



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

CONTRIBUCION AL DIAGNOSTICO DE MENINGITIS  
EN EL LABORATORIO

TRABAJO MONOGRAFICO  
MANCOMUNADO

Que para obtener el Título de  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

p r e s e n t a n

IRENE RIVERA ALONSO

LUIS MIRAMONTES ARMENTA

México, D. F.

1983



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

CAPITULO I. OBJETIVOS . . . . .	1
CAPITULO II. INTRODUCCION. . . . .	2
1.- Localización y composición de las meninges. . . . .	2
2.- Lugares de formación del líquido cefalorraquídeo..	3
3.- Distribución del líquido cefalorraquídeo. . . . .	10
4.- Etiología de las meningitis. . . . .	12
CAPITULO III. GENERALIDADES. . . . .	18
1.- Clasificación de las meningitis. . . . .	19
1.1. Meningitis piógenas o purulentas. . . . .	20
1.2. Meningitis granulomatosas. . . . .	25
1.3. Meningitis asépticas o linfocitarias. . . . .	29
2.- Complicaciones y secuelas. . . . .	33
3.- Tipos raros de meningitis. . . . .	35
4.- Frecuencia de las meningitis. . . . .	36
5.- Meningitis recurrentes. . . . .	37
6.- Manifestaciones clínicas. . . . .	39
7.- Punción Lumbar. . . . .	46
8.- Punción cisternal. . . . .	57
9.- Examen habitual del líquido cefalorraquídeo. . . . .	58
CAPITULO IV. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO. . . . .	69
CAPITULO V. DISCUSION. . . . .	96
CAPITULO VI. BIBLIOGRAFIA. . . . .	98

C A P I T U L O I

OBJETIVOS

## OBJETIVOS

El principal objetivo para la realización de este estudio, fue el recopilar la escasa información conjunta de este tema. Siendo un tema que para nosotros en particular reviste gran importancia, dada la gravedad de esta enfermedad, el alto índice de mortalidad causado y el riesgo de secuelas neurológicas tan severas que puede ocasionar. De ahí nuestro interés por realizar un trabajo que reuniera los conocimientos básicos y generales para un diagnóstico eficaz utilizando determinaciones sencillas y rápidas y a la vez factibles de realizar en un laboratorio de análisis clínicos, para que así el médico tenga una base en el tratamiento a seguir, de acuerdo al tipo de meningitis presente y a la vez que este trabajo sea de utilidad como guía para todos aquellos que trabajando en el área clínica, tienen la posibilidad de enfrentarse con estos casos, que, aunque poco frecuentes requieren de un valor diagnóstico urgente.

C A P I T U L O   I I

INTRODUCCION

## INTRODUCCION.

La meningitis es un padecimiento agudo o crónico que se caracteriza por la violación de la integridad de las meninges y en muchas ocasiones del cerebro y órganos adyacentes -- dando, como consecuencia, inflamación de dichas estructuras y alteración de la composición del líquido cefalorraquídeo, ya que éste se encuentra íntimamente relacionado con las meninges.

### 1.- Localización y composición de las meninges

El encéfalo y la médula espinal están protegidos ante todo por una caja ósea (cráneo y columna vertebral); en segundo lugar, por tres capas de tejido conectivo denominadas meninges (ménigx = membrana). La más interna se aplica directamente a la superficie del encéfalo y a la médula y recibe el nombre de piamadre. La segunda, la capa media, se llama aracnoides; y la tercera y más externa, es la duramadre (fig. 1). Vamos a considerar ahora la estructura de estas tres membranas.

La piamadre, como lo indica su raíz (pia = tierna), es una membrana delicada. Está formada por haces entrelazados de fibras colágenas, pero también contiene algunas redes elásticas finas. Está recubierta de una membrana continua de células aplanadas, morfológicamente similares a las de las --

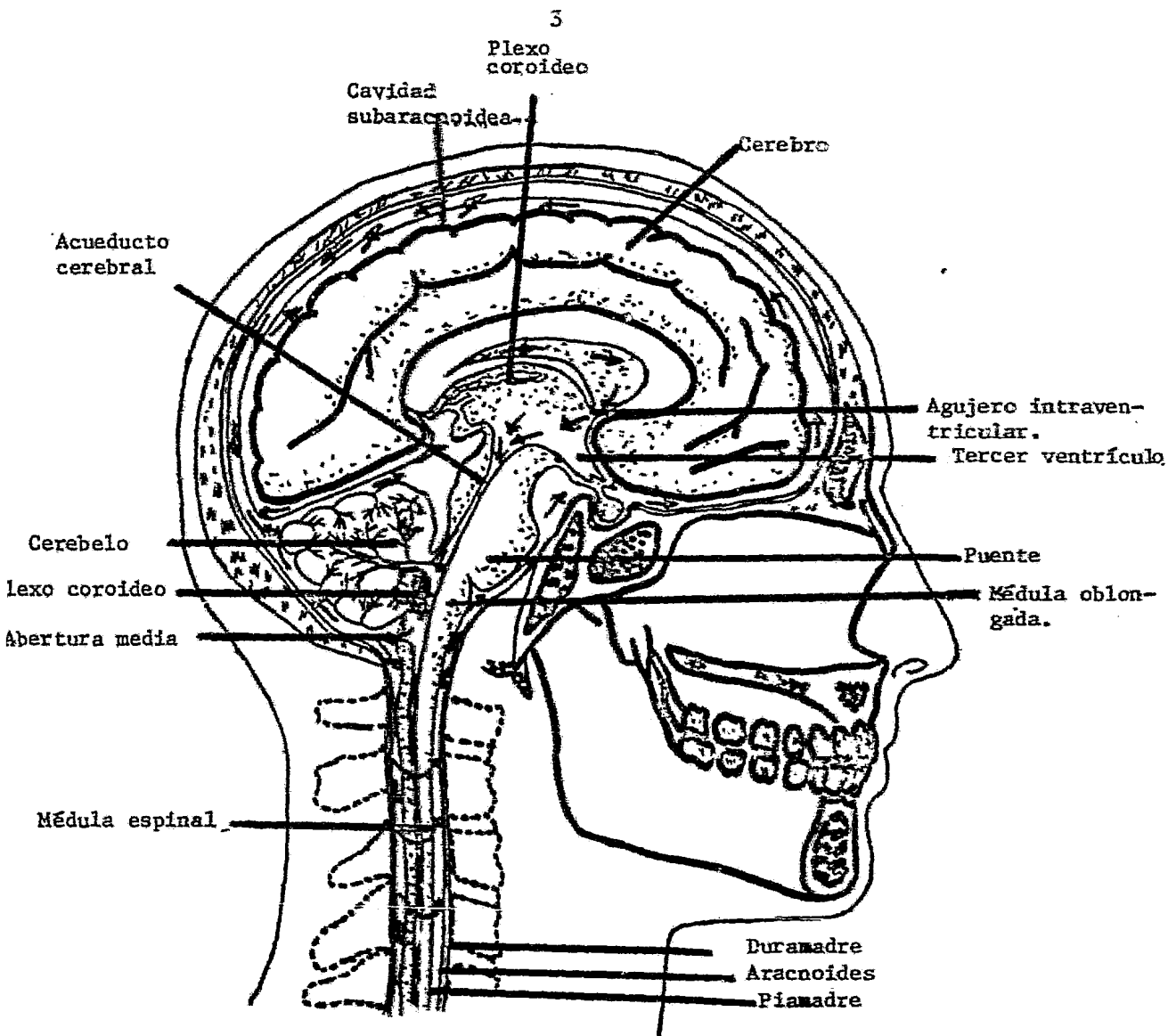


Fig. 1

Vista sagital de las meninges. Dirección del flujo del L. C. R. indicado por las flechas.



membranas mesoteliales de las grandes cavidades del cuerpo. - La substancia de esta membrana contiene unos pocos fibroblastos y macrófagos, y gran número de vasos sanguíneos; estos últimos, por vía de la piamadre, alcanzan la superficie del encéfalo.

La aracnoides o meninge media (arakhnê = araña y eidos = forma), recibe este nombre porque se halla separada de la piamadre por una red de trabéculas que recuerda una tela de araña. El término aracnoides se refiere, tanto al tejido que forma un techo continuo encima de la piamadre, como a la red de pilares que se extienden desde ella hasta el techo. La piamadre y la aracnoides, por estar unidas, se describen a veces como una estructura única: la piaracnoides (59,66).

Tanto la membrana sostenida por las trabéculas como las propias trabéculas, están compuestas de delicadas fibras colágenas acompañadas de algunas fibras elásticas. Las dos superficies (externa e interna) del techo membranoso, y las trabéculas, están recubiertas por una capa continua de células aplanadas y delgadas similares a las que recubren la piamadre. El espacio que queda entre el techo membranoso de la aracnoides y la piamadre, es decir, el espacio atravesado por las delicadas trabéculas aracnoideas, está lleno de líquido cefalorraquídeo.

La superficie del encéfalo es muy rica en circunvolu-

ciones. Si bien la piamadre penetra en los surcos y las cisuras para cubrir íntimamente la superficie del encéfalo, la parte membranosa de la aracnoides no hace lo mismo, excepto en algunas cisuras mayores. Por lo tanto, a nivel de las hendiduras queda más espacio para el líquido cefalorraquídeo que en otros lugares. De hecho, hay algunos lugares donde la superficie del encéfalo se halla a considerable distancia de la aracnoides que la recubre; en ellos queda espacio para gran volumen de líquido cefalorraquídeo.

Por último, la duramadre, que según su nombre lo indica, es la capa más externa y de consistencia firme, está formada principalmente por tejido conectivo denso (fig. 2). Las fibras colágenas tienden a disponerse longitudinalmente en la duramadre raquídea, e irregularmente en la duramadre craneal. Las fibras colágenas están mezcladas con cierto número de fibras elásticas. Hay diferencias entre la duramadre del conducto raquídeo y la craneal. En el conducto raquídeo constituye una cubierta del tejido conectivo denso relativamente libre. El espacio potencial que queda entre su superficie interna y la superficie externa de la aracnoides recibe el nombre de espacio subdural (fig. 3); normalmente contiene un pequeño volumen de serosidad que no es líquido cefalorraquídeo. La superficie externa de la duramadre raquídea colinda con el espacio epidural (fig. 3), lleno de tejido areolar laxo, con un poco de grasa y bastantes venas. El periostio interno de las vér-

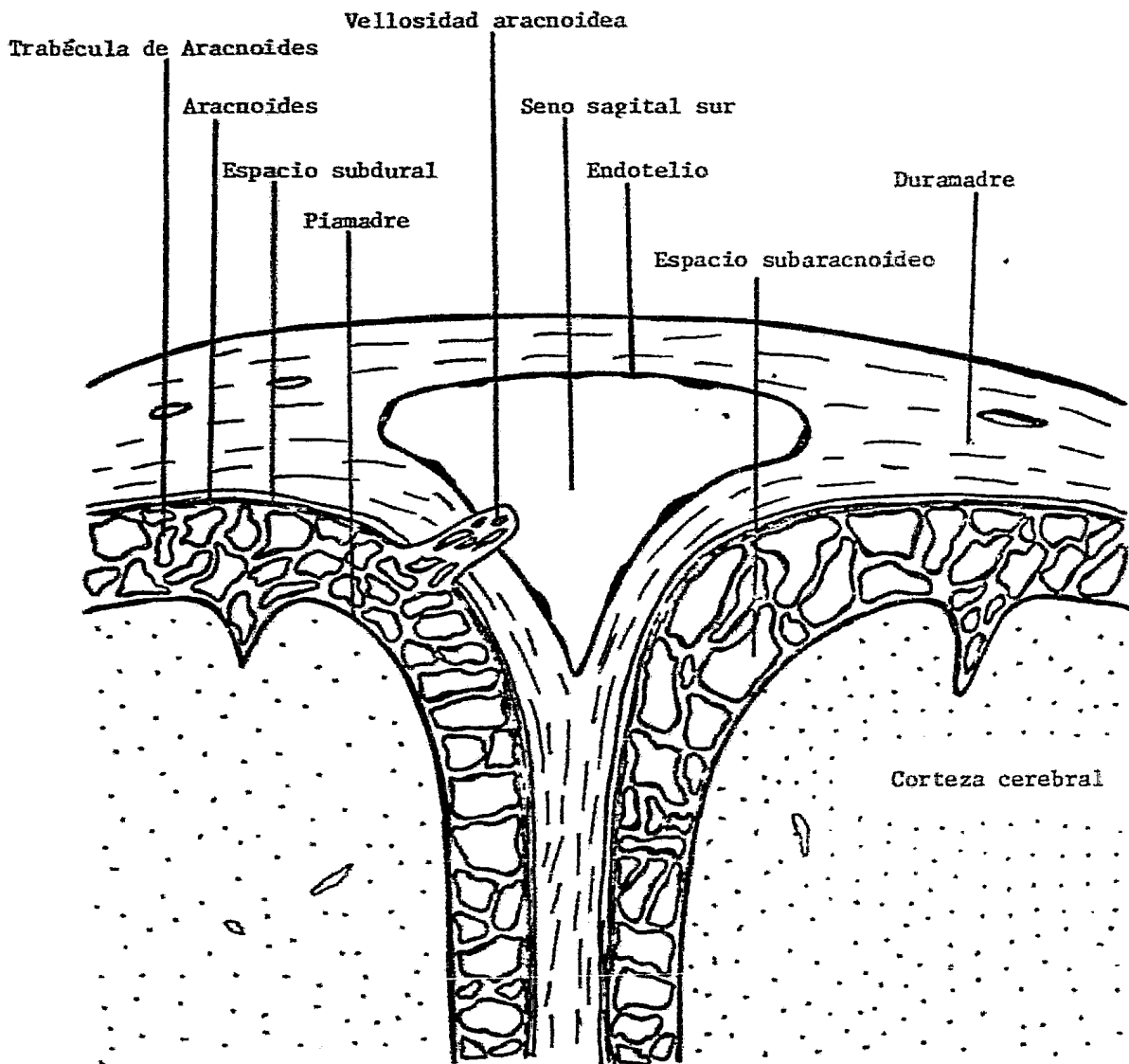


Fig. 2

Esquema para demostrar las relaciones entre meninges.

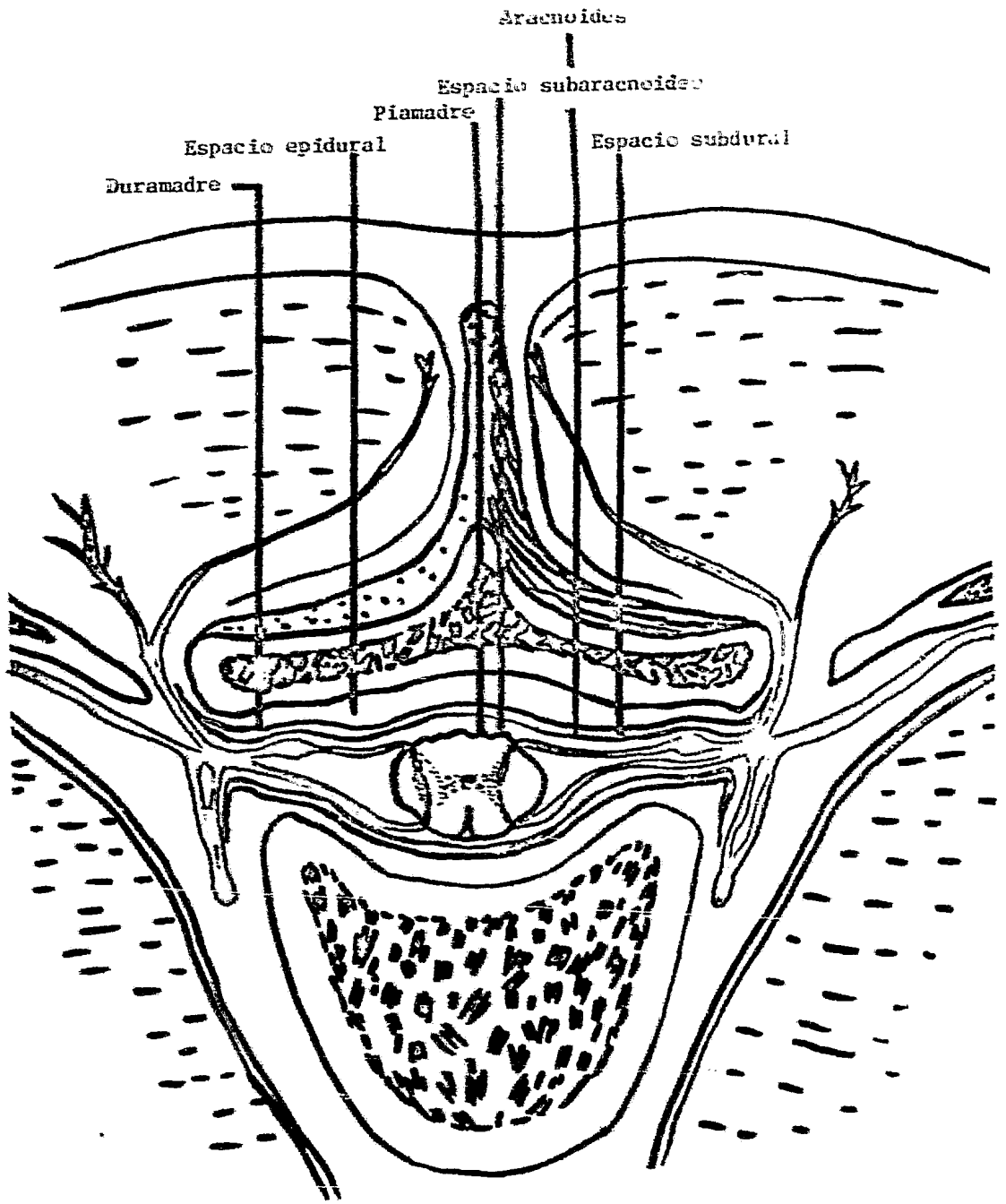


Fig. 5

Dibujo semiesquemático de un corte horizontal de columna vertebral.

tebras, que reviste el conducto raquídeo, forma el límite externo del espacio epidural. El espacio entre la aracnoides y la piamadre, se denomina espacio subaracnoideo (fig. 3).

En el cráneo no hay espacio epidural potencial, porque en este sitio la duramadre está fusionada con el periostio interno de los huesos craneales. La duramadre craneal, por lo tanto, se describe a menudo con dos capas: la interna, contraparte de lo que se ha denominado duramadre en el conducto vertebral, y la externa el periostio interno de los huesos del cráneo (41, 59). Sin embargo, como estas dos capas se adhieren entre sí, la duramadre del cráneo está adherida a los huesos del mismo. Más aún, como su capa externa sirve como periostio interno de los huesos, contiene vasos sanguíneos.

La capa interna está mucho menos vascularizada que la externa. A continuación, aunque las capas externa e interna de la duramadre craneal se continúan entre sí casi a toda la extensión del encéfalo, están separadas en algunos sitios específicos. En estos sitios la capa interna de la duramadre se extiende hacia la profundidad, por las fisuras encefálicas, para formar divisiones grandes (fig. 2). A nivel de esta separación puede haber un espacio entre las dos capas de la duramadre. Es de forma aproximadamente triangular en corte transversal (fig. 2) y está limitado a nivel de su base por la capa externa de la duramadre, y por ambos lados penetra en la cisura en la cual forma el compartimiento.

Estos espacios que quedan entre las capas de la duramadre están revestidos de endotelio y constituyen los senos de la duramadre (fig. 2).

## 2.- Lugares de formación del líquido cefalorraquídeo.

El líquido cefalorraquídeo se forma principalmente en los ventrículos cerebrales por los denominados plexos coroideos; pequeñas estructuras en forma de penachos, ricos en capilares que se proyectan en las luces de algunos ventrículos. Como los glomérulos del riñón, los plexos coroideos son estructuras especializadas para producir líquido tisular. Los capilares están cerca de las superficies libres expuestas a las luces llenas de líquido de los ventrículos. Pero las superficies libres de los plexos están cubiertas por un epitelio de tipo cuboide a través del cual el líquido tisular ha de pasar antes de entrar en la luz del ventrículo para transformarse en el líquido cefalorraquídeo; por este y por otros motivos es más difícil que algunas sustancias, en particular las de dimensiones macromoleculares pasen al líquido cefalorraquídeo, que al líquido tisular ordinario. Ahora bien, -- existen en la base del cerebro, y en el espacio comprendido -- entre la superficie inferior del cerebro y del bulbo, unas expansiones que constituyen varias cisternas, la mayor de las -- cuales es la cerebelo-bulbar (cisterna magna) que se localiza por debajo del cerebelo. Dichas expansiones también se pro--

longan hacia el interior del parénquima constituyendo los espacios perivasculares. Probablemente el líquido cefalorraquídeo también se forma en estos espacios y posiblemente recibe aflujo de los linfáticos de los pares craneales y de los nervios periféricos.

### 3.- Distribución del líquido cefalorraquídeo.

Brinda protección al delicado tejido del sistema nervioso central, en primer lugar, el hecho de que el cerebro y la médula espinal estén contenidos en cavidades óseas; en segundo lugar, que estén rodeados de líquidos que hacen de colchón contra los choques (59). Este colchón líquido se halla en la piaracnoides, pues todos los intersticios de estructura en telaraña están llenos de un líquido tisular modificado que recibe el nombre de líquido cefalorraquídeo.

Una vez formado, el líquido cefalorraquídeo pasa a -- través del agujero interventricular (de Monro) al tercer ventrículo. De aquí transita por el acueducto cerebral (conducto de Silvio) hacia el cuarto ventrículo, al que abandona a -- través de la abertura media (agujero de Magendie) y de dos -- aberturas laterales (agujeros de Luschka) para alcanzar el es pacio subaracnoideo, comprendido entre la aracnoides por fuera y la piamadre por dentro, extendiéndose por toda la super ficie del cerebro y de la médula, y funciona para ellos como un absorbedor hidráulico de los choques.

Los ventrículos del cerebro, que forman una vía continua (fig. 1), también están llenos de líquido cefalorraquídeo. Después de bañar la superficie de la médula espinal y la base del cerebro se dirige hacia arriba a la convexidad de los hemisferios para ser absorbido por los senos venosos intracraniales a través de las vellosidades aracnoideas microscópicas. El líquido que está dentro del cerebro se halla en comunicación con el que está fuera del mismo por tres aberturas (ya antes mencionadas) situadas en el techo del cuarto ventrículo. Normalmente, el líquido pasa a través de estas aberturas desde el interior del cerebro al exterior.

El líquido cefalorraquídeo es segregado en la proporción de 100 a 150 ml por los plexos coroideos, siendo el volumen en los adultos normalmente de unos 130 ml, y siendo renovado siete veces en las 24 horas; de dicha cantidad, sólo se encuentran de 20 a 35 ml en el espacio subaracnoideo, pues el resto se distribuye por el sistema ventricular y por los depósitos de la base del encéfalo (5).

La capacidad de la aracnoides es de 4 ml a nivel de la primera vértebra lumbar, 6 ml en la novena dorsal, 8 ml en la sexta dorsal y 16 ml en la sexta vértebra cervical.

El líquido cefalorraquídeo posee una densidad que varía de 1,001 a 1,009, considerándose como promedio las cifras de 1,005 a 1,007; se encuentra a presión dentro de los espa--



cios subaracnoideo y ventricular, presión que puede ser registrada con manómetros, de los cuales el más conocido es el de Claude, y siendo aproximadamente de 180 mm de agua si el paciente permanece en posición horizontal.

Normalmente los constituyentes del líquido cefalorraquídeo son: 1.- Proteínas; en el líquido ventricular hay de 5 a 15 mg %, en el líquido cisternal de 15 a 25 mg % y en el raquídeo de 15 a 40 mg %. 2.- Glucosa, de 50 a 80 mg%. 3.- Cloro (en cloruro sódico), de 725 a 750 mg %. 4.- Células, - de 1 a 3 mononucleares por mm<sup>3</sup>.

#### 4.- Etiología de las meningitis.

La meningitis puede ser causada por diversos factores, existiendo tres caminos principales por los que las meninges pueden infectarse (8, 38):

1.- Después de una fractura de cráneo, en el caso de que haya herida penetrante de la bóveda craneana, y los microorganismos lleguen del cuero cabelludo.

2.- Extensión hacia las meninges de un proceso piógeno situado por ejemplo, en los senos nasales, oído medio o mastoides, y por fracturas de los senos nasales o mastoideos.

3.- A través del torrente sanguíneo. Algunas veces la meningitis es la única manifestación de una bacteriemia, como, por ejemplo, meningitis meningocócica, neumocócica o in

fección secundaria de las meninges a causa de un foco en cualquier parte del organismo: neumonía, empiema, ostiomielitis, etc. La meningitis tuberculosa puede ser una parte de la diseminación miliar de la infección; otras veces la meningitis es secundaria a una infección de origen sanguíneo que primero asienta en el encéfalo, como por ejemplo, un absceso metastásico o un tuberculoma. Es probable que esta infección de origen sanguíneo sea producida en la mayoría de las veces por un virus.

Con menos frecuencia, la meningitis puede ser causada por la introducción de microorganismos por medio de una punción lumbar, llevada a cabo para eliminar líquido o inyectar suero, aire, medios de contraste, anestésicos, etc.

También pueden dar origen a una meningitis (23) factores tales como, defectos en el desarrollo embrionario al cerrarse el conducto óseo, ocasionando malformaciones de meninge y médula espinal; que pueden ser:

**Meningomielocele.**- Masa sacular manifiesta de tejido blando que se extiende sobre el raquis lumbosacro. El líquido cefalorraquídeo puede escapar por un defecto, originando meningitis bacteriana.

**Espina bífida oculta.**- Defecto de los arcos óseos en la región lumbar, que muchas veces se descubre de manera incidental por examen radiográfico. En la mayor parte de los ca-

Los nervios no están afectados ni la médula ni las raíces. La piel que recubre puede presentar un acúmulo de pelos, una fosa pilonidal o el trayecto de una fístula dérmica, que continúa -- con el espacio subaracnoideo. Esto último puede servir como puerta de entrada con brotes recurrentes de meningitis. Debe buscarse en todos los pacientes que se observan con meningitis bacteriana.

En ocasiones una meningitis es una enfermedad que ocupa un lugar subordinado en el cuadro clínico de una encefalitis o mielitis, por ejemplo, poliomielitis; menos frecuentemente la encefalitis es secundaria a la meningitis, como ocurre, por ejemplo, en la meningitis meningocócica y tuberculosa.

La meningitis de origen raquídeo y al principio limitada al canal raquídeo es rara y en general secundaria a la osteítis de la columna vertebral.

Los microorganismos que más frecuentemente son causa de meningitis, se encuentran citados en el siguiente cuadro (cuadro 1).

## CARACTERISTICAS CLINICAS DE LAS MENINGITIS

Tipo	Foco de infección primaria	Características clínicas especiales.	Tratamiento	Comentario
MENINGITIS.				
1. Bacterias gram <u>po</u> sitivas Neumococo*	Pulmones, oídos, senos.	Antecedentes frecuentes de in- fección, neumonía, endocardi- tis, sinusitis.	20 millones de uni- dades de penicili- na G al día por - vía intravenosa; - la elección si- -- guiente es el clo- ranfenico .	Deben buscarse infecciones fo- cales (senos, - oídos) Más fre- cuente en lac- tantes, ancia- nos, alcohóli- cos, enfermos- de mieloma.
Estafilococo	Endocarditis, -- piel, senos; a - veces no se en-- cuentra.	Suele acompañarse de septicem- ia, absceso epidural, trombo- sis de senos venosos.	20 millones de uni- dades de penicili- na G al día, o de- 12 a 18 g de meti- cilina al día, por vía intravenosa.	Es común la -- formación de - abscesos.
Estreptococo	Senos, piel, he- ridas, septicemias.	Suele existir un foco parame- ningeo.	20 millones de uni- dades de penicili- na G al día por -- vía intravenosa.	Son frecuentes las infeccio-- nes del grupo- B en el recién nacido.
Listeria	Desconocido (qui- zá tubo digesti- vo).	Frecuente en lactantes, alco- hólicos y pacientes débiles.	20 millones de uni- dades de penicili- na G al día por -- vía intravenosa, o ampicilina.	Puede confun-- dirse con dif- teroides.

Tipo	Foco de infección primaria.	Características clínicas especiales.	Tratamiento	Comentario.
2. Bacterias gram-negativas. Meningococo*	Nasofaringe.	Erupción cutánea por petequias o púrpura, artritis, choque, - coagulación intravascular generalizada.	12 millones de unidades de penicilina G al día por vía intravenosa.	Suele revestir forma epidémica; son comunes las evoluciones rapidísimas.
Hemophilus influenzae*	Nasofaringe, vías respiratorias.	Son comunes en los lactantes - el crup, epiglottitis, y derrames subdurales.	Ampicilina por vía intravenosa, o clo-ranfenicol.	Suele ocurrir en lactantes, y es rara después de los -- cinco años.
Salmonellas	Tubo digestivo, - vesícula biliar.	Se acompaña de septicemia.	Ampicilina, o clo-ranfenicol	Rara en las en-teritis no com-plicadas.
E. coli Klebsiella Proteus Pseudomonas	Heridas, tubo di-gestivo, vías uri-narias, bacterie-mia.	Frecuente en recién nacido; - puede seguir a las intervencio-nes neuroquirúrgicas o los -- traumatismos en caso de trata-miento previo con antibióticos.	En el recién naci-do, kanamicina o - gentamicina, a me-nudo por vía intra-tecal y parenteral. En el adulto, de--pende de la sensi-bilidad del micro-organismo.	Se pueden evi-tar las infec-ciones debidas a neurocirugía si se proscri-be el empico - "profiláctico" de antibióti--co.
3. Virus Paperas*	Glándulas saliva-les.	Quizá no se encuentren paperas ni orquitis clínicamente.	No hay.	Muy común; la glucosa puede disminuirse en LCR
Enterovirus* ECHO Coxsackie Polio.	Tubo digestivo	Son comunes las erupciones. Pleuritis, pericarditis, - parálisis (polio).	No hay.	Se puede preve-nir mediante va-cunación (po-lio).

Tipo	Foco de infección primaria.	Características clínicas especiales.	Tratamiento.	Comentario
4. Micobacterias M. tuberculosis*	Pulmón.	Tubérculos en coroides, -- son comunes los signos neurológicos focales. Muchas veces no hay signos manifiestos de TB pulmonar o generalizada.	INH, etambutol, estreptomycin. Rifampin en caso de resistencia. Esteroides si aumenta la presión de LCR.	A veces hay muy pocos signos meníngeos. Los signos neurológicos suelen -- ser muy claros.
5. Hongos Cryptococcus neoformans*	Pulmón.	La instalación progresiva hace pensar en tumor cerebral.	Anfotericina B por vía intravenosa por período prolongado.	Contacto con aves; es frecuente que exista -- como base un -- linfoma de Hodgkin.
Coccidioides immitis. Histoplasma capsulatum. Blastomyces dermatitis.	Pulmón, Piel.	Habitualmente existe una enfermedad general manifiesta. Aumento de los anticuerpos de fijación del complemento.	Puede necesitarse por vía intratecal Anfotericina B.	Antecedentes de enfermedad primaria previa -- por hongos.
6. Espiroquetas Sífilis.	Genitales.	Manifestación proteiformes.	600,000 unidades de penicilina G al día durante 2 a 3 semanas, o bicilina, 2 a 4 millones de U. a la semana por 4 semanas.	Es consecuencia de un tratamiento inadecuado -- de la enfermedad primaria.
Leptospirosis	Pulmones o tubo digestivo.	Hepatitis, conjuntivitis, intensos dolores musculares.	Penicilina	Contacto con roedores, perros, cerdos.

\* Agentes etiológicos más frecuentes.

C A P I T U L O   I I I

GENERALIDADES

## GENERALIDADES.

El enfermo grave con síntomas y signos patológicos del sistema nervioso central, que señalen una leptomeningitis, que es sin lugar a duda la más frecuente de las infecciones piógenas de dicho sistema que se presenta en cualquier período de la vida, pero particularmente en los jóvenes y en los ancianos, y que al igual que en muchas otras infecciones, prevalece más en individuos de estado socioeconómico bajo, plantean un problema de diagnóstico y terapia difícil.

La meningitis aparece habitualmente al cabo de 2 a 8 días después de la lesión, pero el comienzo puede aplazarse durante varios o muchos meses, sobre todo en pacientes con fracturas de la mastoides o de los senos nasales.

En el cuadro anatomopatológico se observan grandes variaciones, dependiendo en parte de la duración de la enfermedad, el germen infectante, la resistencia del huésped y el tipo y duración del tratamiento. A pesar de que la meningitis bacteriana suele localizarse en el espacio subaracnoideo, las infecciones causadas por virus, espiroquetas, parásitos y hongos, muchas veces se complican con cerebritis o encefalitis.

A esta enfermedad, aunque hoy en día puede hacersele un tratamiento adecuado, la tardanza en establecer el diagnóstico puede causar la muerte o una lesión cerebral grave y permanente. Ocupa el sexto lugar entre las causas de defunción.



entre uno y catorce años de edad. Es por esto que todos los médicos deben estar capacitados para diagnosticar la enfermedad, es decir, deben conocer los métodos de diagnóstico, la interpretación de las complicaciones neurológicas y el tratamiento (38, 39).

Por lo anteriormente dicho, la meningitis constituye una urgencia médica, requiriéndose la institución de etapas diagnósticas inmediatas para la determinación del agente causal. Normalmente, dichas etapas incluyen la historia clínica, la exploración física, la cuenta de células de la sangre, el cultivo de sangre, la punción lumbar con el estudio metódico y el cultivo del líquido cefalorraquídeo, estudios radiográficos, y otras pruebas de laboratorio. El líquido cefalorraquídeo deberá de ser examinado para la cuenta celular, la cifra de glucosa y de proteínas, y se cultivará para la búsqueda de organismos piógenos, organismos acidorresistentes y hongos, según esté indicado.

## 1.- CLASIFICACION

La clasificación de las meningitis en formas purulentas y asépticas, y agudas y crónicas, no es muy satisfactoria, ya que puede haber mezcla de ellas (evolución hacia una meningitis aséptica de una meningitis purulenta tratada; estadio granulocitario inicial de una meningitis vírica linfocitaria; evolución crónica de formas inicialmente agudas). No obstante,

para efectos didácticos y con una base clínico-anatómica, pueden clasificarse de la siguiente forma:

- 1.1). Meningitis piógenas o purulentas, con líquido cefalorraquídeo turbio, en general bacterianas.
- 1.2). Meningitis granulomatosas, con líquido cefalorraquídeo en general claro, comprendiendo la tuberculosa, las micóticas y otras.
- 1.3). Meningitis asépticas o linfocitarias, con líquido cefalorraquídeo claro, en general víricas.

#### 1.1). MENINGITIS PIOGENAS O PURULENTAS.

##### a). Etiología.

Debidas a infección por meningococos (40% de los enfermos) neumococos, Haemophilus influenzae en niños de corta edad y por bacilos gramnegativos en neonatos. Otras causas incluyen estreptococos, Staphilococcus aureus y diversos agentes infecciosos oportunistas en pacientes debilitados o que reciben fármacos inmunosupresores (23, 48).

En la tabla siguiente se muestra la frecuencia con que inciden las formas habituales de meningitis piógenas o purulentas.

FRECUENCIA DE LAS DIVERSAS FORMAS DE MENINGITIS  
PIOGENAS O PURULENTAS

Microorganismo causal	No. de casos	Porcentaje
Meningococos	2.039	30
No se aisló ningún microorganismo.	1.719	26
Influenza	1.209	18
Neumococos	1.076	16
Diversos	501	7
Estreptococos	206	3
T o t a l	6.750	100

Datos recogidos de la Bibliografía (41).

Actualmente se ha producido un aumento en el número de casos en que no pudo aislarse ningún organismo; esto probablemente se deba a la administración de tratamiento antes del ingreso al hospital.

b) Patogenia

Las principales puertas de entrada de los gérmenes -- suelen ser los focos otorrinofaríngeos (sinusitis paranasal, otitis media o mastoiditis), junto con las bronconeumopatías, fracturas de la base del cráneo, supuraciones cutáneas y viscerales, infecciones ginecológicas, infecciones urinarias, -- así como la invasión en el curso de una septicemia. El ata-

que primario a menudo es endocarditis, neumonía u osteomielitis. En las infecciones hematógenas, habitualmente es un solo tipo de microorganismo virulento (meningococo, neumococo, etc.) el que penetra a la cavidad craneal. En contraste, los émbolos cerebrales sépticos que provienen de infecciones pulmonares crónicas, padecimientos cardíacos congénitos con absceso cerebral, y las infecciones extendidas desde procesos sépticos del oído o senos paranasales, con frecuencia con varios tipos de microorganismos, por ejemplo: estafilococo, bacilos fusiformes, microorganismos espiroquetales de la boca, etc., dan lugar a las infecciones mixtas, que representan un problema terapéutico más complejo. Constituyen datos importantes los antecedentes de alcoholismo que acompaña frecuentemente la meningitis neumocócica, infección previa o reciente o intervención quirúrgica de la nariz, garganta y senos craneales; traumatismo de cabeza, punción lumbar o anestesia raquídea reciente y contacto con paciente que sufría infección meningocócica.

### c) Patología.

Cualquiera que sea el microorganismo causal, los cambios anatomopatológicos serán los mismos. Si el germen llega a las meninges directamente o a través de la sangre, la inflamación se difunde rápidamente a través de todo el espacio subaracnoideo, tanto de la médula como del encéfalo. Este se llena de pus amarillo-verdoso que puede cubrir todo el córtex

cerebral o que puede ocasionalmente permanecer limitado a los surcos. Cuando hay una inflamación local, el pus se halla -- más evidentemente en las zonas próximas. Las venas corticales se hallan congestionadas y las circunvoluciones están -- aplanadas, mostrando así el hidrocéfalo interno.

Microscópicamente (fig. 4) las leptomeninges muestran una infiltración inflamatoria que en los primeros estadios -- consiste enteramente en células polimorfonucleares, aunque -- más tarde habrán linfocitos y células plasmáticas (63). En -- los hemisferios cerebrales hay pocos cambios, sólo aquellos -- dependientes de la inflamación e infiltración perivascular. -- El hidrocéfalo interno se debe la mayoría de las veces a las adherencias inflamatorias en las cisternas cerebelo-medulares que dificultan la normal circulación del líquido hacia el ventrículo; tal alteración eleva considerablemente las presiones intracraneal y medular.

#### d) Manifestaciones clínicas.

El comienzo clínico de la meningitis piógena suele ser repentino e impresionante, con cefalalgia intensa, fiebre y escalofríos y progresa rápidamente a delirio y coma. Se presentan los signos meníngeos (signo de Kering, Brudzinski y la rigidez del cuello) a veces atenuados o poco atendidos por la gravedad del cuadro general. A pesar de la antibioticoterapia, que salva hay muchos casos, la meningitis bacteriana pu-



Fig. 4

Alteraciones morfológicas de las meninges en caso de meningitis - purulenta.

rulenta sigue siendo un proceso grave con una letalidad que oscila entre 25 y 50%, según sea el germen causal y la edad del paciente. Con el tratamiento inmediato, de los pacientes que sobreviven, aproximadamente 20% experimentan secuelas neurológicas permanentes. Estas pueden ser graves e incluyen hidrocefalia, ceguera, sordera, parálisis de nervios craneales, convulsiones, retardo mental y aparición ulterior de abscesos cerebrales.

## b) MENINGITIS GRANULOMATOSAS.

### a) Etiología

Esta variante de meningitis puede ser causada por Mycobacterium tuberculosis o por diversos hongos, principalmente Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum (11, 15, 22).

### b) Patogenia

La meningitis criptocócica, suele ser metastática de lesión pulmonar y corresponde al sitio extrapulmonar más importante de esta infección. Muy a menudo la meningitis micótica ataca a pacientes debilitados v. gr. por linfoma o enfermedad de Hodgkin. La meningitis tuberculosa puede ser metastática de lesión pulmonar, o ser una complicación en la mayor parte de los casos tratados de tuberculosis miliar. Se cree actualmente que la mayoría de los casos de meningitis tubercu

losa son ocasionados por la invasión meníngea de un foco cerebral, el cual ha sido producido por vía hematógica desde un foco que en los niños es con frecuencia un nódulo linfático mediastínico, pero que puede también hallarse en los huesos, articulaciones, pulmones o tracto g<sup>e</sup>nito-urinario. Puede tener lugar a cualquier edad, pero es mucho más frecuente en niños de 2 a 5 años. En la cuarta parte de los casos, la infección es por bacilo bovino; en los restantes por bacilo humano.

### c) Patología

Las meningitis granulomatosas producen un exudado mononuclear con formación de granulomas característicos específicamente del microorganismo. Por lo regular las leptomeninges y la corteza superficial subyacentes están atacadas. La infección es más intensa en la base del cerebro, donde el exudado vellosa, fibroso y necrótico puede comprimir cerebro y médula espinal. En las meninges puede haber esparcidos nódulos granulomatosos característicos. En las meningitis tuberculosas, una vez que ha penetrado el bacilo en el espacio subaracnoideo, la infección se extiende a través del líquido cefalorraquídeo gracias a la respuesta inflamatoria alérgica y los bacilos se implantan en otros sitios de las superficies meníngeas. En los casos agudos, el cerebro es de color pálido y las circunvoluciones algo aplanada. Un exudado gelatinoso de color amarillento se halla uniendo las leptomeninges en la base, extendiéndose a lo largo de los surcos laterales, el



cual ocupa espacio y puede producir lesiones por presión en los pares craneales y largas vías nerviosas adyacentes. En las leptomeninges son visibles los tubérculos miliares, siendo más notables los que se hallan a lo largo de los vasos, especialmente en las arterias cerebrales medias. Microscópicamente (fig. 5) estos tubérculos consisten en acúmulos de células redondas, en especial mononucleares, a menudo con caseificación central; las células gigantes se hallan raramente. En la sustancia nerviosa hay ligera reacción inflamatoria acompañada de marcada degeneración celular. Después de un tratamiento prolongado con antibióticos, el exudado basal se vuelve extraordinariamente duro "como madera" (8) y en las arterias que lo atraviesan hay modificaciones arteríticas, como consecuencia de lo anterior puede haber infartos. Las adherencias pueden ser causa de hidrocefalia u obstrucción del espacio subaracnoideo.

#### d) Manifestaciones clínicas.

El cuadro de la meningitis granulomatosa difiere de la meningitis piógena por un comienzo menos tormentoso, algo gradual, de síntomas inespecíficos, con malestar general, cefaleas, náuseas y aparición de signos meníngeos. Muchas veces se cree que se trata de una gripe. Abundan más al final del invierno y comienzo de la primavera. Después de 1 a 3 semanas de fiebre, con frecuencia interferida por antibióticos diversos, aparecen diplopías o vómitos con mayor cefalea, que



Fig. 5

Alteraciones morfológicas de las meninges  
en caso de meningitis granulomatosa.

inducen al final a creer en una meningopatía. La punción lumbar ha de practicarse a la menor sospecha. Si no se trata, la meningitis granulomatosa conduce a la muerte en término de semanas a meses. El tratamiento inmediato de la meningitis tuberculosa permite el restablecimiento, aunque pueden quedar secuelas. El tratamiento de la meningitis micótica es más difícil y en consecuencia, el pronóstico es reservado. Es importante el diagnóstico diferencial entre las diversas causas de meningitis granulomatosa. Pudiendo lograrse al descubrir el microorganismo causal en el frotis del líquido cefalorraquídeo, o valiéndose del cultivo adecuado de éste.

### 1.3. MENINGITIS ASEPTICAS O LINFOCITARIAS.

#### a) Etiología

Es causada principalmente por virus (80%). Una minoría (20%) son realmente asépticas, alérgicas o reactivas (ante traumatismos, insolaciones, vacunaciones). Entre los diversos virus, los más a menudo causales son los virus ECHO 4, 6 y 9; los virus Coxackie A 7 y 9, y B 1 al 5; virus de parotiditis, virus de la coriomeningitis linfocítica, los poliovirus, virus de la mononucleosis infecciosa, el virus del herpes simple y los adenovirus (principalmente los tipos 1, 2, 3, 5 y 7), virus de la encefalitis por artrópodos (1, 27). Se incluye en este sitio la neurosífilis, producida por *Treponema pallidum*, por causar la misma reacción tisular, sin embar-

gsp. La neurorretinosis difiere de la meningitis viral de la forma de los aspectos, principalmente clínicos.

#### bb) Patogenia

Las infecciones virales del sistema nervioso central se ven raras, pero importantes complicaciones de infecciones generales. Experimentando se ha demostrado que los virus pueden entrar al sistema nervioso central a través de la sangre periférica, por penetración a través de la mucosa o fístula, o por vía aérea. En el hombre, la mayoría de los virus que infectan el sistema nervioso se diseminan hacia el cerebro y las meninges desde la sangre. Supone frecuentemente en el sistema nervioso puede atribuirse a una variedad de mecanismos de defensa del huésped, incluyendo las respuestas celulares y humorales, la producción de interferón, las barreras anatómicas de células susceptibles y la actividad del sistema retículo endotelial que desembrana los virus en la sangre. La juventud, la deficiencia nutricional grave y los defectos en la inmunidad celular, han demostrado aumentar el riesgo de las infecciones del sistema nervioso por algunos virus, pero en la mayoría de los pacientes, los factores que permiten la invasión del sistema nervioso central no son aparentes.

#### cc) Patología

La reacción celular es característica. Un simple virus

ta, las meninges pueden tener aspecto por completo normal o ser algo opacas. Aunque en etapa temprana del curso de la enfermedad el infiltrado leptomeníngeo puede incluir muchos neutrófilos, ulteriormente consiste casi por completo en linfocitos y células plasmáticas. En particular estas células mononucleares forman un "manguito" alrededor de los vasos sanguíneos. Por lo que respecta a la neurosífilis sintomática, ésta puede adoptar tres formas, a saber: 1) Neurosífilis meningovascular, caracterizada por infiltrado mononuclear de leptomeninges. 2) Neurosífilis parética, que se caracteriza por atrofia de todo el cerebro a causa de pérdida de neuronas, -- con disposición perivascular de mononucleares. 3) Tabes dorsales (ataxia locomotriz), que se caracteriza por atrofia de las raíces posteriores de la región lumbar, a veces acompañada de atrofia del nervio óptico (8).

#### d) Manifestaciones clínicas

Sea cual fuere la causa viral específica, los síntomas y signos son similares y no se distinguen fácilmente del cuadro de la meningitis aséptica que tiene otra causa. El comienzo suele ser brusco. Lo más constante es fiebre, cefalea intensa y signos de irritación meníngea. Pueden ocurrir grados variables de somnolencia, confusión, estupor, irritación de garganta, náuseas, vómitos, fotofobia, dolor abdominal, escalofríos y raras veces estados de coma, pero en general, el transtorno de la conciencia es ligero. La rigidez de la nuca

y del raquis cuando se intentan flexionar hacia delante, indican irritación meníngea, pero al principio pueden ser tan leves que pasen inadvertidas. Aquí, los signos de Kerning y -- Brudzinski (13, 5) son de muy poca utilidad porque con frecuencia no se les encuentra en casos de meningitis viral manifiesta. En general, la gravedad de los síntomas aumentan con la edad del paciente. Aunque es característico el comienzo brusco, en algunos pacientes hay una "enfermedad menor" prodrómica específica, seguida de varios días de bienestar antes de reaparecer la fiebre y de presentarse señales de participación del sistema nervioso central. Esto ocurre sobre todo en infecciones por polivirus en niños pequeños; pero puede acompañar a otros enterovirus y a la meningitis linfocítica. Deben también tenerse presentes la época del año, la presencia o ausencia de una epidemia y la localización geográfica (en particular con relación a los virus transmitidos por artrópodos). En Estados Unidos de Norteamérica las epidemias suelen depender de enterovirus. En verano y otoño, al hacer el diagnóstico diferencial hay que pensar en las meningitis por leptospira, pues tienen la misma frecuencia estacional que las infecciones por enterovirus. Ante una epidemia en la cual -- hay muchos pacientes con parálisis, un porcentaje relativamente elevado de meningitis asépticas pueden depender de poliovirus. La enfermedad a veces es asintomática. En la mayor parte de los casos la enfermedad cura espontáneamente con restablecimiento definitivo, aunque ocurren muertes.

En la neurosífilis el comienzo es insidioso, habiendo síntomas proteiformes, a menudo desorientadores. Representa una forma de sífilis terciaria que afecta a pocos de quienes contraen sífilis primaria. Los que padecen neurosífilis, - - siempre pasan por una etapa de meningitis sifilítica asintomática en un término de dos a tres años después de presentar la lesión primaria. Esta época es identificable por aparición de mayor número de linfocitos y de reacción luetica positiva en el líquido cefalorraquídeo. Los cuadros clínicos de la neurosífilis son diversos. La sífilis meningovascular puede producir hidrocefalia, o parálisis de los pares craneales segundo, tercero y octavo. La neurosífilis parética comienza con cambios mentales sutiles y progresa hasta demencia completa. La tabes dorsal se caracteriza por dolores lancinantes repentinos y parestesias de extremidades inferiores o tronco, acompañados de pérdida de la sensibilidad normal al dolor, del sentido de la vibración y de los reflejos profundos.

## 2.- COMPLICACIONES Y SECUELAS.

Las complicaciones y secuelas de las meningitis son frecuentes en los casos no tratados, debido al curso prolongado de la enfermedad, y van aumentando en proporción al tiempo que dure la infección. Es por esto que son más notables en la meningitis subaguda por el bacilo de la influenza o en la meningitis tuberculosa (en especial, cuando estas infecciones

han sido refractarias al tratamiento), y en las meningitis crónicas por hongos o sifilíticas.

Las complicaciones y secuelas comprenden aquellas que van habitualmente asociadas a un proceso inflamatorio de las meninges y sus vasos sanguíneos (convulsiones, parálisis de los nervios craneales, lesiones cerebrales focales, derrames subdurales, lesión de la médula espinal o de las raíces de los nervios, hidrocefalia), así como aquellas que se deben a la afección de otras partes del cuerpo, tales como infección ocular y artritis; en los casos más graves, pericarditis, endocarditis, miocarditis, nefritis y coagulación intravascular diseminada. Además, pueden producirse complicaciones como resultado de la infección intercurrente de las vías respiratorias superiores, el oído medio y los pulmones. Cualquiera de las complicaciones anteriormente mencionadas pueden conducir a secuelas residuales permanentes, pero las consecuencias que más a menudo se producen son debidas a la lesión del sistema nervioso. Estas comprenden sordera, parálisis oculares, ceguera, cambios de mentalidad, convulsiones e hidrocefalia.

Con los métodos de tratamiento de que se dispone en la actualidad, las complicaciones y secuelas de la infección son raras, y las complicaciones debidas a la afectación de otras partes del cuerpo u otras infecciones intercurrentes se controlan más fácilmente.



### 3.- TIPOS RAROS DE MENINGITIS.

#### Meningitis por Mima Polymorpha.

Mima polymorpha es un bacilo pleomórfico gramnegativo fácil de confundir en la coloración de Gram con miembros del grupo Neisseria y H. influenzae. Sin embargo, puede diferenciarse de estos microorganismos por técnicas de cultivo y serológicas. La meningitis causada por Mima polymorpha se parece mucho a la meningitis causada por patógenos más frecuentes y no puede distinguirse por la clínica. La distinción entre Mima polymorpha y Neisseria no es solamente teórica, porque Mima puede ser resistente a la penicilina y los sulfamídicos y responder solo a las tetraciclinas.

#### Meningitis por Listeria Monocytógenes.

La enfermedad clínica más frecuentemente causada por Listeria monocytógenes es la meningitis, todo paciente con datos clínicos y de laboratorio de infección meníngea que está causada por un difterioide debe admitirse que alberga Listeria monocytógenes en el líquido cefalorraquídeo. Clínicamente la enfermedad no puede distinguirse de la meningitis causada por otras bacterias.

#### Otros microorganismos.

Las bacterias que han causado infecciones, generalmente en pacientes con antecedentes de traumatismos de cabeza o técnicas neuroquirúrgicas, incluyen Cl. perfringens y Past.-

multocida, aunque cualquier microorganismo puede producir infección en estas circunstancias.

#### 4.- FRECUENCIA DE LAS MENINGITIS.

Es difícil establecer la frecuencia exacta de meningitis, pero al parecer, ha disminuído en general la frecuencia de todas las formas de meningitis, excepto quizá la producida por *H. influenzae*; y como ya se ha mencionado, estas infecciones prevalecen más en individuos de estado socioeconómico bajo.

Es de gran orientación para el establecimiento del diagnóstico etiológico, la noción de frecuencia e incidencia preferente de los diversos gérmenes según la edad del paciente. Los recién nacidos (y más los prematuros) tienen sobre todo, meningitis colibacilar (70%) y luego por neumococos, y estreptococos y *Haemophilus influenzae* (20%). Después de los 3 meses de edad, hasta los 16 años, las más frecuentes son por neumococos y meningococos. Los adultos sufren, sobre todo, meningitis por meningococos, neumococos, estafilococos y bacterias gramnegativas. La meningitis por *H. influenzae* son más frecuentes en Estados Unidos e Inglaterra que entre nosotros. La mayoría de los casos por *Haemophilus influenzae* surgen entre los 3 meses y los 5 años. Los adultos las sufren mucho menos (5%). De los microorganismos antes mencionados, *Nisseria meningitidis*, *Strepto-*

coccus pneumoniae y Haemophilus influenzae son la causa de -- aproximadamente 70% de todos los casos de meningitis que se encuentran en un hospital general (12, 30).

Con respecto a los virus, el agente etiológico que se presenta con mayor frecuencia es el virus de las paperas que suele presentarse a menudo antes o después de la parotiditis, incluso ser la única manifestación de la infección.

Entre los hongos el que con mayor incidencia se presenta es Cryptococcus neoformans, este microorganismo se ha encontrado principalmente en pacientes entre los 30 y los 60 años.

Entre los parásitos de mayor importancia están Cysticercus cellulosae, Angiostrongylus cantonesis, tripanosomas, Toxoplasma gondii y Trichinella spiralis (24).

##### 5.- MENINGITIS RECURRENTES.

Los brotes recurrentes de meningitis son particularmente frecuentes en relación con traumatismos de cabeza, viejos o recientes. Los episodios suelen estar causados por las mismas especies bacterianas que se asociaron con la meningitis que ocurre sin traumatismo, excepto que los neumococos de tipo serológicos más altos se aíslan más frecuentemente; pueden corresponderles el 80% de estas infecciones. Las crisis-

de meningitis pueden estar separadas por intervalos de varios años, presentándose recaídas hasta de 7 u 8 ataques. La rino<sub>r</sub>rea de líquido cefalorraquídeo por defecto en la lámina cri<sub>b</sub>iforme muchas veces se acompaña de infección meníngea recu<sub>r</sub>rente. En estos pacientes suele haber pruebas de una fractu<sub>r</sub>a de cráneo, reciente o pasada, que afectó el hueso frontal.

Todos los enfermos con brotes repetidos de meningitis deben someterse a investigación enérgica para buscar una comu<sub>n</sub>icación entre el espacio subaracnoideo y la nasofaringe. -- Ello debe incluir laminagramas de los huesos frontal y etmoi<sub>d</sub>al e instilación de albúmina radioyodada o un colorante como carmín de índigo por vía intrarraquídea, seguido de pruebas - para buscar estas sustancias en las secreciones nasales. El probar estas secreciones con oxidasa de glucosa (Dextrostix)- puede dar una prueba positiva, señalando rinorrea del líquido cefalorraquídeo.

Otras situaciones que predisponen a las infecciones - meníngeas recidivantes incluyen la mastoiditis o petrositis - crónica, anomalías congénitas de la bóveda craneana y trayec<sub>t</sub>os fistulosos de dermoides congénitos. Las desviaciones ven<sub>t</sub>riculomastoideas destinadas a aliviar la hidrocefalia tam- - bién se complican a veces de infección recurrente, muchas ve- ces anunciada por una otitis media. Se han señalado brotes - recidivantes de meningitis en niños que habían sufrido esple<sub>n</sub>ectomía; no parece que esto ocurra en el adulto. Tampoco es

tá demostrado que la frecuencia de meningitis aumente en niños con hipo o disgammaglobulinemia.

Las epidemias de meningitis meningocócicas son cada vez más raras, y abundan más los casos esporádicos que los epidémicos. Estos existen aún en Africa y de vez en cuando en Europa.

## 6.- MANIFESTACIONES CLINICAS

### 6.1. Sintomatología

Todas las formas de meningitis, cualquiera que sea su causa, poseen cierto número de síntomas que les son comunes. El comienzo por lo general es fulminante, agudo y con menos frecuencia insidioso; el dolor de cabeza que va aumentando es en general el primer síntoma, suele haber fiebre, que por lo regular es alta, pudiendo llegar la temperatura hasta 38-39°C y a veces se acompaña de escalofríos. En casos de carácter más crónico, la fiebre ofrece curso especialmente intermitente, con períodos apiréticos. El pulso puede ser lento al principio, elevándose siempre a medida que progresa la enfermedad, siendo al final rápido y a menudo irregular. El ritmo respiratorio aumenta gradualmente, pudiendo en los últimos estadíos hallarse varios tipos de alteraciones. La cefalea, que en general es intensa, de aparición aguda, puede ser seguida de inconciencia y da, según el paciente, la sensación -

de que la cabeza va a estallar; pudiendo ser difusa, aunque es sobre todo frontal y en general, se irradia hacia el cuello y espalda, uniéndose con el dolor raquídeo que irradia hacia los miembros, especialmente los inferiores. En estas circunstancias, causan dolor las sacudidas insignificantes de la cabeza y la dilatación y la distensión arteriales durante cada sístole que suelen ser indoloras, y de ello resulta la cefalalgia pulsátil. Puede haber vómitos, especialmente al principio, así como convulsiones, las cuales son frecuentes en los niños y raras en los adultos.

Gran parte de los síntomas se deben a la excitación originada por la inflamación purulenta de las meninges en las raíces nerviosas motoras y sensitivas; todos los movimientos de la cabeza (que por la contractura nugal se halla dirigida hacia atrás), especialmente la inclinación hacia adelante, son muy difíciles y dolorosos o imposibles por la rigidez de la nuca. La contractura de los músculos del dorso produce asimismo rigidez de la columna vertebral, que se encorva en opistótono y duele a la presión. Por esto, los pacientes echados en decúbito dorsal con frecuencia dejan un hueco por debajo del dorso. La correspondiente distensión de los músculos abdominales produce "abarquillamiento del vientre" y dificulta la evacuación de la orina y de las heces. A consecuencia de la hiperestesia cutánea y muscular, todo contacto y toda presión, especialmente de los músculos de la pantorrilla, molestan mucho al paciente, lo mismo que los ruidos. Casi siem

pre hay exaltación de los reflejos tendinosos y cutáneos.

Muchas veces hay fotofobia. El nivel de la conciencia puede variar, desde una letargia ligera hasta el coma profundo. Del 10 al 15% de los pacientes están con la mente clara. En la mitad, aproximadamente, aparecen otros signos de lesión neurológica en el curso de la enfermedad. Incluyen convulsiones motoras mayores, hemiparesias, frecuentemente sajeras y que probablemente aparezcan después de un ictus, signos de lesión difusa del sistema nervioso central (signos de Babinski bilaterales y pupilas fijas en posición media) o parálisis de los pares craneales segundo, tercero, sexto, séptimo y octavo (13, 23).

#### 6.2.- Signos de irritación meníngea.

Durante la exploración se descubren en la mayoría de los pacientes los signos de irritación meníngea:

Rigidez cervical.- La rigidez cervical que se halla en casi todos los casos de meningitis desde el comienzo de la enfermedad, es puesta de manifiesto por el observador colocando la mano detrás del occipucio y tratando de producir una flexión pasiva de la cabeza como para llevar la barbilla hacia el pecho, con lo que se evidencia un espasmo de los músculos extensores del cuello, produciéndose dolor al intentar vencerlo.

La extensión de la cabeza es una manifestación de lo acentuada que es la rigidez cervical y tiene lugar, en gene-

ral, con cierta rigidez raquídea y de los miembros inferiores (fig. 6).

Signo de Kernig.- El signo de Kernig, aunque hallado con menos frecuencia que la rigidez cervical en la meningitis, es de naturaleza similar; al tratar de extender pasivamente la rodilla, con la cadera completamente flexionada, se produce dolor y contracción de los tendones de la corva, así como la flexión de la rodilla que se produce cuando el enfermo se sienta en la cama (Figs. 7 y 8). Este signo, como el de Brudzinski, se basa en la inflamación bilateral múltiple de las raíces nerviosas.

Signo de Brudzinski.- La flexión forzada de la nuca con una mano y con el enfermo acostado poniéndole la otra mano sobre el pecho, da lugar en los meningíticos, a una flexión rápida de ambas rodillas.

Otros signos.- El estado mental del paciente, varía de acuerdo con el estado y progresión de la enfermedad; en los primeros estadios es frecuente el delirio, habiendo tendencia luego a la somnolencia y estupor, que es seguido de coma. El fondo del ojo puede ser normal o poner de manifiesto el edema papilar o congestión venosa. Las pupilas son a menudo desiguales, reaccionando perezosamente, y tendiendo a permanecer fijas y dilatadas en los últimos estadios; muy a menudo hay estrabismo y diploplía; en los últimos estadios puede



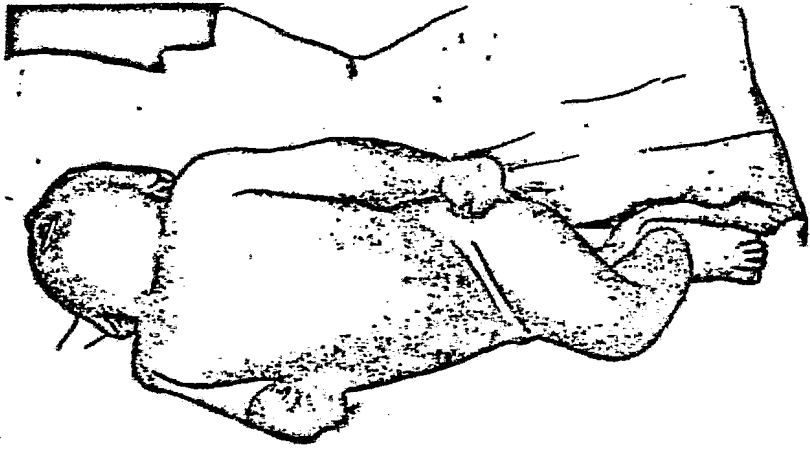


Fig. 6

Retracción de la cabeza en un caso de meningitis  
meninocócica.

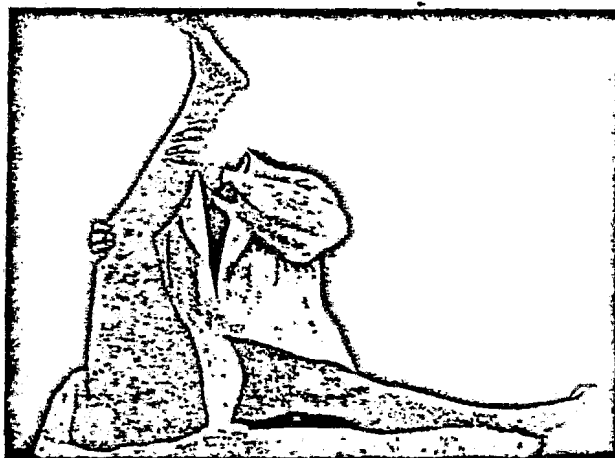


Fig. 7

Signo de Kernig. Respuesta negativa.  
La pierna se puede extender bien.



Fig. 8

Signo de Kernig. Respuesta positiva.  
La pierna no se puede llevar a un ángulo recto en extensión superior al ángulo recto cuando el muslo está -- bien flexionado.

haber dificultades en la deglución; la contractura extensora de la musculatura dorsal denominada opistótono, que impide al enfermo inclinarse hacia adelante; la fuerza muscular está -- conservada en los miembros, pero es frecuente que haya algo de incoordinación y temblor así como de hipotonía, pudiendo existir parálisis flácida al terminar. Los reflejos tendinosos están en general disminuídos y a menudo pronto abolidos, -- siendo el reflejo plantar con frecuencia al principio en flexión, aunque después en uno o ambos lados pueda tener lugar en extensión. En los últimos estadios tiene lugar parálisis de esfínteres, aunque a causa del estado mental del paciente pueda haber al principio de la enfermedad retención o incontinencia; suele haber constipación.

#### 7.- PUNCIÓN LUMBAR

La punción lumbar es el método más sencillo para alcanzar el espacio subaracnoideo, y es de gran trascendencia -- efectuarlo lo más precozmente posible en todo paciente sospechoso de padecer meningitis, como un paso contundente al diagnóstico diferencial de la misma. La realización de la punción lumbar puede llevarse a cabo con varios fines, a saber:-- Para la obtención de líquido cefalorraquídeo a fin de examinarlo y para determinar su presión. Para disminuir la presión intracraneal a manera de tratamiento en pacientes con hipertensión benigna intracraneal y para extraer tóxicos y gérme

nes contenidos en el líquido cefalorraquídeo, en las distintas formas de meningitis, encefalitis, hemorragia intracraneal, etc. Para introducir en el espacio subaracnoideo sustancias terapéuticas (como anfotericina en meningitis por hongos), o anestésicos locales y para inyectar aire a un medio opaco en el espacio subaracnoideo con fines radiográficos (encefalografía y mielografía) (14, 29, 42).

Existen algunas contraindicaciones de la punción lumbar. En presencia de una gran hipertensión intracraneal, especialmente ante la sospecha de la existencia de un tumor de la fosa posterior; y ante la presencia de una infección en la región lumbar, pues se corre el riesgo de infectar el conducto espinal. La punción lumbar puede resultar difícil o imposible en el caso de una deformidad muy acentuada de la columna vertebral.

#### Técnica.

La punción lumbar puede efectuarse con el paciente sentado o apoyado sobre uno de sus lados (decúbito lateral). Para fines diagnósticos, generalmente la punción se lleva a cabo con el paciente en decúbito lateral, con las piernas y la cabeza bien flexionadas (fig. 9). En los pacientes muy obesos y en los que presentan alteraciones degenerativas intensas de la columna vertebral, puede ser necesario practicar la punción en posición sentada, mientras un ayudante inclinaba hacia adelante los hombros del paciente (fig. 10). Si el pa-

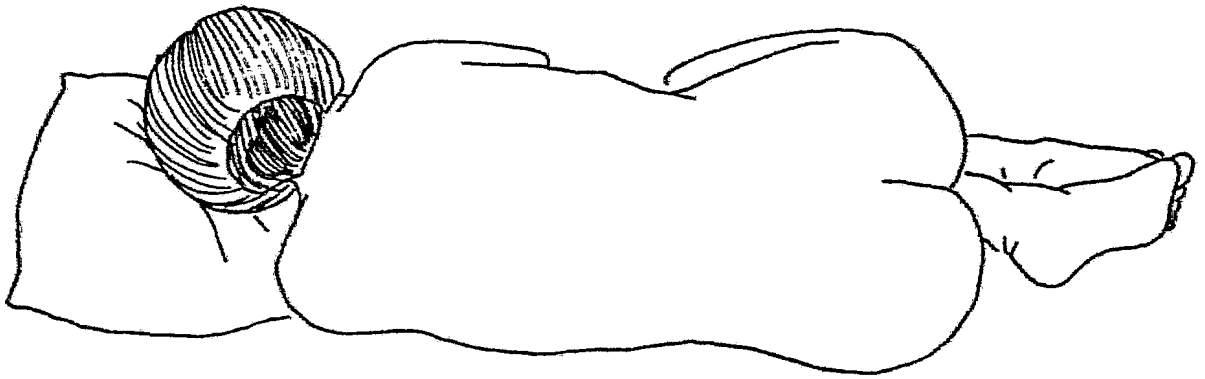


Fig. 9

Posición correcta del paciente en decúbito lateral.

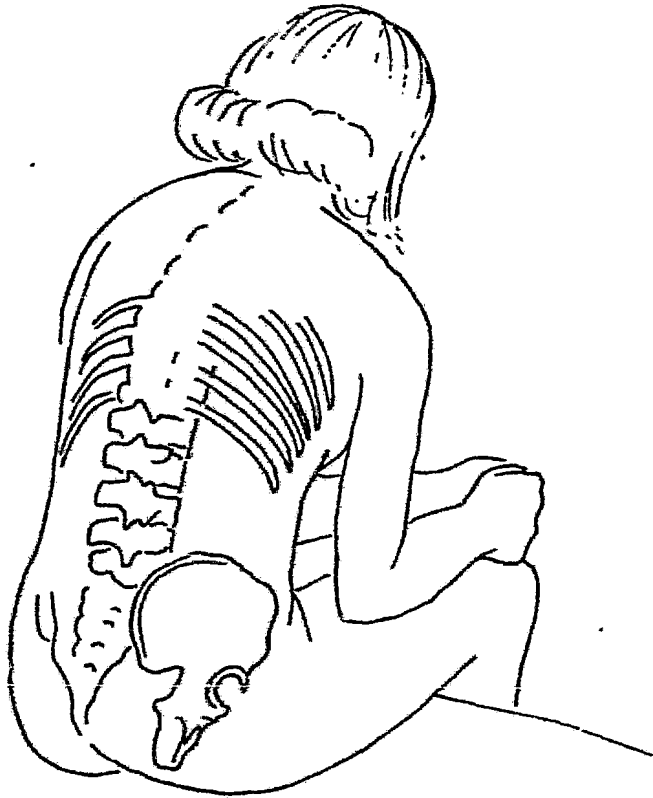


Fig. 10

Paciente colocado en posición sentada  
correcta.

ciente está ansioso se le puede administrar una hora antes 3g. de amilobarbital sódico. En general, el paciente se apoya -- por su lado izquierdo con una almohada debajo de la cabeza. - La columna debe de permanecer horizontal y las crestas ilíacas en un plano vertical. El punto de más importancia es alcanzar el mayor grado posible de flexión de la columna lumbar. Si el paciente está consciente y coopera, se le ordena que doble las piernas hasta tocarse la barbilla con las rodillas y entonces entrelaza sus manos por delante de las rodillas, o - bien, un asistente le ayuda a flexionar la columna haciendo - presión con una mano por detrás de la nuca y con la otra de- lante de las rodillas. Se esteriliza la piel y se busca el - espacio inter-apofisiario entre las apófisis espinosas de la tercera y cuarta o de la cuarta y quinta vértebras lumbares - (una línea que una los puntos más altos de las crestas ilíacas, pasa generalmente entre la tercera y cuarta apófisis espinosas ( Fig. 11); en este punto, se inyectan por vía subcu- tánea unas gotas de procaína al 2%. Anatómicamente, la zona- lumbar es la más conveniente porque la posición de las apófi- sis espinosas permite introducir la aguja horizontalmente y - obtener mayor cantidad de líquido cefalorraquídeo. La aguja- de la punción lumbar, de 6 a 10 cm. de longitud, es conveniente que sea fina (del número 19 al 22), de 0.5 mm de diámetro- y de níquel o de acero inoxidable; siendo delgada, el pincha- zo es menos doloroso, es más difícil que se obstruya y produ- ce un orificio pequeño en la duramadre, y al causar menos --





Fig. 11

Localización del espacio inter-apofisiario  
correcto.

traumatismo, evita la raquialgia. La aguja deberá tener una punta de bisel muy corto para evitar que el líquido se derrame fuera del espacio subaracnoideo, (las agujas de Harris son las más recomendables); la aguja se sostiene con una gasa estéril y se introduce por el centro del espacio inter-apofisario más adecuado. Después de su introducción en la piel se desplaza hacia arriba siguiendo un plano horizontal. Avanzando aproximadamente unos 4 ó 5 cm en profundidad, entonces la aguja encuentra una resistencia progresiva debida al ligamento amarillo y penetrando medio centímetro más llega al espacio subaracnoideo, (fig. 12). En estos momentos se retira el mandril y se apoya en una gasa estéril y si la punción ha sido positiva, el líquido cefalorraquídeo gotea por la extremidad de la aguja.

El siguiente paso consiste en medir la presión, que se registra mediante un manómetro de cristal que va conectado a la aguja (siendo este paso inmediato al goteo del líquido cefalorraquídeo para evitar cualquier pérdida de líquido que pudiera disminuir la presión). El paciente debe enderezar ligeramente la columna vertebral, relajar directamente los músculos y respirar lenta y regularmente, ya que tanto la tensión muscular como la respiración exaltada elevan la tensión. Se mide ésta en milímetros de líquido cefalorraquídeo y normalmente muestra oscilaciones que corresponden a los movimientos respiratorios y a las finas variaciones sincrónicas del -

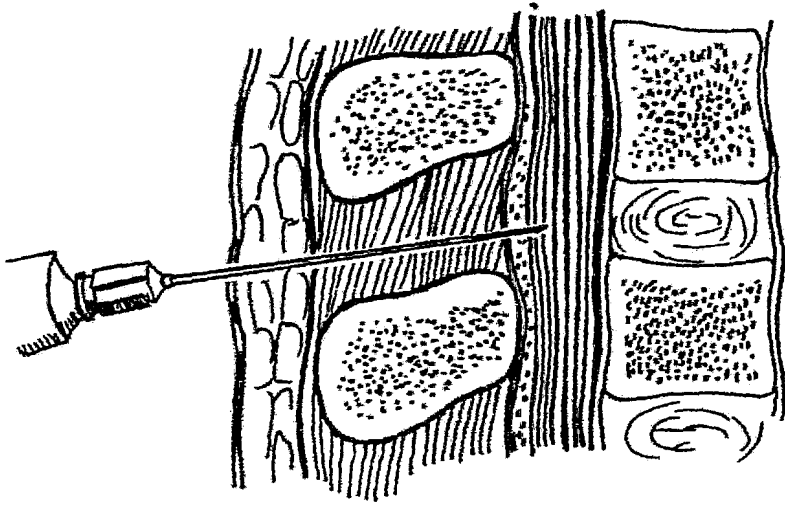


Fig. 12

Penetración de la aguja de punción hasta alcanzar el espacio subaracnoideo.

pulso arterial. Es interesante observar si cualquier esfuerzo realizado, como por ejemplo, la contracción de la musculatura de la pared abdominal, determina un aumento de la presión del líquido hasta más allá de los límites superiores de la normalidad (200 mm), circunstancia que se da con cierta frecuencia, especialmente por lo que respecta a las personas obesas.

Cuando se ha anotado la presión normal, se practicará la compresión de las yugulares, sea de forma manual o bien colocando e hinchando de forma moderada un manguito de presión alrededor del cuello. En realidad esta maniobra de Queckensstedt está indicada sólo en los casos en que existe la sospecha de un bloqueo completo o parcial del conducto medular. No debe realizarse en los enfermos con lesiones intracraneales, y está contraindicada siempre que exista un aumento de la presión intracraneal. En los casos normales, la presión asciende de inmediato después de la compresión yugular, y este aumento desaparece con rapidez en cuanto cesa la compresión; este fenómeno se presenta porque al comprimir las venas tiene lugar una congestión temporal de los senos venosos intracraneales, provocando la elevación de la presión del líquido cefalorraquídeo. En el bloqueo medular completo, la presión no se altera durante la compresión. En los bloqueos parciales, el incremento inicial y especialmente el retorno posterior a la cifra normal, se realizan con gran lentitud.

### Extracción del líquido para su examen analítico.

Una vez comprobada la presión del líquido cefalorraquídeo, se retira una cantidad para su examen. En circunstancias normales es conveniente recoger alrededor de 6 cc repartidos en dos tubos de ensayo estériles. Si, como algunas veces sucede, la punción lumbar ha provocado hemorragia en el espacio subaracnoideo, entonces el contenido del primer tubo es sanguinolento, sin embargo, el segundo puede ya aparecer incoloro. Si la presión inicial del líquido supera los 300 mm, debe extraerse muy cuidadosamente y no es conveniente que la presión descienda por debajo de un 25%. Como se necesita esfuerzo y destreza para la obtención de la muestra y la punción es causa de trauma para el paciente, han de evitarse varias punciones. Para ello, el líquido cefalorraquídeo es una muestra muy preciosa, que ha de manejarse cuidadosamente para evitar pérdidas, lo que obliga también a tomarse el trabajo de obtener cuanta información sea posible con el volumen de muestra disponible. Toda porción sobrante se guarda refrigerada o congelada durante 8 a 10 días por si fuera necesario repetir las determinaciones o para otros análisis que podrían estar dictados por el estado clínico del paciente.

Después de la punción lumbar, el paciente debe permanecer acostado en un plano horizontal con una almohada durante 24 horas, a fin de disminuir el riesgo de cefalea. La quinta parte, aproximadamente, de los pacientes que han sufrido una-

punción lumbar, sobre todo por primera vez, suelen sufrir de cefalea pulsátil en la región occipital (42, 52). La cefalea suele empezar 12 a 24 horas después de la punción; aparece en posición erecta y cede cuando el sujeto se acuesta. Esta cefalea suele desaparecer espontáneamente en un día o dos. El mejor procedimiento para tratar esta cefalea, consiste en elevar los pies de la cama e indicar al paciente que incremente la ingestión de líquidos, así como el uso de analgésicos corrientes. La causa de cefalea postpunción lumbar se debe a la hipotensión del líquido cefalorraquídeo, producida por el derrame continuo del líquido a través de la duramadre perforada con la punción. Ocasionalmente hay molestias y síntomas más intensos, que a veces duran hasta 10 a 14 días, acompañados de cefalea por contracción muscular secundaria, náuseas, vómitos y aumento de la temperatura corporal de 38.3 a 39.5°C. Pueden ayudar a resolver más rápidamente la situación los analgésicos acompañados de sedantes y, sobre todo, la tranquilidad infundida al paciente.

Las complicaciones raras de la punción lumbar incluyen traumatismos de las raíces nerviosas causadas por la aguja; meningitis séptica por la introducción de bacterias en el espacio subaracnoideo; herniación del bulbo raquídeo y el cerebelo, en pacientes con presión intracraneal elevada y parálisis transitoria del VI par craneal. En ocasiones, puede provocar la intensificación de los síntomas de la enfermedad.

que sufre, especialmente en los casos de compresión medular.

#### 8.- PUNCIÓN CISTERNAL.

La punción cisternal se realiza con el fin de obtener líquido cefalorraquídeo, especialmente si por alguna razón la punción lumbar ha resultado imposible; así como para la introducción de sustancias terapéuticas y para la introducción de aire con el propósito de obtener una encefalografía. Actualmente se utiliza, casi exclusivamente para introducir un medio de contraste tal como el Pantopaque en el interior de la cisterna, y visualizar así el espacio subaracnoideo cervical, cuando se tiene gran interés en ello y no puede realizarse la mielografía lumbar a causa de la obstrucción completa del conducto medular. (14)

Debe realizarse con grandes precauciones, y está contraindicada cuando se sospecha la existencia de un tumor o absceso de la fosa posterior, cuando exista la posibilidad de una anomalía congénita de agujero magnum o cuando existe una hipertensión intracraneal acentuada.

#### Técnica.

Se prepara al paciente rasurando el cuero cabelludo hasta alcanzar por arriba una línea horizontal que pase por la protuberancia occipital externa. Entonces se esteriliza -

la piel. El paciente ha de permanecer sentado y con la cabeza apoyada entre las manos de un asistente, procurando que es té bien flexionada. El médico puede identificar la apófisis espinosa de la segunda vértebra cervical por ser la más alta palpable. A 1.25 cm por encima de la segunda apófisis espinosa cervical, corresponde el punto donde ha de inyectarse el anestésico, consistente en unas gotas de procaína al 2%. Una aguja de punción lumbar sostenida con una gasa estéril, se in troduce en este punto y se dirige siguiendo un plano que desde el punto de introducción pasa por la mitad de la distancia comprendida entre el meato acústico externo y el nasión. A una profundidad aproximadamente de 3 cm, la punta de la aguja encontrará la resistencia que opone el ligamento occipitotloideo posterior. Introduciendo medio centímetro más, debe entrar en la cisterna cerebelobulbar (cisterna magna), y al retirar el mandril el líquido cefalorraquídeo empieza a gotear. A menudo, sin embargo, aunque la punta de la aguja se encuentre en la cisterna, no hay salida del líquido; no obstante, mediante una suave aspiración con una jeringuilla insertada en el cabo de la aguja, se provoca la salida del líquido. El bulbo está situado a unos 3 cm delante del ligamento occipitotloideo posterior.

#### 9.- EXAMEN HABITUAL DEL LIQUIDO CEFALORRAQUÍDEO.

Las infecciones de las meninges, clasificadas en va--



rios tipos, habitualmente pueden distinguirse con rapidez una de otra mediante el examen del líquido cefalorraquídeo, como la primera etapa hacia el diagnóstico causal, por lo tanto, - es necesario conocer las condiciones normales de éste, lo - - cual nos indica el cuadro número 3 (19, 51).

## C U A D R O No. 3

## VALORES NORMALES DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

Volumen (aproximadamente 2 ml/Kg. de peso corporal)	100-150 ml.
Aspecto	Transparente e incoloro.
Presión (acostado)	70-180 mmH <sub>2</sub> O
PCO <sub>2</sub>	
líquido lumbar	44-50 mmHg
líquido cisternal	40-46 mmHg
PO <sub>2</sub>	40-44 mmHg
Densidad	1.005-1.007
pH	7.28-7.32
Cultivo	Negativo
Proteínas:	15-45 mg/dl
Prealbúmina	2-7%
albúmina	56-76%
alfa <sub>1</sub> globulina	2-7%
alfa <sub>2</sub> globulina	4-12%
beta globulina	8-18%
gamma globulina	3-12%
Relación A/G	2 : 1
Células/mm <sup>3</sup>	0-5 linfocitos.

## Electrolitos:

sodio	136-150 mEq/L
potasio	2.6-3.0 mEq/L
cloruros	118-130 mEq/L
bicarbonato	20- 25 mEq/L
calcio	2.1-2.7 mEq/L
magnesio	2.4-3.0 mEq/L
lactato	10 - 22 mg/dl

## Otros constituyentes:

glucosa	50-80 mg/dl
urea	6-16 mg/dl
ácido úrico	0.5-3.0mg/dl
creatinina	0.5-1.2mg/dl
amoníaco	0.5-1.0µg/dl
hierro	1- 2µg/dl
zinc	2- 6µg/dl
fósforo	1.2-2.0mg/dl

Además, el líquido cefalorraquídeo carece en absoluto de fibrinógeno, así como de elementos de la serie eritrocítica y granulocítica.

Cuando se sospecha de un caso de meningitis, el médico debe de mandar junto con el paciente al cual se le tomará la muestra, su expediente de antecedentes clínicos, ya que es to ayuda a la identificación del agente causal.

Las muestras que se pueden recibir de un enfermo con meningitis son las siguientes:

- Líquido cefalorraquídeo.

- Sangre.
- Frotis y material para cultivo obtenido de petequias.
- Muestras de nasofaringe.
- Esputo.
- Líquido pericárdico.
- Líquidos articulares.
- Con menos frecuencia muestras oftálmicas, de orina y heces.

Sin embargo, la muestra más representativa en este caso, es el líquido cefalorraquídeo.

El método a seguir en el análisis completo del líquido cefalorraquídeo es el siguiente:

1).- Examen físico.

- Transparente, turbio, etc..
- Turbio hemorrágico.
- Incoloro, xantocrómico, etc..
- Presencia de coágulo o película.

2).- Recuento en cámara de Neubauer o de Fuchs-Rosenthal.

- Leucocitos por  $\text{mm}^3$ .
- Observación directa de parásitos.

3).- Centrifugación del líquido cefalorraquídeo.

4).- Examen químico (del sobrenadante).

- Proteínas totales.

- Albúmina
- Glubulinas.
- Glucosa
- Cloruros
- Y otros metabolitos del líquido cefalorraquídeo de importancia diagnóstica.

5).- Examen bacteriológico y citológico (del sedimento).

- Bacterioscópico.
- Cultivo.
- Citología por tinción de Wright.

6).- Serología.

7.- Otras pruebas de tipo inmunológicas.

- Precipitación.
- Aglutinación.
- Coaglutinación.
- E.L.I.S.A.
- Inmunoelectroforesis, etc.

En muchas ocasiones es necesario anteponer el número-5 6 6, dependiendo de las condiciones y necesidades del diagnóstico.

1).- EXAMEN FISICO.

Cuando se recibe una muestra de líquido cefalorraquídeo, lo primero que se hace es estudiarlo en cuanto a sus propiedades físicas: color, consistencia, tendencia a la coagulación, etc., efectuando estas observaciones de preferencia contra un fondo oscuro. Cualquier alteración de su perfecta --

límpidez y transparencia debe ser considerada como anormal, a menos que posteriormente se compruebe lo contrario. Sin embargo, se pueden observar líquidos cefalorraquídeos perfectamente claros, en presencia de diversas enfermedades del sistema nervioso central (43, 68).

#### Turbidez.

El líquido cefalorraquídeo normal es transparente e incoloro, se le ha descrito con aspecto de "agua de roca". Generalmente cuando es turbio, se debe a un exceso de leucocitos polimorfonucleares.

En las meningitis infecciosas, el líquido cefalorraquídeo puede presentar diversos grados de turbidez, desde una turbidez ligera, hasta grandes acúmulos de pus. La turbidez resulta de la presencia de células que se hace evidente cuando hay por lo menos 200 leucocitos por  $\text{mm}^3$  o por desarrollo bacteriano, fúngico o amibiano.

#### Coágulos de fibrina.

Cuando hay un bloqueo subaracnoideo, el líquido cefalorraquídeo puede volverse amarillo con tendencia a una pronta coagulación espontánea. Este incremento de la concentración de proteínas (dentro de ellas el fibrinógeno), puede ocurrir debido a procesos infecciosos de diversa índole que provocan lesiones meníngeas, permitiendo que las proteínas pasen con cierta libertad a través de la normalmente infranqueable-

barrera hemato-encefálica. El coágulo puede aparecer en un líquido cuyo contenido de proteínas esté tan sólo elevado ligeramente, o bien en otro donde existe una elevación intensa de la albúmina, lo que es característico del bloqueo subaracnoideo y en ocasiones de las polineuritis. En el primer caso, el coágulo tiene la forma de una fina "telaraña" que tarda de 12 a 24 horas en formarse; la mayor parte de las veces, este fenómeno se observa en la meningitis tuberculosa. El coágulo consecutivo de una hiperalbuminuria puede solidificar toda la muestra; en tales casos, se puede precipitar la coagulación añadiendo trombina en forma de una gota de sangre fresca.

#### Sangre.

La sangre contenida en el líquido cefalorraquídeo puede aparecer, ya como resultado de un traumatismo accidental de una vena intrarraquídea, provocado por la aguja de la punción lumbar o ya como producto de una hemorragia preexistente dentro del espacio subaracnoideo.

El aspecto de la sangre reciente no debe confundirse con el color rojo mate o pardo característico de una verdadera hemorragia. Cuando la hemorragia es extensa y reciente, puede tener el aspecto de sangre prácticamente pura, para estar seguros de esto, se debe tomar la muestra en tres tubos: si la sangre corresponde a una hemorragia subaracnoidea, las tres muestras aparecen uniformemente teñidas de sangre, y si la sangre se originó de una punción traumática, el último tu

bo en el que se recibió el líquido generalmente presenta un marcado descenso en el número de eritrocitos. En este caso es muy importante el estudio morfológico precoz de los glóbulos rojos; si el análisis se practica pocos minutos después de la extracción, los eritrocitos tendrán su normal morfología. Otro recurso para saber si la sangre presente se debió a una punción traumática, consiste en realizar el recuento y luego efectuar la evaluación xantocrómica.

#### Xantocromía.

La xantocromía o coloración amarilla del líquido cefalorraquídeo aparece, como ya se ha mencionado, después de una hemorragia subaracnoidea y también cuando hay una gran cantidad de pus en el líquido. A veces, se encuentra líquido xantocrómico en casos de tumor intracraneal, así como en el bloqueo del espacio espinal.

Evaluación xantocrómica: Se centrifuga la muestra y se mide el grado de turbidez, de 0-4+.

0 = líquido cristalino claro (negativo)

1+ = líquido con ligera turbidez (positivo débil)

2+ = líquido con turbiedad claramente presente (positivo).

3+ = líquido con turbiedad que no se puede observar -- claramente a través del tubo (positivo franco).

4+ = líquido con turbiedad que no se puede observar a través del tubo (positivo muy franco).

Si el líquido sobrenadante es claro y no hay xantocromía, posiblemente se debió a una punción traumática. En estos casos, por cada uno de dos leucocitos que contenga la muestra, se presentarán de 500 a 1000 eritrocitos; así, con un cómputo de 20,000 eritrocitos, el recuento de leucocitos no debe exceder de 30-40 elementos.

Cuando existe sangre en el líquido cefalorraquídeo antes de la punción, el líquido es xantocrómico; la xantocromía comienza 4 a 5 horas después de una hemorragia intracraneana, y alcanza su máxima intensidad más o menos al término de una semana y desaparece después de tres a cuatro semanas del accidente vascular, los hematíes desaparecen en dos a tres días.

La presencia de sangre en contacto con las meninges provoca una reacción vascular, por este motivo, el líquido puede contener un moderado exceso de mononucleares.

## 2).- RECUESTO CITOLÓGICO.

El líquido cefalorraquídeo normal contiene una pequeña cantidad de linfocitos o grandes mononucleares, los cuales no pueden exceder de 3 por  $\text{mm}^3$ . En los estados patológicos pueden presentarse una variedad mayor de células, aumentando además su número. La mayoría de éstas son linfocitos, polinu



cleares y grandes mononucleares (21, 31). Es posible encontrar microorganismos y células parasitarias y más raramente células tumorales.

Probablemente la mayor parte de las células provienen de las meninges, aunque algunas pueden proceder del tejido nervioso, pasando al interior del espacio subaracnoideo desde los espacios perivascuales. En general, la pleocitosis o exceso de células en el líquido cefalorraquídeo, indica la existencia de una irritación meníngea, aunque no implica necesariamente la infección de las meninges. Si el aumento celular tiene lugar a expensas de los polinucleares o de los mononucleares, depende en parte de la agudeza del proceso y en parte de la naturaleza del agente infectante. Generalmente en las infecciones agudas y en las crónicas con exacerbaciones agudas se encuentra un predominio de los polinucleares, mientras que el predominio de los mononucleares es característico de las infecciones crónicas. En las meningitis purulentas se descubre una pleocitosis de predominio polimorfonuclear, siendo muy elevado el número de estas células. En los procesos que cursan con virus neurotrópicos y en algunas formas agudas de meningitis víricas, se halla una pleocitosis mononuclear, pudiendo alcanzar la cifra de 1000 por  $\text{mm}^3$ ; generalmente, sin embargo, dicha cifra oscila de 200 a 300 por  $\text{mm}^3$ . La pleocitosis mononuclear también se presenta en muchos casos de neurosífilis, en algunos de meningitis tuberculosa, en la polio-

mielitis en los primeros días de la infección y en algunos de esclerosis en placas, en el período más agudo del brote. El absceso cerebral y la hemorragia subaracnoidea pueden también cursar con pleocitosis mononuclear.

Para la realización del recuento citológico, el líquido cefalorraquídeo debe ser tan reciente como se pueda, pues las células tienden a degenerar. Para evitar la formación de un coágulo que pueda englobar las células e interferir en el recuento, es mejor distribuir el líquido en dos tubos. Los tubos que se emplean para el recuento citológico, deben contener una pequeña cantidad de oxalato potásico. No obstante, la coagulación precoz del líquido cefalorraquídeo no es frecuente en las enfermedades en las que el recuento de células es de gran importancia.

C A P I T U L O   I V  
D I A G N O S T I C O   D E   L A B O R A T O R I O

## DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de infecciones del sistema nervioso central se obtiene en primer lugar por el aislamiento del agente etiológico; pero hay otros datos que contribuyen al diagnóstico de dichos padecimientos y que quedan comprendidos en datos: físicos, citológicos, químicos e inmunológicos (40, 48).

Los datos físicos comprenden: cantidad de líquido cefalorraquídeo que puede ser extraído por punción raquídea en relación al peso corporal, aspecto, punto crioscópico, presión y densidad.

El recuento citológico puede presentar un aumento de células, que se traduce en infección del sistema nervioso central, ya que el número normal de células es sumamente bajo.

### Técnica utilizada en el recuento citológico:

El recuento total de células, se realiza mejor en una cámara de Neubauer con el cuadrículado perfeccionado, efectuándolo de una manera análoga al recuento de leucocitos en sangre. El área cuadrículada (Fig. 13) de esta cámara cubre una superficie de  $9 \text{ mm}^2$  y la profundidad por debajo del cubreobjetos es de  $0.1 \text{ mm}$ ; por tanto, cada milímetro cuadrado de la plataforma constituye la base de un espacio que contiene exactamente  $0.1 \text{ mm}^3$ . Con una pipeta para leucocitos se aspi-

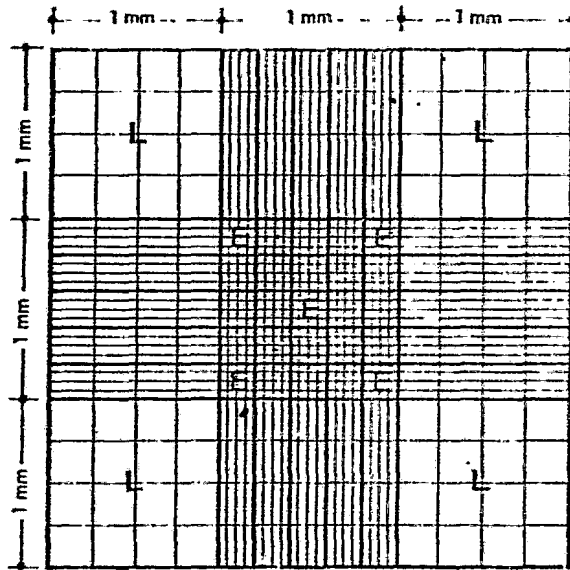


Fig. 13

Superficie total de la cuadrícula perfeccionada de Neubauer. Donde L: cuadrados destinados al recuento de leucocitos, y E: cuadrados destinados al recuento de eritrocitos.

ra líquido cefalorraquídeo reciente, previamente agitado hasta la marca de 1, y líquido diluyente hasta la marca de 11 y se agita, después de mezclar se coloca una gota en la cámara de recuento y se cubre. Se cuentan en el microscopio los leucocitos en cada uno de los cuadrados secundarios de los cuatro cuadrados más grandes de las esquinas, con un objetivo de 16 u 8 mm y un ocular de 10X. La distribución de los leucocitos en los cuatro cuadrados debe ser homogénea, por tanto deben rechazarse las cargas defectuosas que no cumplan con tal requisito; y se realiza el siguiente cálculo:

$$\frac{N \times 10 \times 10}{4} = \text{Número de leucocitos por mm}^3 \text{ de líquido cefalorraquídeo.}$$

donde: N = cantidad de leucocitos en los cuatro cuadros.

10 = título de dilución.

10 = corrección de profundidad de la cámara para llevar a 1 mm<sup>3</sup>.

4 = número de cuadrados.

#### Examen Químico.

Después del examen físico se procede al recuento citológico y la centrifugación de la muestra, para la separación del sobrenadante con el cual se practica el examen químico, y la inoculación de los medios de cultivo o animales de experimentación con el sedimento.

#### Centrifugación del líquido cefalorraquídeo:

Es importante la centrifugación de toda muestra de 11

quido cefalorraquídeo, antes de someterla al estudio químico. Todos los eritrocitos o leucocitos que estén presentes han de separarse a fin de no incluir proteína celular en la determinación del verdadero nivel de proteínas en el líquido céfalorraquídeo. Si, a causa de una punción traumática, estuviera presente sangre fresca en la muestra en considerable cantidad, los resultados en cuanto a proteínas (y LDH) serán elevados -- debido a que reflejan las proteínas en sangre, más las originalmente presentes en el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, las reacciones para glucosa y cloruros seguirán siendo -- significativas.

Las sustancias químicas de interés clínico son las -- proteínas, glucosa y cloruros.

#### Proteínas:

El contenido normal de proteínas del líquido cefalorraquídeo oscila de 10 a 40 mg/100 ml. La elevación de las -- proteínas del líquido es muy frecuente y aumenta en cualquier enfermedad inflamatoria, aguda o crónica, en las enfermedades degenerativas como en la esclerosis múltiple, anomalía de la barrera hematócerebral, o liberación de proteínas por un tumor o por células inflamatorias. Las modificaciones cualitativas de las proteínas del líquido cefalorraquídeo pueden ponerse en evidencia mediante la reacción de Lange del oro co--

quido cefalorraquídeo, antes de someterla al estudio químico. Todos los eritrocitos o leucocitos que estén presentes han de separarse a fin de no incluir proteína celular en la determinación del verdadero nivel de proteínas en el líquido cefalorraquídeo. Si, a causa de una punción traumática, estuviera presente sangre fresca en la muestra en considerable cantidad, los resultados en cuanto a proteínas (y LDH) serán elevados - debido a que reflejan las proteínas en sangre, más las originalmente presentes en el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, las reacciones para glucosa y cloruros seguirán siendo -- significativas.

Las sustancias químicas de interés clínico son las -- proteínas, glucosa y cloruros.

#### Proteínas:

El contenido normal de proteínas del líquido cefalorraquídeo oscila de 10 a 40 mg/100 ml. La elevación de las - proteínas del líquido es muy frecuente y aumenta en cualquier enfermedad inflamatoria, aguda o crónica, en las enfermedades degenerativas como en la esclerosis múltiple, anomalía de la barrera hematocerebral, o liberación de proteínas por un tumor o por células inflamatorias. Las modificaciones cualitativas de las proteínas del líquido cefalorraquídeo pueden ponerse en evidencia mediante la reacción de Lange del oro co--



loidal. Se hallan ligeramente aumentadas en general por debajo de 0.1% en las enfermedades inflamatorias de las meninges y de los tejidos nerviosos, como sucede en varias formas de meningitis, encefalitis, poliomielitis y sífilis del sistema nervioso; también pueden elevarse después de 2 ó 3 semanas de un infarto cerebral (18, 23).

Los métodos usados para la medición de proteínas totales en el líquido cefalorraquídeo pueden clasificarse en 5 categorías:

- 1.- Métodos turbidimétricos.
  - a. Acido tricloroacético (TCA)
  - b. Acido sulfosalicílico con sulfato de sodio.
- 2.- Espectrofotometría ultravioleta a 210 nm.
  - a. Cromatografía en columna.
  - b. Ultrafiltración.
- 3.- Método de Lowry utilizando el reactivo de Folin-Ciocalteu.
- 4.- Método de Biuret modificado con medición a 330 nm.
- 5.- Métodos inmunológicos.

#### 1.- Métodos turbidimétricos.

Los métodos turbidimétricos son los más comúnmente -- utilizados para la determinación de proteínas totales de L.C. R. y consisten en la determinación de turbidez cuando las pro

teínas reaccionan con reactivos de precipitación, como los ácidos tricloroacético y sulfosalicílico. Existe en estos métodos una relación lineal entre la turbidez y la temperatura, y un control exacto de la temperatura es esencial para la reproductibilidad de los resultados. Las ventajas de los métodos turbidimétricos incluyen la simplicidad, y el hecho de que algunas drogas que interfieren en el método de Lowry y el método de Biuret, no causan turbiedad con los ácidos sulfosalicílicos y tricloroacético. Las desventajas incluyen el hecho de que se requiere cerca de 500 microlitros de líquido cefalorraquídeo, comparado con 25-200 microlitros utilizados por los otros métodos (53).

a.- Determinación con ácido tricloroacético.

Las proteínas del líquido cefalorraquídeo se precipitan con una solución diluida de ácido tricloroacético y se determina la turbidez por espectrofotometría a una longitud de onda de 450 nm.

b.- Determinación con ácido sulfosalicílico.

Las proteínas del líquido cefalorraquídeo son precipitadas con una solución de ácido sulfosalicílico al 3% en agua, y el grado de turbidez producido se mide en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 620 nm. En ambos métodos, el grado de turbidez es directamente proporcional a la cantidad de proteína presente en la muestra.

## 2.- Espectrofotometría ultravioleta a 210 nm.

Está basado en el principio de que las soluciones de proteínas exhiben gran absorbancia a 210-220 nm, reflejando la presencia de el enlace peptídico. La interferencia debida a los polipéptidos de cadena corta y las drogas puede eliminarse por cromatografía en columna (Igou, (40)) o por un "blanco" preparado por ultracentrifugación (Werner, (40)). Las alteraciones entre la relación albúmina/globulina no tiene efecto, ya que tanto A como G tienen absorbancia comparable a 210 nm. Espectrofotometría ultravioleta requiere solamente de 100-200 microlitros de líquido cefalorraquídeo, y una precisión superior a los métodos turbidimétricos. Por otro lado, es mayor el tiempo requerido y la dificultad que en los métodos turbidimétricos; el límite superior del intervalo de referencia para éste método es algo mayor (60 mg/dl) que para otras técnicas, y la instrumentación no está al alcance de cualquier laboratorio.

## 3.- Método de Lowry usando el reactivo de Folín-Ciocalteu.

El método de Lowry usando el reactivo de Folín-Ciocalteu es ampliamente utilizado en Europa. Dos reacciones están involucradas: a) Una reacción inicial entre proteína y cobre relacionada a la reacción de Biuret; b) Una segunda reducción de los ácidos fosfotúngstico y fosfomolibdico con el complejo proteína-cobre en condiciones alcalinas, así como con tirosina y triptofano. El método de Lowry requiere solamente

de 100-200 microlitros de líquido cefalorraquídeo. Es mayor la dificultad y el tiempo requerido que en los métodos turbidimétricos y causan interferencias fenoles y drogas (salicilatos, clorpromazina y tetraciclinas). Los grupos indol' e imidazol del triptofano e histidina también reaccionan con el reactivo, pero la reacción es más débil que la obtenida con el fenol.

#### 4.- Método de Biuret modificado con medición a 330 nm.

El método de Biuret modificado parece ser menos usado que los métodos turbidimétricos, espectrofotometría ultravioleta o el método de Lowry. Se basa en la experiencia de que todas las proteínas contienen enlaces peptídicos: si se trata una solución de proteínas con iones  $\text{Cu}^{++}$  en un medio ligeramente alcalino, se forma un complejo quelato coloreado entre el ión  $\text{Cu}^{++}$  y los grupos carbonilo ( $-\text{C}=\text{O}$ ) y ( $=\text{N}-\text{H}$ ) de los enlaces peptídicos. Ocurre una reacción análoga entre el ión cúprico y el compuesto de Biuret. La reacción ocurre entre el ión cúprico y todo compuesto que contenga por lo menos dos grupos  $\text{NH}_2\text{CO}-$ ,  $\text{NH}_2\text{CH}_2-$ ,  $\text{NH}_2\text{CS}-$  y grupos similares unidos mutuamente o a través de un átomo de carbono o de nitrógeno. Aminoácidos y dipéptidos no pueden dar la reacción, pero tri péptidos, polipéptidos y proteínas dan productos de color rosa a violeta rojizo. En la reacción de Biuret, el ión cúprico se enlaza a cuatro o seis enlaces de péptidos, por enlaces coordinados; cuanto mayor es la cantidad de proteína presente,

tanto más enlaces peptídicos hay disponibles para la reacción. La intensidad de color producido es proporcional al número de enlaces peptídicos. Este método requiere solamente de 100-200 micro-litros de líquido cefalorraquídeo. Utiliza más tiempo y mayor dificultad que los métodos turbidimétricos y causan interferencia polipéptidos de cadena corta.

#### 5.- Métodos inmunológicos.

La electroforesis es el método inmunológico más utilizado para la determinación de proteínas en líquido cefalorraquídeo, requiriendo solo una pequeña cantidad de muestra (25-50 microlitros). Siendo utilizados como medio de soporte en la electroforesis: acetato de celulosa, agarosa (gel de agar) y gel de poliacrilamida. Las proteínas de líquido cefalorraquídeo se separan en 6 fracciones: prealbúmina, albúmina, alfa<sub>1</sub> globulina, alfa<sub>2</sub> globulina, beta globulina y gamma globulina. Una vez que las condiciones de reacción se han estabilizado y los reactivos estandarizados, la técnica es relativamente simple y comparable a los métodos turbidimétricos. La electroforesis de líquido cefalorraquídeo permite demostrar alteraciones protéicas que pueden deberse a un exagerado paso de proteínas del suero o a modificaciones de las proteínas plasmáticas, a cuadros protéicos determinados para una producción local de inmunoglobulinas o a cuadros degenerativos. Cuando la causa de la alteración protéica reside en el mayor paso de las proteínas séricas, éste puede deberse a un aumen-

to de la permeabilidad o a una obstrucción mecánica. Así, es posible comprobar un aumento de la permeabilidad en casos de tumoraciones intracraneales o bien, en procesos inflamatorios del sistema nervioso central, como meningitis bacteriana, vírica o no infecciosa.

A veces, el incremento aislado de gamma globulinas es tá revelando la existencia de enfermedades del sistema nervioso central o de meningitis tuberculosa, meningoencefalitis diversas o esclerosis múltiple. Si se desea identificar los -- componentes de la fracción gamma, debe procederse a efectuarla inmunolectroforesis.

La fracción IgM no existe en el líquido cefalorraquídeo normal, y su aparición implica cambios en la permeabili--dad vascular, que se observan en casos de meningitis, tumores y esclerosis múltiple. Las desventajas de estos métodos, es--que las diferentes proteínas pueden dar diferentes curvas de precipitación, así como respuestas ligeramente diferentes - - frente a sus anticuerpos específicos; también pueden ocurrir--variaciones frente a los diferentes lotes de antisueros. Aun que los métodos inmunológicos ofrecen ventajas significativas, la difusión de su uso requiere más experiencia, así como antisiuero confiable que reaccione de una manera uniforme con to--das las proteínas de líquido cefalorraquídeo.

### Relación albúmina/globulina.

La relación albúmina/globulina proporciona elementos-útiles de diagnóstico, porque mientras en las meningitis agudas se produce un aumento simultáneo de las dos fracciones, - con mantenimiento de la relación albúmina/globulina en la neurosífilis hay inversión de la relación, por un marcado incremento de la fracción globulínica, evidenciable por medio de - las siguientes pruebas:

#### Prueba de Nonne-Apelt.

Las globulinas precipitan con una solución saturada - de sulfato de amonio. Un anillo blanco en la unión de los -- dos líquidos (líquido cefalorraquídeo y solución saturada de sulfato de amonio) indica un exceso de globulinas.

#### Prueba de Pandy.

La prueba de Pandy requiere de una gota de líquido cefalorraquídeo que se adiciona a una solución acuosa de fenol, la turbidez es leída de 0-3+; incrementos en la concentración de globulinas del líquido cefalorraquídeo son asociados con - incrementos en la turbidez. Esta reacción es considerada como la más sensible de las pruebas globulínicas.

#### Prueba de Weichbrodt.

La precipitación de las globulinas se realiza con una solución de bicloruro de mercurio. Si el líquido es normal,-

no aparece enturbiamiento o bien sólo se origina una ligera opalescencia y en caso de encontrarse aumentadas aparece desde un enturbiamiento débil, hasta un enturbiamiento lechoso.

### Reacciones Coloidales.

Las reacciones coloidales están basadas en la acción-floculante de partículas coloidales de diferentes soluciones o suspensiones, ejercida por las proteínas del líquido cefalorraquídeo. El reactivo más utilizado es la solución de oro coloidal de Lange.

### Reacción oro coloidal de Lange.

La reacción oro coloidal de Lange es de naturaleza fisicoquímica atribuida al aumento de la cantidad de globulinas con diferentes curvas de precipitación según la relación que exista entre albúmina y globulina del líquido cefalorraquídeo.

En este procedimiento, diluciones progresivas de líquido cefalorraquídeo son adicionadas a 10 tubos de prueba que contienen solución de oro coloidal. El grado de precipitación causa el cambio de color rojo brillante del oro coloidal (0) a rojo violáceo (1+), violáceo (2+), azul violáceo (3+), azul pálido (4+), e incoloro (5+). La mayor concentración de líquido cefalorraquídeo es reportado a la izquierda, con decrecimiento progresivo de la concentración a la derecha.

El líquido cefalorraquídeo normal causa o no reacción



o solo una pequeña precipitación en las diluciones medias, como es: 0 0 0 1 2 1 0 0 0 0.

Una curva en la zona inicial es encontrada en cerca de 50% de pacientes con esclerosis múltiple, así como en neurosífilis, meningitis y polineuritis. Una serie típica puede ser: 5 5 5 4 2 1 0 0 0 0. En general, una curva en la zona inicial está asociada con incremento de gamma globulina, también detectada por electroforesis.

La zona intermedia y la zona final de las curvas no son específicas y pueden ser encontradas en cualquier líquido cefalorraquídeo con alta concentración en proteínas.

Desde los años sesentas, ha habido la tendencia al remplazamiento de estos métodos por electroforesis en acetato de celulosa y electroforesis en gel de agar. Sin embargo, -- las pruebas del oro coloidal y Pandy son usadas todavía para la evaluación del líquido cefalorraquídeo en algunos laboratorios.

### Glucosa.

La cantidad normal de glucosa en el líquido cefalorraquídeo es algo inferior a la de la sangre y oscila entre 50 y 80 mg x 100 ml; siendo la determinación de ésta uno de los -- análisis más importantes del líquido cefalorraquídeo, especialmente en el diagnóstico diferencial de meningitis bacteriana de otros cuadros meningíticos. Cuanto más baja es la --

glucosa en infecciones bacterianas, más agudo es el proceso. En la meningitis tuberculosa, en general se observa menor descenso que en las producidas por otras bacterias. Cambios en la cantidad de glucosa del líquido cefalorraquídeo, se manifiestan después de 30-60 minutos de modificaciones de la glicemia del enfermo; de ahí la gran importancia para la valoración de la glucosa, es el conocimiento de la glicemia del enfermo. Si la muestra ha de pasar algún tiempo (más de 1 hora) antes de la cuantificación de glucosa en el líquido cefalorraquídeo, se utiliza un frasco que contiene fluoruro de sodio; habitualmente se emplea 1 mg de fluoruro de sodio por cada ml de muestra, ya que el fluoruro de sodio impide la glucólisis inhibiendo la actividad enzimática. La glucosa puede tener valores muy bajos o estar ausente en casos de gran consumo de esta. La reducción en la concentración de la glucosa se debe a las necesidades metabólicas de los microorganismos infectantes, leucocitos y células inflamatorias del sistema nervioso central. Ciertas células tumorales pueden también disminuir la cantidad de glucosa en el líquido cefalorraquídeo.

#### Determinación de glucosa por el método de glucosa oxidasa.

Este método es utilizado generalmente en forma manual, aunque también existen versiones automáticas. La enzima oxidasa de glucosa transforma la glucosa en ácido glucónico, produciendo simultáneamente una cantidad equimolar de peróxido -

de hidrógeno que oxida a un cromógeno adecuado, apareciendo una producto coloreado que puede medirse con el espectrofotómetro. La segunda etapa de la reacción es catalizada por una peroxidasa. La inestabilidad del producto coloreado, los efectos variables de los inhibidores y los períodos de incubación prolongados que necesita la técnica, restan a ésta algunas de sus ventajas teóricas.

Determinación de glucosa por el método de Dubowski modificado por Hayvärinen y Nikkilä.

Es un método manual rápido y exacto y se recomienda para empleo habitual o de urgencia. Se basa en la reacción directa entre la glucosa y una solución caliente de orto-toluidina en ácido acético caliente y se mide la absorbancia de la solución a 630 nm, la cual es proporcional a la concentración de glucosa.

Cloruros.

La concentración de cloruros en el líquido cefalorraquídeo es de 720 a 750 mg% (118-130 mEq/L). En las meningitis purulentas esta concentración se reduce, encontrándose en los casos graves, exceptuando los del tipo sifilítico, en un promedio de 650 a 680 mg%, y tal disminución todavía es más patente en la mayoría de los casos de meningitis tuberculosas, alcanzando cifras que oscilan entre 500 a 600 mg%. Es probable que parte de esta alteración se debe a la hipocloremia que acompaña a los vómitos intensos; parte puede obedecer a -

la lesión de la barrera hemato cerebral, que equilibra la concentración de cloruros con las cifras más bajas del plasma -- sanguíneo, y parte también al hecho de que el aumento de proteínas reemplaza osmóticamente a los cloruros.

#### Clorurómetro de Cotlove.

Este método se basa en la reacción entre los iones de plata liberados a velocidad constante por un electrodo y los iones cloruros de la muestra, formándose cloruro de plata insoluble. En cuanto han desaparecido los iones cloruros, el siguiente aumento de iones plata provoca un rápido aumento de la conductividad, detectado por un medidor que activa un relevo que detiene un reloj; este tiempo es transformado automáticamente en miliequivalentes de ión cloruro por litro en los aparatos más recientes. Si se tiene cuidado en la calibración inicial y las verificaciones diarias, el clorurómetro Cotlove permite medir el contenido de iones cloruros con una desviación estándar de  $\pm 2$  mEq/l en condiciones habituales de trabajo.

#### Enzimas.

Muchas enzimas han sido medidas en el líquido cefalorraquídeo; sin embargo, solamente la deshidrogenasa láctica - (LDH) es utilizada en este tiempo para el diagnóstico clínico.

Una fuente de LDH en líquido cefalorraquídeo normal - puede ser la difusión a través de la barrera entre la sangre-

y el líquido cefalorraquídeo. La actividad normal de LDH en el líquido cefalorraquídeo es cerca del 5-10% de la actividad del plasma. Una segunda fuente de LDH en el líquido cefalorraquídeo es el sistema nervioso central, por difusión a través de la barrera del cerebro-líquido cefalorraquídeo; los tejidos del sistema nervioso central son ricos en LDH, y daños en sus tejidos pueden causar incremento en los niveles de LDH del líquido cefalorraquídeo. Una tercera fuente de LDH es la presencia de elementos celulares en el líquido cefalorraquídeo: leucocitos, bacterias y células tumorales.

Incrementos en la actividad de la LDH en el líquido cefalorraquídeo (40) han sido reportados en cerca de 90% de los pacientes con meningitis bacterianas y cerca del 10% de pacientes con meningitis viral. Por lo tanto, las determinaciones de la LDH en el líquido cefalorraquídeo son usadas para el diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y viral.

#### Determinación de LDH por el método espectrofotométrico.

Este método mide la velocidad de la reacción en dirección de ácido pirúvico a ácido láctico y se mide la disminución de la absorbancia a 340 nm, por transformación de  $\text{NADH}_2^-$  en NAD. Los valores normales de NAD son de 200-600 U/ml.

### Determinación de LDH por el método colorimétrico

Este método mide la desaparición de piruvato a través de la disminución de formación de hidrazona coloreada con 2,4-dinitrofenilhidracina. Los valores normales son de 100--350 U/ml.

Las isoenzimas de la LDH han sido usadas para mejorar la especificidad de las mediciones de LDH en líquido cefalorraquídeo:

- Granulocitos - LDH 5 y 4 predominan.
- Linfocitos - LDH 3 y 2 predominan.
- Tejido cerebral - LDH 2 y 1 predominan.

En meningitis viral, las isoenzimas de la LDH reflejan una acción combinada entre el sistema nervioso central y linfocitos, con presencia de LDH 1, 2 y 3. En meningitis bacteriana las isoenzimas de la LDH reflejan una acción granulocítica con presencia de LDH 4 y 5. En una meningitis viral o bacteriana niveles altos de LDH 1 y 2 sugieren daño extenso del sistema nervioso central y aparece asociada con un pronóstico fatal.

Aunque datos reportados aparecen prometedores, los valores de LDH y sus isoenzimas en el líquido cefalorraquídeo no han sido todavía bien establecidos.

También se han reportado incrementos de la actividad de la enzima creatinina cinasa (CK) del líquido cefalorra-

quídec, en una gran variedad de enfermedades neurológicas, - incluyendo meningitis bacteriana, meningoencefalitis viral, - hemorragia subaracnoidea, tumores primarios y tumores metastáticos del sistema nervioso central. Elevaciones de CK en líquido cefalorraquídeo parece ser un índice sensible, pero no específico en enfermedades del sistema nervioso central. Debido a la mala especificidad, las determinaciones clínicas de los valores de CK en el líquido cefalorraquídeo no se encuentran establecidas.

En varios trastornos neurológicos, se han reportado - incrementos en los valores de la enzima transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) del líquido cefalorraquídeo, en el caso de meningitis bacteriana (niveles elevados aparecen asociados con un pronóstico malo), hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea.

#### Otras determinaciones:

##### Acido láctico.

Los niveles de ácido láctico en líquido cefalorraquídeo son muy independientes de los niveles en sangre (42); aparentemente - la difusión a través de la barrera hemato-encefálica es muy lenta. La fuente de ácido láctico en líquido cefalorraquídeo es probablemente originada por el metabolismo anaeróbico del sistema nervioso central: lactato del líquido cefalorraquídeo parece ser indicador real del contenido de lactato en cerebro.

Los intervalos reportados refieren que el lactato del líquido cefalorraquídeo varía de 10-22 mg/dl a 12-16 mg/dl. -

Ha sido sugerido 25 mg/dl como el "límite superior" para propósitos clínicos. Dichos niveles son significativamente mayores a los intervalos referidos para lactato venoso y arterial en adultos (3-7 mg/dl y 5-20 mg/dl), pero significativamente menores a los intervalos referidos al lactato venoso en niños.

Cualquier condición asociada con la reducción de el flujo de sangre cerebral, reducción de la oxigenación del cerebro, o incremento de la presión intracraneal puede causar elevación del lactato en el líquido cefalorraquídeo. Varios reportes sugieren que el lactato de el líquido cefalorraquídeo puede ayudar en el diagnóstico diferencial de meningitis bacteriana frente a meningitis viral si otras condiciones pueden ser excluidas. Por encima de el 90% de los pacientes con meningitis bacteriana aparentemente tienen elevación del lactato en el líquido cefalorraquídeo por encima de 25 mg/dl, -- mientras que menos del 15% de los pacientes con meningitis aséptica tienen el lactato del líquido cefalorraquídeo abajo de este nivel.

Cuantificaciones del lactato del líquido cefalorraquídeo pueden usarse como una "prueba tamiz" para detectar enfermedades del sistema nervioso central y como una prueba de ayuda al diagnóstico diferencial de meningitis de otras causas.

Con experiencia adicional, es probable que el lactato



en líquido cefalorraquídeo sea aceptado como procedimiento de "rutina" en el laboratorio.

#### Balance ácido-base.

El balance ácido-base en líquido cefalorraquídeo ha sido recientemente revisado por Plum (1975). La medición exacta del pH en el líquido cefalorraquídeo es difícil; requiere mantener estrictas condiciones anaerobias durante y después de la medición y puesto que el  $\text{CO}_2$  difunde rápidamente a través de la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo, la reproducibilidad del proceso requiere que el paciente se encuentre respirando normalmente.

Aunque la determinación del pH en el líquido cefalorraquídeo ha sido sugerida como una prueba de ayuda en el diagnóstico diferencial de meningitis, son necesarios estudios adicionales antes que ésta sea aceptada como servicio de "rutina" en el laboratorio.

#### Examen bacteriológico del líquido cefalorraquídeo.

El examen bacteriológico del líquido cefalorraquídeo es un paso fundamental en el diagnóstico de todo caso de meningitis sospechosa. Se recogerá la muestra en condiciones estériles y se llevará al laboratorio sin demora. Si se sospecha una etiología viral, se congelará inmediatamente una parte del líquido para el posterior aislamiento del virus.

Es imperioso disponer de medios de cultivo adecuados para identificar el agente etiológico. Por lo tanto, se recomienda una completa investigación bacteriológica, que incluya extendidos y cultivo de todas las muestras de líquido cefalorraquídeo, ya se trate de un líquido claro o turbio. Se sembrarán varios medios líquidos y sólidos e incluso en anaerobiosis (3,30). Cuando el cultivo resulte estéril, a pesar de ser purulento el líquido, se proseguirá en la creencia de la índole bacteriana del proceso en tanto no se descubra lo contrario.

Como por lo común la cantidad de líquido cefalorraquídeo es escasa, se sugiere centrifugar el espécimen durante 15 minutos (salvo cuando se sospecha la presencia de *Cryptococcus neoformans*) a 2500 rpm, apenas recibido. Se extrae entonces el líquido sobrenadante con una pipeta capilar esterilizada y se traspasa a otro tubo (para los estudios químicos y serológicos), dejando el sedimento y una o 2 gotas de líquido para los cultivos. De esta manera se puede concentrar por centrifugación toda la muestra, evitando su división en diferentes tubos para los otros análisis.

El líquido purulento (turbio) se debe examinar inmediatamente por medio de un extendido coloreado por el método de Gram, seguido por métodos de cultivo adecuado. En las formas agudas de meningitis, se puede demostrar con frecuencia -

el agente etiológico en películas coloreadas del sedimento.-- Cuando se sospecha de una meningitis por *M. tuberculosis* se procede a realizar la coloración de Ziehl-Neelsen. En algunos casos, como en las infecciones por *H. influenza* y *Pneumococcus*, se puede identificar inmediatamente el microorganismo por medio de una prueba de hinchamiento capsular (quellung) con antisuero específico.

Los hemocultivos deberán obtenerse sistemáticamente en pacientes con sospecha de meningitis, resultando positivos en el 50% de los casos aproximadamente (30). En ocasiones, cuando los cultivos del líquido cefalorraquídeo son negativos, los hemocultivos pueden brindar la única pista acerca del agente causal. Los cultivos de nariz, garganta y oído pueden no reflejar el elemento patógeno de las meninges y con demasiada frecuencia resultan equívocos, de manera que tienen poco valor diagnóstico.

Entre los microorganismos que pueden causar meningitis, podemos citar los siguientes:

#### BACTERIAS.

*Streptococcus pneumoniae*.

*Haemophilus influenzae*.

*Neisseria meningitidis* y otras *Neisserias*

*Staphylococcus aureus*.

*Streptococcus pyogenes*.

Escherichia coli

Pseudomonas auruginosa

Pasteurella multocida

Clostridium perfringes

Proteus sp.

Listeria monocytógenes

Treponema pallidum

Salmonella sp.

Klebsiella sp.

Flavobacterium sp.

Brucella sp.

Bacillus anthracis

Mycobacterium tuberculosis

Aerobacter aerogenes

## H O N G O S

Cryptococcus neoformans

Nocardia asteroides

Coccidioides immitis

Candida albicans

Allescheria boydii

## V I R U S

Picornavirus.

Enterovirus:

a) Coxsackie: BI-6, A7, A9, A23.

- b) ECHO: 4, 6, 9, 16 y 30.  
 c) Virus de la poliomielitis.

Paramixovirus.

Virus de las paperas.

Herpes.

Herpes simple.

Arenavirus.

Coriomeningitis linfocítica.

#### PARASITOS

Cysticercus cellulosae (Taenia solium)

Trypanosoma cruzi

Trypanosoma gambiense

Trypanosoma rhodesiense

Toxoplasma gondii

Trichinella spiralis

Echinococcus granulosus

Angiostrongylus cantonensis

Acanthamoeba sp.

Y en general, cualquier microorganismo capaz de invadir la corriente sanguínea puede producir meningitis.

En el caso de los virus, parásitos obligatorios estrictos e intracelulares que para poder desarrollarse necesitan de la maquinaria de la célula huésped, no pueden crecer -

en medios de cultivo, como los utilizados en el caso de las bacterias. Los virus necesitan para su desarrollo cultivos celulares, huevos embrionados o animales.

**Inoculación de animales.**- Los animales que comúnmente se usan con este fin son ratones recién nacidos para virus coxsackie; el método que se utiliza en la inoculación depende de la sensibilidad del huésped respecto al virus sospechoso.- La vía de la inoculación también depende del virus sospechoso, pero en este caso la más recomendable es la vía intracerebral.

**Embriones.**- La célula de embrión de pollo, pato y ganso son muy susceptibles a algunos virus, debido a que tienen receptores específicos para éstos.

**Cultivos celulares.**- Existen tres tipos fundamentales de cultivos de células de origen animal que son útiles en el aislamiento de muchos virus; cultivos primarios, cepas celulares y líneas celulares continuas.

#### Pruebas Serológicas.

Las pruebas serológicas son de gran importancia en el diagnóstico de la mayoría de las enfermedades, aunque en algunas ocasiones se presentan reacciones cruzadas, en general -- son muy útiles.

Las pruebas serológicas se basan en la reacción que se lleva a cabo entre un antígeno y su anticuerpo específico.

Cuando el antígeno es soluble, da lugar a reacciones de precipitación y cuando el antígeno es particulado da lugar a aglutinación. Por otra parte, los anticuerpos dependiendo del tipo de reacción que efectúen pueden ser aglutinantes, precipitantes, fijadores de complemento, etc. Se considera que un aumento de cuatro veces de título de anticuerpo en el suero de la fase de convalecencia, con respecto a la fase aguda, establece el diagnóstico de una infección previa por virus.

Respecto a los hongos, algunos del tipo *Cryptococcus neoformans*, es de gran ayuda la tinción negativa con tinta china (para observar la cápsula). La tinta china colorea el medio que rodea al microorganismo en una preparación pero no penetra en la cápsula de éste, por lo tanto el microorganismo se verá claro sobre un fondo obscuro.

En general, existen más técnicas que se basan en este mismo principio, siendo utilizadas de acuerdo al microorganismo de que se sospecha.

En el caso de parásitos, la observación se puede hacer en algunos casos en fresco, principalmente cuando se trata de protozoarios.

#### Estudios radiográficos.

Todos los pacientes con sospecha de meningitis deberán tener radiografías de tórax, cráneo, mastoides y senos paranasales tan pronto como su estado lo permita. Con frecuencia brindan la pista acerca de la puerta de entrada del germen patógeno. La supresión de estos focos es esencial para dominar la infección meníngea.

C A P I T U L O V .

DISCUSION Y COMENTARIOS



## DISCUSION Y COMENTARIOS.

Un diagnóstico temprano, con la identificación del agente causal y un tratamiento antibiótico específico inmediato, son condiciones esenciales para la curación del enfermo. También la terapéutica óptima de la meningitis depende de otras consideraciones; el aumento de la presión intracraneal puede ser un problema importante, sobre todo en las primeras horas de la enfermedad, y a menudo es responsable de la muerte. Dos medidas de utilidad demostradas son las punciones lumbares efectuadas con precaución y evitar circunstancias capaces de elevar la presión, como la ventilación pulmonar deficiente con hipercapnia e hipoxemia.

El diagnóstico se funda en el complejo de síntomas característicos, en particular en las cefalalgias violentas con o sin vómitos; la rigidez de nuca, el opistótono y el signo de Kernig. El carácter de la enfermedad se inferirá en cada caso por el conjunto de síntomas del cuadro clínico, de la consideración de la etiología y, sobre todo, del resultado de la punción lumbar que revela, además, si consiste en una verdadera meningitis purulenta o tuberculosa con hipercitosis, hiperalbuminorraquia y bacterias o si sólo existe un meningismo, que se presenta con frecuencia en el curso de las enfermedades infecciosas agudas como fenómeno tóxico-alérgico sin alteración del líquido (salvo su hipertensión) pero con el sín-

drome clínico de la cefalalgia y rigidez nuchal.

Las meningitis tratadas precozmente tienen una mortalidad menor del 20%, quedando libres de secuelas el 70% de -- aquellos que sobreviven; la prematuridad y la edad muy avanzada son dos factores de mal pronóstico. .

En los casos severos o de larga duración a menudo con recaídas, los buenos cuidados son en extremo importantes, así como la necesidad de repetidas punciones lumbares, lo que hace imprescindible la habilidad y paciencia del personal encargado. Los pacientes deberán permanecer en una habitación obscura, siendo necesaria la alimentación mediante sonda nasal o por vía intravenosa si hay dificultades en la deglución.

De acuerdo con todo lo mencionado anteriormente, se ha visto que para dar un diagnóstico precoz en la meningitis, se requiere tomar en cuenta todos los síntomas que la acompañan y evitar así el avance del padecimiento y las secuelas -- que éste deja.

C A P I T U L O   V I

BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Acton, J.D. y Kucera, L.S.  
Virología.  
Ed. Interamericana, México.  
p. 13-21, 1979.
- 2.- Ashton, F.E., Ryan, A., And Diena, B.B.  
Improved antiserum method for the serogroup differentiation of *Neisseria meningitidis* Y and W 135.  
Can. J. Microbiol. 26: 630-632, 1980.
- 3.- Bailey, W. R., and Scott, G.E.  
Diagnóstico Microbiológico.  
Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina.  
p. 121-130, 1973.
- 4.- Baker, C.J., Webb, B.J., Jackson, C.V.  
Countercurrent Immunoelectrophoresis in the evaluation of infants with group B streptococcal disease.  
Pediatrics. 65 (6): 1110-1114, 1980.
- 5.- Beeson, B.P., and Dermott, W.M.  
Tratado de Medicina Interna.  
Ed. Interamericana. I: 93-94, 213, 1977.
- 6.- Bernad, G.P., Szyfelbein, M. W., and Weiss, D.H.  
Diagnosis of cryptococcal meningitis by cytologic methods: An old technique revisited.  
Neurology. 30: 102-105, 1980.
- 7.- Bouloukos, A., Lekakis, J., Michael, J.  
Immunoglobulins in cerebrospinal fluid in various neurologic disorders. Clin. Chem. 26 (1): 115-116, 1979.
- 8.- Brain, R.L.  
Neurología Clínica.  
Ed. Marín. S.A., Barcelona, España.  
p. 325-333, 1978.
- 9.- Brooks, J.B., Kellogg, D.S.  
Rapid differentiation of the major causative agents of bacterial meningitis by use of frequency-pulsed electron

capture gas- liquid chromatography: Analysis of acids.  
Journal of Clinical Microbiology. 11(1): 45-51. 1980.

- 10.- Brown, W.H.  
Parasitología Clínica.  
Ed Interamericana., México.  
p. 24-25, 112-119, 1969.
  
- 11.- Butle, T.W., Alling. W.D., and Utz, P.J.  
Diagnostic and pronostic value of clinical and  
laboratory findings in cryptococcal meningitis.  
The new England Journal of Medicine.  
270 (2): 59-66, 1964.
  
- 12.- Chad, H.Z., Pearson, L.E., M.D., Reece. R.E. M.D.  
Haemophilus influenzae type b meningitis: Occurrence  
in tree siblings over a two-year period.  
Pediatrics. 66 (1): 9-13, 1980.
  
- 13.- Chamberlain, L., and Colin, A.  
Síntomas y signos en Medicina Clínica.  
Ed. Salvat, Barcelona, España.  
p. 880- 882, 1979.
  
- 14.- Christman, O.R.,  
Técnica Quirúrgica.  
Ed. El Ateneo., México.  
p. 54-62, 1978.
  
- 15.- Conant, N.F., y Smith, D.T,  
Micología.  
Ed. Interamericana., México.  
p. 225-248, 1975.
  
- 16.- Corston, J.N., Mc. Gale, H.F., Stonier, C.  
Abnormalities of cerebrospinal fluid amino-acids in  
purulent meningitis.  
Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.  
42: 881-886, 1979.
  
- 17.- Craven, E.D., Frasc, E.C., Mocca, F.L.  
Rapid serogroup identification of Neisseria menin-  
gitidis by using antiserum agar: prevalence of sero-  
types in a disease free military population.

Journal of Clinical Microbiology. 10 (3): 302-307,  
1979.

- 18.- Cristopher, Davis.  
Patología Quirúrgica.  
Ed. Interamericana., México,  
p. 1379-1380, 1465-1467, 1981.
- 19.- De la Selva, A.I.  
El Laboratorio en la Clínica.  
Ed. Panamericana., Buenos Aires, Argentina.  
p. 566-568. 1975.
- 20.- Denis, F, M. D., Samb, A., Chiron, P.J. M.D.  
Bacterial meningitis diagnosis by Counterimmunoelectro-  
phoresis.  
J.A.M.A. 238 (12): 1248-1249, 1977.
- 21.- Dyken, R.P. M.D.  
Cerebrospinal fluid cytology: Practical clinical useful-  
ness.  
Neurology. 25: 210-217, 1975.
- 22.- Emmons, C.W. y Banford, C.H.  
Medical Micology.  
Ed. Lea and Febiger., Philadelphia.  
p. 186-188, 191-195, 1977.
- 23.- Farreras, V.P. Pozonan, C.  
Medicina Interna.  
Ed. Marin, S.A., México.  
II: 178-185, 829-830, 1978.
- 24.- Faust, E.C. y Rousell, P.F.  
Parasitología Clínica.  
Ed. Salvat. México.  
p. 34-35, 165-166, 1974.
- 25.- Feldman, W.E. M.D.  
Relation of concentrations of bacteria and bacterial an-  
tigen in cerebrospinal fluid to prognosis in patients --  
with bacterial meningitis.

- N. Engl. J. Med. 296 (8): 433-435, 1977.
- 26.- Felgenhauer, K., Ackermann, R., and Schliep, G.  
The process dynamics of viral and bacterial diseases of  
the central nervous system.  
Journal of the Neurological Sciences. 47: 21-34, 1980.
- 27.- Fenner, F.J.  
Virología.  
Ed. La Prensa Médica Mexicana., México  
p. 198-218, 1973.
- 28.- Finch, C.A. and Wilkinson, H.W.  
Practical considerations in using counterimmunoelec-  
trophoresis to identify the principal causative agents  
of bacterial meningitis.  
Journal of Clinical Microbiology.  
10 (4): 519-524, 1979.
- 29.- Finley, A.H., Goldenring, J.M.  
Lumbar puncture in children who have had fever and -  
a convulsion.  
The Lancet. 2 (8187): 83, 1980.
- 30.- Garden, P. M.D., Provine, H.T. B.A.  
Manual of acute bacterial infections.  
Little, Brown and Company., Boston U.S.A.  
p. 131-154, 1978.
- 31.- Glasser, L. M.D. Payne, Claire., and Corrigan, J.  
The in vivo development of plasma cells: A morphologic  
study of human cerebrospinal fluid.  
Neurology. 27: 448-459, 1977.
- 32.- Granato, P.A., Howard, Robert., Wilkinson, B.  
Meningitis caused by maltose negative variant of Nei-  
sseria meningitidis.  
Journal of Clinical of Clinical Microbiology.  
11 (3): 270-273, 1980.
- 33.- Guindi, Samia., Mansour, M.M., Girgis, N. I.  
Serum and cerebrospinal fluid proteins in tuberculous  
meningitis.  
Eur. Neurol. 19: 247-251, 1980.

- 34.- Guseo, A.  
Classification of cells in the cerebrospinal fluid.  
Eur. Neurol. 15: 169- 176, 1977.
- 35.- Ham, A.W. Dr.  
Tratado de Histología.  
Ed. Interamericana., México.  
p. 470-473, 1975.
- 36.- Harding, S.A., Scheld, W.M., Mc. Gowan, M.D.  
Enzyme linked immunosorbent assay for detection of  
streptococcus pneumoniae antigen.  
Journal of Clinical Microbiology.  
10 (3): 339-342, 1979.
- 37.- Harms, Dieter.  
Comparative quantiation of Immunoglobulin G (IgG)  
in cerebrospinal fluid and serum of children.  
Eur, Neurol. 13: 54, 1975.
- 38.- Harrison, A., Wintrobe, F.  
Medicina Interna.  
Ed. La Prensa Médica Mexicana., México.  
II: 1994-1996, 2002-2004, 1979.
- 39.- Harvey, Johns., Owens, V.  
Tratado de Medicina.  
Ed. Interamericana., México.  
p. 1134-1145, 1979.
- 40.- Henry, J.B. M.D.  
Clinical diagnosis and management by laboratory me-  
thods.  
Ed. Saunders Company.  
p. 635-658, 1979.
- 41.- Houston, H. M.  
Tratado de Neurología.  
Ed. Salvat, Barcelona, España.  
p. 321-322. 1977.
- 42.- Illingworth, R, Wallace, S.J.  
Lumbar puncture in children who have had fever a con-



- vulsion.  
Lancet. 2 (8187): 208, 1980.
- 43.- Joffe, H.H., and Wells, A.H.  
Laboratory studies of cerebrospinal fluid meningitis and poliomyelitis.  
International Medical Digest. 32: 205-207, 1969.
- 44.- Kaplan, K.M. M.D., and Oski, F.A. M.D.  
Anemia with Haemophilus influenzae meningitis.  
Pediatric. 65 (6):1101-1104, 1980.
- 45.- Killian, Mofens, Mestechy, J., Kulhavy, R.  
IgA1 proteases from Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, and Streptococcus sanguis: comparative immunochemical studies.  
The Journal of Immunology.  
124 (6): 2596-2560, 1980.
- 46.- Kilian, M., Sorensen, F. and Frederikson, W.  
Biochemical Characteristics of 130 recent isolates from-Haemophilus influenzae meningitis.  
Journal of Clinical Microbiology.  
9 (3): 409-412, 1979.
- 47.- Krentz, M.J., and Dyken, P.R. M.D.  
Cerebrospinal fluid cytology.  
Arch. Neurology. 26: 253-257, 1972.
- 48.- Krupp, A.M., Milton, Ch. J.  
Diagnóstico clínico y tratamiento.  
Ed. Manual Moderno, S.A., México.  
p. 662-667, 895-896, 1979.
- 49.- Lannigan, R., Mac Donald, M.A. and Marrie T.J.  
Evaluation of cerebrospinal fluid lactic acid levels as-an aid in differential diagnosis of bacterial and viral-meningitis in adults.  
Journal of Clinical Microbiology.  
II (4): 324-327, 1980.
- 50.- Link, Hans, M.D., and Müller, R. M.D.  
Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections of the nervous system.  
Arch. Neurology. 25: 326-329, 1971.

- 51.- Livengstone, C.  
Infectious diseases epidemiology and clinical practice.  
Ed. Edinburgh., N. Yorck, U.S.A.  
p. 560-569, 1974.
- 52.- Lober, J., Sunderland, R.  
Lumbar puncture in children with convulsions associated  
with fever.  
The Lancet. I(8172): 785-786, 1980.
- 53.- Lynch, J.M., and Col.  
Métodos de laboratorio.  
Ed. Interamericana, México.  
p. 336, 383-385, 1981.
- 54.- Messer, H.D., M.D., Forxhan, V.R., M.D.  
Transient paraplegia from hematoma after lumbar puncture.  
J.A.M.A. 235(5): 529-530, 1976.
- 55.- Nachum, R., Ph. D., Lipsey, Allen, M.D., and Siegel, S.  
Rapid detection of gram-negative bacterial meningitis by  
the limulus lysate test.  
The New England Journal of Medicine.  
289(18): 931-934, 1973.
- 56.- Nardi, G.L., and Zuidema, G.D.  
Compendio de Patología Quirúrgica.  
Ed. Marín, S.A., Barcelona, España.  
p. 476-479, 486-487, 1963.
- 57.- Olsson, J.E., and Pettersson, Bengt.  
A comparison between agar gel electrophoresis and CSF se-  
rum quotients of IgG and albumin in neurological disea-  
ses.  
Acta Neurol. Scandinav.  
53: 308-322, 1976.
- 58.- Polin, R.A., and Kennett, R.  
Use of monoclonal antibodies in a enzyme immunoassay for  
rapid identification of group B streptococcus types II -  
and III.  
Journal of Clinical Microbiology.  
11(4): 332-336, 1980.

- 59.- Quiroz, G.F.  
Tratado de Anatomía Humana.  
Ed. Porrúa, S.A., México.  
p. 370-380, 1975.
- 60.- Scheifele, D.W., Daum, R.S., Siber, G.R.  
Comparison of two antigen detection techniques in a primate model of Haemophilus influenzae type b infection.  
Infection and Immunity. 23(3): 827-831, 1979.
- 61.- Smith, A.L., M.D.  
Diagnosis of bacterial meningitis.  
p. 589-592.
- 62.- Sörnäs, Rune.  
The cytology of the normal cerebrospinal fluid.  
Acta Neurol. Scandinav. 48(3): 313-320, 1972.
- 63.- Stanley, R.L., and Marcia, A.  
Patología Básica.  
Ed. Interamericana. México.  
p. 705-707, 1979.
- 64.- Swartz, M.N., M.D., and Dodge, P.R., M.D.  
Bacterial meningitis: a review of selected aspects.  
The New England Journal of Medicine.  
272 (14): 725-730, 1965.
- 65.- Sydney, R., M.D., Rodríguez, W., Contoni, G.  
Limulus lysate test for gram-negative bacterial meningitis.  
J.A.M.A. 233(13): 1366-1369, 1975.
- 66.- Tortora, J.G., and Anagnostakos, P.N.  
Principios de Anatomía y Fisiología.  
Ed. Harla, S.A., México.  
p. 262-268, 1975.
- 67.- Tourtellotte, W.W., M.D., Tavolato, Bruno, M.D.  
Cerebrospinal fluid electroimmunodiffusion.  
Arch. Neurol. 25: 345-350, 1971.
- 68.- Van Der Meulen, J.P., M.D.  
Cerebrospinal fluid xanthochromia: An objective index.  
Neurology. 16: 170-178, 1966.

- 69.- Webb, B.J., and Baker, C.J.  
Commercial latex agglutination test for rapid diagnosis  
of group B streptococcal infection in infants.  
Journal of Clinical Microbiology.  
12(3): 442-444, 1980.
- 70.- Webb, B.J., Edwards, M.S., and Baker, C.J.  
Comparison of slide coagglutination test and countercu-  
rrent immunoelectrophoresis for detection of group B ---  
streptococcal antigen in cerebrospinal fluid from infants  
with meningitis.  
Journal of Clinical Microbiology.  
11(3): 263-265, 1980.
- 71.- Weinstein, R.A., M.D., Bauer, F.W., Hoffman, R.D.  
Diagnostic error due to nonviable bacteria in commercial  
lumbar puncture trays.  
J.A.M.A. 233(8): 878-879, 1975.
- 72.- Weir, R., Mac Kaed, Donald.  
Handbook of experimental immunology.  
Oxford Black Weel. p. 722-734, 1973.
- 73.- Wetherall, B.L., Hallsworth, P.G., and Mc. Donald, P.J.  
Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of Haemo-  
philus influenzae type b antigen.  
Journal of Clinical Microbiology.  
11(6): 573-580, 1980.