



**UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES. FACULTAD DE  
MEDICINA. DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA,  
PARASITOLOGÍA E INMUNOLOGÍA  
CÁTEDRA 1**

# **MENINGITIS BACTERIANAS**

**Dra. Silvia Repetto  
2019**

# Infecciones SNC

## Topografía de la lesión

- Espacio subaracnoideo:  
Meningitis
- Encéfalo: Encefalitis
- Médula y raíces nerviosas:  
Mielitis

## Lesión ocupante

- Absceso de cerebro
- Empiema subdural
- Empiema epidural

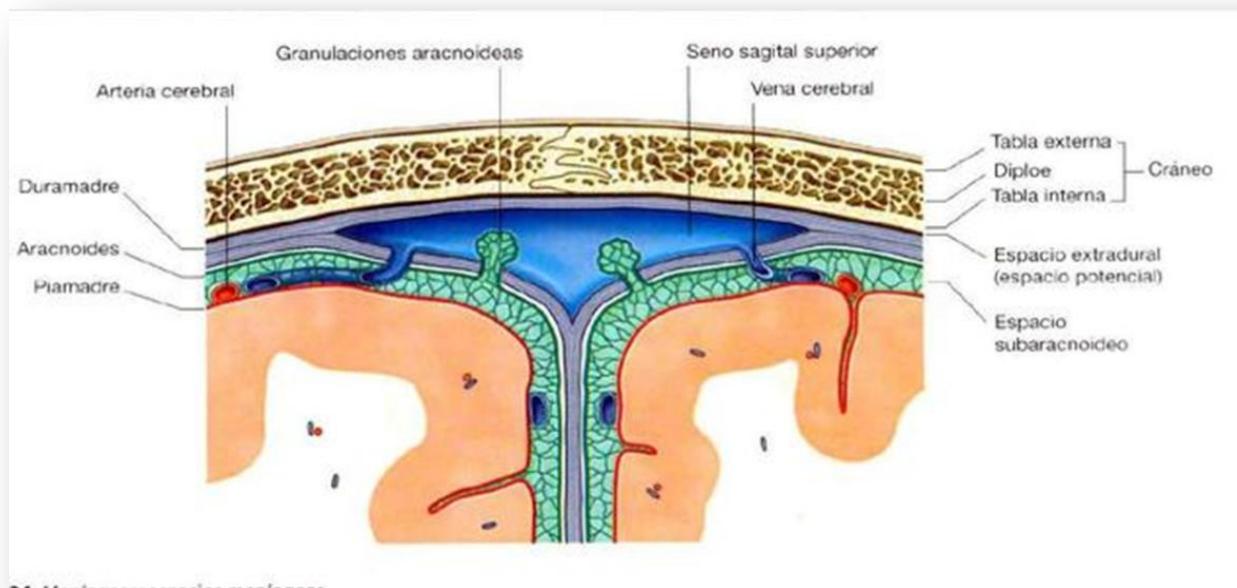
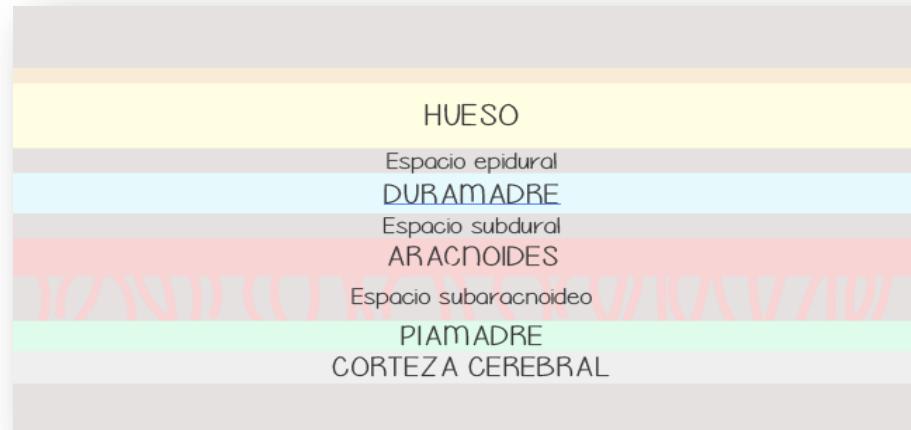
## Microorganismos

- Bacterias
- Virus
- Parásitos
- Hongos

## Estado inmunológico del huésped

- Inmunocompetente
- Inmunocomprometido

# Las meninges



# Meningitis: Definición

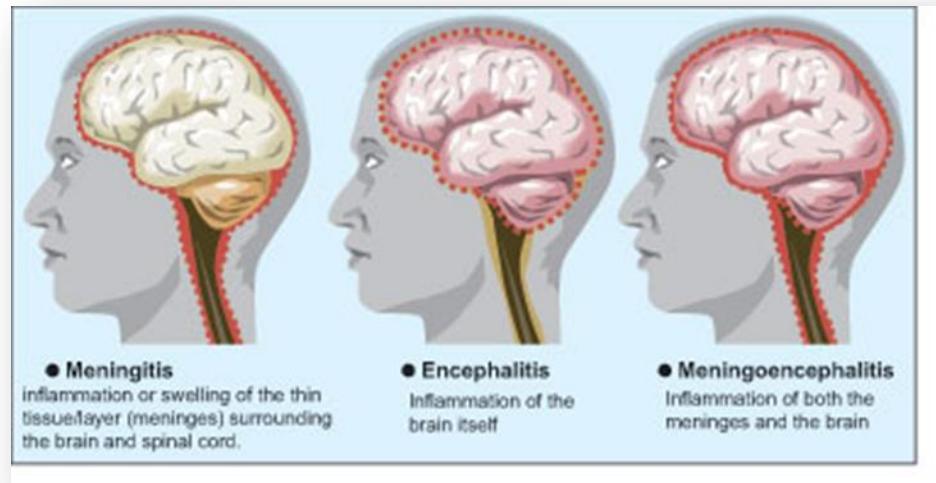
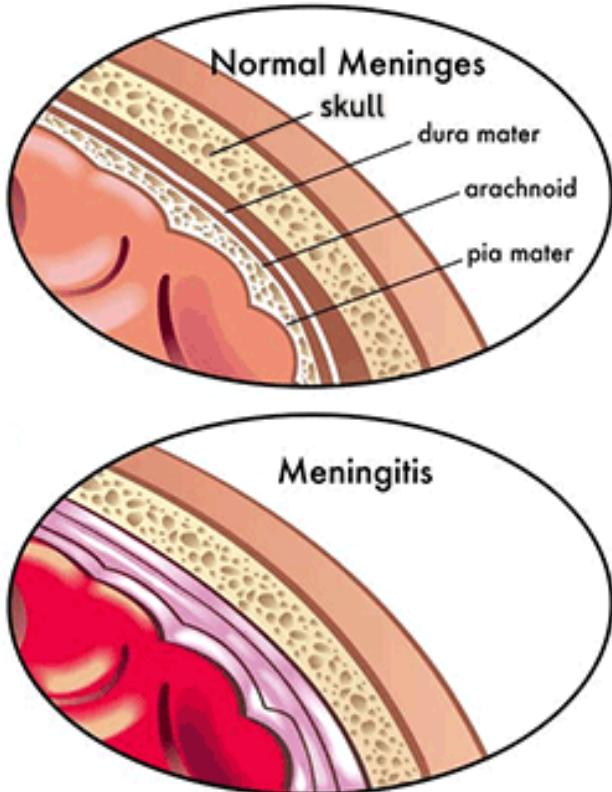
## MENINGITIS

Inflamación de las leptomeninges (piamadre y aracnoides) con afectación del líquido cefalorraquídeo (LCR) que ocupa el espacio subaracnoideo, ocasionada por la presencia de patógenos/ la respuesta inflamatoria.

El compromiso parenquimatoso adyacente a las meninges definirá la presencia de:

- Meningoencefalitis (encéfalo)
- Meningoencefalomiélitis (encéfalo y médula)
- Meningomielorradiculitis (encéfalo, médula y raíces nerviosas)

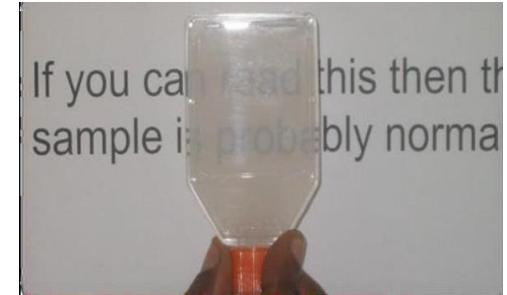
# Meningitis: Definición



# Meningitis: Clasificación

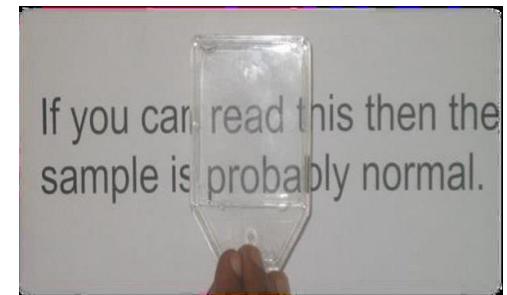
## Meningitis LCR bacterianas

- Constituyen una emergencia infectológica.
- Presentan mayor morbi-mortalidad
- Requieren un rápido diagnóstico y tratamiento para evitar una evolución fatal o secuelas irreversibles
- Tasa de mortalidad: 25% y Tasa de morbilidad: 60%.



## Meningitis con LCR asépticas

- Presentan una evolución con menor morbimortalidad.
- Existen causas no infecciosas de meningitis aséptica.
- Preceden al cuadro de meningitis manifestaciones de infección viral, respiratoria o cutánea.
- Presentan distribución estacional.



## Meningitis crónicas

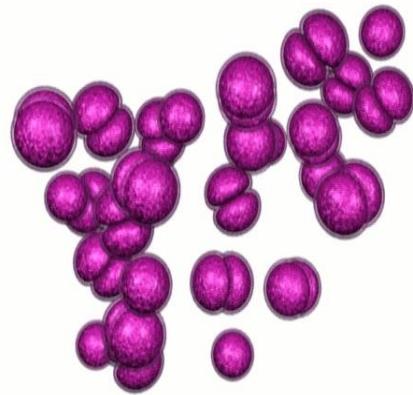
Meningoencefalitis con anormalidades en el LCR que tardan cuatro o más semanas.

# Meningitis: Epidemiología

- Etiología: Viral: 80% Bacteriana: 15%
- En Argentina (2003 - 2004) se detectaron brotes de meningitis por enterovirus (Echovirus 30) en niños de edad preescolar.
- *Neisseria meningitidis* es causa de grandes epidemias.
- Se han identificado 13 serogrupos de *N. meningitidis* (**Argentina: B,C,W135 e Y**)
- La distribución geográfica y el potencial epidémico varía según el serogrupo.

# Características del LCR según los diferentes tipos de meningitis

Parámetros	meningitis séptica (bacteriana)	meningitis aséptica (Viral)	meningitis micótica	meningitis TBC
Presión (mm H2O)	>180	Frecuentemente normal	Variable	>180
Conteo glóbulos blancos	1000-10.000 Promedio: 1195 Rango: <100-20.000	<300 Promedio: 100 Rango: 100-1000	20-500	50-500 Promedio: 200 Rango:<50-4000
Neutrófilos (%)	>80	<20	<50	20
Proteínas (mg/dl)	100-500	Normal o ligeramente elevada	Elevadas	150-200
Glucosa (mg/dl)	<40	>40	<40	<40
Coloración de Gram (% positivos)	60-90	Negativo	Negativo	37-87 (BK)
Cultivo (% positivos)	70-85	50	20-50	52-83

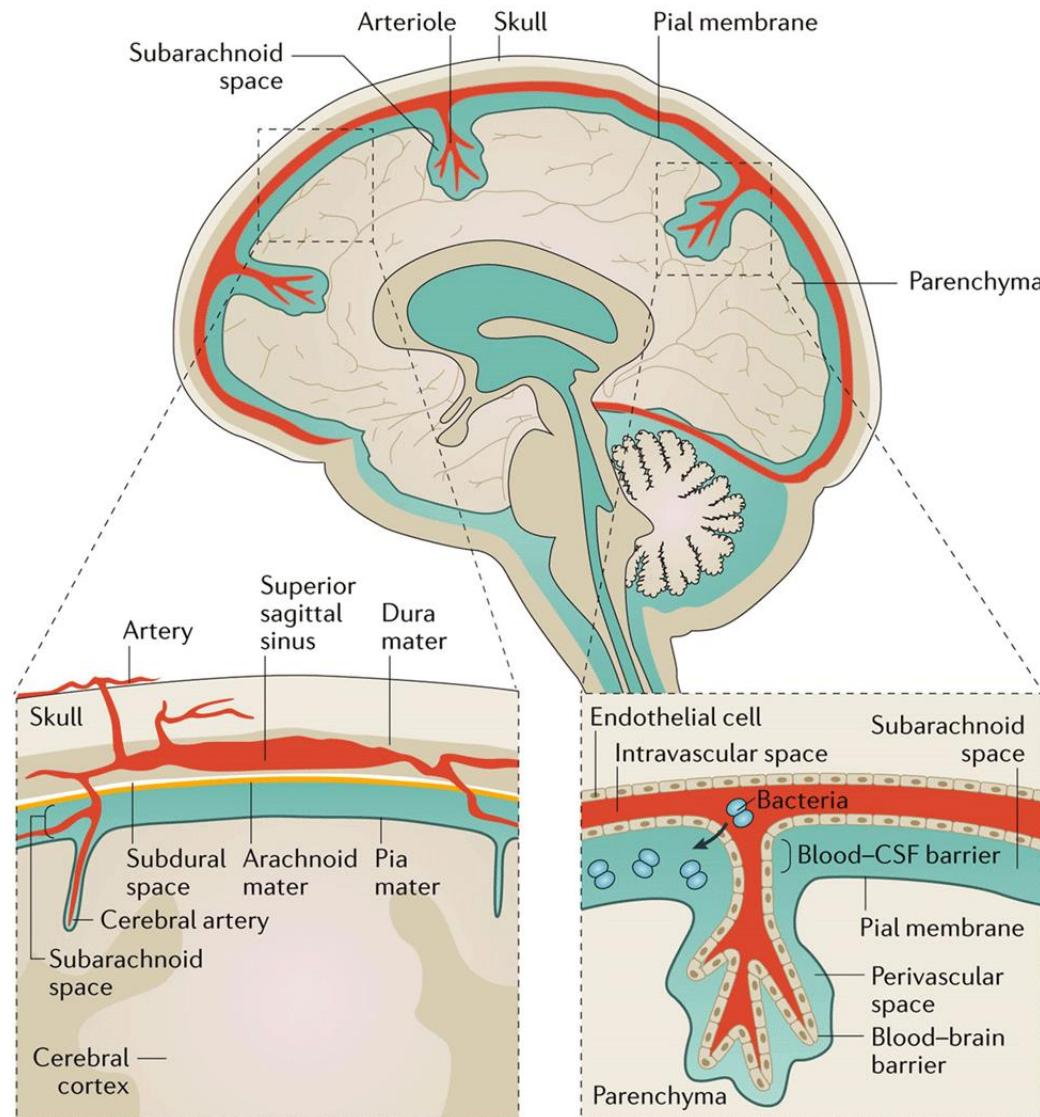


Han N.

*Neisseria meningitidis*

# Meningitis bacterianas

Figure 1. Anatomical representation of the human brain and meningeal structures affected by bacterial...



Rodrigues CMC and Maiden MCJ. A world without bacterial meningitis: how genomic epidemiology can inform vaccination strategy [version 1]. F1000Research 2018, 7:401 (doi: 10.12688/f1000research.13793.1)

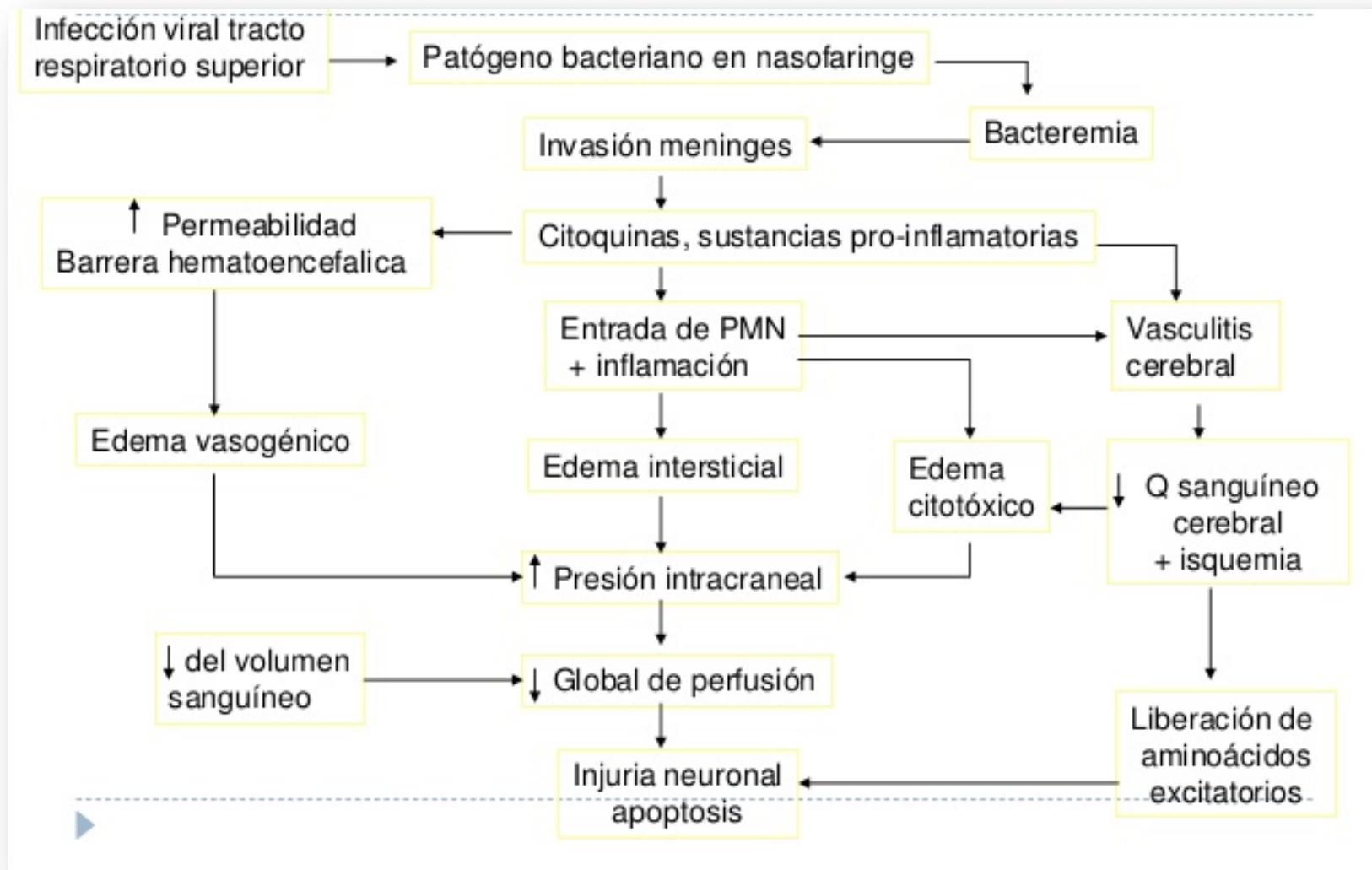
# Meningitis bacterianas: Agentes etiológicos

GRUPO ETARIO	MICROORGANISMOS
<b>Menores 1 mes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Streptococcus agalactiae</i></li><li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li><li>• <i>Escherichia coli</i></li><li>• <i>Listeria monocytogenes</i></li></ul>
<b>1-3 meses</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li><li>• <i>Neisseria meningitidis</i></li><li>• <i>Haemophilus influenzae tipo b (Hib)</i></li><li>• <i>Streptococcus agalactiae</i></li></ul>
<b>Mas de 3 meses</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Neisseria meningitidis</i></li><li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li></ul>
<b>Adolescentes y adultos jóvenes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Neisseria meningitidis</i></li><li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li></ul>
<b>Adultos mayores</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li><li>• <i>Neisseria meningitidis</i></li><li>• <i>Haemophilus influenzae tipo b (Hib)</i></li><li>• <i>Listeria monocytogenes</i></li></ul>

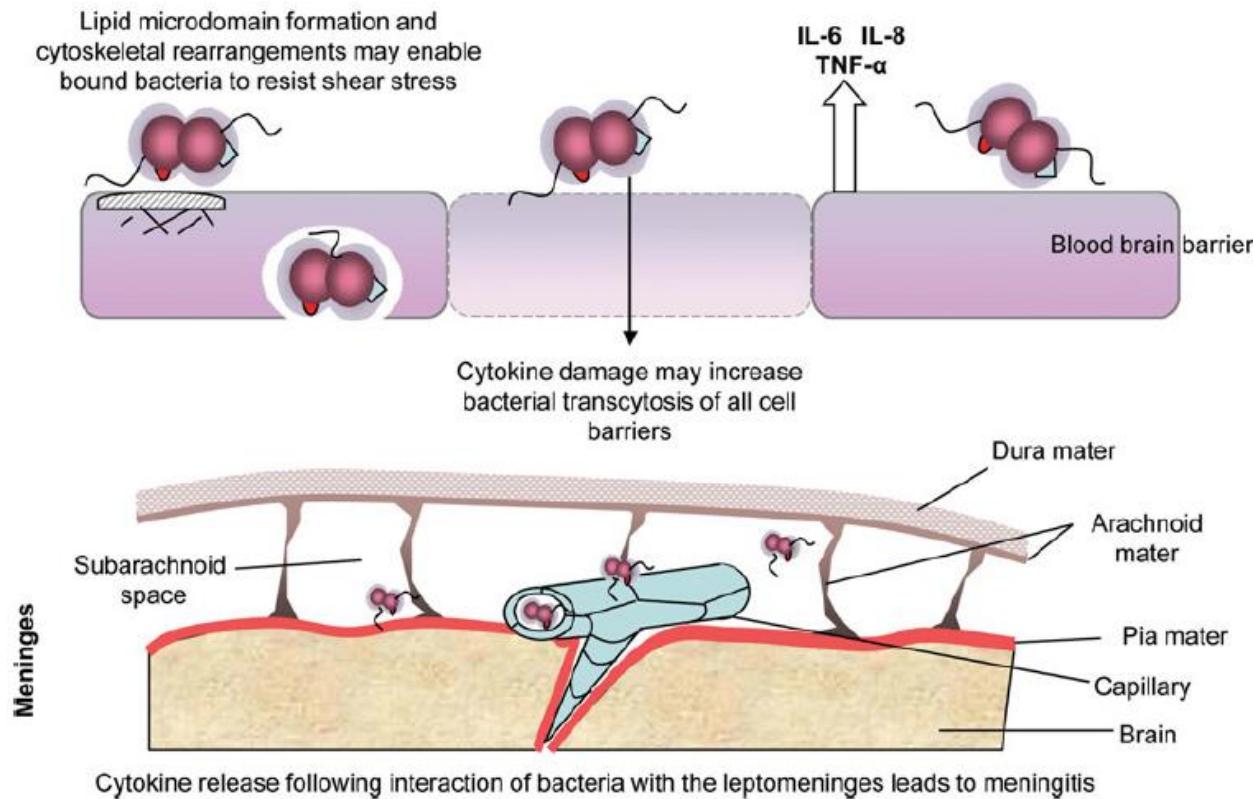
# Meningitis bacterianas: relación según factor predisponente

Factor predisponente	Patógeno
Inmunocompromiso	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>L. monocytogenes</i> Bacilos gram negativos
Fractura cráneo	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae tipo A</i> <i>Streptococcus</i> $\beta$ hemolítico
Post quirúrgicas Trauma	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> Bacilos gram negativos

# Meningitis bacteriana: Patogenia

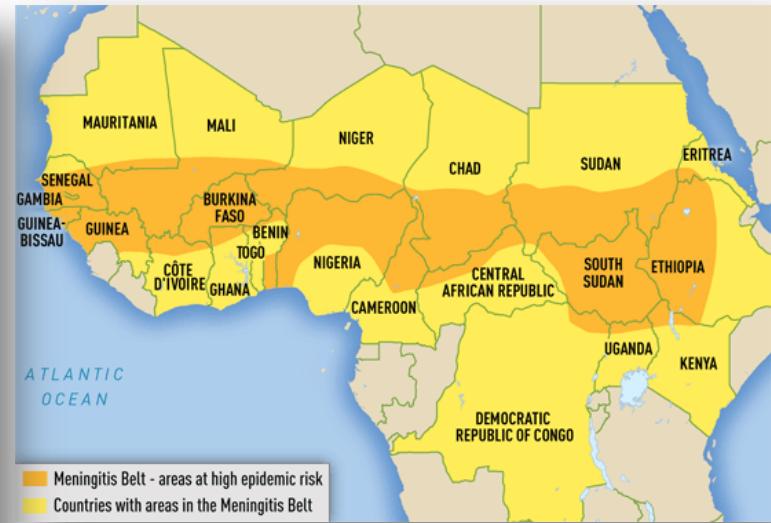
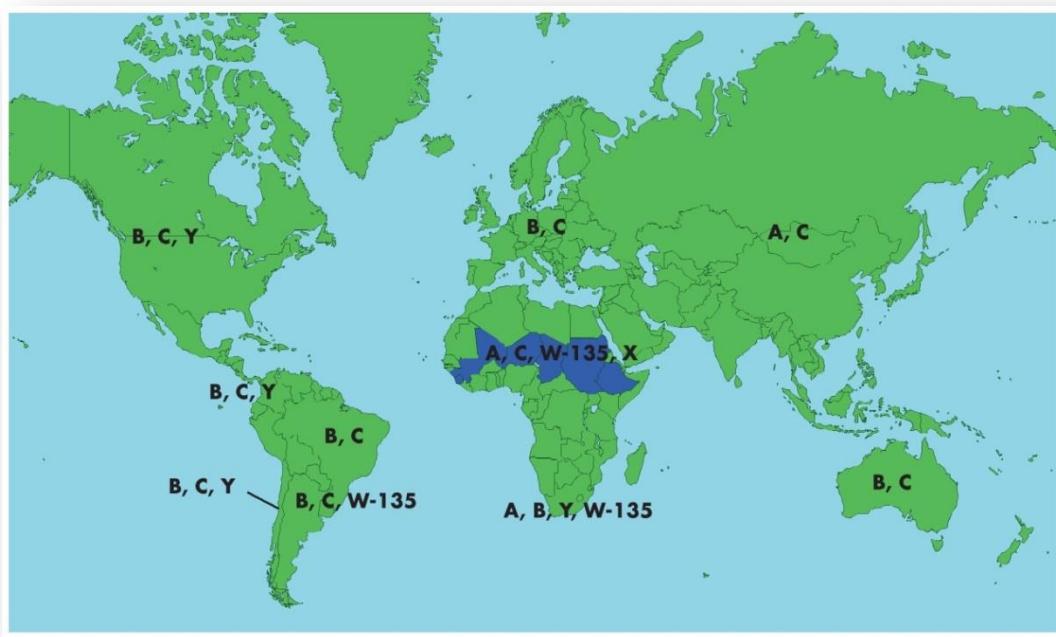


# Mecanismo de ingreso a la barrera Hemato-Encefálica



- Atravesando las células por transcitosis.
- Rompiendo y pasando a través de las uniones estrechas.
- Infectando monocitos que pueden atravesar las barreras.

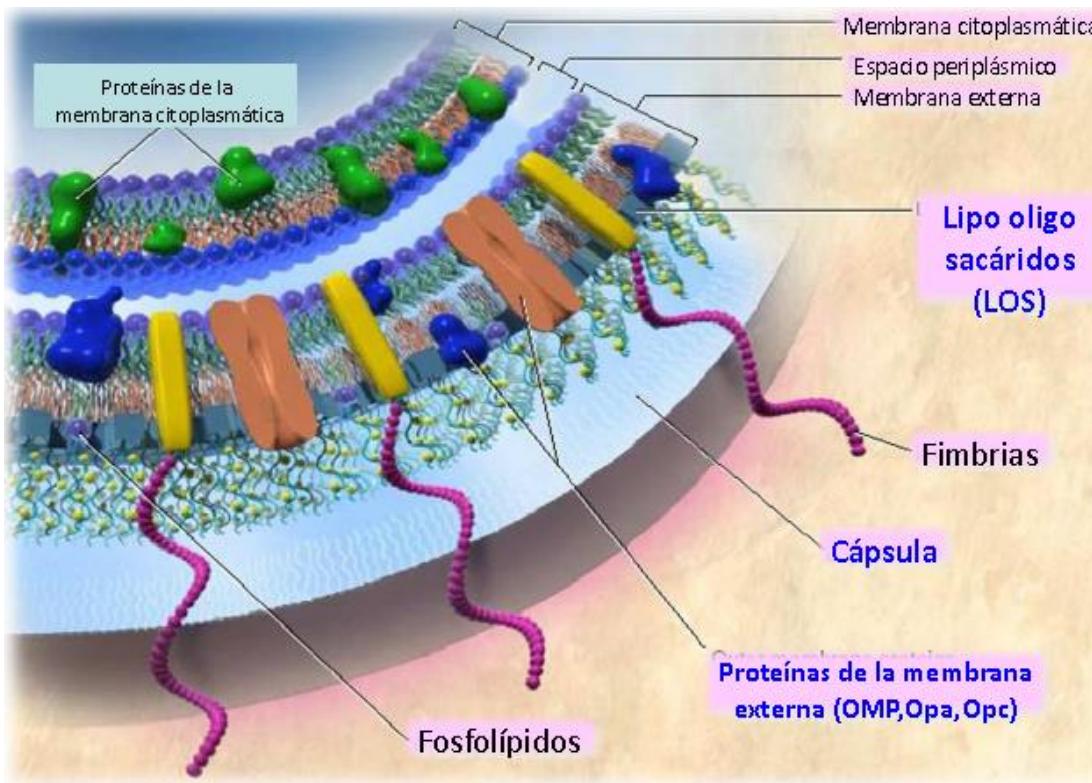
# Enfermedad Meningocócica: Epidemiología



Cinturón africano de la meningitis

- Serogrupo A : Epidemias en África.
- Serogrupos B y C: Europa y América.
- Serogrupo W135: Más frecuente en Argentina. Epidemias (Arabia Saudita), países del cinturón africano.
- Serogrupo Y : Estados Unidos y Colombia .
- Serogrupo X: Epidemias en Ghana.

# *N. meningitidis*: Patogenia



## ESTRUCTURA ANTIGÉNICA

- Polisacárido capsular: serogrupos
- Lipooligosacáridos (LOS); inmunotipos
- Proteínas de membrana externa (OMP): serotipos y subtipos

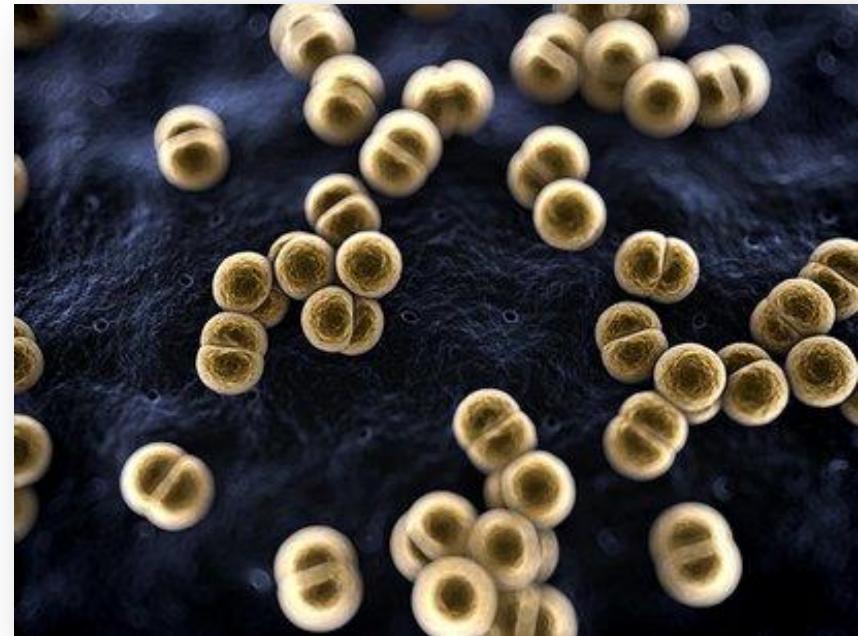
## FACTORES DE VIRULENCIA

- Pilis: adherencia a las células y actividad antifagocítica
- LPS: shock endotóxico (daño celular)
- IgA proteasa: Invasión a las mucosas e IgA.
- Cápsula: Adherencia y actividad antifagocítica .

# *N. meningitidis*: Estructura antigénica

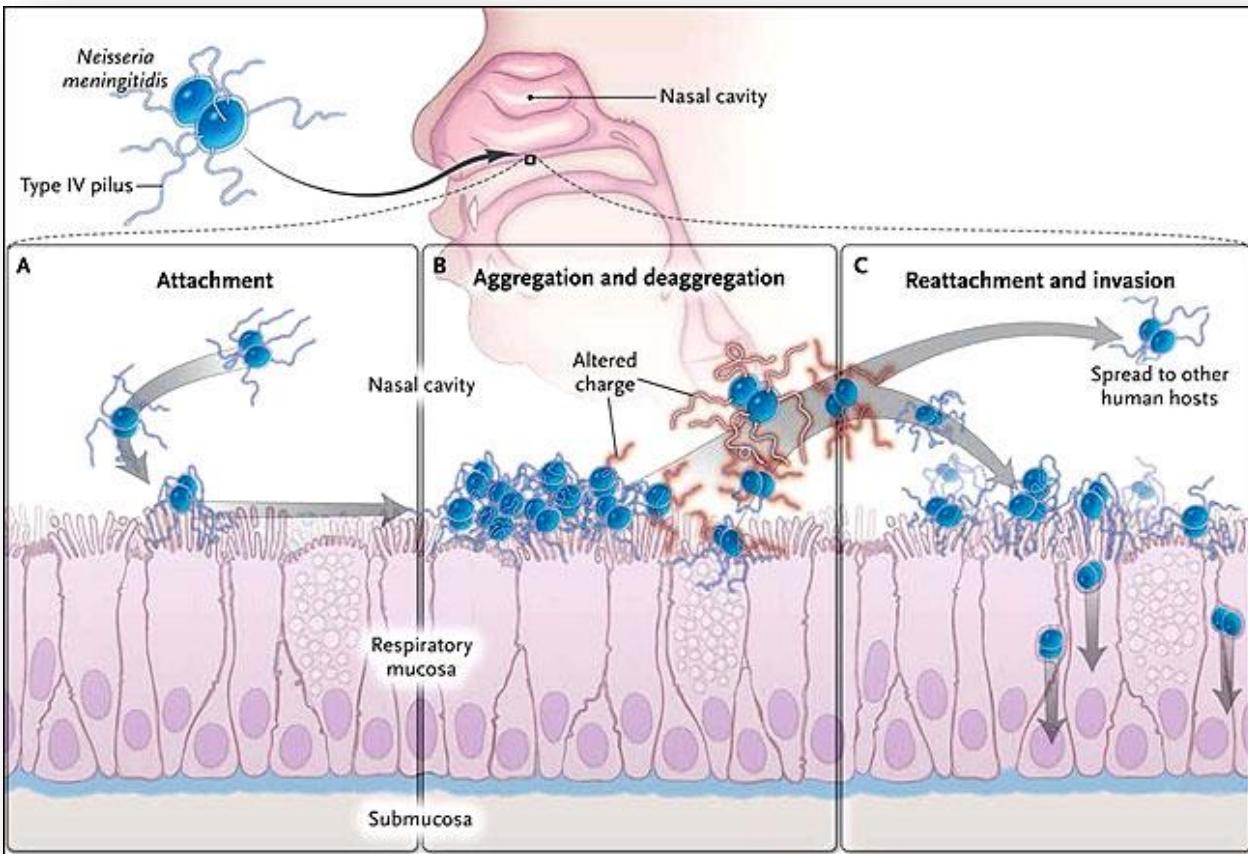
**Cápsula: 13 serogrupos**

**A,B,C,D, 29E;H,I,K,L,Y,  
W-135,X,Z**



La clasificación por serogrupos se basa en la reactividad inmunológica del polisacárido capsular, que constituye la base para el desarrollo de vacunas de polisacáridos, actualmente disponibles.

# *N. meningitidis*: Patogenia



1. Colonización del epitelio nasofaríngeo
2. Atraviesan el citoplasma
3. Llegan a la submucosa
4. Circulación sanguínea
5. Resistencia a la fagocitosis y a la actividad bactericida del suero
6. Invasión del SNC
7. Respuesta inflamatoria

# *N. meningitidis*: Patogenia

## Condiciones para enfermedad invasora por Meningococo

1. Exposición a cepa invasora
2. Colonización de mucosa nasofaríngea
3. Pasaje a través de las mucosas
4. Supervivencia de la bacteria en circulación

## Cuadro clínico

- Bacteriemia sin sepsis
- Meningococcemia sin meningitis
- Meningitis con o sin menigoccemia
- Meningoencefalitis
- Otros: neumonía, artritis, uretritis, endocarditis.



## Síndrome de Waterhouse-Friderichsen

- Necrohemorragia de las glándulas suprarrenales en el curso de una enfermedad infecciosa grave.
- Trombosis intravascular y gangrena, falla multiorgánica

# *N. meningitidis*: Colonización

- *N. meningitidis* se ubica en la mucosa de la nasofaringe.
- La trasmisión es persona`-persona o mediante gotas.
- Colonización 10-30% en personas jóvenes.
- En las epidemias, la portación en humanos puede llegar al 70%.
- Duración (depende del huésped y del serotipo): meses-años
- Nueve de diez cepas son consideradas no patógenas en los pacientes colonizados.
- La portación actúa como reservorio de la enfermedad, pero estimula la inmunidad en el huésped.

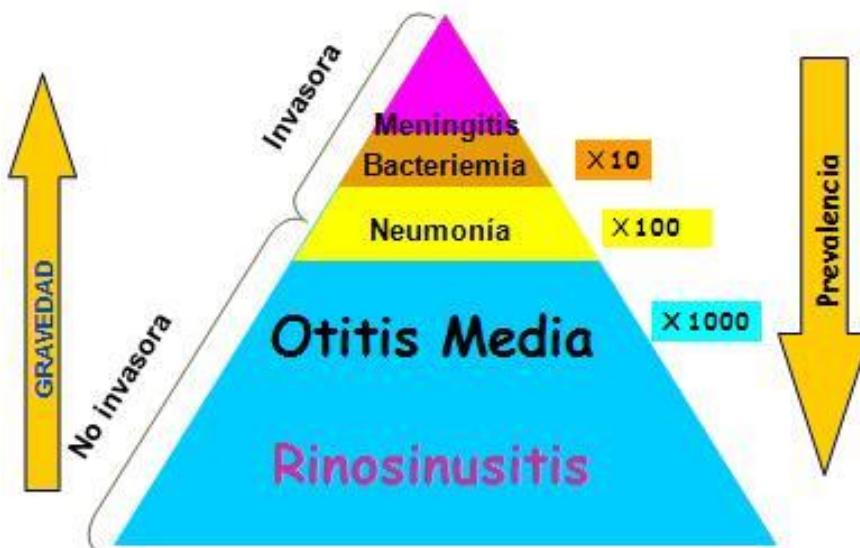
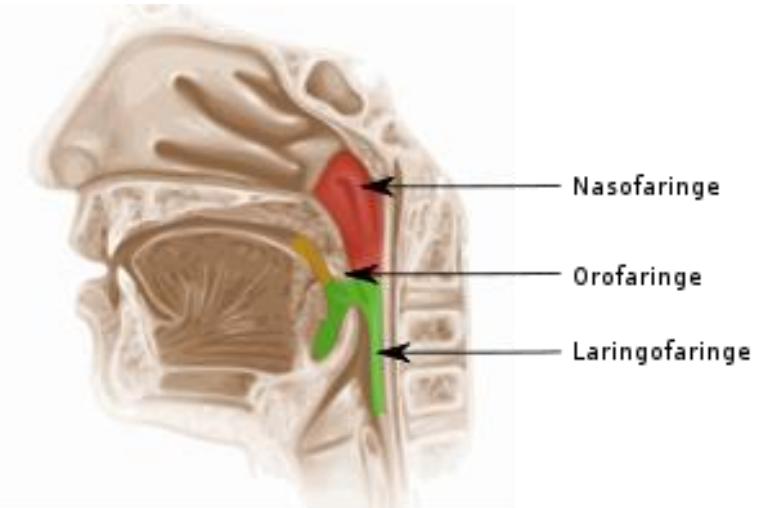
## Grupos de riesgo

- Poblaciones cerradas
- Tabaquismo
- Infecciones respiratorias
- Sexo masculino.

Caugant y col.,2009; Van Deuren y col., 2000

# *Streptococcus pneumoniae*

- Forma parte de la flora normal de vías aéreas superiores (**nasofaringe humana**)
- Colonización: a 10% de los adultos sanos y 20 a 40% de los niños sanos durante los meses de invierno.
- Patógeno casi exclusivamente humano

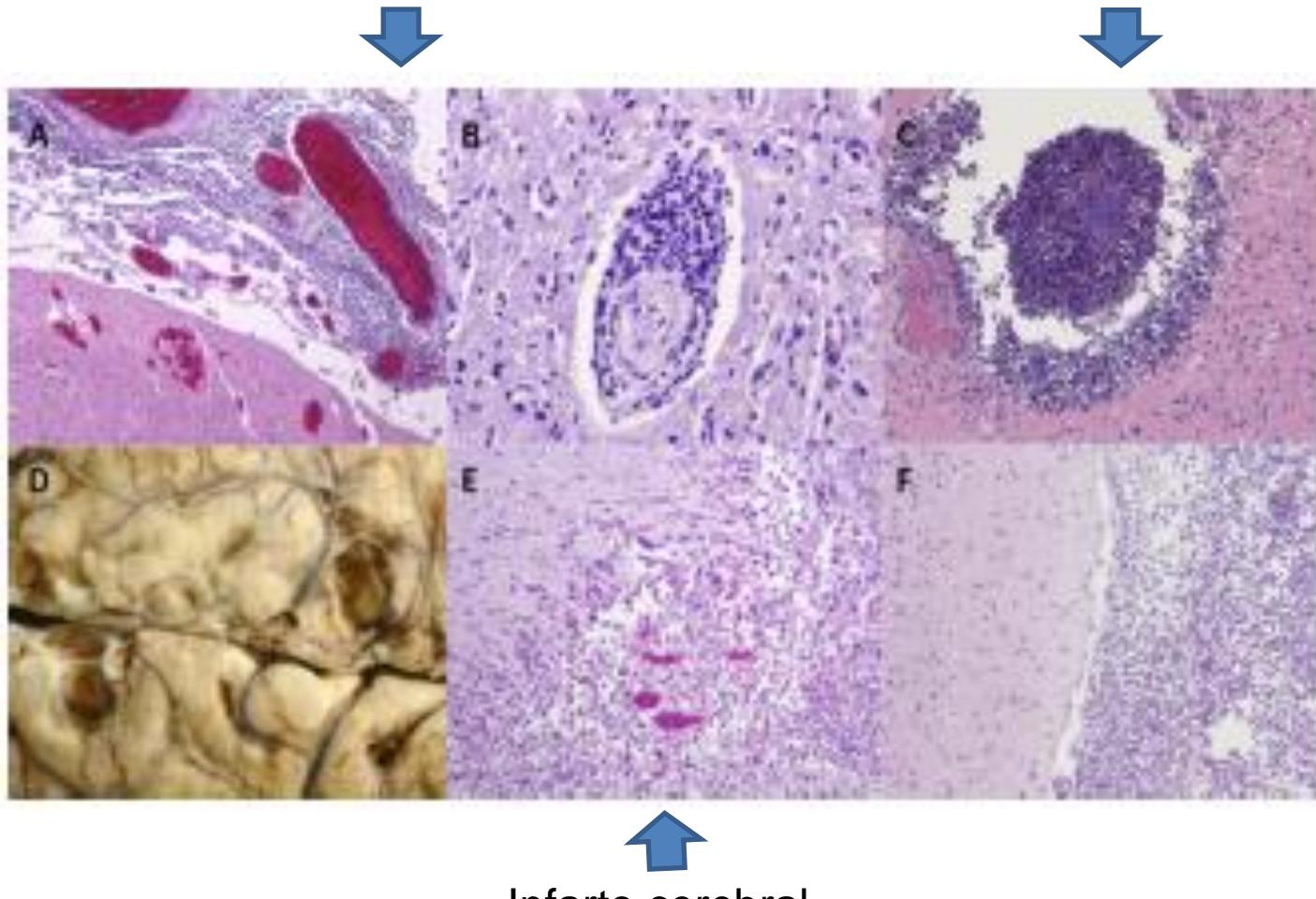


Vía de transmisión  
De persona a persona  
por vía respiratoria.

# *Streptococcus pneumoniae: Meningitis*

Lesión neuronal, hemorragia meníngea y obstrucción arteriolas

Formación de trombo venoso con infarto del tejido



# *Listeria monocytogenes*

- Bacilo Gram positivo
- Formas clínicas: meningitis o meningoencefalitis.
- Se transmite a través del consumo de alimentos contaminados por el bacilo (verduras, alimentos de origen animal mal cocidos), césped, peces y crustáceos y productos lácteos no pasteurizados.
- Afecta a neonatos (periodo perinatal precoz), adultos mayores de 60 años e inmunodeprimidos, aunque un 30% de los pacientes no tienen factores subyacentes identificables.
- **LCR: puede ser turbio pero es más frecuente que se presente con claro o ligeramente opalescente, con menos de 1000 células/mm<sup>3</sup> y con un porcentaje significativo, en ocasiones predominante, de linfocitos.**
- No hay prevención por vacunación

# *Mycobacterium tuberculosis*

Es siempre secundaria a una lesión TBC de otro órgano, en general el pulmón y con mucha frecuencia acompaña a una primoinfección, TBC primaria pulmonar reciente o a una TBC miliar.

Puede observarse cuando las lesiones pulmonares ya no presentan actividad.

## Epidemiología

### -Antecedentes personales:

Condiciones debilitantes predisponentes: desnutrición, sarampión, coqueluche, otras infecciones, tratamientos inmunosupresores, cambios hormonales puberales, enfermedades inmunosupresoras o adquiridas

Antecedentes de haber padecido TBC y con tratamientos inadecuados/ incompletos.

Vacunación BCG: la falta de esta vacuna aumenta significativamente el riesgo de padecer esta localización de TBC, pero ***la presencia de cicatriz de BCG no descarta el diagnóstico de meningitis TBC***, ya que la BCG no representa el único factor implicado en el desarrollo de la enfermedad.

-Antecedentes heredo familiares: Foco de Contagio TBC

-Antecedentes socioambientales

# **Meningitis aséptica**

# Meningitis aséptica

- Meningitis aguda
- Alteración del estudio físico químico del LCR
- Ausencia de bacterias en el LCR
- Si el paciente ha recibido antibióticos antes de la punción lumbar, un cultivo negativo de LCR no excluye una etiología bacteriana.
- Curso benigno

Common viruses*	Uncommon viruses§
Non-polio human enteroviruses (NPEV)	Cache valley virus
Coxsackievirus	Chikungunya virus
Echovirus	Cytomegalovirus (CMV)
Enterovirus	Dengue virus
Herpes simplex virus (HSV)	Eastern equine encephalitis virus
HSV type 1	Epstein-Barr virus (EBV)
HSV type 2	Human herpes type 6 virus (HHV 6)
Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)	Human Immunodeficiency virus (HIV)

- Etiologías de Meningitis aséptica en Argentina: Enterovirus y virus de la Parotiditis.

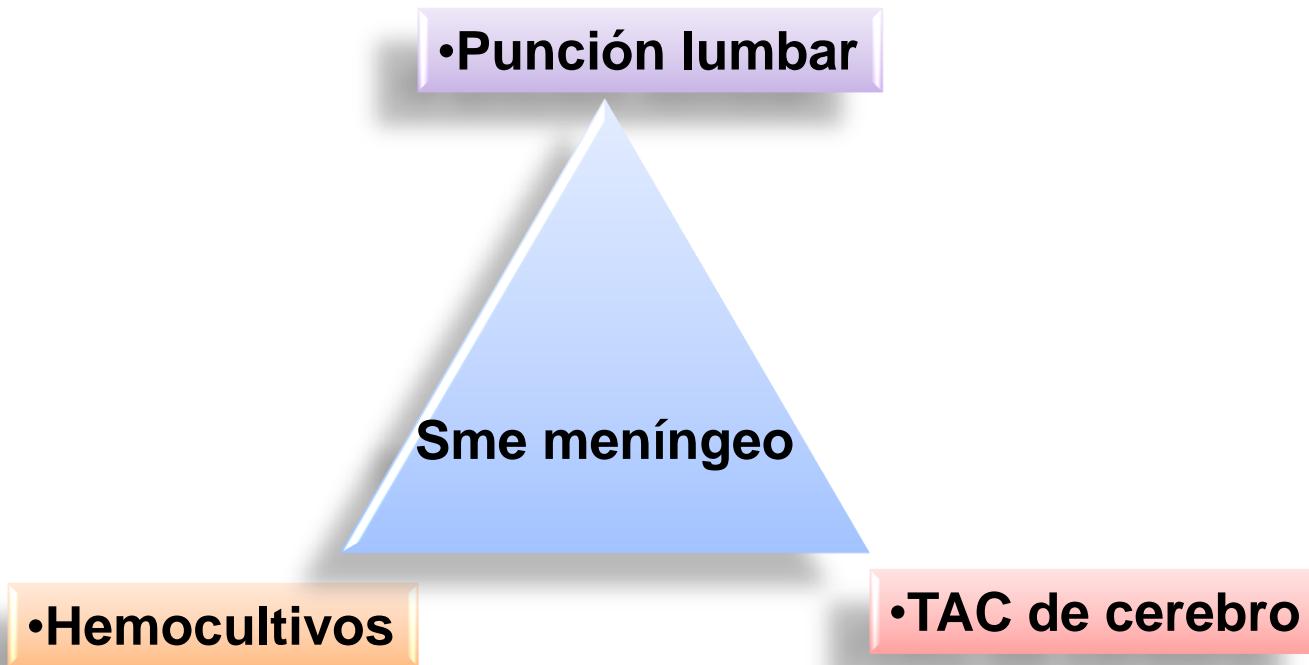
# Meningitis con líquido cefalorraquídeo claro

## Agentes etiológicos

- Enterovirus  
(Echovirus/Coxsackie (85 al 90%))
- Herpes virus
- *C. neoformans*
- Tuberculosis
- Virus de la Parotiditis
- Virus de la Coriomeningitis linfocitaria
- Legionellosis
- *Borrelia burgdorferi* (Enf. de Lyme)
- *Bartonella henselae* (Enf. por arañazo de gato)
- *Brucella spp.*
- *Leptospira spp.*
- *Treponema pallidum*

# Meningitis

## Conductas diagnósticas a seguir



- Aislamiento de contacto durante las primeras 24 horas de tratamiento para Meningitis por Meningococo y *H. influenzae*.
- Profilaxis a contactos (cinco horas diarias, intubación)
- No aislamiento a pacientes con meningitis por Neumococo.

# SIGNOS MENÍNGEOS

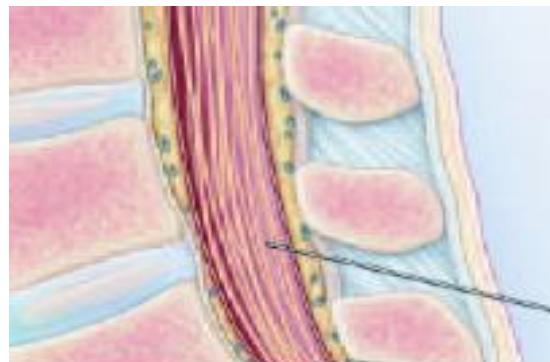
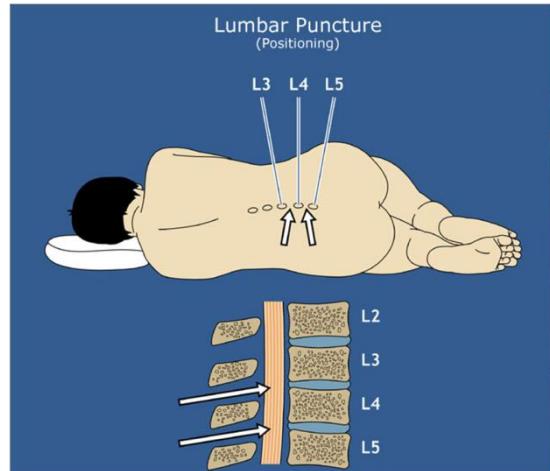


ADAM.

ADAM.



# Punción lumbar



Tubo N°1: Análisis físico químico del LCR

## De rutina

- Aspecto
- Recuento celular
- Glucorraquia
- Proteinorraquia

## Otros

- Ácido láctico
- Cloruros
- Pruebas serológicas

# Características del LCR

## Estudio fisicoquímico y recuento de leucocitos

Situación clínica	Leucocitos/mm3	Predominio Celular	Proteínas (g/l)	Glucosa (g/l)
Normal	1-5	Linfocitos	0.15-0.4	0.6-0.7
Infeción Bacteriana	300-50000	Neutrófilos	1-3	Baja < 0.3
Infeción Viral	10-1000	Linfocitos	Levemente elevadas	Normal
Infeción Micótica o tuberculosa	30-600	Linfocitos	0.2-2	Baja < 0.3

# Características del LCR

## Tubo Nº 2: Diagnóstico microbiológico

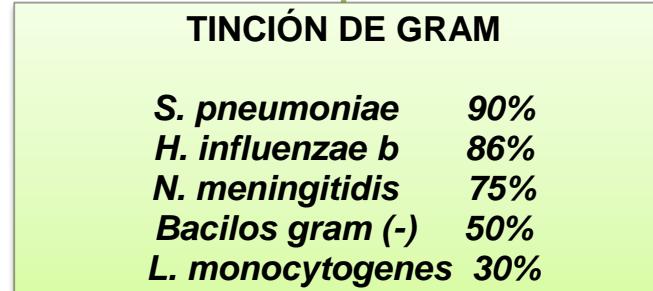
### Trasporte de la muestra:

- Trasportar la muestra inmediatamente
  - No refrigerar la muestra salvo que se requiera diagnóstico por biología molecular
  - Conservar la muestra a temperatura ambiente o a 37 si no se puede procesar inmediatamente.
- 
- La sensibilidad de las técnicas de cultivo depende del volumen de LCR enviado al laboratorio.

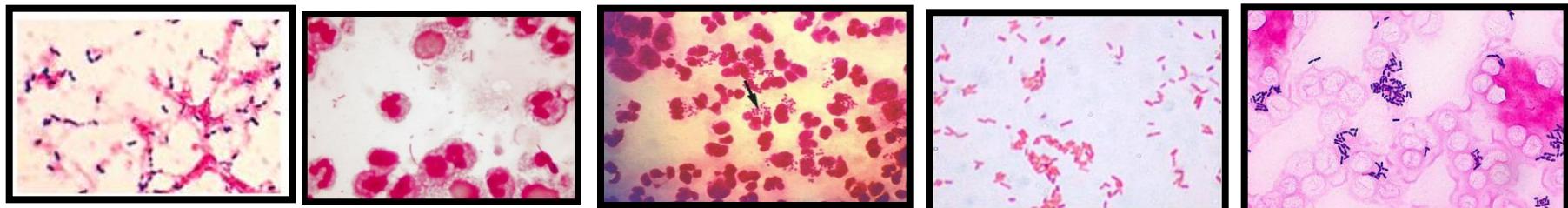
Enviar -1ml para cultivo bacteriano  
- 2ml para cultivo para hongos  
- 2ml para cultivo de micobacterias



# LCR



**Cultivo de LCR**  
S:70-85%



# LCR: Diagnóstico microbiológico

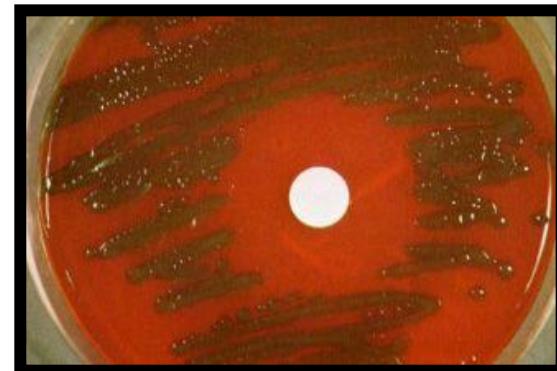
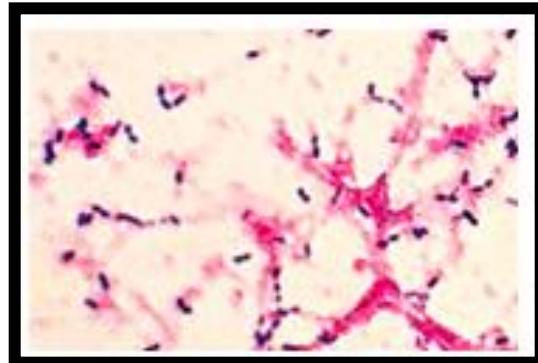
## Detección de antígenos bacterianos capsulares en LCR

- CIE (constrainmunoelectroforesis)
- COAG (coaglutinación)
- AL (aglutinación de látex)

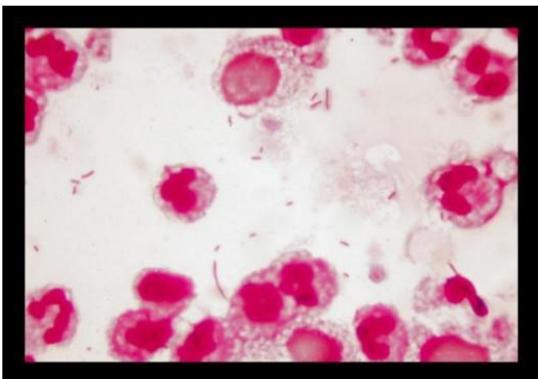
## Indicación

- Tinción de Gram y cultivo bacteriano negativo en paciente que recibió tratamiento antibiótico previo.
- En meningitis bacteriana por *P. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* con respuesta al tratamiento antibiótico (cultivo negativo) los antígenos bacterianos son detectados entre 3 a 10 días de iniciado el tratamiento antibiótico.

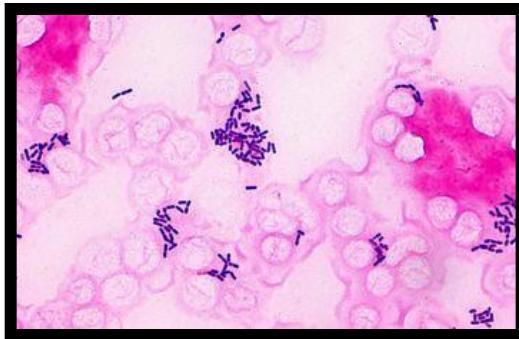
*Streptococcus pneumoniae*



*Hemophilus influenzae*



*Escherichia coli*



# Diagnóstico de Meningitis viral

**TABLE 9: Diagnostic evaluation to consider in patients with viral meningitis**

<b>Microbial cause</b>	<b>Key diagnostic test</b>
Non-polio Enteroviruses (NPEV)	CSF PCR
Epstein-Barr virus (EBV)	Serology for VCA IgM and IgG, EBVNA IgG, and CSF PCR
Herpes simplex virus (HSV)	CSF PCR
Human immunodeficiency virus (HIV)*	Serology
Mumps	Serology
Varicella zoster virus (VZV)	CSF PCR

*Abbreviations:* PCR = polymerase chain reaction, VCA = viral capsid antigen, EBVNA = Epstein-Barr virus nuclear antigen

\*In patients who are HIV seronegative but there remains a high index of suspicion for infection, plasma HIV RNA testing should be performed

# Prevención: Vacunas

## Antimeningocóccicas

**Menveo (Vacuna conjugada contra meningococo de los serogrupos A, C, W135 e Y)**

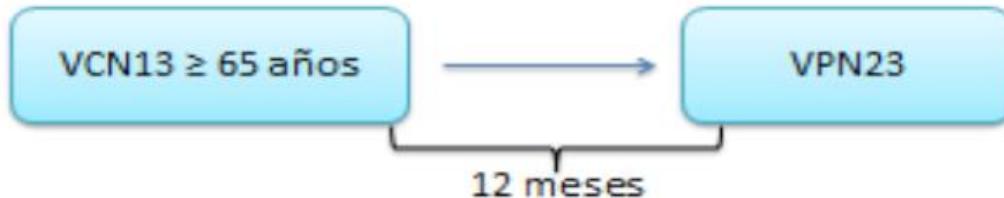
- *En niños de 2-6 meses:* Se administran 3 dosis (2-4-6meses) con intervalo mínimo de 2 meses y un refuerzo entre los 12 y 16 meses, (total 4 dosis)
- *En niños no vacunados de 6 a 23 meses de edad:* Se debe administrar dos dosis La segunda dosis en entre los 12 y 24 meses y al menos dos meses después de la primera dosis . Las personas de 2 a 55 años de edad reciben una única dosis

## **Vacuna de meningococo B ( Bexsero®)**

- *Niños entre 12 meses y 12 años:* Dos dosis La 1º, entre los 12-15 meses y la segunda, en la edad escolar, entre los 4 y 6 años)
- *Personas desde los 13 años:* Dos dosis con un intervalo de 4 a 8 semanas

## ***Esquemas de vacunación para neumococo en mayores de 65 años***

1. Personas  $\geq 65$  años que nunca recibieron vacunas contra neumococo.



2. Personas  $\geq 65$  años que recibieron previamente VPN 23 a los 65 años o más



3. Personas  $\geq$  65 años que recibieron VPN23 antes de los 65 años

