentan pleocitosis linfocítica, cuya causa no es evidente después de la evaluación inicial y de haber realizado los habituales cultivos y tinciones: una de las causas principales son las infecciones virales (enterovirus uno de los más frecuentes).

Vías de infección bacteriana: Principalmente ocurre por vía hematogena a partir de la colonización nasofaríngea reciente por ciertos

patógenos; con menor frecuencia puede asociarse con un foco a distancia como por ejemplo endocarditis. La infección también puede ocurrir por diseminación a partir de un foco contiguo (otitis media, sinusitis) o bien por inoculación directa a partir de un trauma de cráneo o columna o durante un procedimiento médico como la colocación de un shunt, neurocirugía, etc.

Patogenia: En general el primer evento es la adquisición de una nueva cepa a nivel nasofaríngeo; aquí entran a jugar algunos elementos bacterianos que posibilitan la colonización como ser Pili, IgA proteasa.

Luego ocurre el pasaje a sangre a través de alguna separación entre las células epiteliales (H.influenzae) o bien por endocitosis lo que conduce a una invasión por un mecanismo intracelular (N.meningitidis). La presencia de cápsula puede proteger al germen de la fagocitosis e inhibir la acción del complemento.

El tercer paso es el pasaje a través de la barrera hematoencefálica por mecanismos no totalmente conocidos. Tampoco está claro el sitio de entrada del SNC a partir de la invasión sanguínea; algunos estudios

Iris[®]
Diagnostics Division

Sistema Automatizado de Urinalysis



BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires Argentina Tel./Fax: +54 11 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar

sugirieron que era a través del sistema de los senos venosos de la duramadre y otros que más bien sería a través de los plexos coroideos.

También se sugirió que era necesario una variación fásica, es decir que la bacteria dejara de expresar las fimbrias para que pueda invadir el SNC.

Una vez que el microorganismo ingresa en el espacio subaracnoideo, los mecanismos de defensa del huésped por lo general son insuficientes para controlar la infección a pesar de la llegada temprana de leucocitos. La concentración de complemento y de inmunoglobulinas son subóptimas lo que explica la falta de actividad opsonizante y bactericida. Nuevamente aquí la cápsula juega un rol protector.

Luego, la marcada inducción de una respuesta inflamatoria en el espacio subaracnoideo contribuye a la importante morbimortalidad de la meningitis bacteriana. En este aspecto la cápsula no es un elemento importante en el disparo de la respuesta inflamatoria; por otra parte el peptidoglicán de *S.pneumoniae* y el lipo-polisacárido de *H.influenzae* y *N.meningitidis* poseen una potente capacidad en la inducción de la misma. Esta respuesta se debería a la liberación local en el SNC de mediadores inflamatorios como IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF, PAF, proteínas inflamatorias de los macrófagos, gama interferón y prostaglandinas entre otros.

Esto lleva al aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica y al edema cerebral de tipo vasogénico, citotóxico e intersticial; este a su vez es el principal factor relacionado al aumento de presión intracraneal.

El aumento de presión intracraneal junto con la vasculitis que conduce al estrechamiento y/o trombosis de los vasos sanguíneos cerebrales llevan a la isquemia y/o infarto del encéfalo subyacente.

Agentes etiológicos acorde a grupos etarios: Entre los 0-1 mes de edad hay que considerar principalmente a *S.agalactiae*, *E.coli* K1, *L.monocytogenes*, *Enterococcus* spp, en general como consecuencia de transmisión vertical de la madre al bebé. Otros microorganismos que afectan a este grupo etario pero son consecuencia de transmisión horizontal (infecciones intrahospitalarias) son los estafilococos, otros bacilos gram negativos (depende de cada hospital), *S.agalactiae* (infecciones cruzadas).

Con mucha menor frecuencia pueden producir meningitis en este grupo *Enterobacter sakasaki*, *Citrobacter koseri*, *Elizabe-*

thkingia meningoseptica y *Ureaplasma urealyticum*.

De 1 a 3 meses: *H.influenzae* tipo b, *N.meningitidis*, *S.pneumoniae*, *L.monocytogenes*, *S.agalactiae*

De 3 meses a 5 años: *H.influenzae* tipo b (pico de incidencia al año de vida en los niños no vacunados), *N.meningitis*, *S.pneumoniae*.

De 5 años a 50 años: *N.meningitidis*, *S.pneumoniae*

Mayores de 50 años: *L.monocytogenes*, bacilos gram negativos, *N.meningitidis*, *S.pneumoniae*

En pacientes inmunocomprometidos hay que contemplar un rango mayor de microorganismos que dependerá del tipo de inmunocompromiso, del grado y la duración del mismo

- PACIENTES ONCO-HEMATOLOGICOS: *S.pneumoniae*, *H.influenzae* tipo b, *N.meningitidis*, *L.monocytogenes*, *E.coli*, *Salmonella* spp, *P.aeruginosa*, *Candida* spp, *Aspergillus* spp

- PACIENTES CON DEFICIT DE LA INMUNIDAD CELULAR: Citomegalovirus, Toxoplasmosis, *C.neoformans*, encefalitis por HIV, *Candida* spp, encefalitis por varicela zoster, *H.capsulatum*, *M.tuber-culosis*, *Aspergillus* spp, leucoencefalopatía multifocal progresiva.

- PACIENTES CON DEFICIT DE LA INMUNIDAD HUMORAL: *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *N.meningitidis*, *Salmonella* spp

Otras situaciones que condicionan la etiología:

- Traumatismo de cráneo: *S.pneumoniae*, bacilos gram negativos, *Staphylococcus* spp. Si hay rinorrea, idem pero además se le agregan gérmenes como *S.viridans* y *Haemophilus* spp; lo mismo ocurre en presencia de fistulas congénitas

- Mielomeningocele: *Staphylococcus* spp

Con respecto a los signos y síntomas, alrededor del 90% de los pacientes presentan fiebre y cefalea, 80% alteración del sensorio, signos de Kernig o de Brudzinski positivos (>50%), vómitos, (35%), convulsiones (30%), signos de foco (10-20%), edema de pupila (<1%). Por otra parte el rash cutáneo se puede presentar en más del 80% de las meningitis por *N.meningitidis* en menores de 30 años y en el 60% de los mayores de esa edad; sin embargo la misma se puede asociar también con *S.pneumoniae* y *H.influenzae*.

Situaciones especiales

- Neonatos: hipotermia o hipertermia, llanto, rechazo al alimento, alteración en la succión, irritabilidad, ictericia, diarrea, vómitos, distress respiratorio, letargia, cambios en la fontanela (30%), convulsiones (40%), rigidez

de nuca (13%)

Ancianos: alteración de la conciencia, sin fiebre, signos meníngeos variables y de difícil evaluación. Signos de otro foco pueden ser relevantes p.ej: neumonía, sepsis.

- IC: en general oligosintomáticos, jerarquizar cefalea y cambios del sensorio.

Características de algunos patógenos importantes

Streptococcus pneumoniae

- Se clasifica por su polisacárido capsular en más de 90 serotipos

- Coloniza mucosas

- Factores de virulencia: cápsula

- Elevada tasa de mortalidad (15 a 30%)

- Mayor número de secuelas

- Enfermedad esporádica en lactantes, ancianos y grupos de riesgo como esplenectomizados, ROH, desnutrición, hipogammaglobulinémicos, diabetes, enfermedad hepática o renal, tumores malignos.

- Es el germen más frecuente en los pacientes con fistulas como consecuencia de traumatismo de cráneo.

- Es frecuente la presencia de foco contiguo (otitis, mastoiditis, sinusitis) o distante (neumonía, endocarditis).

N.meningitidis

- Se clasifica en 13 serogrupos por su polisacárido capsular (A, B, C, D, X, Y, Z, 29E, W135, H, I, K, L)

- A, B y C responsables del 95% de los casos (brotes epidémicos) luego Y, W135

- Coloniza tracto respiratorio superior en portadores asintomáticos

- Factores de virulencia: cápsula, Pili, IgA proteasa

- Transmisión persona-persona por gotas de fluge al hablar, toser, estornudar, etc.

- Mayor número de casos en meses fríos debido a la tendencia al hacinamiento.

- Incubación 1 a 3 días

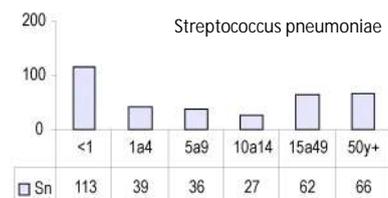
- Casos recurrentes en presencia de déficit de C5, C6, C7, C8, C9

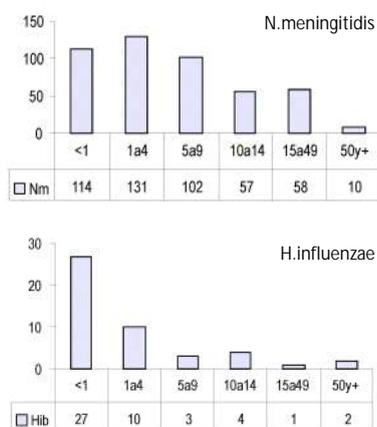
- Letalidad 3 a 13%

- Quimioprofilaxis a grupos de riesgo y personas en contacto cercano y sostenido *H.influenzae*



Argentina 2001 sobre 1308 casos con etiologías definidas





H.influenzae

- Cepas capsuladas (6 tipos de a hasta f) y no capsuladas (no tipificables)
- Las enfermedades invasivas se relacionan en niños no vacunados (6 a 12 meses de edad) con cepa capsulada de tipo b
- Factores de virulencia. Cápsula, Pili, IgA proteasa
- Mortalidad 3 al 6 %
- Secuelas 20 a 40 %
- Reservorio TRS recuperación de fauces 2-5 %

- Transmisión: persona a persona
- Periodo de transmisibilidad: variable
- Colonización asintomática en contactos del enfermo
- Quimioprofilaxis Rifampicina
- El aislamiento en >5 años se relaciona con enfermedades subyacentes como diabetes mellitus, alcoholismo, esplenectomizados, traumatismo de cráneo con pérdida de LCR, inmunodeficiencias (ej. hipogamaglobulinemia), focos contiguos (sinusitis, otitis media), neumonía

L.monocytogenes

- Mortalidad del 15-29%
- Grupos de riesgo:
 - Recién nacidos
 - Mayores de 60 años
 - Alcohólicos
 - Pacientes oncológicos
 - Tratamiento con corticoides
 - Inmunosupresión
 - Diabetes
 - Hepatopatías y nefropatías
 - Colagenopatías
 - Sobrecarga de hierro
- Casos en pacientes sanos.
- Puerta de entrada: tracto gastrointestinal.
- Consumo de alimentos contaminados como

salchichas, quesos, verduras crudas.

S.agalactiae

- Meningitis neonatal temprana o tardía
- Mayoría de los casos producidos por el serotipo III
- En adultos se presenta en mayores de 60 años, diabetes mellitus, embarazo o puerperio, colagenopatías, tumores malignos, alcoholismo, insuficiencia hepática o renal, tratamiento con corticoides, cardiopatías, úlceras por decúbito. También puede producirse en adultos previamente sanos.

Bacilos gram negativos

- Los factores de riesgo asociados son edad neonatal o >50 años, neurocirugía, traumatismos abiertos de cráneo o columna, uncinariasis, enfermedades malignas o en el contexto de una sepsis por bacilos negativos con un foco distante.

Estafilococos

- En el caso de S.aureus los factores asociados son neurocirugía, traumatismo de cráneo o de columna, mielomeningocele, focos a distancia (endocarditis), infección paravertebral, neonatos prematuros, enfermedades malignas y diabetes mellitus.



LABORATORIO DE MEDICINA
ANÁLISIS CLÍNICOS | Dr. Raul Gutman



ACREDITADOS BAJO LA NORMA
NM ISO 15189:2008
Consulte alcance acreditación en: www.oaa.org.ar

MAS DE 30 AÑOS DE TRAYECTORIA REFERENTES NACIONALES EN CALIDAD Y SERVICIO

- Provisión de insumos para garantizar la etapa pre-analítica
- Recolección diaria de muestras con logística propia
- Consulta de resultados on-line
- Asesoramiento bioquímico especializado en cada área



- En tanto que para SCN los principales factores son la neurocirugía y la presencia de shunt, traumatismo de cráneo o columna y mielomeningocele.

M.tuberculosis

- Frecuentemente es una manifestación de una tuberculosis diseminada (miliar); ocasionalmente puede ser consecuencia de la reactivación de un foco primario.

- Usualmente es paucibacilar por lo que el rendimiento de la coloración de Ziehl Neelsen es menor al 10%; pese a ello siempre debe realizarse frente a la sospecha clínica o epidemiológica. El cultivo resulta crucial para el diagnóstico.

- La evolución es fatal si el paciente no recibe tratamiento adecuado.

Anaerobios

- La incidencia global es <1% y la meningitis se relaciona con traumatismo de cráneo/columna, presencia de fistulas, focos contiguos o en el contexto de una sepsis generalizada por anaerobios con un foco a distancia.

- Pacnes se asocia con meningitis en pacientes con shunt

Etiología polimicrobiana

- La incidencia global es <1% pero puede aumentar hasta un 10% en el caso de neurocirugía, traumatismo de cráneo/columna, presencia de fistulas o de foco contiguo.

- Alrededor del 30% son de adquisición nosocomial. Eventualmente en un paciente con shunt puede incluso producirse una infección con dos clones diferentes de SCN.

Meningitis por espiroquetas

- *T.pallidum* se disemina al SNC durante infección temprana.

Neurosifilis se presenta como

- Meningitis sifilítica (primeros 2 años después de la infección)

- Sifilis meningovascular (meses a años después de la infección, media: 7 años)

- Neurosifilis parenquimatosa (10-20 años después de la infección)

- Neurosifilis gomosa (manifestaciones tardías de sifilis terciaria)

- *Leptospira* spp puede causar meningitis aguda aséptica como consecuencia de una zoonosis, accidente en el laboratorio, contacto con aguas o ambientes contaminados con orina de roedores

- *Borrelia burgdorferi* es otro agente que puede causar meningitis subaguda o crónica siguiendo a la picadura de garrapatas en zonas endémicas.

Meningitis por parásitos

- Amebas de vida libre.

- *Naegleria fowleri* y *Acanthamoeba*.

- Lagos, charcos piscinas, lagunas, ríos,

lodo, aguas cloacales, agua corriente, drenajes de aire acondicionado, suelo.

- Falta o problemas en la cloración

- Nematodos.

- *Angyostrongylus cantonensis*

- Tailandia, India, Nueva Guinea, Malasia, Vietnam, Indonesia, Islas del Pacífico, Hawái.

- Diseminación a otros países por ratas de los barcos

- Meningitis eosinofílica

Diagnóstico de laboratorio

Las muestras que permiten realizar el diagnóstico microbiológico son el LCR obtenido por punción lumbar (cuando no está contraindicada) y los hemocultivos que deberían acompañar siempre a la misma.

Para la punción lumbar se deben tomar todas las precauciones necesarias para evitar la contaminación con gérmenes de piel; las mismas fueron explicadas en el capítulo de hemocultivos.

Es una práctica común recoger la muestra en 3 tubos para análisis microbiológico, citológico y químico; el primer tubo es el que presenta mayor probabilidad de contaminación y no debería ser utilizado para microbiología.

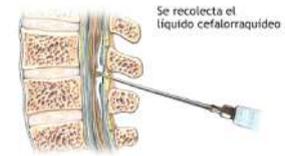
Volúmenes de 1-2 ml son usualmente suficientes para el aislamiento bacteriano pero para hongos y micobacterias se requiere al menos 3 ml (idealmente 10-15 ml).

Si se recibe un bajo volumen y un solo tubo se debe pedir al médico que establezca los estudios prioritarios.

La muestra debe ser transportada sin demora al laboratorio; el LCR es hipotónico por lo tanto el conteo de neutrófilos puede decrecer hasta 32 % en la primera hora y hasta 50% en la 2ª a temperatura ambiente. Sin embargo la refrigeración puede disminuir la recuperación de *N.meningitidis*, *S.pneumoniae* y *H.influenzae* por lo que se debe mantener a temperatura ambiente.

Esta muestra debe estar precedida de un examen neurológico en el cual se incluya en examen de fondo de ojo; el objetivo es investigar la presencia o no de signos de foco. En el examen de fondo de ojo se observa la presencia o ausencia de edema de papila o disminución de las pulsaciones venosas cuyo hallazgo puede contraindicar la punción lumbar debido al riesgo de enclavamiento del bulbo.

En estos casos se aconseja realizar la TAC



#ADAM



#ADAM

La sensibilidad del examen directo y del cultivo depende del volumen; si este fuera insuficiente como ocurre en lactantes y neonatos se debe preguntar al médico que es lo prioritario.

El LCR debe ser centrifugado a temperatura ambiente, 3000 g durante 15'; si el volumen es escaso se puede usar el sedimento previamente homogeneizado con vortex para estudios microbiológicos y el sobrenadante para química. Una excelente manera de preparar extendidos para coloraciones es usar centrifugas de tipo citospina.

Normalmente el LCR es cristal de roca y presenta menos de 6 leucocitos/mm³ con predominio mononuclear y las proteínas están por debajo de 50 mg/100 ml. En presencia de meningitis bacteriana el aspecto es purulento debido a la presencia de leucocitos y bacterias; el conteo de leucocitos está entre 1000 a 10.000/mm³ (rango de <100 a >10.000 cel/mm³) con predominio de PMN, aunque alrededor del 10% puede presentar principalmente células mononucleares. Las proteínas se elevan a más de 100 mg/ml en tanto que la glucorraquia está por debajo de 40 mg/dl, de hecho la razón de las concentraciones de glucosa en LCR y sangre está por debajo de 0,4 siendo este valor 80% sensible y 98% específico para meningitis bacteriana en niños mayores de 2 meses. En neonatos a término se considera como anormal un valor 0,6.

En la meningitis aséptica causada por virus y *T.pallidum* por ejemplo, los leucocitos están elevados en un rango entre 50-500/mm³ con predominio mononuclear; las proteínas están solo levemente aumentadas



Mindray BC-5800 Analizador Hematológico 5 diferencial láser con autosampler 90 test hora

- Totalmente automático, compacto y flexible.
- Diferencial de 5 Poblaciones, 29 parámetros, 2 gráficos de Scatter y 2 Histogramas.
- Tecnología Láser combinada con Método de tinsión Química. Citometría de Flujo de última tecnología.
- Velocidad: 90 muestras por hora.
- Almacena 40.000 resultados.
- 2 tipos de muestras: Sangre entera y pre-diluida.
- Canal Independiente para la medición de Basófilos.
- Auto Loader que facilita la tarea del Operador y Disminuye el Tiempo de Trabajo.
- Lector de Codigos de Barras Incorporado.
- Conectividad con Sistemas de Laboratorio a través de Interfaces de Última Generación.
- Emisión de Alarmas ante posibles Muestras Anormales o Patológicas.

Mindray BS-380 Auto-analizador de Química Clínica 300 test hora con lavador de cubetas



- NO REACTIVO DEPENDIENTE
- 450 Test por hora (con ISE).
- 58 posiciones para reactivos en compartimento refrigerado. (4° a 10° C)
- 75 posiciones para muestras.
- Limpieza de aguja automática, detección de nivel de líquido, protección anticolisión y Lavado Automático de Cuvetas en 8 Pasos que asegura de Calidad del Resultado.
- 12 Longitudes de Onda: 340nm. a 800 nm.
- Interface bi-direccional a software de laboratorio.
- Lector interno de código de barras para muestras.



Mindray BC-5300 Analizador Hematológico 5 diferencial láser 60 test hora

- Totalmente automático, compacto y flexible.
- Diferencial de 5 Poblaciones, 27 parámetros, 1 gráficos de Scatter y 3 Histogramas.
- Tecnología Láser combinada con Método de tinsión Química. Citometría de Flujo de última tecnología.
- Velocidad: 60 muestras por hora.
- Almacena 40.000 resultados.
- 2 tipos de muestras: Sangre entera y pre-diluida.
- El volumen de muestra necesario es de tan solo 20uL.
- Emisión de Alarmas ante posibles Muestras Anormales o Patológicas.

HEPATOLOGÍA



QUÍMICA CLÍNICA



INMUNOLOGÍA



MEDIO INTERNO



Representante en Argentina

Representante en Argentina

RADIOMETER 

GEMATEC 
equipamiento para medicina

mindray

Int. Avalos 3651 - (1605), Munro - Buenos Aires - Argentina
Tel/Fax: (54 11) 4794-7575 / 7676 / 3184 - e-mail: info@gematec.com.ar - Web: www.gematec.com.ar

(50-80 mg/100 ml) y la glucorraquia es normal.

En el caso de tuberculosis, los leucocitos se hallan en el orden de 1000 a 2000/mm³ con células PMN y mononucleares; las proteínas están por arriba de 100 mg/100ml y la glucorraquia por debajo del 50% con respecto a sangre.

Procesamiento

Examen directo

- Coloración de Gram, algunos autores agregan la coloración de naranja de acridina que tiene la ventaja de poder ser visualizada con menor aumento y por lo tanto con mayor rapidez y además sobre el mismo preparado se puede realizar posteriormente la coloración de Gram

- Fresco

- Frente a sospecha de tuberculosis coloración de Ziehl Neelsen/auramina rodamina y para hongos tinta china, calcofluor.

Como ya se mencionó la sensibilidad depende del volumen procesado y del método de concentración. También tienen importancia el inóculo, el tipo de microorganismo y el tratamiento antibiótico previo.

Cuando se recibe <0,5 ml, se debe procesar el volumen entero sin concentrar, pero cuando el volumen es mayor hay que centrifugar por al menos 15' a 2000 rpm. El sobrenadante debe decantarse en un tubo estéril y dejar 0,5 ml para resuspender el sedimento con un vortex; el mismo se empleará para cultivo y examen directo.

La coloración de Gram permite la rápida visualización del agente causal en 60-90% de los pacientes con meningitis primaria; la especificidad por otro lado es de alrededor del 97%. Cuando el inóculo es 103 ufc/ml la probabilidad de tener un examen directo positivo es del 25%, entre 103 a 105 ufc/ml del 60% y cuando es mayor a 105 ufc/ml llega al 97%. Esta probabilidad puede ser aumentada 100 veces cuando se usa citospina.

Cuando la meningitis es causada por *S.pneumoniae*, es posible visualizarlo en 90% de los casos. Para *H.influenzae* y *N.meningitidis* los valores son de 86 y 75%. En cambio para el caso de bacilos gram negativos y de *L.monocytogenes*, los valores caen a 50 y 30% respectivamente.

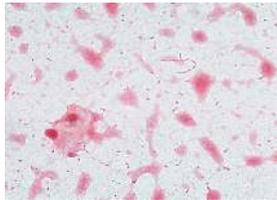
El tratamiento antimicrobiano previo puede bajar el rendimiento a tan solo 20%.

Las guías del IDSA 2002 y el Cumitech 14A, recomiendan rutinariamente la realización de esta coloración en pacientes con sospecha de meningitis.

Cuando se sospeche meningitis por amebas debido al antecedente de inmersión en agua, NO se debe centrifugar el LCR y se realizará el examen en fresco.



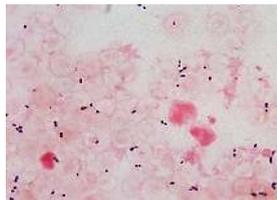
H.influenzae



N.meningitidis



S.pneumoniae



Cultivos

Son positivos en 70-85% de los pacientes no tratados.

Los medios de cultivo rutinarios son el agar (TSA, Columbia, BHI) con 5% de sangre de carnero, agar chocolate y un medio líquido como caldo BHI o un caldo tioglicolato sin indicador. Cuando se trate de pacientes neonatos se puede agregar un medio para bacilos gram negativos como por ejemplo McConkey.

Los medios sólidos deben ser incubados a 35°C, en atmósfera de 5-10% CO₂ durante 72 hs; los caldos se incuban durante 5 días y es conveniente el subcultivo inicial a ciegas a las 24 hs de incubación para evitar la pérdida de algunas cepas de *S.pneumoniae*. También se pueden utilizar los frascos de hemocultivos de métodos automatizados que permiten una precoz detección del crecimiento bacteriano.

Frente a la correspondiente sospecha epidemiológica se agregan medios para micobacterias como Lowenstein Jensen y Stonebrink o métodos automatizados; como se trata de muestras paucibacilares es con-

veniente la siembra directa sin homogeneización manteniendo (si es posible) una parte en la heladera por si hubiera contaminación de los medios.

Si en la coloración de Gram se vieran bacterias con morfología compatible con anaerobios o el paciente tuviera una infección asociada que los involucrara como por ejemplo otitis media crónica o absceso de cerebro, entonces es conveniente el agregado de un medio para anaerobios.

Otras metodologías

Test rápidos para búsqueda de antígenos capsulares

-Se han empleado diversas metodologías como ser CIEF, coaglutinación y aglutinación con partículas de látex. Esta última es fácil de realizar, no requiere equipamiento especial y los resultados están disponibles en 15'.

- La sensibilidad de la técnica con látex es en general buena variando acorde al microorganismo, por ejemplo para *H.influenzae* tipo b va de 78-100%, para *S.pneumoniae* 67-100%, 69-100% en el caso de *S.galactiae* y 50-93% para *N.meningitidis*. Dado que la sensibilidad depende del inóculo bacteriano un resultado negativo NO excluye necesariamente la presencia de meningitis bacteriana por alguno de estos gérmenes.

Estos métodos han sido cuestionados puesto que el impacto en el cambio de terapéutica es muy bajo y además puede haber algunos falsos positivos.

La utilidad estaría principalmente dada en pacientes que recibieron tratamiento antibiótico previo y para los cuales la coloración de Gram y el cultivo son negativos. Hay que recordar que los cultivos de LCR inicialmente positivos se vuelven negativos en 90-100% de los casos a las 24-36 hs de tratamiento antibiótico efectivo.

Otras metodologías son el limulus test que detecta endotoxina de gram negativos con una sensibilidad que va del 73-91% y una especificidad (para gram negativos en general) del 99,4%; esta técnica obviamente no diferencia de que gram negativo se trata y su impacto en el cambio de terapéutica es muy pobre. Las técnicas moleculares como la PCR son muy promisorias y han demostrado excelentes valores de sensibilidad y especificidad (arriba del 95%).

Finalmente para diferenciar meningitis bacteriana de viral hay una serie de opciones como la determinación de lactato, proteína C reactiva y procalcitonina.

De todas estas, la última es

sumamente interesante y útil dado que se ha demostrado en adultos que un valor $>0,2$ ng/ml tenía una sensibilidad y especificidad del 100%. En niños por otra parte un punto de corte $>0,5$ g/ml tenía una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100%. Esta metodología junto a un buen diagnóstico clínico puede ayudar a racionalizar la terapia antibiótica y reducir el uso innecesario de antibióticos.

Interpretación

- Episodios recurrentes de meningitis, microorganismos inusuales o bien flora mixta en un paciente por otra parte sano, hace pensar en un defecto anatómico como por ejemplo una fístula

- Episodios recurrentes de meningitis por *N.meningitidis*. Evaluar déficit del complemento (C5-C9)

- Aislamiento monomicrobiano de *S.pneumoniae*, *N.meningitidis*, *H.influenzae*, *M.tuberculosis*, *S.agalactiae*, *L.monocytogenes*. Informe e ingreso a estadísticas.

- Aislamiento de *S.aureus*, bacilos gram negativos. Evaluar contexto del paciente, infrecuentemente son contaminantes. Informe e ingreso a estadísticas.

- Aislamiento de gérmenes de piel como SCN, difteroides, micrococcos, *Bacillus* spp, *P.acnes* en pacientes sin traumatismo abierto ni mielomeningocele. Alta probabilidad de contaminación. No ingresar a estadísticas.

- Aislamiento de gérmenes de piel como SCN, difteroides, micrococcos, *Bacillus* spp, *P.acnes* en pacientes sin traumatismo abierto ni mielomeningocele. Citoquímico, procalcitonina claramente compatibles con meningitis purulenta. Alta probabilidad de contaminación y de enmascaramiento de un verdadero patógeno más lábil. No ingresar a estadísticas

- Aislamiento de gérmenes de piel como SCN, difteroides, micrococcos, *Bacillus* spp, *P.acnes* en pacientes con traumatismo de cráneo o columna abierto o mielomeningocele. Informar. Evaluar clínicamente antes de ingresar a estadísticas.

- Aislamiento combinado de algunos de los

siguientes: *S.pneumoniae*, *N.meningitidis*, *H.influenzae*, *M.tuberculosis*, *S.agalactiae*, *L.monocytogenes*. Informe e ingreso a estadísticas. Evaluar presencia de fístulas

- Aislamiento de algunos de los siguientes: *S.pneumoniae*, *N.meningitidis*, *H.influenzae*, *M.tuberculosis*, *S.agalactiae*, *L.monocytogenes* Y SCN, difteroides, micrococcos, *Bacillus* spp, *P.acnes* en pacientes sin traumatismo abierto ni mielomeningocele. Informar e ingresar a estadísticas cualquiera de los gérmenes del primer grupo y considerar posible contaminante a los del segundo grupo

- Aislamiento de *S.viridans* en pacientes con fístulas adquiridas o congénitas, procedimientos neuroquirúrgicos, pacientes inmunocomprometidos, presencia de absceso cerebral (*S.milleri*) o endocarditis: con citoquímico y clínica compatible, en ausencia de patógenos definidos Informar e ingresar a estadísticas.

- Aislamiento de *Enterococcus* spp. Evaluar presencia de neurocirugía, traumatismo abierto de cráneo, mielomeningocele, inmunocomprometidos, endocarditis, neonatos. En ausencia de los mismos y con citoquímico normal alta probabilidad de contaminación. En ausencia de factores de riesgo y citoquímico alterado evaluar enmascaramiento de patógenos más lábiles. Se puede buscar antígenos capsulares pero algunos equipos comerciales dan reacción cruzada entre neumococo y enterococos.

- Aislamiento de *Nocardia* spp. Evaluar presencia de factores predisponentes como ser tratamiento con agentes inmunosupresores, tumores malignos, traumatismo de cráneo, enfermedad granulomatosa crónica, sarcoidosis, transplantados, procedimientos en el SNC. El 75% de los pacientes con meningitis por este germen presenta alguno de los factores mencionados.

Aspectos a resaltar

La rapidez de la comunicación de un resultado de la coloración de Gram o del cultivo de LCR o del hemocultivo en un paciente con meningitis es crítica. Aunque obvio, este punto no siempre es comprendido

en su total magnitud.

Algunos trabajos demostraron que el retraso en la iniciación de terapia adecuada y en esterilización del LCR se relacionaba con peor evolución clínica, mayores secuelas y mortalidad sobre todo en los casos de presentación fulminante.

Todo esto aún teniendo en cuenta que la evolución de un paciente con meningitis es multifactorial.

Además, y no menos importante en la actualidad, hay que considerar la posibilidad de juicios por mala praxis.

Bibliografía

- Cabellos, C y col. Streptococcal meningitis in adult patients: current epidemiology and clinical spectrum. *Clin Infect Dis*. 28: 1104-1108.
- Chapin-Robertson, K y cols. Clinical and laboratory analyses of cytopsin prepared Gram stains for recovery and diagnosis of bacteria from sterile body fluids. *J Clin Microbiol*. 30: 377-380. 1992.
- Gray, L; Fedorko, D. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 5: 130-145. 1992.
- Greenlee, J; Carrol, J. Cerebrospinal fluid in CNS infections. En Sheld, W, Whitley, R, Durack, D eds. *Infections of the central nervous system*. 2 ed. Philadelphia. Lippincott-raven, 1997: 899-922.
- Hayden, R; Frenkel, L. More laboratory testing: greater cost but not necessarily better. *Pediatric Infect Dis*. 19: 290-292. 2000.
- La Scolea, L; Dryja, D. Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. - *J Clin Microbiol*. 19:187-90.1984 of 776 episodes from the literature. *Medicine*. 77: 313-316, 1998.
- Mylonakis, E y cols. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*: 33 year's experience at a general hospital and review.
- Ray, G y cols. Cumitech 14A. laboratory diagnosis of central nervous system infections. American Society for Microbiology, Washington DC. 1-15. 1993.
- Scheld, W; y cols. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanisms of neuronal injury. *J Infect Dis*. 186: 225-33. 2002.
- Stevenson, K y cols. Enterococcal meningitis: report of four cases and review. *Clin Infect Dis*. 18: 233-239. 1994.
- Stratton, C. The laboratory diagnosis in meningitis. *Inf Dis News*. 10: 12-14. 1991.
- Taradfar, K y cols. Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture negative meningitis. *Clin Infect Dis*. 33: 406-408. 2001.
- Tunkel, A y cols. Practice guidelines for the Management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 39: 1267-1284. 2004.
- Tunkel, A, Scheld, M. Meningitis aguda. En *Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica*. Mandell, Benett, Dolfin (eds). Editorial Panamericana. Buenos Aires. 1162-1209. 2004.



Equipos precisos resuelven sus problemas.

Simplificando procesos.

BIOCIENTÍFICA S.A. REPRESENTANTE EN ARGENTINA: Bioer Technology · Biocom Ltd · DITABIS.

- Termocicladores PCR y PCR Real Time
- Sistemas de electroforesis horizontal y vertical
- Sistemas de documentación de geles
- Sistemas de secado de geles
- Fuentes de poder
- Transiluminadores UV
- Baños secos
- Baños de agua
- Incubadoras
- Agitadores
- Microcentrifugas
- Spin Down
- Vortex
- Lectores de Microarrays
- Y más...

