

AVANCES EN EL DIAGNOSTICO DE LAS MENINGITIS BACTERIANAS*

Dr. Rolando E. Sáenz, F.A.C.P.**

* Trabajo presentado parcialmente en el Seminario de "Enfermedades Infecciosas", celebrado del 27-28 de Julio, 1979, Panamá.

** Médico Especialista, del Departamento Clínico del Laboratorio Conmemorativo Gorgas. Profesor agregado de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Universidad de Panamá.

AVANCES EN EL DIAGNOSTICO DE LAS MENINGITIS BACTERIANAS*

Dr. Rolando E. Sáenz, F.A.C.P.**

INTRODUCCION

La meningitis bacteriana es una urgencia médica, en la cual la vida del paciente está en serio peligro de muerte y exige un diagnóstico etiológico y una inmediata y apropiada terapia antibiótica. Un diagnóstico etiológico erróneo o retraso en la iniciación del tratamiento, pueden acarrear un aumento de la mortalidad, y de la frecuencia de secuelas neurológicas (1,2).

En la Tabla, presentamos los síntomas y signos clásicos de las meningitis piógenas. En presencia de los mismos, el diagnóstico rara vez es difícil. El problema surge cuando nos enfrentamos a las meningitis en sus etapas iniciales o a sus formas atípicas de presentación, como serían las meningitis en los lactantes (3), recién nacidos (4), en los ancianos (5) y en los pacientes debilitados.

Las meningitis en los lactantes, en sus etapas iniciales sólo pueden presentar fiebre, cefalea, dolor faríngeo, "cuadro gripal", o vómitos. El médico generalmente no puede hacer el diagnóstico clínico de meningitis y éstos son los casos en que, cuando el curso es fulminante, ocasionan serios problemas médico legales.

En la meningitis neonatal, los signos de infección y los de irritación meníngea pueden ser mínimos o estar ausentes. La temperatura es variable, puede estar ligeramente elevada, normal o subnormal. El abombamiento de las fontanelas, letargia, vómitos, rechazos de la alimentación e irritabilidad pueden ser los únicos síntomas de presentación (4).

En los ancianos y los pacientes debilitados, también tenemos el problema de la falta de síntomas característi-

TABLA
MANIFESTACIONES CLASICAS DE MENINGITIS BACTERIANAS

1. EVIDENCIAS DE INFECCION:

Fiebre, Escalofríos, Taquicardia, Exantemas.
Foco Piógeno (Otitis, Sinusitis, Faringitis,
Neumonías).

2. SIGNOS MENINGEOS:

Cefaleas, Fotofobia, Rigidez de Nuca, de los
Músculos del Dorso, Brudzinski, y Koerning.

3. TRASTORNOS MENTALES:

-Letargia, Confusión, Delirio, Estupor o Coma.

4. SIGNOS DE FOCALIZACION NEUROLOGICA:

Convulsiones, Parálisis de N. Craneales,
Hemiparesias, Hemiplejías.

cos, y las únicas pistas diagnósticas pueden ser alteraciones repentinas o inesperadas del estado mental y cambios en el examen neurológico (5).

El problema del diagnóstico de las meningitis es más complejo, y así vemos que aún en presencia de un cuadro clínico característico, podemos tener dificultades diagnósticas como consecuencia de hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (L.C.R.) que son distintos a los esperados en las meningitis piógenas. La glucosa y las proteínas pueden encontrarse dentro de los límites normales, y en las primeras horas de enfermedad, podemos encontrar recuentos de glóbulos blancos normales (3,6) y/o un predominio de linfocitos. En las meningitis parcialmente tratadas un porcentaje importante de los cultivos pueden ser negativos (7). Por otro lado en las meningitis virales, en sus etapas iniciales, puede observar-

se un predominio de polimorfonucleares (8,9) y la glucosa puede estar descendida en las meningoencefalitis por papera (10), por herpes simplex (11) y en la coriomeningitis linfocítica (12).

Por lo expuesto en los párrafos precedentes, se hace imperativo incorporar a los procedimientos diagnósticos rutinarios de las meningitis, otras pruebas que nos ayuden a definir con prontitud su etiología y aclarar las dificultades diagnósticas que se presentan. A continuación resumimos las pruebas más promisorias, las cuales debemos considerar como un complemento y no un sustituto, de una cuidadosa evaluación clínica y de un completo análisis del L.C.R., que incluya siempre la tinción de Gram, estudios bacteriológicos, citológicos y determinaciones de las proteínas y de la glucosa.

1. Deshidrogenasa Láctica

La determinación de la deshidrogenasa láctica (DHL) en el líquido cefalorraquídeo, ha sido descrita como una prueba de valiosa utilidad en el diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y meningitis viral (13,14). En el estudio de Neches y col (13) se encontró un promedio de 14 U de DHL en niños controles, de 23 U en los niños con meningitis aséptica y de 251 U en las meningitis bacterianas. En otro estudio (14) en que se analizaron las isoenzimas de la DHL, se observó que la fracción 1 y 2 se elevaba en las meningitis virales y las 4 y 5 en las bacterianas.

2. Prueba de NBT (Nitro Blue Tetrazolium)

Esta es una prueba que ha perdido validez en el diagnóstico de los procesos infecciosos sistémicos, por su inespecificidad (15,16) pero que ha demostrado cierta utilidad en la diferenciación de las meningitis bacterianas, de las virales y tuberculosas. Al menos así lo sugieren las pocas publicaciones al respecto (17,18). En el estudio de Fikrig y col. (17) el promedio del porcentaje de reducción de NBT por los neutrófilos en el L.C.R. fue de 24.2 en las meningitis piógenas, de 5.1 en las virales, de 4.0 en la tuberculosa y de 4.8 en la población control. La diferencia entre la meningitis bacteriana y los otros grupos se consideró altamente significativa ($p < 0.001$). En este estudio al igual que en el de Zwibel (18), en ninguno de los casos de meningitis bacteriana confirmados por cultivo, el porcentaje de reducción del NBT fue inferior a 13%. Esto permite considerar esta cifra como el límite diferencial de la meningitis bacteriana con la viral y TBC.

La prueba de NBT ofrece la ventaja de su rapidez (menos de 4 horas) y la desventaja de que se hace negativa a

las 48 horas de iniciado el tratamiento antibiótico, por lo cual no resulta útil en el diagnóstico de las meningitis parcialmente tratadas. Además parece ser poco confiable, en los pacientes falcémicos con meningitis neumocócica, por el alto porcentaje de falsos negativos (17).

3. Prueba de Limulus

Este es un método ideado para detectar niveles de endotoxina, y por consiguiente es sólo aplicable al diagnóstico de las infecciones por gérmenes Gram negativos.

En las meningitis por Gram negativos, a diferencia de lo informado en las sepsis por estos organismos (19,20), se ha demostrado el valor diagnóstico de esta prueba por su especificidad, sensibilidad y rapidez, (21,22,23). Hasta ahora sólo se ha informado falsos negativos en el estudio de McCracken, en la meningitis neonatal (24).

En el informe de Berman y col (21), la prueba de Limulus en el líquido cefalorraquídeo fue positiva en los 86 pacientes con meningitis por Gram negativos, y fue negativa en 146 pacientes que tenían otras etiologías infecciosas o que no presentaban infección del S.N.C. En este mismo estudio se observó que la endotoxina desaparece del L.C.R. dentro de los 5 primeros días de una terapia antibiótica apropiada, y en ningún caso se aislaron bacterias en ausencia de niveles detectables de endotoxina. De manera que esta prueba también constituye un método sensible para determinar la efectividad del tratamiento antibiótico, y detectar recurrencias (23).

4. Determinación de los niveles de lactato

La determinación de los niveles de lactato en el L.C.R. se considera una prueba de valor en el diagnóstico diferencial de las meningitis al elevarse só-

lo en las bacterianas, micóticas y tuberculosas, y no en las virales (25,26,27).

Los valores normales de lactato en el L.C.R. oscilan entre 0.8 mg% y 2.4 mg% y en las meningitis bacterianas se observa una cifra promedio de 105 mg% (25). En el estudio de Brook y col (25) en que se consideraron concentraciones de ácido láctico en el L.C.R. mayores de 35 mg% para separar las meningitis bacterianas de las virales, no se observaron falsos positivos ni falsos negativos.

No se conoce el mecanismo del aumento de los niveles de lactato en las meningitis. Se ha planteado (28) que sería una consecuencia de la glicólisis anaeróbica de los polimorfonucleares y a la concomitante anoxia tisular. También se ha sugerido (29) que podría ser secundaria a una disminución del flujo cerebral, causado por el aumento de la presión intracraneana, lo cual interferiría con una completa oxidación de la glucosa.

En la interpretación de los lactatos en el L.C.R. hay que tener presente que también se elevan en las situaciones en que ocurren isquemia y necrosis del S.N.C. y en los pacientes con tumores cerebrales (26,27).

5. Contrainmunolectroforesis

Este método ha demostrado una rapidez (menos de 1 hr.), especificidad etiológica y un porcentaje de positividad que supera otros métodos diagnósticos de las meningitis, incluyendo a la tinción de Gram (30,31,32). Utiliza sueros hiperinmunes, con altos títulos de anticuerpos precipitantes, para detectar los antígenos capsulares microbianos. Se ha empleado especialmente en la detección de los antígenos solubles capsulares del *Hemophilus influenzae* tipo B (poliribofosfato PRP), del neumococo (82 serotipos), estreptococos del Grupo B, y de los me-

ningococos serotipos A y C. Desafortunadamente no puede ser utilizado para detectar satisfactoriamente los meningococos del serotipo B, que son uno de los más frecuentemente aislados en los casos esporádicos de meningitis meningocócica. El antígeno capsular de este serotipo, es similar al de la *E. coli* K1 (33), por lo que pueden producirse dificultades de interpretación por las reacciones cruzadas (32).

Aparte de las ventajas arriba mencionadas, debemos señalar que este método no requiere de bacterias viables para su positividad, por lo que resulta útil en las meningitis parcialmente tratadas (32). Además la cuantificación de niveles de antígeno en el L.C.R. tiene valor pronóstico y permite evaluar la respuesta antibiótica (31).

6. Determinación de los niveles de adenosin monofosfato cíclico (cAMP)

Estudios recientes de Weitzman y Palmer (34), utilizando el método de radioinmuno ensayo, revelan que en las meningitis bacterianas ocurre una disminución importante de los niveles de cAMP. Según estos autores, estos niveles disminuidos en el L.C.R., reflejarían una disminución de la concentración intracerebral del adenosin monofosfato cíclico por una inhibición de la adenilciclasa. Esta inhibición enzimática sería consecuencia de la acción de productos del metabolismo o de un componente de la pared celular del microorganismo causante de la meningitis.

La concentración media en este estudio, en los casos de meningitis bacteriana fue de 0.05 nM y en el grupo control sin meningitis, fue de 1.18 nM. No tenemos información sobre las concentraciones del cAMP en las meningitis virales, micóticas o tuberculosas, por lo cual esta prueba aunque promisoriosa, no puede utilizarse todavía en el diagnóstico diferencial de las me-

ningitis. Por ahora, sólo tendría aplicación en la comprobación de una meningitis piógena y probablemente en el diagnóstico de las meningitis parcialmente tratadas.

En síntesis, las pruebas aquí discutidas, representan sin lugar a dudas un avance importante en el diagnóstico de las meningitis. En aquellos casos

en que el cuadro clínico y/o los hallazgos del L.C.R. no son característicos, ayudan a aclarar y precisar el diagnóstico con rapidez y permiten así una inmediata y racional terapia antibiótica. Se hace necesario introducir estos métodos diagnósticos en nuestro medio, en 1 ó 2 centros hospitalarios, que sirvan de referencia al resto de las instituciones de salud.

REFERENCIAS

1. Nankervis GA: Bacterial Meningitis. *Med Clin N.A.* 58: 581-592, 1974.
2. Swartz MN, Dodge DR: Bacterial meningitis - A review of selected aspects II, Special Neurologic problems, postmeningitis complications and clinicopathological correlations. *N Engl J Med* 272: 1003-1010, 1965.
3. Smales ORC, Rutter N: Difficulties in diagnosing meningococcal meningitis in children. *Br Med J* 1: 588, 1979.
4. Overall JC: Neonatal bacterial meningitis. Analysis of predisposing factors and outcome compared with matched control subjects. *J Pediatr* 76: 499-511, 1970.
5. Quade F: Meningitis in the aged. *Geriatrics* 18: 860-864, 1963.
6. Moore CM, Ross M: Acute bacterial meningitis with absent or minimal cerebrospinal fluid abnormalities. A report of three cases. *Clin Pediatr* 12: 117-118, 1973.
7. Mandal BK: The dilemma of partially treated bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis* 8: 185-188, 1976.
8. Lepow ML, Coyne M, Thompson LB: A clinical epidemiologic and laboratory investigation of aseptic meningitis during the four year period, 1955-1958. The Clinical disease and its sequelae. *N Engl J Med* 266: 1188-1193, 1962.
9. Gohd RS, Saenz RE: An outbreak of aseptic meningitis due to Echo virus type 4: Clinical and laboratory observations. *J Louisiana State Med Soc* 125: 123-127, 1973.
10. Morrison RE, Miller MH, Lyon LW, Grifiss JM, Artenstein MS: Adult meningoencephalitis caused by herpes virus hominus type 2. *Am J Med* 56: 540-544, 1974.
11. Wilfert CM: Mumps meningoencephalitis with a low cerebrospinal fluid glucose and a prolonged pleocytosis and elevation of protein. *N Engl J Med* 280: 855-859, 1969.
12. Castleman B, McNeily BV: Case reports of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 284: 1023-1025, 1969.
13. Neches W, Platt M: Cerebrospinal fluid LDH in 287 children including 53 cases of meningitis of bacterial and non bacterial etiology. *Pediatrics* 41: 1097-1103, 1968.
14. Boaty H, Oppenheimer S: Cerebrospinal fluid lactic dehydrogenase and its isoenzymes in infections of the Central nervous system. *N Engl J Med* 279: 1197-1202, 1968.
15. Park BH: The use and limitations of the Nitroblue tetrazolium test as a diagnostic aid. *J Pediatr* 78: 376-378, 1971.
16. Steigbigel RT, Johnson PK, Remington JS: The nitroblue tetrazolium reduction test versus conventional hematology in the diagnosis of bacterial infection. *N Engl J Med* 290: 235-238, 1974.
17. Fickrig SM, Berkovich S, Emmett S, Gordon C: Nitroblue tetrazolium dye test and differential diagnosis of meningitis. *J Pediatr* 82: 855-857, 1973.
18. Zwibel HL, Schwartzman: Evaluation of nitroblue tetrazolium test as applied to polymorphonuclear leucocytes in cerebrospinal fluid. *Neurology* 24: 995-997, 1974.
19. Stumacher RJ, Kounat MJ, McCabe WR: Limitations of the usefulness of the Limulus assay endotoxin. *N Engl J Med* 288: 1261-1264, 1973.

20. Elin RJ, Robinson RA, Levine AS, Wolf SM: Lack of clinical usefulness of the Limulus test in the diagnosis of endotoxemia. *N Engl J Med* 293: 521–524, 1975.
21. Berman NS, Siegel SE, Nachum R, Lipsey A, Leedom J: Cerebrospinal fluid endotoxin concentrations in Gram negative bacterial meningitis. *J Pediatr* 88: 553–556, 1976.
22. Nachum R, Lipsey A, Siegel SE: Rapid detection of Gram negative bacterial meningitis by the Limulus lysate test. *N Eng J Med* 289: 931–934, 1973.
23. Jorgensen JH, Lee JC: Rapid diagnosis of Gram negative bacterial meningitis by the Limulus endotoxin assay. *J Clin Microb* 7: 12–17, 1979.
24. McCracken GH, Jr, Sarff LD: Endotoxin in cerebrospinal fluid in neonates with bacterial meningitis. *J Am Med Assoc* 235: 617–620, 1976.
25. Brook I, Bricknell KS, Overturf GD, Finegold SM: Measurement of lactic acid in cerebrospinal fluid of patients with infections of the Central Nervous System. *J Infect Dis* 137: 384–390, 1978.
26. Conroni G, Rodríguez W, Hicks JM, Ficke M, Ross S, Friedman G, Khan W: Cerebrospinal fluid lactic acid levels in meningitis. *J Pediatr* 91: 379–384, 1977.
27. Kornorowki RA, Farmer SG, Hanson GA, Hausi LL: Cerebrospinal fluid lactic acid in diagnosis of meningitis. *J Clin Microb* 8: 89–92, 1978.
28. Petersdorf RC, García M, Swarner DR: Mechanism of hypoglycorrhachia in experimental pneumococcal meningitis. *Proc Soc Exp Biol Med* 102: 669–672, 1959.
29. Paulson OB, Hansen EL, Kristensen HS, Brodersen P: Cerebral blood flow, cerebral metabolic rate of oxygen and CSF acid base parameters in patients with acute pyogenic meningitis. *Acta Neurol Scand (Suppl.,51)* 28: 407–408, 1972.
30. Coonrod JD, Rytel MW: Determination of etiology of bacterial meningitis by counter immunoelectrophoresis. *Lancet* 1: 1154–1157, 1972.
31. Shackelford PG, Campbell J, Feigin RD: Countercurrent immunoelectrophoresis in the evaluation of childhood infections. *Pediatrics* 85: 478–481, 1974.
32. Colding H, Lind I: Counterimmunoelectrophoresis in the diagnosis of bacterial meningitis. *J Clin Microb* 5: 405–409, 1977.
33. Kasper DL, Winkelhake JL, Zollinger WD, Brandt BL, Artenstein MS: Immunochemical similarity between polysaccharide antigens of *Escherichia coli* O7: K1 (L): NM and group B *Neisseria Meningitidis*. *J Immunol* 110: 262–268, 1973.
34. Weitzman S, Palmer LB, Berger SA: Decreased cerebrospinal fluid cyclic adenosine 3',5' – monophosphate in bacterial meningitis. *J Clin Microb* 9: 351–357, 1979.