

CARACTERÍSTICAS DE LA MENINGITIS ENTEROVIRAL EN NIÑOS: ¿ES POSIBLE PREDECIR SU ETIOLOGÍA?

Nieto, Javier A.*, Castrejón de Wong, María Mercedes**, Sáez-Llorens, Xavier***

*Residente de Infectología Pediátrica. Hospital del Niño

**Infectóloga Pediatra. Hospital del Niño

***Infectólogo. Pediatra. Jefe del Servicio de Infectología del Hospital del Niño

Resumen

Objetivo: Evaluar las características de la meningitis enteroviral en niños panameños y tratar de predecir la etiología al comparar hallazgos clínicos y de laboratorio entre pacientes con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positivos y negativos. **Materiales y métodos:** Revisión retrospectiva de 86 expedientes de pacientes, entre los 4 y 13 años de edad con signos y síntomas de meningitis que ingresaron al Hospital del Niño entre octubre de 1998 y diciembre de 1999 a los cuales se les realizó reacción de la polimerasa en cadena, para determinar la etiología. **Resultados:** Un total de 86 pacientes fue evaluado, de los cuales 61 (71 %) tuvo una PCR positiva por enterovirus y 25 (29 %) una PCR negativa. No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad, sexo, temperatura y puntaje de morbilidad al ingreso de los pacientes ($p > 0.05$). Un mayor porcentaje de pacientes con meningitis enteroviral presentó más de dos vómitos en las 24 horas previas al ingreso (75 vs 48 %, $p = 0.01$) al compararlos con aquellos con meningitis no enteroviral. La probabilidad de tener más de dos vómitos en el día previo del reclutamiento fue tres veces mayor en los pacientes con meningitis enteroviral (OR 3.32, 1.13-9.94). La presencia de fiebre resultó más común en la meningitis no enteroviral (28 vs 8 %, $p = 0.03$, OR 0.23, 0.05-0.94). Ninguno de los parámetros de laboratorio (biometría hemática y LCR) resultó ser diferente entre ambos grupos de pacientes y la evolución de los mismos fue también completamente similar. **Conclusiones:** Debido a que no es posible predecir la etiología enteroviral de la meningitis aséptica mediante la evaluación clínica y de laboratorio, el uso de la PCR representa un método de diagnóstico rápido y confiable que puede reducir la necesidad de hospitalización y el uso indiscriminado de antibióticos en el manejo empírico de la meningitis viral.

Palabras clave: reacción en cadena de la polimerasa (PCR), enterovirus, meningitis aséptica, líquido cefalorraquídeo.

CHARACTERISTICS OF ENTEROVIRAL MENINGITIS IN CHILDREN: IS IT POSSIBLE TO PREDICT THIS ETIOLOGY?

Abstract

Purpose: To evaluate the characteristics of enteroviral meningitis in panamanian children and try to predict this etiology based on a comparison of clinical and laboratory findings between patients with positive and negative polymerase chain reaction (PCR) testing of cerebrospinal fluid (CSF). **Design:** A retrospective review of 86 patients managed at the Hospital del Niño between October 1998 and December 1999. **Diagnosis** of enteroviral meningitis was performed using the PCR technique. **Results:** Sixty-one subjects (71%) had a positive PCR and were compared to the 25 children with non-enteroviral meningitis. No statistically significant differences were found on age, sex, temperature and morbidity score at admission between positive and negative patients. A greater percentage of patients with enteroviral meningitis had more than two vomits in the 24 hours before admission (75% vs 48%, $p = 0.01$). The probability of having more than two vomits was 3 times greater in patients with enteroviral meningitis (OR 3.32, 1.13-9.94) than in the others. Fever on admission was more common in patients with nonenteroviral meningitis as compared with enterovirus-positive children (28% vs 8%, $p = 0.03$; OR 0.23, 0.05-0.94). None of the laboratory and CSF findings was predictive of enteroviral etiology in this study. **Conclusion:** It is not possible to predict the enteroviral etiology of aseptic meningitis by clinical, laboratory, and CSF analysis. Thus, the use of PCR represents a fast and reliable method for diagnosis, potentially reducing the necessity of hospitalization and the use of antibiotics for management of meningitis in children.

Key words: Polymerase chain reaction (PCR), enterovirus, aseptic meningitis, cerebrospinal fluid.

INTRODUCCIÓN

Los enterovirus (EV) son virus RNA de la familia Picornaviridae que causan diferentes tipos de enfermedades tales como meningitis, miocarditis, pericarditis, encefalitis, herpangina, otitis media, sepsis neonatal, exacerbación aguda del asma bronquial y resfriado común. En Estados Unidos, los enterovirus no polio causan aproximadamente entre 10 a 15 millones de enfermedades por

año,¹ con una cifra anual estimada de 500,000 a 600,000 casos de meningitis.^{2,3,4} Sin embargo, la incidencia exacta de meningitis es desconocida, debido a la dificultad para precisar la etiología enteroviral de la neuroinfección. Con el advenimiento de la técnica basada en la reacción de la polimerasa en cadena (PCR), la identificación del enterovirus en el líquido cefalorraquídeo, puede ser ahora documentable⁵. Los EV constituyen la principal causa de meningitis aséptica, representando cerca del 80 al 85% de

todos los casos donde se identifica un patógeno.⁶

La meningitis enteroviral es 5 a 8 veces más común en niños que en adultos y más común en hombres que en mujeres.⁷ La forma epidémica se vincula con mayor frecuencia a los tipos Cocksackie B5 y echovirus 4,6,9 y 30.⁸ La presentación clínica varía con la edad. En neonatos, la enfermedad se caracteriza desde hallazgos inespecíficos hasta manifestaciones de sepsis. En niños menores de cinco años de edad, los síntomas más comunes son fiebre, irritabilidad y vómitos, mientras que los niños mayores se presentan con fiebre, cefalea de predominio frontal o retroorbitaria, vómitos y fotofobia. El análisis del LCR usualmente revela pleocitosis menor de 1000 células/mm³ con predominio linfocitario, aunque la fase inicial puede mostrar neutrofilia en un número importante de pacientes. La proteinorraquia es generalmente inferior a 100 mg/dl y la glucorraquia generalmente es normal.⁹

Aunque la tendencia usual es hospitalizar al niño afectado, los síntomas se resuelven espontáneamente en 7 a 10 días en la mayoría de los casos. El tratamiento es sintomático y de apoyo. Las complicaciones son raras.^{8,9} Sin embargo, en algunos pacientes se ha informado progresión a encefalitis, con subsecuente disfunción irreversible del SNC y muerte.⁸

El objetivo del presente estudio es evaluar las características de la meningitis enteroviral en niños panameños y tratar de predecir esta etiología al comparar hallazgos clínicos y de laboratorio entre pacientes PCR positivos y negativos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo, analítico, en el que se revisaron, de forma retrospectiva, 86 expedientes de pacientes entre los 4 a 13 años de edad, con signos y síntomas de meningitis, que ingresaron al Hospital del Niño entre octubre de 1998 y diciembre de 1999. Estos pacientes participaron en un estudio prospectivo diseñado para evaluar la utilidad del pleconaril, un nuevo agente antiviral, en el tratamiento de la meningitis enteroviral. Debido al potencial efecto del pleconaril en el curso clínico de la enfermedad, sólo se seleccionaron pacientes asignados, de forma aleatoria, a tratamiento con placebo.

La determinación de la etiología enteroviral se realizó mediante la técnica de PCR en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR), el cual era obtenido, guardado a -70°C y posteriormente enviado, en hielo seco, al laboratorio virológico central (Covance Laboratories, Minneapolis, Estados Unidos).

A cada paciente se le llenaba una encuesta que incluía edad, raza y un puntaje de morbilidad que dependía de las características de la sintomatología clínica (cefalea, mialgia, rigidez de cuello, vómitos y fotofobia). El puntaje de morbilidad se calculaba mediante puntuaciones que iban de 0 a 6 según la severidad de la cefalea y de 0 a 3 según la severidad del resto de los síntomas. La duración total de la sintomatología fue calculada mediante el uso de una escala análoga de 10 puntos, que iniciaba con 0 (sin síntomas) hasta 10 (gravemente enfermo). Esta escala era determinada al inicio del estudio

por el familiar o el paciente y posteriormente a través de llamadas telefónicas al familiar o al paciente realizadas por el investigador. La resolución completa del índice de morbilidad, (cefalea, fotofobia, rigidez nuchal, vómitos, mialgia) fue definida cuando se obtenían dos puntuaciones consecutivas de 0 por día.

Se analizaron también los resultados de la biometría hemática y del análisis del LCR, los cuales fueron obtenidos en las primeras 48 horas de haberse iniciado los síntomas.

El tamaño de la muestra necesario para realizar conclusiones válidas fue de 47 pacientes con PCR positiva para enterovirus (programa de EPI-INFO 6.0, CDC, Atlanta). Esta estimación se obtuvo utilizando una prevalencia esperada del 80%, un error alfa del 5%, un poder del estudio del 80% y un intervalo de confianza del 95%.

Para el análisis de la edad, temperatura y puntaje de morbilidad se utilizó la t- student de dos colas. Para contrastar diferencias en los síntomas de la enfermedad (cefalea, fiebre, vómitos, rigidez nuchal, mialgia, fotofobia) entre los pacientes con PCR positiva y negativa, se utilizó el χ^2 con corrección de Yates. Si el número de pacientes era menor de veinte, se utilizó la prueba exacta de Fisher. Una $p < 0.05$ fue considerada significativa. Se utilizó la razón de disparidad como parámetro para establecer riesgo.

RESULTADOS

Un total de 86 pacientes fueron evaluados, de los cuales 61 (71%) tuvieron una PCR positiva por enterovirus y 25 (29 %) una PCR negativa. Como se aprecia en la tabla 1 no hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad, sexo, temperatura, y puntaje de morbilidad al ingreso de los pacientes. En ambos grupos hubo un predominio del sexo masculino.

El número de niños con cefalea severa o incapacitante y con rigidez nuchal moderada a severa resultó también ser similar en ambos grupos (Tabla 1). Un mayor porcentaje de pacientes con meningitis enteroviral presentó más de 2 vómitos en las 24 horas previas al ingreso (75 % vs. 48 %, $p=0.01$) al compararlos con los pacientes con meningitis no enteroviral. La probabilidad de tener más de 2 vómitos en el día previo al reclutamiento fue 3 veces mayor en los pacientes con me-

Tabla 1. Características clínicas al ingreso de los pacientes con meningitis enteroviral versus no enteroviral

CARACTERÍSTICAS	Meningitis enteroviral N= 61	Meningitis no enteroviral N= 25	ODDS RATIO	Valor P
Edad (años)	8 ± 2	8 ± 3*	-	NS
Sexo masculino	45 (74 %)	20 (80 %)	-	NS
Temperatura (°C)	37.4 ± 0.8*	37.5 ± 0.9	-	NS
Puntuación de morbilidad	13 ± 2	12 ± 2*	-	NS
Cefalea severa e incapacitante	54 (88 %)	22 (88 %)	1.05 (0.19-5.15)	NS
Rigidez nuchal moderada a severa	16 (26 %)	6 (24 %)	1.13 (0.34-3.82)	NS
Más de dos vómitos en 24 h previas	46 (75 %)	12 (48 %)	3.32 (1.13-9.94)	0.01
Temperatura > 38.8°C	5 (8 %)	7 (28 %)	0.23 (0.05-0.94)	0.03

*Promedio ± 1 desviación estándar; NS = no significativo

Tabla 2. Comparación de la biometría hemática y el líquido cefalorraquídeo de los pacientes al ingreso con meningitis enteroviral versus no enteroviral

Laboratorio	Meningitis enteroviral N= 61	Meningitis no enteroviral N= 25	Valor P
LÍQUIDO			
CEFALORRAQUÍDEO			
Leucocitos >500/mm ³	5 (8 %)	6 (24 %)	NS
Polimorfonucleares (> 50%)	12 (20 %)	8 (32 %)	NS
Monocitos (%)	46 ± 28*	54 ± 32	NS
Glucorraquia(mg/dl)	63 ± 11	56 ± 32*	NS
Proteínas (>100mg/dl)	2 (3 %)	2 (8 %)	NS
BIOMETRÍA HEMÁTICA			
Hemoglobina (g/dl)	12.1 ± 1	11.9 ± 1*	NS
Leucocitos/ mm ³	10 134 ± 3250*	10 724 ± 3863	NS
Neutrófilos (%)	64 ± 20	65 ± 17*	NS
Linfocitos (%)	23 ± 13	24 ± 10	NS
Monocitos (%)	6 ± 3	6 ± 2*	NS

*Promedio ± 1 desviación estándar; NS = no significativo

ningitis enteroviral versus los niños con otra etiología (OR 3.32, 1.13-9.94). Otra diferencia significativa fue la presencia al ingreso de fiebre elevada (>38.8 °C), la cual resultó más común en la meningitis no enteroviral (28 % vs 8 %, p=0.03; OR 0.23, 0.05-0.94). No hubo diferencias importantes en el resto de síntomas y signos evaluados.

Ninguno de los parámetros de laboratorio (biometría hemática y LCR) resultó ser diferente entre ambos grupos de pacientes (Tabla 2). Es importante mencionar que 8 % de pacientes con meningitis enteroviral tuvieron pleocitosis >500 células/mm³, 20 % exhibieron predominio de neutrófilos en la muestra inicial de LCR y 3 % presentaban proteinorraquia superior a los 100 mg/dL. Estos porcentajes fueron similares en niños con neuroinfección de otra etiología.

La Tabla 3 describe la duración total de los síntomas y el tiempo que los pacientes requirieron para regresar a la normalidad. Tal como se aprecia, la evolución de los pacientes fue completamente similar para ambos grupos etiológicos.

DISCUSIÓN

Los enterovirus (poliovirus, coxsackievirus, echovirus) son uno de los agentes etiológicos más comunes causantes de enfermedades infecciosas en niños. Estos virus son responsables del 80% a 90% de todos los casos de meningitis aséptica, cuando el agente etiológico es identificado.¹¹ Nuestro estudio demostró una frecuencia de meningitis enteroviral, diagnosticada por PCR en el LCR, del 71% (61/86), frecuencia similar a la publicada por otros autores, lo que confirma el prominente

Tabla 3. Duración de los hallazgos clínicos y el regreso a la actividad normal (en días) en los pacientes con meningitis enteroviral versus no enteroviral

Hallazgo	Meningitis enteroviral N= 61	Meningitis no enteroviral N= 25	Valor de P
Cefalea	6 ± 5*	3 ± 2	NS
Fotofobia	2 ± 2	1 ± 1*	NS
Rigidez nuchal	2 ± 2*	2 ± 1	NS
Mialgia	4 ± 5	2 ± 3*	NS
Regreso a la normalidad (total)	6 ± 4*	5 ± 2	NS

*Promedio ± 1 desviación estándar; NS = no significativo

rol del enterovirus como agente etiológico de la meningitis en nuestro país.

Desde un punto de vista clínico se pudo observar que los pacientes con más de 2 vómitos en las 24 horas previas al ingreso y sin fiebre elevada tenían mayor probabilidad de padecer meningitis enteroviral. Estos hallazgos, sin embargo, deben interpretarse con cautela, ya que constituyen manifestaciones clínicas inespecíficas y pueden resultar relativamente subjetivas al momento de evaluar al paciente por vez primera en el cuarto de urgencias del hospital.

El análisis del LCR de un paciente con meningitis enteroviral usualmente demuestra una elevación leve de los glóbulos blancos, la cual es típicamente menor de 500/mm³ pero puede ser tan alta como 2000 mm³. En los primeros 1 a 2 días de la enfermedad, puede haber un predominio de células polimorfonucleares que son posteriormente reemplazadas por células mononucleares. La glucosa en el líquido cefalorraquídeo tiende a ser normal, pero a sido reportada baja en algunos casos. Las proteínas pueden estar normales o ligeramente elevadas (80-100 mg/dl)¹². En nuestro estudio el número de glóbulos blancos fue menor de 500 mm³ en un 92% con un nivel de proteínas (3% > 100 mg/dl) y glucosa dentro de parámetros normales en ambos grupos de pacientes y la biometría hemática no fue de ayuda diagnóstica.

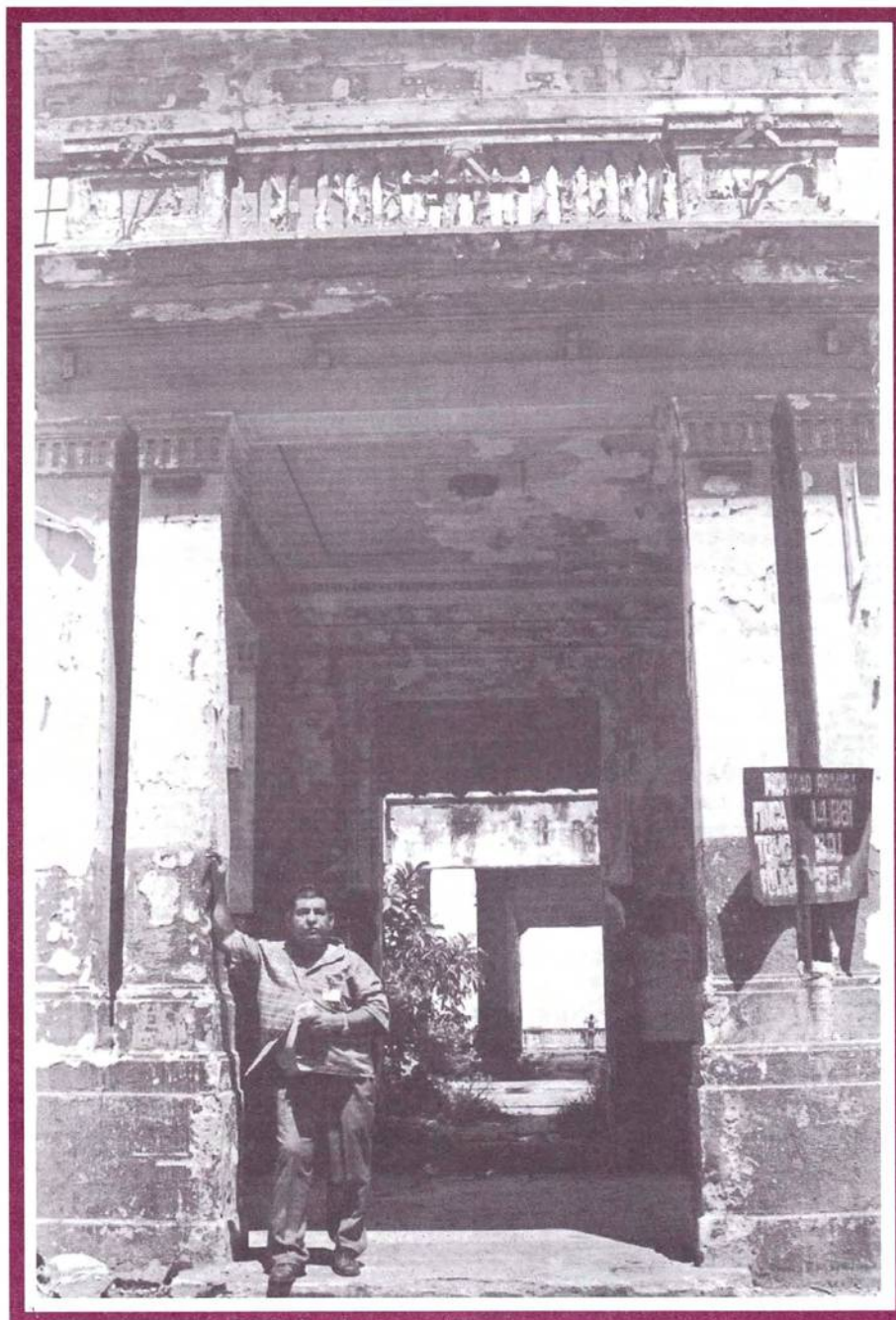
Ambos grupos de pacientes, tuvieron una evolución satisfactoria y autolimitada lo que confirma el carácter benigno de la patología. El seguimiento de estos niños no ha revelado la presencia de secuelas neurológicas secundarias a la meningitis.

Debido a que no es posible predecir la etiología enteroviral de la meningitis aséptica mediante la evaluación clínica y de laboratorio, el uso de la PCR representa un método de diagnóstico rápido y confiable para estos pacientes. La aplicación de esta técnica en los casos de sospecha clínica puede reducir de forma importante la necesidad de hospitalización, las complicaciones nosocomiales secundarias (extravasación de la canalización, infecciones nosocomiales) y el abuso de agentes antimicrobianos en el manejo empírico de la meningitis viral.

REFERENCIAS

- Strikas RA, Anderson LJ, Parker RA. Temporal and geographic patterns of isolates of nonpolio enterovirus in the United States, 1970-1983. *J Infect Dis* 1986; 153: 346-351.
- Centers for Disease Control. Summary of notifiable diseases. United States. 1994. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1995; 43 (53): 71 (Table 2).
- Center for Disease Control. Nonpolio enterovirus surveillance. United States, 1993-1996. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997; 46: 748-750.
- Scott Levin. Physician drug and diagnosis audit. 1998. Scott- Levin, a Division of PMSI Scott- Levin, Inc., Newtown, PA.
- Mandell GR, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York, NY: Churchill Livinstone Inc.; 1995: 1621- 1623.

6. Nicolisi A, Hause WA, Beghi E, et al. Epidemiology of central nervous system infections in Olmstead County, Minnesota, 1950-1981. J. Infect Dis 1986; 154: 399-408.
7. Berlin LE, Rorabaugh ML, Heidrich F et al. Aseptic meningitis in infant < 2 years of age: diagnosis and etiology. J. Infect Dis 1993; 168:888-892.
8. Rotbart HA. Enteroviral infections of the central nervous system. Clin Infect Dis 1995; 20: 971-981.
9. Pevear DC, Tull TM, Seipel ME, et al. Activity of pleconaril against enteroviruses. Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43: 2109-2115.
10. Feigin RA, Cherry JA. Enteroviruses: Coxsackieviruses, Echoviruses, and Polioviruses. Textbook of pediatric infectious diseases.
11. Ahmed A. Clinical Utility of The polymerase chain reaction for diagnosis of enteroviral meningitis in infancy. J. Pediatrics 1997; 131(3): 393-397.
12. Zaoutis T, Klein J. Enterovirus infections. Pediatrics in review 1998; 19(6).



"Perspectiva". Casco Viejo, Ciudad de Panamá. Fotografía: Yasiel A. Burillo R.