
Aglutinación de partículas de látex vs contrainmunolectroforesis en meningitis bacteriana aguda

RAFAEL OTERO, MARILUZ HERNANDEZ, WITER E. VALLEJO, NANCY E. AGUDELO, CARMEN T. ZAPATA, RAMON ALVAREZ, GONZALO BOHORQUEZ.

Se estudiaron 57 pacientes con meningitis aguda, de etiología bacteriana comprobada; 47.4% (27 casos) fueron causados por *Haemophilus influenzae* tipo b; 21.0% (12 casos) por *Streptococcus pneumoniae*; 17.5% (10 casos) por *Neisseria meningitidis*; 5.3% (3 casos) por *Staphylococcus aureus*; 5.3% (3 casos) por enterobacterias y 3.5% (2 casos) por gérmenes no identificados por cultivos. Se comparó la aglutinación de partículas de látex (APL) con la contrainmunolectroforesis (CIE) en los pacientes con cultivo positivo. La exactitud de ambas fue similar para el *H. influenzae* tipo b y el *S. pneumoniae*. Tres de los 10 casos con cultivo positivo para *N. meningitidis* fueron positivos en la APL pero ninguno lo fue en la CIE. Se presentó un falso positivo para *H. influenzae* con la APL que correspondió a meningitis por *Salmonella typhi*. Las pruebas inmunológicas estuvieron plenamente justificadas en 12 de los 57 pacientes (21.0%), previamente tratados, en quienes la bacteriología tradicional fue negativa o se quería identificar el germen porque lo único positivo era el gram y se justificaba utilizar el

antibiótico más específico. Se sugiere el uso de la APL en el Hospital Infantil de Medellín, por ser una prueba confiable y más simple y rápida que la CIE.

PALABRAS CLAVE
MENINGITIS BACTERIANA
CONTRAINMUNOELECTROFORESIS
AGLUTINACION DE PARTICULAS DE LATEX

INTRODUCCION

La meningitis bacteriana aguda (MBA) es una emergencia médica; el éxito de su tratamiento depende de conocer precozmente la etiología, lo que no siempre se logra por los métodos tradicionales; por ejemplo: el gram del LCR sólo es

DRS. RAFAEL OTERO Y RAMON ALVAREZ, Profesores Titulares. DR. GONZALO BOHORQUEZ, Profesor Asociado. DRAS. MARILUZ HERNANDEZ Y WITER E. VALLEJO, Residentes. LICs. NANCY E. AGUDELO Y CARMEN T. ZAPATA, Bacteriólogas, Laboratorio de Infectados. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

positivo en 60.0-80.0% de los casos y puede ser mal interpretado por personal sin experiencia; la sensibilidad del cultivo decrece si ha habido antibioterapia previa; en algunos casos es difícil interpretar el citoquímico del LCR (1-4).

Se dispone de técnicas de diagnóstico rápido mediante la detección de antígenos bacterianos solubles (polisacáridos capsulares) en el LCR, el suero, la orina y otros líquidos orgánicos; las más difundidas son la contraímmunoelectroforesis (CIE) y la aglutinación de partículas de látex (APL); ellas permiten establecer la etiología en 1 hora y en 5 minutos, respectivamente (5-7).

Con la CIE ha habido experiencia en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP), de Medellín; se demostraron sus altas sensibilidad y especificidad (8,9).

En el presente trabajo se compararon la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos y la exactitud de la CIE y la APL para el diagnóstico de la MBA por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*.

MATERIALES Y METODOS

Entre abril 6 de 1988 y enero 23 de 1989 ingresaron al Hospital infantil (HUSVP) de Medellín 57 niños cuyas manifestaciones clínicas y alteraciones del LCR permitían sospechar el diagnóstico de MBA y en quienes se logró comprobar dicha etiología. A cada uno se le practicaron los siguientes exámenes: a) citoquímico, gram y cultivos del LCR; b) hemocultivos aerobios; c) CIE según técnicas ya descritas (5,6) empleando antisueros específicos contra *H. influenzae* tipo b (Burroughs-Wellcome); *S. pneumoniae* (*Omniserum* para 83 serotipos, Statens Serum Institut, Copenague); antisueros polivalentes contra *N. meningitidis* de los grupos A-D, X, Y, Z, W 135 (Burroughs-Wellcome). d) APL empleando el *Slidex Méningite Kit* (Biomérieux) que consta de partículas de látex sensibilizadas con gamaglobulinas específicas contra *H. influenzae*, *S. pneumoniae* (83 serotipos) y *N. meningitidis* A y C.

En la práctica de las pruebas de CIE y APL se siguieron las recomendaciones de los fabricantes y se incluyeron los controles que fueran necesarios (4,5,10-14).

Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivo y negativo y la exactitud,

siguiendo las definiciones de la Organización Mundial de la Salud (15).

Para propósitos de calcular la significancia estadística se aplicaron, según el caso, el X^2 con o sin corrección de Yates, el test exacto de Fisher y la diferencia de proporciones.

RESULTADOS

Los 57 pacientes se distribuyeron, según la edad, así: 1 menor de 28 días; 11 entre 1 y 5 meses; 45 tenían 6 ó más meses. Hubo 34 niños y 23 niñas.

Desde el punto de vista etiológico se halló la siguiente distribución: *H. influenzae* (27 casos; 47,4%); *S. pneumoniae* (12 casos; 21,0%); *N. meningitidis* (10 casos; 17,5%); *Staphylococcus aureus* (3 casos; 5,3%) y enterobacterias (3 casos; 5,3%); hubo 2 casos con bacterias al gram del LCR pero cuyos cultivos fueron negativos.

En la Tabla N° 1 se aprecia la tasa de positividad de las diferentes pruebas diagnósticas: la más alta (78.9%) fue la del gram; lo siguieron el cultivo (64.9%), la APL (63.2%) y la CIE (57.1%).

TABLA N° 1

TASA DE POSITIVIDAD DE DIFERENTES PRUEBAS DIAGNOSTICAS EN LCR

Prueba	Positivo/total	%
Gram	45/57	78.9
Cultivo	37/57	64.9
APL	36/57	63.2
CIE	32/56	57.1

En los 12 pacientes cuyos cultivos fueron negativos la identificación del agente causal se logró por medio de una o ambas pruebas inmunológicas; en 9 de ellos, además, el gram del LCR fue positivo.

Se hizo una comparación de la positividad de las diferentes pruebas según que el paciente hubiera recibido o no antibioterapia previa; únicamente disminuyó en forma significativa la positividad del cultivo de LCR ($p < 0.001$). (Tabla N° 2)

TABLA N° 2

**POSITIVIDAD DE LAS PRUEBAS
DIAGNOSTICAS EN EL LCR SEGUN
LA HISTORIA DE ANTIBIOTERAPIA PREVIA**

Prueba	Sin antibioterapia previa		Con antibioterapia previa	
	Nº	%	Nº	%
	26/32	81.2	19/25	76.0
Cultivo	28/32	87.5	9/25	36.0
	18/32	56.2	17/25	68.0
CIE	7/31	54.8	15/25	60.0

En la Tabla N° 3 se presentan la sensibilidad y la especificidad de la CIE y la APL en pacientes con MBA por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*.

TABLA N° 3

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD*
DE LA CIE Y LA APL EN CASOS DE MBA**

Etiología	Sensibilidad		Especificidad	
	APL	CIE	APL	CIE
<i>H. influenzae</i>	81.0	87.0	96.0	100.0
<i>S. pneumoniae</i>	63.0	81.0	100.0	100.0
<i>N. meningitidis</i>	30.0	0.0	100.0	100.0

* Expresadas en porcentaje

Sólo se halló diferencia significativa en el caso de la sensibilidad para detectar *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*; para el primero fue más sensible la CIE ($p < 0.005$) y para el segundo la APL ($p < 0.001$).

En cuanto a los valores predictivos positivo y negativo (Tabla N° 4) la única diferencia significativa fue en el valor predictivo positivo para el *H. influenzae* que fue mayor con la CIE ($p < 0.05$); no se evaluó el valor predictivo positivo para *N. meningitidis* por no haber obtenido resultados positivos con la CIE.

TABLA N° 4

**VALORES PREDICTIVOS* POSITIVO
Y NEGATIVO DE LA APL Y LA CIE EN MBA**

Etiología	Valor Predictivo Positivo		Valor Predictivo Negativo	
	APL	CIE	APL	CIE
<i>H. influenzae</i>	92.9	100.0	89.6	93.
<i>S. pneumoniae</i>	100.0	100.0	88.8	94.
<i>N. meningitidis</i>	100.0		82.5	76.7

* Expresados en porcentaje

Por lo que respecta a la exactitud de la APL y la CIE no hubo diferencias significativas con ninguno de los 3 gérmenes.

Durante el desarrollo de este estudio se analizaron 5 pacientes con meningitis aséptica y 1 que tenía meningoencefalitis tuberculosa; todos ellos dieron resultados negativos en ambas pruebas inmunológicas.

En 52 pacientes se hizo hemocultivo aerobio que resultó positivo en 15 (28.8%) y que en 5 fue la única prueba positiva.

En un paciente, infectado por *Salmonella typhi*, se halló reacción cruzada en la APL con el antígeno de *H. influenzae*.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados de sensibilidad y especificidad de la CIE y la APL fueron similares a los de otros autores (16-20). La exactitud de la CIE y la APL fueron semejantes, pese a que la primera

tuvo mayor sensibilidad para detectar antígeno de *S. pneumoniae* y mayor valor predictivo positivo para *H. influenzae*; la exactitud y el hecho de que no se afecten por la administración previa de antibióticos hace muy valiosas estas pruebas, sobre todo en pacientes con meningitis parcialmente tratadas. Fue ilustrativa en nuestra serie la positividad de ambas en un paciente que había recibido 9 días antes tratamiento para una meningitis por *H. influenzae*.

Aunque no dispusimos de antisueros para agrupar los aislamientos de *N. meningitidis* puede proponerse que la baja sensibilidad de la APL y de la CIE para detectar antígenos de esta bacteria son atribuibles a que nuestros casos coincidieron con un brote de infección por el serogrupo B de la misma; éste se comporta como un inmunógeno pobre por lo que el correspondiente antisuero dista de ser adecuado; otros autores han obtenido resultados similares (3,5,21,22).

Están informados diversos casos de resultados falsos positivos en la reacción de APL (3,4,6,16,23,29,35); tal fue el hallazgo en uno de nuestros pacientes.

Dado que los valores predictivos varían según la prevalencia de la correspondiente enfermedad los presentados en este informe se aplican sólo a la situación en Medellín en el lapso del estudio (15).

El valor de las pruebas inmunológicas para el diagnóstico de MBA reside en su prontitud, su exactitud, el hecho de dar positivas aún en pacientes parcialmente tratados y su posibilidad de definir la etiología cuando las pruebas tradicionales han resultado negativas; en la presente serie la justificación plena de la CIE y la APL se dio en los 12 pacientes (21.0%) cuyo cultivo de LCR fue negativo; sin embargo, hay que insistir en el gram del sedimento del LCR como prueba económica, rápida, ampliamente disponible, muy sensible y, en manos experimentadas, muy específica; incluso puede ser positiva cuando ha habido tratamiento previo; a este respecto cabe anotar que su positividad puede disminuir si el paciente ha recibido antibióticos por más de 48 horas (1,2).

A la luz de los resultados anteriores consideramos que la APL es de elección en el HUSVP pues es tan confiable como la CIE pero más sencilla y económica; sin embargo, hay que insistir en que muchos casos se aclaran desde el punto de vista etiológico con el gram del LCR; en los que ello no se logre la APL es una ayuda valiosa; también en

quienes no se llega a demostrar el germen causal por medio del cultivo. Para aumentar la positividad de la APL es aconsejable reservar para ella al menos 1 ml del LCR de la punción inicial.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por la Universidad de Antioquia a través del Centro de Investigaciones Médicas. Los autores expresan su agradecimiento a la Señora Gabriela Velásquez, a los Residentes del Departamento de Pediatría y a las enfermeras del Hospital Infantil de Medellín por su colaboración.

SUMMARY

LATEX AGGLUTINATION VS COUNTERIMMUNOELECTROPHORESIS IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE BACTERIAL MENINGITIS

A comparison was made between latex particles agglutination (LPA) and counterimmunoelectrophoresis (CIE) in the diagnosis of 57 children with acute bacterial meningitis; reagents were utilized to detect infection by *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis*.

Results of both tests were similar for diagnosis of *H. influenzae* and *S. pneumoniae*; in contrast only 30.0% of cases due to *N. meningitidis* gave a positive result with LPA and none was detected with CIE. In 12 patients (21.0%) LPA and CIE were the only tests that allowed a precise determination of the etiology of the disease. The authors recommend LPA for the particular situation of limited availability of funds since it is more economic than CIE and the quality of the results is similar.

BIBLIOGRAFIA

1. OTERO R, BOHORQUEZ G, ALVAREZ R, et al. Meningitis bacteriana parcialmente tratada. *Acta Ped Col* 1989; 5: 11-18.
2. DAVIS S, HILL H, FEIGL P, ARNSTEIN E. Partial antibiotic therapy in *Haemophilus influenzae* meningitis. *Am J Dis Child* 1975; 129: 802-807.
3. KAPLAN S. Antigen detection in cerebrospinal fluid. *Pros and Cons. Am J Med* 1983; 75: 109S-118S.

4. HAMOUDI A. Rapid diagnostic technique for bacterial meningitis. *Am J Med Technol* 1982; 48: 813-819.
5. DIRKS-GO SIS, ZANEN H. Latex agglutination, counterimmuno-electrophoresis, and protein A co-agglutination in diagnosis of bacterial meningitis. *J Clin Pathol* 1978; 31: 1167-1171.
6. ANHALT J, KENNY G, RYTEL M. Detection of microbial antigens by counterimmuno-electrophoresis. *Cumitech* 8. Washington: American Society for Microbiology, 1978.
7. SCHACKELFORD P, CAMPBELL J, FEIGIN R. Counter-current immuno-electrophoresis in the evaluation of childhood infections. *J Pediatr* 1974; 85: 478-481.
8. OTERO R, OCHOA L, CALDERON L, et al. Contrainmuno-electroforesis en meningitis bacteriana aguda. (Tesis de grado). Medellín: Universidad de Antioquia, 1986.
9. OTERO R, BRUGES J, LUX A, et al. Meningitis bacteriana aguda en niños. Estudio clínico y bacteriológico en el Hospital Infantil de Medellín. *IATREIA* 1988; 1: 69-76.
10. DENIS F, SAULNIER M, CHIRON J. Diagnostic étiologique rapide des méningites purulentes par agglutination passive indirecte de particules de latex et par contre-immuno-electrophorese; experience et perspective. *Bull WHO* 1981; 59: 143-151.
11. DENIS F, SAULNIER M, ROGER-DALBERTY Y, et al. Le test d'agglutination au latex dans le diagnostic des méningites purulentes a *N. meningitidis* A et C, *H. influenzae* b et *S. pneumoniae*. *Nouv Presse Med* 1981; 10: 2427-2430.
12. SEVERIN WPJ. Latex agglutination in the diagnosis of meningococcal meningitis. *J Clin Pathol* 1972; 25: 1079-1082.
13. WARD J, SIBER G, SCHEIFELE D, et al. Rapid diagnosis of *Haemophilus influenzae* type b infections by latex particle agglutination and counterimmuno-electrophoresis. *J Pediatr* 1978; 93: 37-42.
14. LEVY A, ACKERMAN R, MONTES G. Diagnóstico rápido de meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b con la prueba de aglutinación de partículas de látex. *Colombia Med* 1982; 13: 66-69.
15. FESCINA R, BELITSKY R, SIMINI F. Evaluación de los procedimientos diagnósticos. Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano. OPS. Publicación Científica CLAP N° 999.
16. BORTOLUSSI R, WORT A, CASEY S. The latex agglutination test versus counterimmuno-electrophoresis for rapid diagnosis of bacterial meningitis. *Can Med Ass J* 1982; 127: 489-493.
17. SCHEIFELE D, WARD J, SIBER G. Advantage of latex agglutination over counter-current immuno-electrophoresis in the detection of *Haemophilus influenzae* type b antigen in serum. *Pediatrics* 1981; 68: 888-890.
18. DAUM R, SIBER G, KAMON J, et al. Evaluation of a commercial latex particle agglutination test for rapid diagnosis of *Haemophilus influenzae* type b infection. *Pediatrics* 1982; 69: 466-471.
19. BALLARD T, ROE M, WHEELER R, et al. Comparison of three latex agglutination kits and counterimmuno-electrophoresis for the detection of bacterial antigens in a pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 630-634.
20. BURANS JP, TAYEB M, ABU-ELYAZEED R, WOODY JN. Comparison of latex agglutination with established bacteriological tests for diagnosis of cerebrospinal meningitis (letter) *LANCET* 1989; 2: 158-159.
21. MULLER PD, DONALD PR, BURGER PJ, VAN DER HORST W. Detection of bacterial antigens in cerebrospinal fluid by a latex agglutination test in "septic unknown" meningitis and serogroup B meningococcal meningitis. *South Afr Med J* 1989; 76: 214-215.
22. COOVADIA YM, VAN DEN ENDE J, SOLWA L. Comparison of gram stain and latex agglutination for diagnosis of meningococcal meningitis (letter). *LANCET* 1989; 2: 677.
23. FRAISE AP, FRIEDMAN E. Meningitis due to *Streptococcus mitis* cross-reacting with *Streptococcus pneumoniae* (letter). *J Infect* 1989; 19: 75-77.