



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

## Meningitis aséptica aguda: muchas causas a considerar

Acute aseptic meningitis. Many causes to consider

José Antonio Oteo

Servicio de Enfermedades Infecciosas y Laboratorio de Patógenos Especiales, Hospital San Pedro, Centro de Investigación Biomédica de La Rioja, Logroño, España

La meningitis aséptica es un proceso de naturaleza fundamentalmente infecciosa que afecta a las envolturas o meninges del sistema nervioso central (SNC). El término aséptico hace referencia a la ausencia de microorganismos en la tinción de Gram y negatividad de los cultivos habituales para agentes bacterianos en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Se caracteriza por fiebre, signos y síntomas meníngeos (cefalea y rigidez de nuca), moderado incremento celular (habitualmente pleocitosis linfocitaria), valores de proteínas normales o discretamente elevados, glucosa en el rango de la normalidad y aspecto claro del LCR. Si la instauración de las manifestaciones clínicas se produce de forma rápida, en horas o pocos días, hablamos de meningitis aséptica aguda (MAA). Nos referimos a una meningitis aséptica crónica cuando los signos y síntomas de afectación del SNC duran al menos 4 semanas, no son muy llamativos y, como en el caso de las MAA, no encontramos microorganismos mediante el estudio convencional del LCR. En este caso también deben constatar datos de inflamación crónica en el LCR. En ocasiones las MAA tienen un curso recidivante, como es el caso de la meningitis de Mollaret o las provocadas por virus herpes 2<sup>1</sup>.

Diferenciar entre las MAA, producidas en su mayoría por virus, generalmente de curso benigno y autolimitado, y las meningitis bacterianas agudas puede no ser fácil en algunas ocasiones. Este hecho es especialmente preocupante cuando nos enfrentamos a una meningitis decapitada por el uso precoz de antibióticos. Los antecedentes y ambiente epidemiológico, la presencia de determinados signos clínicos junto a un análisis básico de pruebas de laboratorio (recuento y tipo celular, valores de glucosa, proteínas, ADA, VDRL, pruebas de determinación rápida de antígenos y, ocasionalmente, otras determinaciones serológicas) han sido hasta hace pocos años las herramientas que hemos manejado para el diagnóstico y filiación de las meningitis. En muy pocos centros se realizaba el cultivo de virus y solo la experiencia clínica guiada de las pruebas antes citadas permitía la toma de decisiones como la suspensión del tratamiento antimicrobiano iniciado de forma empírica o un alta rápida de los pacientes. Las meningitis causadas por virus han recibido menos atención por considerarse menos graves y de resolución espontánea, y no existen estudios

comparativos que examinen la incidencia, las manifestaciones clínicas y el manejo diferencial entre las meningitis bacterianas y virales en una determinada población<sup>2</sup>.

No hemos encontrado datos nacionales de incidencia de meningitis asépticas en la población general. En nuestro hospital, que atiende una población de referencia en torno a los 320.000 habitantes, estudiando el conjunto mínimo de datos de los informes de alta se han diagnosticado 174 casos (niños y adultos) en los últimos 10 años (media de 17,4 casos anuales con una tasa de 5,8 casos/100.000 habitantes y año). En Estados Unidos de Norteamérica se producen unos 75.000 casos anuales y en Grecia se estima que ingresan 17 niños por 100.000 niños/año con una incidencia mayor en los menores de un año<sup>3</sup>. Sabemos que las MAA son más frecuentes en niños, con frecuencia en brotes epidémicos y que se producen más en verano y otoño<sup>4</sup>. En niños y adultos jóvenes, los agentes responsables en la mayoría de las series en nuestro medio y en otros países son los enterovirus (diferentes serotipos de Echovirus y virus Coxsackie)<sup>5</sup> seguidos de las meningitis provocadas por virus del grupo herpes (herpes 1 y 2, y varicela-zóster). Estas últimas son más frecuentes en adultos y con frecuencia se asocian a signos de encefalitis (meningoencefalitis)<sup>6</sup>.

Cuando se me invitó a escribir este editorial, me vino a la cabeza un artículo que me llamó la atención al final de mi residencia. En ella, el Dr. Morton N. Swartz del Hospital de Massachusetts, repasaba el espectro etiológico de las meningitis crónicas asépticas y se congratulaba de la incorporación de técnicas de detección de anticuerpos para el diagnóstico por patógenos poco habituales en el LCR<sup>7</sup>. Por aquella época también comenzábamos a leer los primeros artículos del uso de las técnicas de biología molecular y más específicamente de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)<sup>8</sup>. Al igual que sucede en otros campos de la biología, la incorporación de estas técnicas a la rutina y a la investigación ha revolucionado el estudio de las infecciones en general y, como no podía ser menos, el de las infecciones del SNC. No solo nos aportan un diagnóstico sensible y específico, sino que también han permitido ampliar el espectro etiológico de estas afecciones y el descubrimiento de nuevos microorganismos<sup>9,10</sup>. Ahora, en prácticamente todos los hospitales se utilizan técnicas mejoradas de las PCR caseras que utilizábamos en los años 1990 y se han incorporado las técnicas de PCR a tiempo real automatizadas que aumentan la sensibilidad, disminuyen las posibles contaminaciones y aportan resultados en horas. Ahora muchas meningitis asépticas han pasado a denominarse de

Véase contenido relacionado en DOI:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.01.004>  
 Correo electrónico: jaoteo@riojasalud.es

forma certera meningitis viral por enterovirus, meningitis viral por virus herpes, etc. Podemos tranquilizar a los pacientes y familiares adelantando un buen pronóstico, ahorramos antibióticos y nos permitimos dar de alta en horas a muchos pacientes<sup>9,10</sup>.

En este número de ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA, Floren-Zabala et al. publican un excelente trabajo sobre las meningitis asépticas en la población adulta de la isla de Gran Canaria en el período 2007-2010<sup>11</sup>. Aplican técnicas de biología molecular y cultivo para enterovirus y virus herpes 1, 2 y 6, varicela-zóster, citomegalovirus y Epstein-Barr. Además, en el período de 2008, las muestras de LCR con resultado negativo se enviaron al Centro Nacional de Microbiología para la investigación de otros posibles agentes como el virus de la rabia, Phlebovirus, arenavirus y Orthobunyavirus. En ese período de tiempo diagnosticaron 94 adultos de MAA, de los cuales el 89% fueron filiaados de etiología viral. El resto fueron meningitis bacterianas decapitadas, meningitis medicamentosas, migraña con pleocitosis, linfoma cerebral primario y síndrome de Vogt-Koyangi-Harada. En el 76,2% se detectó un agente infeccioso demostrando la gran rentabilidad de las pruebas utilizadas, siendo los enterovirus en el 85,9% los más frecuentes y posteriormente los del grupo herpes (sobre todo el tipo 2 y varicela-zóster). En ninguna de las muestras negativas se detectaron otros agentes en el Centro Nacional de Microbiología. Las técnicas de biología molecular fueron más sensibles que los cultivos, que no aportaron ningún diagnóstico nuevo. Otro dato de interés es la variación en la incidencia en el período estudiado, quedando patente la importancia de los brotes epidémicos por enterovirus en las MAA. Como era de esperar, la disposición de resultados rápidos fue de gran ayuda en el manejo de los pacientes, permitiendo el alta desde urgencias a un gran número de los mismos o altas precoces. Queda patente que el uso de las técnicas de biología molecular son una herramienta de gran utilidad para el manejo de las meningitis de perfil aséptico y que son coste-efectivas, ahorrando estancias hospitalarias y consumo de antibióticos. No obstante, un porcentaje de las MAA queda sin filiar. La lista de agentes causales de MAA es muy amplia, y como se demuestra en el estudio de Floren-Zabala et al., no solo son los virus los responsables del proceso MAA. La simple toma de ibuprofeno puede provocar MAA<sup>12</sup>. Así, y a pesar de la tecnificación, y avances en el campo diagnóstico, la silla (para hablar con el paciente) sigue siendo fundamental a la hora de poner nombre y apellido a las enfermedades. Otra reflexión que debemos plantearnos a la hora de completar el espectro etiológico de cualquier síndrome infeccioso es que «lo que no se busca, no se encuentra». En este caso no se detectó ninguna arbovirosis en el período estudiado, a pesar de que algunas muestras se enviaron a un centro de referencia. Puede ser casualidad, puede ser falta de sensibilidad de las técnicas empleadas, quizás el carácter insular del estudio...

En el programa científico del XVI Congreso de la SEIMC celebrado en mayo de 2012 en Bilbao, se dedicó una de las mesas redondas a las arbovirosis. En ella, el Dr. José María Navarro del Hospital Virgen de las Nieves de Granada nos informó de que, en la actualidad, el segundo agente causal de meningitis en Andalucía, sobre todo en adultos, era el virus Toscana<sup>13</sup>. Este virus se viene detectando en Andalucía desde hace más de 20 años y por diferentes motivos, al igual que otras arbovirosis parece que está aumentando<sup>14</sup>. El vector *Phlebotomus perniciosus* está ampliamente distribuido en el área mediterránea y en algunas zonas de Italia es el primer agente causante de MAA en verano<sup>15</sup>. También debemos tener en cuenta, la reciente descripción en España de los primeros casos confirmados de infección por el virus del Nilo Occidental<sup>16</sup>. Es decir, a la hora de diagnosticar un paciente con MAA, debemos establecer un protocolo diagnóstico que incluya las determinaciones clásicas en

LCR, a las que debemos sumar técnicas de biología molecular que han demostrado ser de gran utilidad en el manejo clínico de estos pacientes. Filial una meningitis viral permite además instaurar un tratamiento específico en el caso de las meningitis herpéticas y ha permitido poner apellido a muchos de los casos de la denominada meningitis recidivante de Mollaret, que ahora sabemos que está producida en una gran parte de los casos por el virus herpes simple 2<sup>17</sup>. Si con este protocolo no llegamos al diagnóstico etiológico, o el ambiente epidemiológico lo sugiere, debemos pensar en un amplio espectro de agentes infecciosos a determinar en centros de referencia (Toscana, virus del Oeste del Nilo, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus de la coriomeningitis linfocitaria, etc.). No obstante, un porcentaje de los pacientes quedan sin filiar y seguimos teniendo dificultades para distinguir, en algunos casos, las meningitis virales de las meningitis bacterianas. Quizás la incorporación de otros marcadores como las interleucinas (IL-6 y IL-8) u otros puedan ayudarnos en el futuro<sup>18</sup>.

## Bibliografía

1. Tunkel AR, Van de Beek D, Scheld WM. Acute Meningitis. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone-Elsevier; 2010. p. 1189–229.
2. Michael BD, Sidhu M, Stoeter D, Roberts M, Beeching NJ, Bonington A, et al. Acute central nervous system infections in adults—a retrospective cohort study in the NHS North West region. *QJM*. 2010;103:749–582.
3. Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichistodoulou C, Daikos GL, Lagona E, Douridas P, et al. Aseptic meningitis in children: Analysis of 506 cases. *Plos One*. 2007;2:e674.
4. Juliá ML, Colomina J, Dominguez V, Orta N, Guerrero A. Brote de meningitis por echovirus serotipo 30 en la Comunidad Valenciana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:263–8.
5. Trallero G, Casas I, Tenorio A, Echevarría JE, Castellanos A, Lozano A, et al. Enteroviruses in Spain: virological and epidemiological studies over ten years (1988–1997). *Epidemiol Infect*. 2000;124:497–506.
6. Frantzidou F, Kamaria F, Dumaidi K, Skoura L, Antoniadis A, Papa A. Aseptic meningitis and encephalitis because of herpesviruses and enteroviruses in a immunocompetent adult population. *Eur J Neurol*. 2008;15:995–7.
7. Swartz MN. Chronic Meningitis — Many Causes to Consider. *N Engl J Med*. 1987;317:957–9.
8. Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol*. 1987;155:335–50.
9. Nolte FS, Rogers BB, Tang YW, Oberste MS, Robinson CC, Kehl KS, et al. Evaluation of a rapid and completely automated real-time reverse transcriptase PCR assay for diagnosis of enteroviral meningitis. *J Clin Microbiol*. 2011;49:528–33.
10. Archimbaud CA, Chambon M, Bailly JL, Petit I, Henquell C, Mirand A, et al. Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the Management of infants, children and adults with aseptic meningitis. *J Med Virol*. 2009;81:42–8.
11. Floren-Zabala L, Chamizo-López FJ, Eisman-Maraver A, Pérez-González C, de Ory-Manchón F, Trallero-Maso G, et al. Meningitis aséptica en la población adulta. Etiología y utilidad de las técnicas moleculares en el manejo clínico del paciente. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:361–6.
12. Moreno-Ancillo A, Gil-Adrados AC, Jurado-Palomo J. Ibuprofen-induced aseptic meningoencephalitis confirmed by drug challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:484–7.
13. Navarro JM, Perez-Ruiz MM, Sanbonmatsu-Gamez S. Virus Toscana y Granada. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:16–7.
14. Sánchez-Seco MP, Navarro JM. Infecciones por el virus de Toscana, el virus del Nilo occidental y otros arbovirus de interés en Europa. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:560–8.
15. Vocale C, Bartoletti M, Rossini G, Macini P, Pascucci MG, Mori F, et al. Toscana virus infections in Northern Italy: laboratory and clinical evaluation. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2012;12:526–9.
16. Jesús-De La Calle I, Espinosa-García M, Pérez-Ramos S, Cruz-Rosales E. Primeros casos confirmados de meningoencefalitis humana por el virus del Nilo Occidental en Andalucía, España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.02.013>.
17. Farazmand P, Woolley PD, Kinghorn GR. Mollaret's meningitis and herpes simplex virus type 2 infections. *Int J STD AIDS*. 2011;22:306–7.
18. Pinto Junior VL, Rebelo MC, Gomes RN, Assis EF, Castro-Faria-Neto HC, Bóia MN. IL-6 and IL-8 in cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis and bacterial meningitis: their potential role as a marker for differential diagnosis. *Braz J Infect Dis*. 2011;15:156–8.