

13 Infecciones del sistema nervioso central

M. Pérez

Entendemos por meningitis aguda supurada la inflamación de las leptomeninges del encéfalo y de la médula, que origina una sintomatología característica (síndrome meníngeo: síndrome de irritación meníngea sumado a un síndrome de hipertensión endocraneana), con líquido cefalorraquídeo (LCR) purulento. Se acompaña de compromiso funcional y lesional del sistema nervioso central (SNC). Por tanto la denominación correcta es: meningocéfalitis aguda supurada (MEAS).

La etiología de la MEAS es bacteriana, los microorganismos involucrados varían según la franja etárea que se examine. (Cuadro 1) Los gérmenes más frecuentes son *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae*. Quedan excluidas bacterias como *Mycobacterium tuberculosis* que determina una meningocéfalitis subaguda a líquido cefalorraquídeo claro. Hemos hecho mención a una de las formas clásicas de comenzar a ordenar las meningocéfalitis según el aspecto del LCR. Si es turbio orienta a las meningocéfalitis agudas supuradas bacterianas. El LCR claro orienta a meningocéfalitis bacteriana tuberculosa o meningitis virales.

Importancia del tema

La MEAS es una enfermedad que importa mucho a la salud pública, no por su frecuencia, ya que se puede considerar como una enfermedad poco común, sino por su gravedad y porque es una verdadera emergencia médica; una persona que padece esta enfermedad puede fallecer en horas. En nuestro país según datos del MSP, desde los años 1979 a 2002 las tasas por 100.000 habitantes oscilan desde 3.27 a 5 en todo el país. Las personas que sobreviven a esta enfermedad frecuentemente quedan con secuelas neurológicas a largo plazo, que se manifiestan como crisis convulsivas, alteraciones motoras, retraso mental, deterioro de la visión o ceguera, trastornos del lenguaje o, lo más frecuente, una pérdida de audición que puede ser de moderada a profunda. Si tenemos en cuenta que los más frecuentemente afectados son los niños menores de dos años, la gravedad del daño neurológico es aun mayor, ya que afecta a un cerebro en desarrollo. Se comprende el interés que mueve a muchos investigadores por mejorar todos los aspectos que tiendan a disminuir la morbimortalidad por esta enfermedad.

Sin duda un gran avance ha sido el tratamiento antibiótico que descendió la mortalidad de un 97% de la era preantibiótica a cifras de un 10% a 30% para el caso de nuestro país actualmente, variando según el agente bacteriano involucrado y la edad. Pero sin duda son también grandes los esfuerzos en los últimos años por mejorar los aspectos del diagnóstico

clínico y paraclínico, sobre todo en el diagnóstico microbiológico. Por supuesto se ha puesto especial énfasis en lograr mejores terapéuticas antimicrobianas y otras que coadyuven a disminuir la frecuencia de las secuelas. Pero tampoco ha sido menor el interés en lo que tiene que ver con la prevención, en especial el desarrollo de vacunas. Al desarrollar el tema veremos como todos los avances que se han logrado en el diagnóstico, tratamiento y prevención de esta enfermedad han sido fruto de la interrelación de la microbiología clínica y básica. Es por esto que hemos seleccionado el tema MEAS como un modelo de enfermedad causada por un grupo de bacterias que tienen en común su gran poder invasor y es un excelente ejemplo para mostrar como todos los aspectos de la investigación clínica y microbilógica se pueden interrelacionar con un fin común.

En términos generales podemos decir que las bacterias que causan MEAS se adquieren por vía respiratoria a través de las gotitas de Pflugge y las secreciones respiratorias, colonizan la orofaringe, atraviesan luego la barrera mucosa y pasan a la sangre, donde se multiplican rápidamente para franquear finalmente la barrera hematoencefálica, llegando así al LCR en el espacio subaracnoideo. En este momento desencadenan un proceso inflamatorio a nivel de las meninges y el encéfalo, responsable de la enfermedad y sus complicaciones. Estas bacterias las podemos clasificar claramente dentro del grupo de bacterias que tienen como uno de los principales atributos de virulencia para causar enfermedad, la invasividad. Como ya dijimos, son muchas las bacterias que pueden determinar esta enfermedad, (cuadro 1), aunque las que con mayor frecuencia la determinan son *Neisseria meningitidis*, un diplococo gramnegativo, *Haemophilus influenzae*, un bacilo gramnegativo pleomórfico y *Streptococcus pneumoniae*, un diplococo grampositivo. La interrogante que se ha planteado a muchos investigadores es, que atributos de virulencia tienen en común estas bacterias, tan diferentes entre sí, que les permite causar una enfermedad casi idéntica, salvo alguna diferencia que puede haber en la presentación clínica, como es el caso de la meningitis meningocócica.

Para poder comprender la fisiopatología de esta enfermedad es necesario hacer una revisión de las principales características de las bacterias que la causan y de la ultraestructura de las bacterias grampositivas y negativas. En el cuadro 1 se han resumido las características principales de los microorganismos.

Otros detalles se podrán consultar en los capítulos correspondientes. El cuadro 2 y la figura 6 del capítulo 2 resumen las principales características de la pared de las bacterias grampositivas y negativas. Se señala la ubicación de los lipopolisacáridos y proteínas de membrana externa de las gramnegativas y la pared de las grampositivas con la disposición de los ácidos teicoicos. Las bacterias que causan MEAS poseen cápsula. Todas estas estructuras juegan un papel importante en la patogenia de esa enfermedad.

Cuadro 1.

Neonatos 0 a 2 meses Microorganismos más frecuentes	<i>Streptococcus agalactiae</i>	coco grampositivo catalasanegativo β-hemolítico CAMP positivo
	Enterobacterias: <i>Escherichia coli</i> k1 <i>Enterobacter</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.	bacilos gramnegativos no exigentes oxidasanegativos
	<i>Leisteria monocitogenes</i>	Bacilo grampositivo exigente β-hemolítico Test CAMP positivo
Menos frecuentes a esta edad	<i>Haemphilus influenzae</i> tipo b <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	
2 meses a 5 años	<i>Neisseria meningitidis</i>	Género <i>Neisseria</i> Diplococo gramnegativo (granos de café) Encapsulados Aerobios estrictos Exigentes Oxidasa positivos Oxidán maltosa y glucosa 10 serogrupos capsulares B, C y A los más frecuentes
	<i>Haemphilus influenzae</i>	Género <i>Haemophilus</i> Bacilo gramnegativo pleomór- fico Encapsulado Exigentes Anaerobio facultativo Requiere factores de creci- miento V y X 6 serotipos capsulares: tipo b responsable de la mayoría de las enfermedades severas
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Género <i>Streptococcus</i> diplococos grampositivos (lanceolados) Encapsulados Exigente Anaerobio facultativo Alfahemolítico Optoquina sensible 83 serotipos capsulares
Niños mayores de 5 años y adultos	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	

La vía más común de llegada de las bacterias a las meninges se inicia con la colonización respiratoria alta, seguida de bacteriemia, para finalmente atravesar la barrera hematoencefálica.

La llegada de las bacterias por vecindad a través de un foco infeccioso cercano a las meninges, como puede ser una otitis media, es menos frecuente. Para el caso de los recién nacidos (neonatos de 0 a 30 días de vida) las bacterias se adquieren en el canal de parto. El feto, hasta tanto no se rompa la integridad de las membranas que lo protegen en la cavidad uterina, está en un ambiente estéril. Una vez rotas las membranas, el recién nacido se coloniza por diferentes bacterias, las cuales se pueden comportar como patógenas por las propias condiciones inmunitarias del recién nacido que tiene un sistema inmunológico inmaduro. Si bien es una situación poco frecuente, las bacterias luego de colonizar las mucosas las pueden atravesar y por una bacteriemia llegar a las meninges y al encéfalo. En el recién nacido esta bacteriemia motiva casi siempre además de la enfermedad neurológica, una sepsis con afectación de otros parénquimas.

Haemophilus influenzae tipo b, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* grupo B y C, son los que en nuestro país más frecuentemente causan enfermedad en forma endémica. La mayoría de los casos se presentan en invierno y primavera y parecen vincularse con el descenso de la humedad relativa y el aire frío que facilitan la erosión de la mucosa rinofaríngea, disminuyendo las defensas locales a este nivel. El ambiente familiar es el de mayor riesgo de adquirir la enfermedad, muy especialmente si median condiciones de mala ventilación y hacinamiento.

Según los datos del MSP en el período 1999-2002 el orden de frecuencia de las bacterias más comunes en menores de 5 años fue: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, etc.

En el cuadro 2 se describen los gérmenes aislados en el periodo 1999-2002 y el porcentaje de meningitis denunciadas como supuradas sin germen identificado.

Cuadro 2.

	1999	2000	2001	2002
<i>N. meningitidis</i> serogrupo C	24	15	6	0
<i>N. meningitidis</i> serogrupo B	29	38 44 36 N. meningitidis serogrupo W 135 - 3	-	-
<i>N. meningitidis</i> sin seroagrupar	3	3	-	-
<i>N. meningitidis</i> otros	2	-	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	59	35	63*	29
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	2	2	2	1
Otros gérmenes identificados	7	5	7	10
Casos	80/206	54/155	65/178	62/138
Sin germen / Con germen y %	(31 %)	(35%)	(37%)	(45%)

Fuente: MSP División Epidemiología - Uruguay

* Fallecieron 24 pacientes; 17 eran mayores de 40 años.

Uruguay fue el primer país de Latinoamérica que incorporó la vacuna anti *Haemophilus influenzae* tipo b en forma universal. A partir de setiembre de 1994, se comenzó a vacunar a toda la población infantil del país menor de 4 años, con la vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b conjugada.

Según datos aportados por la División Epidemiológica del MSP, desde setiembre 1994 a la semana 30 del año 1995 (última de julio) se registraron 3 casos de MEAS a *Haemophilus influenzae* tipo B, en niños no vacunados o incompletamente vacunados. El número de casos en años anteriores en períodos similares fue de hasta 10 o más veces mas alto. A pocos meses de iniciada la vacunación se pudo observar un rápido impacto en la reducción de casos en meningitis. Si comparamos con los casos ocurridos en el período 1999-2002, vemos que la reducción dramática de casos se mantiene aunque se presentan casos en niños, lamentablemente no inmunizados. Estos resultados se han visto en muchos países del mundo al incorporar esta vacuna.

Casos de MEAS por *Haemophilus influenzae*:

Casos la semana epidemiológica 30		Casos todo el año	
1992	31	1999	2
1993	28	2000	2
1994	37	2001	2
1995	3	2002	1
1996	0		

Fuente: MSP División Epidemiología - Uruguay

Clásicamente se dice que *Neisseria meningitidis* A Y C son capaces de causar epidemias. Con los estudios epidemiológicos de los últimos años se ha podido determinar que también existieron verdaderas epidemias por el grupo B en Cuba y en San Pablo (Brasil).

En nuestro país en la década del 90 se registró un aumento del número de casos de MEAS por *Neisseria meningitidis* grupo C, que pasó a predominar sobre el grupo B. En el año 1996 esa situación de hiperendemia, junto a un aumento de la mortalidad por esta enfermedad (tasa de meningitis supurada 11.9/100.000, tasa de MEAS por *Neisseria meningitidis* grupo C de 3,1/100.000) determinó que el MSP impulsara una campaña de vacunación gratuita no obligatoria con vacuna polisacáridica A-C a la población entre 2 y 19 años. Se vacunó alrededor del 90% de esa franja etárea. En 1999 se decidió aplicar nuevamente la misma vacuna. En los últimos 4 años se observó una disminución muy marcada de casos de EIM por *N. meningitidis* grupo C que se puede atribuir en parte a la vacunación iniciada en 1996.¹

En julio 2001 se detectaron algunos eventos que alertaron sobre la posibilidad de un cambio en la evolución de la EIM por *N. meningitidis* grupo B: aumento del número de casos, desplazamiento de las edades de los pacientes afectados hacia la franja de mayores de 5 años, brote epidémico en una pequeña ciudad (Santa Lucía, Canelones) con una tasa de 30/100.000 habitantes y fallecimiento de pacientes predominantemente mayores de 5 años. Estos cambios epidemiológicos señalaban la posibilidad de pasaje de la forma endémica a la forma epidémica de la enfermedad. A esto se agregó el predominio de una determinada cepa (B: 4,7: P1.15,19) sobre una mezcla de cepas de *N. meningitidis* grupo B. Estos datos epidemiológicos y microbiológicos determinaron la decisión de inmunizar con la vacuna antimeningocócica B-C preparada con la cepa B: 4,7: P1.15,19 en el Instituto Finlay. La campaña gratuita no obligatoria se dirigió a la población de 4 a 19

¹ Fuente: MSP Vigilancia Epidemiológica CL 2000. Informe "Situación de las meningitis supuradas en el Uruguay" 13 enero 2002

años de todo el país, comenzando por el departamento de Canelones, luego Montevideo y el resto del país.²

Fisiopatología

Han sido empleados por muchos autores, modelos experimentales con animales para intentar aclarar como es que los microorganismos llegan al huésped y lo colonizan; como es que pueden sobrevivir a los mecanismos de defensa del huésped, invaden el SNC e inducen una respuesta inflamatoria en el espacio subaracnoideo que contribuye a explicar la mayoría de los eventos fisiopatológicos que ocurren como consecuencia de la infección.

Podemos resumir así, los pasos que siguen los microorganismos hasta determinar la enfermedad.

1. Fijación a las células epiteliales de la mucosa nasofaríngea y orofaríngea.
2. Transgresión de la barrera mucosa.
3. Sobrevida en el torrente sanguíneo (evitando las células fagocíticas y la actividad bacteriolítica).
4. Ingreso en el LCR.
5. Producción de patología en las meninges y encéfalo.

Analizaremos los puntos que se conocen de estos sucesivos pasos.

El primer paso crítico en la iniciación de MEAS es la colonización nasofaríngea por un nuevo microorganismo. La cápsula que estos poseen parece jugar un rol fundamental en la colonización nasofaríngea para el caso de *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, ya que la adquisición de anticuerpos contra el antígeno capsular, ya sea por sucesivas exposiciones o por reacción cruzada con integrantes de la flora normal, como ocurre en los primeros años de la vida, ejerce una acción protectora. A esto se atribuye lo excepcional de la enfermedad por *H. influenzae* después de los cuatro años. Además hay trabajos que sugieren que estos anticuerpos podrían interferir con la colonización. Para el caso de *S. pneumoniae*, si bien no está aclarado el problema, parece ser que la situación es similar. La cápsula está también involucrada en la colonización, ya que la ausencia de anticuerpos específicos contra los serotipos que causan la enfermedad invasiva, como neumonías y MEAS, es decisiva en la determinación de la colonización. Se ha demostrado en modelos animales y en cultivos celulares que *H. influenzae* puede expresar fenotípicamente la presencia de fimbrias, según las condiciones de desarrollo. Estas fimbrias están relacionadas con la adhesión al epitelio nasofaríngeo. *N. meningitidis* coloniza la nasofaringe utilizando pilis, que encuentran a ese nivel receptores específicos en la superficie de las células de la mucosa. También se ha demostrado que una vez fijados allí, atraviesan la barrera mucosa porque son transportados a través del epitelio por vacuolas fagocíticas.

Un mecanismo de defensa local de que dispone el organismo para defenderse de la colonización es la producción de anticuerpos IgA a nivel de las secreciones mucosas. Estos pueden inhibir la adhesión de los microorganismos, pero por otra parte también es conocido que muchas de estas bacterias patógenas producen IgA proteasas que inactivan a los anticuerpos IgA. Una vez que la bacteria llegó a la sangre debe sobrevivir a las defensas del huésped, esto es posible también por poseer cápsula. La cápsula les permite resistir la actividad bactericida del complemento, ya que impide que se active su vía clásica; además la cápsula inhibe la fagocitosis por los neutrófilos. Estos hechos permiten que se desarrolle una bacteriemia importante, y esto es imprescindible para que posteriormente ocurra la invasión de las meninges y el encéfalo.

² Rev. Med. Uruguay 2002;18:83-88.

El huésped tiene mecanismos para oponerse a este efecto antifagocítico de la cápsula. El antígeno capsular de *S. pneumoniae* y los LPS de las bacterias gramnegativas activan la vía alternativa del complemento, activando a C3 que determina la fijación de C3b a la superficie celular bacteriana, activando finalmente la vía final común del complemento (C5, C6, C7, C8 y C9), complejo de ataque de la membrana que determina la lisis celular. Pero además estos eventos facilitan la opsonización, la fagocitosis y ayudan a eliminar las bacterias del torrente sanguíneo. Se ha demostrado que pacientes con déficit de la vía alternativa del complemento y del complejo de ataque de la membrana, están más predispuestos a infecciones graves por *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*.

El mecanismo más efectivo para eliminar las bacterias de la sangre y así evitar la enfermedad es la presencia de anticuerpos específicos anticapsulares, esto explicaría por que esta enfermedad es más rara en los adultos y niños mayores de cinco años, en quienes se detectan anticuerpos (en especial es muy claro para *H. influenzae*). Esto explicaría también por que, en épocas de epidemias por *N. meningitidis*, en que un 80% de la población expuesta está colonizada en su nasofaringe, son muy pocos de estos los que enferman. Los anticuerpos anticapsulares opsonizan la bacteria y permiten que esta sea ingerida por los fagocitos polimorfonucleares y macrófagos. Parecería que el factor determinante para que ocurra invasión de las meninges está ligado al grado de bacteremia, si esta es importante ocurre invasión meníngea. Aún no se sabe exactamente el sitio anatómico por donde hacen su ingreso las bacterias desde la sangre al espacio subaracnoideo (espacio que queda entre la aracnoides y la piamadre). Estas hojas meníngeas cubren el encéfalo y entre ellas circula el LCR.

Hay estudios que avalan que lo hacen a través de los plexos coroideos, en donde se produce un proceso inflamatorio y donde el flujo sanguíneo es mayor. Por otra parte también se ha demostrado la presencia de receptores específicos para los patógenos meníngeos a nivel de los capilares de plexos coroideos y ventrículos cerebrales.

Si las bacterias han sorteado los mecanismos de defensa del organismo y llegan al espacio subaracnoideo, comienza allí una activa multiplicación. Esto ocurre ya que estas bacterias capsuladas se encuentran con un ambiente en donde nuevamente los mecanismos defensivos son inefectivos. En primer lugar la concentración de proteínas del complemento es muy baja, aunque exista un intenso proceso inflamatorio. Incluso se ha demostrado que los propios leucocitos producen proteasas que inactivan el complemento. En segundo lugar esto motiva que la opsonización y la fagocitosis sean inefectivas. En los pacientes con MEAS se produce un aumento de las inmunoglobulinas en el LCR, pero este es menor comparado con el que ocurre simultáneamente en el suero, y no se establece una concentración adecuada hasta etapas avanzadas de la enfermedad. También ocurre un aumento de los leucocitos neutrófilos en el espacio subaracnoideo (ESA), al parecer favorecido por la presencia de sustancias quimiotácticas, como C5a.

Para llegar los leucocitos circulantes en sangre periférica al ESA deben atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). La BHE está constituida por endotelio capilar, las células de la astrogliá y las células endodiales. La BHE separa el SNC del compartimento intravascular, y es fundamental para mantener su homeostasis. Se ha demostrado que existen receptores que intervienen en la adhesión de los polimorfonucleares (selectinas e integrinas), tanto en el endotelio capilar como en la astrogliá y células endodiales. Estos receptores son activados por los productos bacterianos (LPS, ácidos teicoicos y peptidoglicán). Los leucocitos atraviesan las uniones intercelulares endoteliales evadiendo así los límites de los capilares, liberando simultáneamente productos proteolíticos, lisozimas y radicales tóxicos de O₂.

De la activa multiplicación bacteriana en el ESA resultan dos fenómenos muy impor-

tantes en la fisiopatología de la MEAS. Por un lado la lisis de las bacterias libera a nivel local estructuras bacterianas como LPS en el caso de las bacterias gramnegativas y fragmentos de peptidoglicán y ácidos teicoicos para el caso de cocos grampositivos. Estos productos bacterianos desencadenan una intensa respuesta inflamatoria local y a su vez también atraen al ESA fagocitos (neutrófilos y macrófagos) que infructuosamente tratan de fagocitar las bacterias. Por otro lado, las bacterias en activa multiplicación pueden pasar desde el SNC a la sangre, así como también pasar los productos bacterianos que resultan de la lisis bacteriana. Podemos imaginar a los patógenos meníngeos y sus productos entrando y saliendo del LCR permanentemente. Los fragmentos de péptidoglican y ácidos teicoicos (los denominados actualmente superantígenos) de las bacterias grampositivas, y los LPS de las bacterias gramnegativas, inducen una vigorosa respuesta inflamatoria que a su vez está producida por los denominados mediadores de la inflamación. Estos mediadores son liberados ante la llegada de las bacterias y sus productos por los neutrófilos, los macrófagos locales, células del SNC como astrocitos, célula de la microglía, células ependimales y células endoteliales. Los mediadores involucrados son IL1 α y β , IL6, IL8, el factor de necrosis tumoral (FNT), factor activador de plaquetas, prostaglandinas, metabolitos del ácido araquidónico. Estos mediadores o citoquinas liberadas promueven la activación de receptores de adhesión de las células de los endotelios vasculares del SNC que atraen leucocitos a esas zonas, que como ya se dijo liberan productos proteolíticos. También aumenta la formación de vesículas de pinocitosis en las células endoteliales. Todo esto determina una injuria del endotelio vascular, instalándose así un aumento de la permeabilidad de la BHE.

Todos estos cambios se han podido comprobar en modelos animales y se han podido investigar en lactantes y niños con MEAS. La inoculación de cualquiera de los productos bacterianos mencionados directamente al LCR de animales produce una inflamación meníngea y un aumento de la permeabilidad de la BHE. La BHE normalmente protege al SNC, impidiendo la entrada de grandes moléculas y material particulado. Estos cambios morfológicos del endotelio vascular se correlacionan funcionalmente con el pasaje de albúmina y otras proteínas de bajo y alto peso molecular a través de la BHE hacia el espacio subaracnoideo.

El papel exacto que juegan los leucocitos en el aumento de la permeabilidad de la BHE, no está aún aclarado, pero se sabe que el LPS y la pared bacteriana de las bacterias grampositivas, son importantes en su determinación. También la IL1 aumenta la permeabilidad de la BHE y potencia su acción en presencia del FNT.

Todos estos eventos fisiopatológicos culminan en la determinación de edema cerebral con el consiguiente aumento de la presión intracraneana; este tiene básicamente tres componentes: edema vasogénico, edema citotóxico y edema intersticial, elementos que analizaremos inmediatamente. El edema vasogénico se debe al aumento de la permeabilidad de la BHE. El edema citotóxico es producto de la alteración que sufren las células del SNC por factores tóxicos liberados por los neutrófilos, los mediadores de la inflamación (FNT) y los productos bacterianos. El edema intersticial se produce porque la circulación del LCR se ve dificultada por el aumento de la viscosidad del mismo, por el exudado de leucocitos polimorfonucleares y el aumento de proteínas, esto sumado al proceso inflamatorio de las meninges y los ventrículos, determina una dificultad no solo en la circulación del LCR sino en su reabsorción en los plexos coroideos. Se ha demostrado en modelos animales que la infección meníngea, ya sea por *S. pneumoniae* o por *H. influenzae* tipo b, aumenta el contenido de agua cerebral, la presión del LCR, y la concentración de lactato. También en la MEAS se altera el flujo sanguíneo cerebral, pudiéndose demostrar que en etapas tempranas hay zonas hipoperfundidas como la corteza cerebral y el hipotálamo.

En suma, la respuesta inflamatoria que pone en marcha el organismo con el intento de defenderse de la multiplicación bacteriana determina una serie de alteraciones fisiológicas que son agresivas para el propio SNC, y son las que en definitiva motivan las alteraciones agudas y eventualmente la muerte; son las responsables de las secuelas neurológicas en los pacientes que sobreviven.

Podemos resumir los eventos que ocurren en la MEAS de la siguiente manera: el aumento de la permeabilidad de la BHE que determina edema vasogénico con mayor volumen de sangre intracraneano, el edema celular citotóxico que implica aumento del volumen celular y el edema intersticial, son todos factores que aumentan el contenido del SNC que está alojado en una cavidad inextensible como es el el cráneo, derivando todo esto en un aumento de la presión intracraneana (PIC). Este aumento de la PIC es una de las causas de la disminución de la perfusión cerebral e hipoxemia, con un cambio al metabolismo anaeróbico marcado por las concentraciones crecientes de lactato y decrecientes de glucosa en el LCR. La intensa inflamación y la hipertensión intracraneana pueden anular la autorregulación vascular a nivel del SNC, dejando el flujo sanguíneo cerebral dependiendo únicamente de la presión arterial sistémica. Además la vasculitis y los fenómenos trombóticos que ocurren por la alteración del endotelio vascular, la activación del factor activador de plaquetas y la activación de la cascada de la coagulación, por liberación por parte de las células endoteliales de un factor con actividad procoagulante, pueden producir arteritis que determinan infartos isquémicos locales. La interacción de estos procesos puede culminar con una lesión neuronal y cerebral irreversible, focal o difusa.

Es indudable que la respuesta inflamatoria contribuye en gran medida en la determinación de las complicaciones y las secuelas de esta enfermedad. Diversos grupos de investigadores intentan identificar moduladores de esta respuesta inflamatoria para mejorar el pronóstico de los pacientes. Se han evaluado diversos antiinflamatorios no esteroideos en modelos animales experimentales, tales como la indometacina. Otros fármacos como la pentoxifilina que interfiere con la II y el FNT también se han ensayado. La investigación en este sentido continúa, y es amplia la lista de fármacos, como los antioxidantes, que se están estudiando. Dentro de los antiinflamatorios esteroideos el más extensamente estudiado y aplicado en el tratamiento de MEAS en niños es la dexametasona, que ha demostrado disminuir el flujo de proteínas como albúmina hacia el LCR y favorece su circulación. En modelos animales se evidenció que disminuye el edema cerebral, la PIC, la concentración de prostaglandina E₂, la concentración de lactato en LCR y la actividad del FNT. La administración de dexametasona parece ser más útil si se administra en las primeras horas de la enfermedad, cuando el número de bacterias es mayor, y antes de administrar el antibiótico que determinará bacteriolisis (30 minutos antes de la primera dosis de antibióticos). Se ha aplicado dexametasona en ensayos clínicos tratando a lactantes y niños con MEAS. El tratamiento con este fármaco resultó beneficioso, comprobándose que disminuye los mediadores de la inflamación y modula la inflamación meníngea. Los pacientes tratados con dexametasona y antibióticos presentaron en esos ensayos mejor pronóstico inmediato y a largo plazo. El tratamiento con dexametasona no demostró modificar la tasa de mortalidad por MEAS. Todos estos hallazgos fueron significativos cuando se evaluaron las MEAS por *H. influenzae* tipo b en niños. No hay opinión unánime en cuanto a su utilidad en MEAS por otros gérmenes y en pacientes adultos. Se está investigando la aplicación de anticuerpos monoclonales contra FNT, II-1 o factor agregante plaquetario.

Diagnóstico

CLÍNICO

La tríada típica la constituyen: síndrome febril, síndrome de hipertensión endocraneana y síndrome de irritación meníngea. Pueden presentar síndrome purpúrico (petequias en la piel por vasculitis sistémica) progresiva o no, que puede culminar en el shock endotóxico, el denominado púrpura fulminante. A todo paciente en que se sospeche una MEAS se le realizará una punción lumbar para extraer LCR controlando rigurosamente las medidas de asepsia.

PARACLÍNICO

Estudio citoquímico del LCR: hay elementos del examen citoquímico que nos orientan a que estamos frente a una MEAS. Primero el aspecto del líquido, si es turbio o purulento; luego si la citología muestra aumento del número de polimorfonucleares, si la glucosa está disminuida y las proteínas aumentadas.

Estudio microbiológico del LCR: para que se pueda obtener un buen resultado del estudio microbiológico es imprescindible que se recuerde que todas las bacterias involucradas en la MEAS son exigentes. La muestra debe ser transportada rápidamente al laboratorio para que se la siembre en medios de cultivo que le proporcionen los nutrientes necesarios, a una temperatura adecuada de 37°C y en una atmósfera enriquecida con CO₂, que favorece el desarrollo de cualquiera de los microorganismos involucrados. Habitualmente se siembran medios como agar sangre o agar chocolate con factores de crecimiento.

Lo primero que el laboratorio puede informar es el examen directo con coloración de Gram. Es de gran valor por ser un examen rápido, específico y sensible, si es realizado por una persona con experiencia. Su información se obtiene rápidamente. Si se observan diplococos grampositivos nos orienta a que el germen pueda ser *S. pneumoniae*; si se observan bacilos gramnegativos pleomórficos puede tratarse de *H. influenzae*; si se observan diplococos gramnegativos en granos de café intra y extra leucocitarios, puede tratarse de *N. meningitidis*.

De gran utilidad también es la detección de antígenos capsulares en el LCR. La primer técnica usada para la detección de antígenos bacterianos fue la contraelectroforesis, actualmente ha sido reemplazada por técnicas más sensibles y simples de realizar, como las de aglutinación de látex y coaglutinación. El principio de estas técnicas es la adhesión de anticuerpos específicos para antígenos bacterianos (a partículas de látex o a células bacterianas de *Staphylococcus aureus*, respectivamente). Al enfrentarse al antígeno, si está soluble en el LCR aparece una aglutinación visible al ojo humano. La utilización de estos sistemas de detección de antígenos es útil para confirmar e identificar rápidamente en menos de dos horas lo que se ha observado al Gram, así como también es útil el diagnóstico presuntivo del agente etiológico en aquellos pacientes que han sido tratados previamente con antibióticos, en los que el examen directo es negativo. La detección de antígenos no sustituye el examen directo y el cultivo, ya que estas técnicas no son 100% sensibles y específicas. Tienen la ventaja de su rapidez, que es útil al clínico para una orientación rápida del agente etiológico involucrado. Solo el cultivo permite estudiar la sensibilidad antibiótica, si es necesario, en la bacteria aislada y permite su tipificación en base a sus diferentes antígenos capsulares o de proteínas de membrana externa, como en el caso de *N. meningitidis*. La tipificación exacta de las bacterias aisladas en cada año en un país es fundamental para los estudios epidemiológicos que permitirán entre otras cosas, planificar eventualmente planes de vacunación.

A las bacterias que desarrollan en los medios de cultivo se las estudia con los métodos habituales de identificación: Gram, detección de enzimas, pruebas bioquímicas, requerimien-

tos nutricionales e identificación serológica de los antígenos que permiten clasificarlas en diferentes serogrupos o serotipos.

Para el caso de *N. meningitidis*, no se realizan pruebas para estudiar su sensibilidad a los antibióticos porque aún en nuestra región se mantiene sensible a la penicilina y sus derivados. *Haemophilus influenzae* tipo b ha desarrollado resistencia a ampicilina, que en nuestro medio (datos aportados por el Laboratorio de Bacteriología del Centro Hospitalario Pereira Rossell) se ubica en un 6%, y al cloranfenicol en un 5% de las cepas aisladas. Por eso es que se debe realizar ante toda cepa que se aísla de LCR un antibiograma por el método de difusión en agar en medios especiales para esta bacteria, además de la detección de β lactamasas que es uno de los mecanismos más importantes por los que esta bacteria es resistente a los antibióticos β lactámicos, como la ampicilina.

Se han detectado en los últimos años cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina, que es el antibiótico de elección para tratar la mayoría de las infecciones neumocócicas. Se han identificado cepas resistentes a penicilina en prácticamente todo el mundo. Esta resistencia se puede clasificar de acuerdo a la concentración inhibitoria mínima en: resistencia intermedia (entre 0,1 y 1 $\mu\text{g/ml}$) y resistencia elevada $> 2 \mu\text{g/ml}$. La mayoría de las cepas con susceptibilidad disminuida a penicilina en nuestro medio tienen resistencia intermedia a la penicilina: Hortal y col3, en 2002, publicaron la susceptibilidad de 105 cepas aisladas de MEAS en niños entre los años 1994-2002, 94 fueron susceptibles (CIM $< 0,1 \mu\text{g/ml}$), 9 tenían susceptibilidad intermedia (CIM 0,1-1 $\mu\text{g/ml}$) y 2 eran resistentes (CIM $\geq 2 \mu\text{g/ml}$). Pero también se debe realizar la concentración inhibitoria mínima (CIM) a todas las cepas aisladas de procesos invasivos graves (a aquellas que se han demostrado resistentes al testarlo con el disco de oxacilina), para poder determinar el grado de resistencia. Se debe realizar además la determinación de la CIM para cefotaxime o ceftriaxona. Las cepas que muestran una alta resistencia a la penicilina (mayor de 2 $\mu\text{g/ml}$) son frecuentemente resistentes a otros antibióticos como ceftriaxona, pero son sensibles a vancomicina.

Tratamiento

Este se adecúa según la edad del paciente y los agentes involucrados; a modo de ejemplo podemos ver las recomendaciones de autores internacionales que hemos resumido en el cuadro 3.

En los neonatos y hasta los tres meses se puede utilizar una cefalosporina de tercera generación que es útil para tratar los tres gérmenes más frecuentes e inclusive las enterobacterias, con el agregado de ampicilina, a la que son sensibles *S. agalactiae* y *L. monocytogenes*. Algo similar ocurre en los pacientes mayores de 50 años según este protocolo. Entre los 18 y 50 años se utiliza penicilina, que sigue siendo el antibiótico de elección, pudiéndose utilizar alternativamente una cefalosporina de tercera generación.

Prevención

Sin duda el avance más importante en la prevención de la MEAS ha sido el desarrollo de vacunas contra algunos de los agentes que más frecuentemente la causan. En el cuadro 4 se detallan las vacunas existentes que ya han sido utilizadas en niños y adultos. La estructura bacteriana utilizada para preparar las vacunas es el polisacárido capsular.

Cuadro 3. Tratamiento empírico de la MEAS

Grupo etario	Tratamiento empírico	Microorganismos probables	Tratamiento a elección
Neonatos (< 1 mes)	Ampicilina y aminoglicósido	<i>S. agalactiae</i> <i>L. monocytogenes</i> Enterobacterias, <i>E. coli</i>	Ampicilina + AG Ampicilina + AG Cefotaxime + AG
1 mes a 3 meses	Ampicilina y cefotaxime o ceftriaxona	Los mismos del grupo 1 y 3	
Lactantes y niños menores 5 años	Cefotaxime o ceftriaxona	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b <i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i>	Cefotaxime o ceftriaxona o ampicilina si es sensible
Mayores 5 años a 50 años	Cefotaxime o ceftriaxona penicilina o ampicilina		
>50 años	Ampicilina y ceftriaxona	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>L. monocytogenes</i> Enterobacterias	

Cuadro 4

Vacuna	Composición	Aplicación
Anti- <i>Haemophilus</i> tipo b	Polisacárido capsular conjugado a proteína (toxoides diftérico o tetánico)	Niños menores de 4 años (desde los 2 meses)
Anti <i>Neisseria meningitidis</i> Grupo A	Polisacárido capsular purificado	A cualquier edad a partir de los 2 años
Grupo C	Polisacárido capsular purificado	A cualquier edad a partir de los 2 años
Bivalente. Grupos: A-C	Polisacárido capsular purificado	A cualquier edad a partir de los 2 años
Cuatrivalente. Grupos: A, C, Y, W135	Polisacárido capsular purificado de los grupos enumerados	A cualquier edad a partir de los 2 años
Grupo B	Proteínas mayores de membrana externa	
Grupos: B-C	Proteínas mayores de membrana externa de grupo B y polisacárido capsular C	
Anti neumocócicas. Vacuna 23 valente	Polisacárido capsular de 23 cepas que causan más frecuentemente enfermedad invasiva	A cualquier edad a partir de los 2 años

En el caso de *Haemophilus influenzae* tipo b se ha logrado conjugar con proteínas logrando así una vacuna inmunogénica en niños menores de dos años, los más afectados por esta enfermedad.

Para el caso de *Streptococcus pneumoniae* existen en uso vacunas capsulares. Desde el año 2001 en Estados Unidos se está utilizando extensamente una vacuna conjugada polisacáridos-proteínas a partir de los dos meses de vida. Los estudios de efectividad previos a su utilización rutinaria y los posteriores muestran un impacto muy importante en la enfermedad invasiva por neumococo. Esta vacuna (Pneumovax Wyeth/Lederle) contiene los 7 serotipos que con mayor frecuencia causan enfermedad neumocócica invasiva en Estados Unidos. En nuestro país los serotipos que con mayor frecuencia causan este tipo de enfermedad son: 14, 5, 1, 7F, 3, 6B, 19 A, 23F, 19 F, 6 A, 18 C y 9 V. Los 14, 5 y 1 son responsables de alrededor del 70 % de los casos en nuestro país. Esta vacuna heptavalente actualmente disponible carece de los serotipos 5 y 1, por lo que su cobertura para las cepas de en nuestro país alcanza solo el 53 %. Se espera que otras vacunas 9 u 11 valentes o vacunas preparadas con proteínas neumocócicas tal vez permitan sortear este problema.

Las vacunas antimeningocócicas preparadas con polisacáridos capsulares bivalentes o tetravalentes son utilizadas desde hace años fundamentalmente para el control de epidemias. Hoy está disponible una vacuna de polisacárido C conjugada que ya está siendo aplicada en Inglaterra en niños a partir de los dos meses, se espera que el impacto en la EIM por *N. meningitidis* serogrupo C será tan importante como el de las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* tipo b y la heptavalente neumocócica .

Las vacunas anti-meningocócicas son preparadas con polisacárido capsular excepto para el caso del Grupo B, ya que el polisacárido capsular de ese grupo es escasamente inmunogénico. Se han desarrollado vacunas con proteínas de membrana externa purificadas, o junto a polisacárido capsular de otro grupo como el C. Estas vacunas están siendo ya utilizadas en niños y adultos jóvenes; existen publicaciones que evalúan su eficacia e inmunogenicidad en distintas franjas etáreas.

Bibliografía

- Joklik WK, Willett HP, Amos DB, Wilgert CM. editores, Zinsser Microbiología. 20ª ed. BsAs. Panamericana; 1994.
- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (h). editores. Diagnóstico Microbiológico, Texto Atlas Color. 5ª ed. Bs As. Panamericana. 1999.
- Salyers AA, Whitt DD. editors. Bacterial Patogenesis, a molecular approach. 2ª ed. Washington, D.C. ASM Press. 2001.
- Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. editors. Bailey & Scott´s. Diagnostic Microbiology. 11ª. ed. St. Louis, Missouri. Mosby. 2002.
- Mandell GL, Douglas, Bennett JD. editors. Enfermedades infecciosas, Principios y Práctica. 5ª ed. Bs.As. Panamericana. 2002.
- Murray PR. Baron EJ. Jorgensen JH. Pfaller MA. Tenover FC. Tenover MC. Editors. Manual of Clinical Microbiology. 8ª. ed. Washington, D.C. ASM Press. 2003.

