

MENINGITIS POR BACILOS GRAM NEGATIVOS

Revisión de 10 años en el Hospital San Juan de Dios

Dra. Martha Escalante Peralta (*)

Dr. Manuel Rojas Montero (**)

RESUMEN:

Se realiza un estudio retrospectivo de los pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios en un período comprendido entre junio de 1970 y abril de 1980, obteniéndose 16 pacientes con meningitis por bacilos gram negativos y 4 pacientes con meningitis por *Neisseria meningitidis*. Se comprobó el diagnóstico con cultivos positivos de líquido cefalorraquídeo, obtenido por medio de punción lumbar. El germen causal más frecuente fue la *E. coli*, seguido por *Klebsiella sp*, *Proteus sp*, y *Acinetobacter*; observándose el 31% de casos fallecidos, el 50% de casos curados y el 19% con secuelas. Se empleó en todo los casos la vía parenteral para el tratamiento con aminoglicósidos, penicilina y gentomicina. Se discute la relación entre el diagnóstico y los métodos empleados en el mismo y en el tratamiento en relación con el curso de esta entidad clínica.

INTRODUCCION:

Se hace una revisión del número de casos de Meningitis producida por bacilos gram negativos, ocurridos en el Hospital San Juan de Dios entre un período comprendido entre junio de 1970 y abril de 1980.

Aunque sabemos que su mayor presentación es en recién nacidos (14), puede ser una entidad importante en pacientes politraumatizados o en aquellos a los que se ha sometido a procedimientos neuroquirúrgicos (1) (3), con el consiguiente empleo de tubos endotraqueales, catéteres urinarios e intravenosos (3) (10) (11), anestesia espinal (10), asimismo en aquellos que han recibido tratamiento con antibióticos debido a otro tipo de infecciones (10), también en los pacientes de edad avanzada (3) (14) y en aquellos con problemas de inmunosupresión.

Hemos querido revisar la incidencia con la finalidad de recordar que la meningitis por bacilos gram negativos no sólo es de pacientes quirúrgicos (3) y que el cuadro clínico no siempre es el clásico (9) (10) (11) además de establecer cuáles eran los adelantos en cuanto a cultivos para un mejor diagnóstico y mayor prontitud del mismo con la finalidad de instituir rápidamente el tratamiento y así evitar las complicaciones clásicas de la meningitis por bacilos gram negativos (13) en un esfuerzo por mejorar a su vez el pronóstico de la enfermedad. Asimismo observar las técnicas en cuanto a la administración del tratamiento y cuáles eran los agentes antimicrobianos empleados para ver la efectividad de los mismos de acuerdo con la evolución de los pacientes y al tipo de germen productor de la enfermedad (7) (8) (2) (12) (13).

* Médico Asistente Internista, Hospital Nacional Psiquiátrico.

** Médico Asistente Infectólogo, Hospital San Juan de Dios.

MATERIAL Y METODOS:

Se hace una revisión retrospectiva de los pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios en un período comprendido entre junio de 1970 y abril de 1980 obteniéndose un total de 25 pacientes, correspondiendo 20 a meningitis por gram negativos y 5 con meningitis por Neisseria, habiendo sido escogidos con base en la positividad del cultivo de líquido cefalorraquídeo por microorganismos gram negativos, no importando la edad ni el sexo de los mismos y descartándose aquellos cultivos de líquido cefalorraquídeo que fueron considerados como contaminados. Este estudio se realizó en ésta forma en vista de que el servicio de estadística de este hospital no tiene clasificados los casos por gérmenes gram negativos. Se observó una leucocitosis con desviación a la izquierda, asimismo la historia clínica y el examen físico obtenidos en el momento del ingreso son datos importantes para el pronto diagnóstico, realizándose en todos los casos la obtención de líquido cefalorraquídeo por medio de punción lumbar. En cuanto al cultivo de los líquidos cefalorraquídeos se desconocen los datos de cómo se realizaban en los años de 1970 y 1972 y es en 1973 que se hace una revisión de las técnicas y se realiza una mejora agregándose CO₂ a la placa de agar chocolate en forma rutinaria y nombrándose a una persona para el procesamiento de los mismos, con la finalidad de realizar las siembras de dichos líquidos lo más rápidamente posible.

Además rutinariamente éstos se cultivan en Tioglicolato con CO₂, se inocula en placa de Agar sangre, Levine y Chocolate, posteriormente para investigar hongos se emplea la técnica de Micosel y Saboureaud y para BAA la de Lowestein-Jensen con Glicerina y sin Glicerina.

RESULTADOS:

Se obtuvieron 20 casos de meningitis por gram negativos comprobado por la positividad de los cultivos de líquido cefalorraquídeo de los cuales 4 fueron considerados como contaminados y por esta razón se descartan del presente estudio. De los 16 casos que fueron analizados se encontró que 14 correspondían al área metropolitana y 2 al área de Buenos Aires de Puntarenas.

Por lo que respecta al diagnóstico de ingreso de éstos se encontró 3 casos de accidente vascular cerebral, 4 politraumatizados, 1 por encefalopatía hipertensiva, 1 por intoxicación medicamentosa, 1 recién nacido a término con 56 horas de vida, 2 sin diagnóstico definido y sólo en 4 casos fue de Meningitis.

Los síntomas se presentaron en un período de 12 horas a 9 días, siendo los síntomas principales en 6 de los casos (37%) fiebre, cefalea y vómitos, teniendo otros como mareos, irritabilidad, astenia, adinamia y en 10 de los casos (63%) restantes los síntomas fueron inespecíficos. En el cuadro N° 1 se muestra la distribución por edad y sexo. En el físico al ingreso de este hospital se obtuvieron cifras dentro de límites normales de presión arterial, la frecuencia cardíaca fue entre 70 y 100 latidos por minuto en el 100% de los casos, temperatura de 38 a 40°C en el 100% de los casos, la exploración de fondo de ojo en 13 pacientes (81%) no fue realizado y en el 19% o sea en los 3 pacientes restantes, sólo 1 presentó edema de papila bilateral (6%). En cuanto al estado de conciencia al ingreso varía de consciente, desorientado e irritable, asimismo los signos meníngeos en 4 pacientes (25%) no fueron explorados, en el 50% de los casos (8 pacientes) tuvieron signos meníngeos y en el 25% (4 pacientes) fueron negativos y se anotó la presencia de otros signos como hemiparesia en 2 de los casos (13%), desviación de la comisura labial en 2 de los pacientes (13%), uno con dolor a la palpación a lo largo de la columna lumbar (6%).

En cuanto al cultivo de los líquidos cefalorraquídeos en los cuales se basa principalmente nuestro estudio se encontraron 16 casos de meningitis por bacilos gram negativos, de los cuales 6 (37%) tuvieron reporte de cultivo positivo por dichos gérmenes y con prueba de sensibilidad antibiótica y 10 (63%) sólo tienen cultivo positivo. La frecuencia de los gérmenes causales se muestra en el cuadro N° 2, correspondiendo a la E. coli la ma-

por frecuencia de presentación pues hubo 11 casos o sea el 69%, de los cuales el 56% (9 casos) eran mujeres, el segundo agente causal es la *Klebsiella* sp con el 13% de los casos (2 pacientes), de los cuales eran mujeres en el mismo porcentaje, siguiendo la frecuencia *Proteus* sp, *Acinetobacter* y un caso de asociación de *Klebsiella*- *E. coli* con un 6% cada uno o sea 1 paciente, los cuales eran de sexo masculino. Por lo que respecta al análisis de líquido cefalorraquídeo, el cual fue obtenido por medio de punción lumbar se muestra en el cuadro N° 3, observándose principalmente la leucocitosis del mismo, con un predominio marcado de segmentados, con glucorraquia generalmente baja y la presencia de proteinorraquia aumentada, todo esto en el 100% de los casos con presencia de globulinas que varían de 3 a 4 cruces, el frotis directo de estos líquidos en el 100% de los casos se ignoran y el VDRL, fue negativo en todos los casos. Se observa que en el 31% de los casos (5 pacientes) producidos por *E. coli* fallecen y en sólo uno de ellos (6%) fue realizada la autopsia corroborándose el diagnóstico de meningitis por gram negativos y septicemia y 3 pacientes (19%) egresan con condición de curados, en dos más (13%) se ignora la evolución pues no constan datos en los expedientes y uno de los pacientes (6%) exigió la salida sin tener ningún control posterior al cuadro de meningitis. En los dos casos (13%) producidos por *Klebsiella* el tratamiento de Penicilina sódica tiene resultados satisfactorios y egresan como curados y sin presentar secuelas. En los casos producidos por infección asociada de *Klebsiella*=*E. coli* (6%) así como en la producida por *Proteus* (6%) la evolución es satisfactoria pero egresa con secuelas. Y en cuanto a la infección producida por *Acinetobacter* (6%) el tratamiento con Penicilina sódica y Gentamicina por vía parenteral tienen resultados favorables egresando el paciente curado y sin secuelas.

En cuanto a los 5 casos producidos de Meningitis por *Neisseria meningitidis* se tiene 4 casos en hombres con una edad comprendida entre los 15 a 22 años y un caso en una mujer de 52 años de edad, en la cual el cultivo del líquido cefalorraquídeo se consideró como contaminado y es por este motivo que se descarta del presente estudio.

De estos 4 casos el diagnóstico de ingreso fue de Meningitis, habiendo tenido un cuadro clínico de 4 días promedio de evolución, siendo los síntomas principales fiebre, cefalea, vómitos y otros como escalofríos y odinofagia.

En cuanto al examen físico al ingreso se tiene presión arterial dentro de límites normales, frecuencia cardiaca de 84 a 120 por minuto, temperatura de 37 a 39°C. El estado de conciencia de los mismos fue decaído u obnubilado, ignorándose en todos ellos el estado del fondo de ojo, teniendo la presencia de signos meníngeos en tres de los casos.

El leucograma observado mostraba una leucocitosis importante, con desviación a la izquierda. El líquido cefalorraquídeo obtenido por medio de punción lumbar tenía un aspecto de turbio a purulento, con leucocitosis, glucorraquia de 32 a 54 mg%, la proteinorraquia fue de 283 a 360 con la presencia de globulinas que varían de 3 a 4 cruces. Por lo que respecta a la evolución de los mismos, en 3 de los casos fue satisfactoria, no presentando ninguna complicación y egresando como curados y sin secuelas, sin embargo un caso tuvo como complicación shock séptico y falleció. El tratamiento empleado en estos casos fue: Penicilina sódica a razón de 24 a 30 millones en 24 horas administrada por vía intravenosa, en uno de los casos se empleó Ampicilina en dosis de 2 y medio a 5 g cada 6 horas, administrada por vía intravenosa o sea de 10 a 20 g por día.

DISCUSION:

Por previas observaciones, el rápido diagnóstico de Meningitis bacteriana nos ayuda a evitar las fatales complicaciones de la misma (2) (10) (13) y nos obliga a evaluar rápidamente algunos factores como son la edad, posible asociación con otras enfermedades, cuidadoso examen físico, historia clínica e investigación de los signos meníngeos o signos neurológicos focales, asimismo el análisis del líquido cefalorraquídeo incluyendo el frotis del mismo por la técnica de Gram (11). El presente estudio nos ha demostrado igualdad con otros autores que han descrito a la *E. Coli* como el principal agente causal de menin-

gitis por bacilos gram negativos (3) (5) (10) (12) (13) (14), seguido de *Klebsiella* sp, *Proteus* sp y en los últimos 4-5 años también los casos producidos por *Acinetobacter* (5), esto fue observado en pacientes con traumatismo cefálico (10) y en no traumatizados como en aquellos hospitalizados sometidos a manejo de catéteres intravenosos, urinarios etc., así como en otros con infección adquirida en la comunidad como los descritos en pacientes alcohólicos crónicos (3), también en neonatos y en pacientes de edad avanzada que presentan cuadros neumónicos o con infección de vías urinarias (13) (14) o con problemas de inmunosupresión. La demostración del agente causal en nuestro estudio lo mostramos en el cuadro N° 1 y 2. Asimismo otros autores también han mencionado a la *Neisseria meningitidis* como otro de los agentes causales en niños y en adultos (3) (5) y (15).

Varios factores hacen que el diagnóstico clínico de meningitis por bacilos gram negativos sea más difícil y la diferencia en las manifestaciones de la enfermedad son debidas al organismo causal (10) y a la respuesta inflamatoria del sistema nervioso central.

Por cuanto al progreso descrito por otros autores de las técnicas de diagnóstico de meningitis por gram negativos para la pronta determinación del agente causal se encuentra descrita por Levin, Bang y otros en cuanto a la preparación de un lisado de amebocitos de limulos, los cuales producen un estado de gelación en la presencia durante un minuto de cantidades de endotoxinas producidas por bacterias gram negativas y que es conocida con el nombre de prueba de *Limulus* (4) y en varias series se ha observado una alta correlación entre la prueba de *Limulus* positiva y el cultivo sanguíneo positivo por bacilos gram negativos, y otro método es el observado incremento de las concentraciones de lactado en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con meningitis bacteriana, el cual produce diferentes niveles de lactado de acuerdo con el agente causal. Esto asociado con los datos clínicos y de laboratorio nos pueden conducir a una mayor prontitud en el diagnóstico (6). Con relación a nuestro estudio el frotis directo inicial fue negativo por bacilos gram negativos a pesar de tener un cuadro de meningitis producida por estos bacilos.

El tratamiento de elección de pacientes adultos con meningitis bacteriana es con Penicilina sódica a razón de 24 millones de unidades (11) en 24 horas, dado intravenosamente, esto es mientras se obtiene el reporte del cultivo o del frotis directo del líquido cefalorraquídeo en donde se establece la presencia de bacilos gram negativos para lo cual los autores han empleado Ampicilina 400 mg/kg de peso por día (11) y de Gentamicina recomendada a las dosis de 4 a 8 mg por vía intratecal e intraventricular en adultos y de 1 a 3 mg en niños, así como el mismo aminoglicósido por vía parenteral a dosis elevada de 3-5 mg/Kg de peso por día, fraccionando la dosis cada 8 horas y de acuerdo a la función renal representada por la creatinina, o bien se pueden emplear otros aminoglicósidos, los cuales son las drogas más empleadas y consideradas como las drogas de primera línea para tratar infecciones producidas por *E. Coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas*. Los aminoglicósidos pueden causar oto y nefrotoxicidad, sin embargo no hay evidencia de que la administración intratecal aumente el riesgo de éstas complicaciones comparada con la administración sistemática y se ha descrito que la Penicilina a grandes concentraciones intratecal puede producir convulsiones (12).

El tratamiento intravenoso de los aminoglicósidos por sí mismo no producen niveles adecuados en el líquido cefalorraquídeo y se ha descrito del 30 al 60% de mortalidad de pacientes en quienes sólo se ha empleado la vía parenteral, así como en aquellos que se ha empleado la vía parenteral junto con la vía intratecal (13). En este estudio realizado se muestra un 31% de fallecimientos en los casos producidos por *E. coli* y que concuerda con los datos anteriores.

La vía intratecal de tratamiento con aminoglicósidos tiene un grado de dificultad y su asociación con Penicilina o Ampicilina por vía parenteral es indicada en pacientes con meningitis de etiología desconocida (10). Algunos autores recomiendan que los aminoglicósidos sean empleados para tratamiento de meningitis adquirida como complicación de una estancia hospitalaria, dando tratamiento combinado de vía parenteral e intraventricular (3). La administración intratecal de Gentamicina, sin embargo, no ha sido demostrado

que sea la forma más efectiva, comparada con la administración sistemática y es la administración por vía intraventricular la que puede ser más efectiva para el tratamiento de meningitis por gram negativos (1).

En casos de resistencia de los gérmenes a Gentamicina se ha empleado la Amikacina a razón de 7,5 mg/kg de peso en dos dosis por vía parenteral y de 4 mg por vía intratecal, la cual ha sido bien tolerada por los pacientes (7).

La terapia parenteral con Cloranfenicol ha sido eficaz en varios casos producidos por bacilos gram negativos sensibles y se recomiendan las dosis de 75-100 mg/kg de peso por día, sin embargo los aminoglicósidos ofrecen mejor respuesta que el Cloranfenicol (8).

En nuestro estudio el tratamiento empleado por los diferentes médicos tratantes se muestra en el cuadro N° 4 notando que en ninguno fue empleada ni la vía intratecal ni la vía intraventricular y sólo fue utilizada la vía parenteral.

La alta mortalidad observada así como el alto porcentaje de secuelas nos obliga a proporcionar a los pacientes de mayor riesgo un ambiente hospitalario más libre de gérmenes de alta virulencia y resistencia a los antibióticos empleados. Una vez establecida la infección, la historia clínica completa y el examen físico nos darán el diagnóstico en la mayoría de los casos.

Algunos métodos de laboratorio que están siendo ensayados y otros ya empleados en la práctica proporcionan diagnóstico rápido del germen causal con lo que el tratamiento puede ser mejor orientado lo más precozmente. Creemos que sería de gran valor poder introducir a nuestro medio algunos de esos medios diagnósticos.

SUMARY

We have realized a clinical retrospective study analyzing records of patients admitted at the San Juan de Dios Hospital over a period of 10 years. We found 16 patients with gram negative bacillary meningitis, most with *Escherichia coli*, *Klebsiella sp*, *Proteus*, *Acinetobacter* and 4 with *Neisseria Meningitis*.

The results show a mortality of 31%, a recovery of 50% and a recovery with sequelae of 19%. Parental aminoglycosides, penicillin and gentamicin were the therapies of choice in all cases. We relate the diagnostic procedures and the diagnosis itself, and treatment in relation to the Clinical outcome of these patients.

CUADRO N° 1		EDAD										SEXO			
		0-1 (%)	2-10 (%)	11-20 (%)	21-30 (%)	31-40 (%)	41-50 (%)	51-60 (%)	61-70 (%)	71-80 (%)	MASC.	FEM.			
Gérmes															
E. Coli	1(6%)	--	1(6%)	2(13%)	1(6%)	3(19%)	1(6%)	1(6%)	2(13%)	2(13%)	2(13%)	2(13%)	2(13%)	9(56%)	9(56%)
Klebsiella			1(6%)												
Proteus				1(6%)											
Acinetobacter															
Klebsiella															
E. Coli +			1(6%)												
TOTAL	1(6%)		3(19%)	3(19%)	1(6%)	5(31%)	1(6%)	1(6%)	2(13%)	2(13%)	7(44%)	9(56%)			

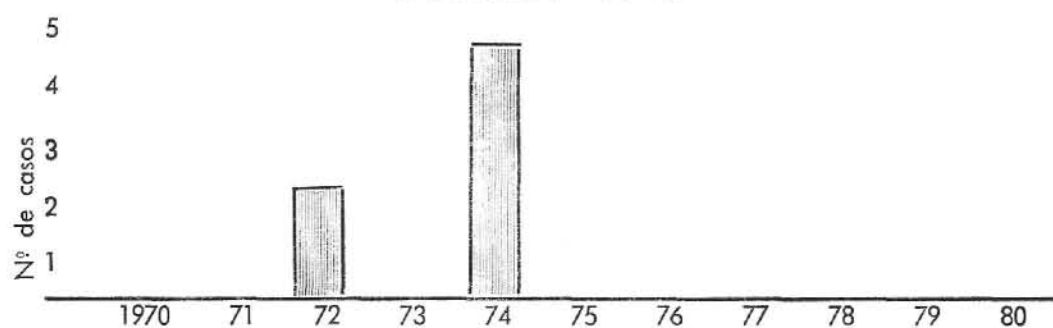
CUADRO N° 2		AÑO										Total pacientes	% casos			
		1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979			1980		
Gérmes																
E. Coli		1	1	3	1	2	1	1	--	2	2	11	69			
Klebsiella		1								1		2	13			
Proteus				1								1	6			
Acinetobacter							1					1	6			
Klebsiella																
E. Coli			1									1	6			
TOTAL		2	2	4	1	2	2	3	3	3	16	100				

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

CUADRO Nº 3

Agente causal	Aspecto	Glóbulos Rojos	Crenocitos	Glóbulos Blancos	% Segmentados	% Linfocitos	MG% Glucosa	Proteínas	Globulinas
(11/16) E. Coli	Incoloro	50 a 1.000	5	700 a 22.000	100	—	10 a 60	210 a 620	+++ +++
(2/16) Klebsiella	—	2	—	3 a 5	100	—	54 a 58	26	—
(1/16) Proteus	Sanguinolento	459.500	20	3.675	98	2	25	Cant. Insuf.	—
Acinetobacter (1/16)	Xanto crómico	60	30	3.520	100	—	31	580	+++
Klebsiella +E. Coli 1/16	Incoloro	26		148	65	35	72	43	++

CUADRO N° 4



BIBLIOGRAFIA

- Buckwold Frederick; Hospital acquired bacterial meningitis in Neuro Surgical Patients. J. Neurosurg: 46: 494-499, April, 1977.
- Kaiser et al: Treatment of Gram Negative Meningitis and Ventriculitis. N. Engl. J. Med. 294 (12): 673-674, March, 1976.
- Grane Lawrence et al: Non-Traumatic Gram Negative Bacillary Meningitis in the Detroit Medical Center 1964-1974 (With special mention of cases due to E. coli.) Medicine 57 (3): 197-207, 1978.
- Dyson Donald et al; Use of Limulus Lipate for Detecting Gram Nega Neonatal Pediatrics 58 (1): 105-107, July, 1976.
- Finland Maxwell, et al: Anti Bacterial Meningitis at Boston City Hospital During 12 Selected years 1935-1972: J.of Infectous Disease 136 (3) 400-414, Sept. 1977.
- Gastrin Bengt et al: Rapid Diagnosis of Meningitis With Use of Selected Clinical Data and Gas-Liquid Chromatographic Determinations of Lactate Concentrations in Cerebral Fluid. Journal of Infectious Diseases: 139 (5): 529-532, May 1979.
- Hamory Bruce et al: Intrathecal Amikacin Administration. Use in treatment of Gentamicin Resistant Klebsiella Pneumoniae Meningitis. Jama 236 (17): 1973-1974: Oct. 1976.
- Kaiser Allen et al: Amino Glucoside Therapy of Gram Negative Bacillary Meningitis: N. Engl. J. of Med. 293 (24): 1215-1220 Dec. 1975.
- Kaplan Karen et al. Anemia with Halmophilus Influenzae Meningitis: Pediatrics 64 (6): 1101-1104- June 80.
- Maregi Richard et al: Gram Negative Bacillary Meningitis. A. J. Of Med. 59:829-836, Dec. 1975.
- Seligman Stephem et al: The rapid differential diagnosis of Meningitis: Med. Clin. Of N.A. 57 (6): 417-423, Nov. 1973.
- Sehowaum Rahal, Kaiser, Maugi et al, Medical Letter 19:94-96. 1977.
- West Timothy et al: Intraventricular Administration of Amikacin for Complicated Gram Negative Meningitis and Ventriculitis: J. Neurosug. 50:95-99 Jan 1979.
- Wilcz Ynski Newton et al: Meningitis in the Eldesly Laucet: 157-158: July 1979.
- Kwang Sik Kim. Hammerschlag et al: Infections in Children due to Neisseria Meningitis Sero Group 135: J. Of Pediatrics. Clinical Notes 92 (3): 326-503. August 1978.