

ORIGINALES

Meningitis neonatal: ¿cuál es la correlación entre los cultivos del líquido cefalorraquídeo, los hemocultivos y los parámetros del LCR?

Harmony P. Garges, MD^a, M. Anthony Moody, MD^a, C. Michael Cotten, MD^a, P. Brian Smith, MD^a, Kenneth F. Tiffany, MD^a, Robert Lenfestey, MD^a, Jennifer S. Li, MD^{a,b}, Vance G. Fowler, Jr., MD^c, y Daniel K. Benjamin, Jr., MD, PhD, MPH^{a,b}

ANTECEDENTES: La meningitis es una causa importante de morbilidad y mortalidad neonatales. Los clínicos utilizan con frecuencia la positividad de los hemocultivos para decidir si debe practicarse una punción lumbar. Los parámetros anormales del líquido cefalorraquídeo (LCR) se emplean a menudo para predecir la existencia de una meningitis neonatal y decidir sobre la duración y el tipo de antibioterapia en los recién nacidos con hemocultivo positivo y cultivo del LCR negativo.

MÉTODOS: Se valoró la primera punción lumbar practicada a 9.111 recién nacidos con ≥ 34 semanas de edad gestacional estimada (EGE) en 150 unidades de cuidados intensivos neonatales, bajo la dirección del Pedatrix Medical Group, Inc. Los resultados del cultivo del LCR se compararon con los del hemocultivo y los parámetros del LCR (leucocitos, glucosa y proteínas) para establecer el grado de concordancia de estos valores en la meningitis demostrada por cultivo. Se excluyeron del análisis los cultivos del LCR positivos a estafilococos coagulasa-negativos (ECN) y a otras bacterias probablemente contaminantes, así como a hongos y virus.

RESULTADOS: Se confirmó la meningitis por cultivo en 95 (1,0%) recién nacidos (bacterias grampositivas [62, 65,3%], bacterias gramnegativas [31, 32,6%]). De estos 95 pacientes, en 92 se documentó la práctica de hemocultivos. Sólo 57/92 (62%) presentaban simultáneamente un hemocultivo positivo; en 35/92 (38%) el hemocultivo fue negativo. En los recién nacidos con positividad de los hemocultivos y los cultivos de LCR, los microorganismos aislados eran distintos en 2/57 casos (3,5%). En ambos casos, la

bacteria del LCR requería un antibiótico distinto del que era necesario en el hemocultivo. En la meningitis demostrada por cultivo, las cifras de leucocitos $> 0/\text{mm}^3$ en el LCR tenían una sensibilidad del 97% (intervalos de confianza [IC] del 95%: 88%-99%) y una especificidad del 11% (IC del 95%: 10%-12%). Las cifras de leucocitos $> 21/\text{mm}^3$ en el LCR tenían una sensibilidad del 79% (IC del 95%: 67%-89%) y una especificidad del 81% (IC del 95%: 80%-82%). La meningitis demostrada por cultivo no se diagnosticó con precisión mediante las cifras de glucosa o proteínas en el LCR.

CONCLUSIÓN: La meningitis neonatal ocurre a menudo en ausencia de bacteriemia y con unos parámetros del LCR normales. Ningún valor aislado del LCR permite excluir fiablemente la presencia de meningitis en el recién nacido. El cultivo del LCR tiene una importancia crítica para establecer el diagnóstico de meningitis neonatal.

INTRODUCCIÓN

La meningitis neonatal es una infección devastadora que a menudo presenta dificultades diagnósticas¹⁻⁵. Los signos de meningitis son con frecuencia sutiles en el recién nacido; por lo tanto, el diagnóstico debe realizarse mediante el examen del líquido cefalorraquídeo⁶. Sin embargo, a menudo la punción lumbar no forma parte de la valoración inicial de la sepsis en los primeros días de vida^{7,8}. En vez de ello, la decisión de realizar la punción lumbar se basa con frecuencia en el aislamiento de un germe potencialmente patógeno en el hemocultivo. Aunque en la práctica clínica la decisión de practicar una punción lumbar depende de los resultados del hemocultivo, se desconoce la exactitud diagnóstica de esta estrategia.

La profilaxis antibiótica materna o el retraso en la práctica de la punción lumbar en recién nacidos que reciben antibióticos dificultan la interpretación de los cultivos del LCR, dado que éstos pueden negativizarse en el plazo de unas horas tras la administración de antibióticos^{9,10}. En estos casos de pretratamiento antibiótico, el clínico debe confiar en los parámetros del LCR para determinar la presencia de una meningitis. Las anomalías celulares y bioquímicas en el LCR de los pacientes de

^aDuke University Department of Pediatrics, Durham, NC.
^bDuke Clinical Research Institute, Durham, NC. ^cDuke University Department of Medicine, Durham, NC, Estados Unidos.

Correspondencia: Daniel K. Benjamin Jr, MD, PhD, MPH. Associate Professor, Pediatrics. PO Box 17969 Duke Clinical Research Institute. Durham NC, 27715. Estados Unidos.

Correo electrónico: danny.benjamin@duke.edu

El Dr. Benjamin recibió una beca del National Institute of Child Health and Human Development (HD044799). El Dr. Garges recibió una beca del Ruth L. Kirschstein National Research Service Award Training Grant (T32-HD43029).

más edad con meningitis bacteriana están presentes durante 44-68 horas¹¹, plazo que se desconoce en el recién nacido. En diversos estudios se han examinado los parámetros del LCR de los neonatos no infectados, para definir los valores normales. Estos estudios, aunque a pequeña escala y a menudo unicéntricos, han dado lugar a la difundida creencia de que la cifra de 21 leucocitos/mm³ en el LCR es un valor normal¹²⁻¹⁴. Sin embargo, no se ha valorado hasta ahora la utilidad clínica de los parámetros del LCR en la identificación de una meningitis que posteriormente se confirma por cultivo.

El objetivo de la presente investigación consistió en valorar la exactitud de los métodos actuales de diagnóstico clínico para la identificación de la meningitis en los recién nacidos a término, o casi a término. Para cumplir este objetivo, examinamos los parámetros del LCR en más de 9.000 recién nacidos a término, o cercanos al término, con el fin de elaborar un algoritmo que sirviera para predecir la meningitis neonatal. Se compararon las tasas de positividad de los hemocultivos y los cultivos del LCR y se buscó la presencia de concordancia entre estos resultados.

MÉTODOS

Selección de los pacientes

La Duke University Institutional Review Board aprobó la investigación. Se reunió una cohorte de recién nacidos mediante una base de datos administrativos. Los datos clínicos de estos recién nacidos se registraron prospectivamente y se analizan retrospectivamente en este artículo. Los candidatos al estudio fueron los recién nacidos dados de alta en 150 unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), bajo la dirección del Pediatric Medical Group, desde 1997 a 2004, con ≥ 34 semanas de edad gestacional estimada (EGE) y a quienes se había practicado una punción lumbar. El Pediatric Group asistió durante ese período a 16.395 recién nacidos que recibieron una punción lumbar; 9.171 tenían una EGE ≥ 34 semanas y se les había practicado un cultivo del LCR. Se excluyó a 60 pacientes en quienes el cultivo procedía de una punción o una derivación ventriculares. El tamaño total de la muestra en este análisis fue de 9.111 pacientes.

Fuente de los datos

La base de datos del Pediatric Group es de carácter administrativo y el método de recogida de los datos se ha descrito con anterioridad¹⁵⁻¹⁸. Nosotros recogimos datos del peso al nacer, la edad gestacional estimada (EGE, basada en la exploración por los neonatólogos), el sexo, la raza, las puntuaciones de Apgar, el tipo de ingreso, el día de vida, la edad materna, la cifra de leucocitos en sangre periférica, los resultados del hemocultivo y el cultivo del LCR, los parámetros del LCR y la mortalidad. Los datos del LCR se codificaron y se comprobaron por triplicado para garantizar su exactitud.

Definiciones

La meningitis se definió por un cultivo del LCR positivo a bacterias. Se excluyeron los cultivos positivos microorganismos considerados habitualmente como contaminantes (estafilococos coagulasa-negativos [ECN], otra flora cutánea [estreptococos viridans, difteroides] o microorganismos mixtos). Los hemocultivos tomados en un plazo de 3 días (intervalo medio para leer los cultivos bacterianos e identificar el germen) de diferencia con el cultivo del LCR se revisaron en busca de concordancia de los resultados, es decir, si eran positivos al mismo germen. Los resultados se consideraron discordantes si el LCR era positivo y el hemocultivo negativo, o si el microorganismo aislado en el LCR era diferente del hallado en el hemocultivo.

Análisis estadístico

Sólo se incluyó en la investigación el primer resultado del LCR de cada paciente. En el análisis sólo se consideraron los hemocultivos obtenidos hasta con 3 días de diferencia de la punción lumbar. En el análisis primario se tabularon los hemocultivos y cultivos del LCR positivos y los parámetros del LCR. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad y los cocientes de probabilidades para que los parámetros del LCR permitieran diagnosticar la meningitis. Se valoraron diferentes cifras de leucocitos en el LCR como límites para una prueba negativa. Para el análisis de los datos se empleó el programa STATA 8.1 (Austin, Texas, Estados Unidos). Se realizaron también análisis secundarios mediante los hemocultivos obtenidos en un plazo de 10 días de diferencia con la punción lumbar, con < 100 hematíes/mm³ en el LCR, y se obtuvieron resultados similares al análisis primario. Por lo tanto, sólo se informa sobre los resultados del análisis primario.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se practicó una punción lumbar a 9.111 niños con EGE ≥ 34 semanas que no eran portadores de derivaciones ventriculares (tabla 1).

TABLA 1. Datos demográficos de la cohorte

	n	%
Edad gestacional		
34-37 semanas	3.121	34,2
38-40 semanas	5.162	56,7
> 40 semanas	828	9,1
Sexo		
Femenino	3.970	43,5
Masculino	5.139	56,4
No consta	2	0,01
Raza		
Blanca	3.744	41,1
Negra	1.433	15,7
Hispana	3.183	34,9
Otras	751	8,3
Peso al nacer		
≥ 2,5 kg	7.664	84,1
1,5-2,5 kg	1.299	14,3
< 1,5 kg	55	0,01
No consta	93	0,01
Puntuación de Apgar 1 min		
0-3	647	7,1
4-6	1.105	12,1
7-10	7.103	78
No consta	256	2,8
Puntuación de Apgar 5 min		
0-3	90	1
4-6	371	4,1
7-10	8.392	92,1
No consta	258	2,8
Edad materna (años)		
13-19	1.464	16
20-29	4.661	51,2
30-39	2.803	30,8
40-49	179	1,9
No consta	4	0,1
Tipo de ingreso		
De la sala de partos del hospital	3.259	35,8
De un parto domiciliario	289	3,1
De la sala de recién nacidos	3.782	41,5
Traslado de otro hospital	1.035	11,4
Otros	498	5,5
No consta	248	2,7
Días de vida al practicar el cultivo		
0	2.450	26,9
1	2.489	27,3
2	1.362	14,9
3	687	7,5
4-7	919	10,1
8-28	1.021	11,2
29-60	144	1,6
61-150	33	0,4
No consta	6	0,1

La EGE media era de 38 semanas (límites 34-44 semanas) y el peso medio al nacer, de 3,16 kg (límites 0,55-5,7 kg); el 56,4% de la cohorte pertenecía al sexo masculino y el 43,5%, al femenino. El ingreso en la UCIN fue de origen diverso: el 41,5% de la sala de recién nacidos, el 35,8% de la sala de partos del hospital, el 3% de partos domiciliarios y el 11,7% de otros hospitales. Las puntuaciones medianas de Apgar 1 min y 5 min fueron > 7 (78% y 92%, respectivamente) y la mayoría de las punciones lumbares, 6.988/9.111 (76,6%), se practicaron en los tres primeros días de vida.

De las 9.111 punciones lumbares practicadas, en 184 cultivos del LCR hubo crecimiento bacteriano. Se excluyeron los cultivos positivos con varios gérmenes, ECN u otros gérmenes de la flora cutánea. En 95/9.111 (1,0%) cultivos del LCR se aisló una bacteria potencialmente patógena (tabla 2): bacterias grampositivas no pertenecientes a la flora cutánea (62/95, 65,3%) y bacilos gramnegativos (31/95, 33,6%). Se dispuso de datos de mortalidad sobre 8.550 pacientes: los recién nacidos con meningitis confirmada por cultivo tuvieron unas probabilidades significativamente mayores de fallecer

TABLA 2. Datos de los cultivos del LCR y hemocultivos en 9.111 lactantes

	LCR		Sangre	
	n	%	n	%
Negativos	8.912	97,8	8.375	95,5
Positivos para bacterias	184	2,2	398	4,5
Contaminantes	89		112	
Patógenas	95	1,0	286	3,4
Microorganismos grampositivos	62	65,3	217	75,9
<i>Enterococcus</i> spp.	6		10	
Estreptococos del grupo B	37		151	
<i>Listeria monocytogenes</i>	1		1	
<i>Staphylococcus aureus</i>	4		22	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2		4	
Cocos grampositivos no especificados	12		29	
Gérmenes gramnegativos	32	32,6	56	19,6
<i>Acinetobacter</i> spp.	3		2	
<i>Citrobacter</i> spp.	1		1	
<i>Escherichia coli</i>	12		37	
<i>Enterobacter</i> spp.	4		1	
<i>Haemophilus influenzae</i>	2		2	
<i>Klebsiella</i> spp.	0		3	
<i>Proteus</i> spp.	1		1	
<i>Pseudomonas</i> spp.	3		2	
<i>Salmonella</i> spp.	1		0	
<i>Serratia</i> spp.	2		2	
<i>Stenotrophomonas multiphilis</i>	0		1	
<i>Neisseria</i> spp.	2		2	
Bacilos gramnegativos no especificados	2		4	

LCR: líquido cefalorraquídeo.

que aquellos otros con cultivos del LCR negativos (4/73 frente a 40/8.477; riesgo relativo 11,61; IC del 95%: 4,27-31,61).

Discordancia con el hemocultivo

Los resultados del cultivo de LCR se compararon con los de un hemocultivo, practicado en el plazo de 3 días con respecto a la PL, en 8.596 (94,1%) pacientes; 398/8.596 (4,5%) hemocultivos fueron positivos (tabla 2). De los 95 pacientes con cultivos de LCR positivos para un germen patógeno, en 92 (96,8%) se practicó un hemocultivo en un plazo de 3 días con respecto a la PL. En la mayoría de ellos, 65/92 (71%), el hemocultivo y el cultivo de LCR se realizaron el mismo día. En los restantes, la diferencia entre ambos cultivos fue de 1 día (21/92 [22,8%]), 2 días (4/92 [4,3%]) o 3 días (2/92 [2,2%]).

De los recién nacidos con hemocultivos concomitantes, 57/92 (62,0%) presentaron hemocultivos positivos y 35/92 (38,0%), negativos. De los 35 recién nacidos con discordancia entre los cultivos, en 21/35 (60%) se practicaron ambos el mismo día, en 11/35 (31%) hubo 1 día de diferencia y en 3/35 (9%), 2 o 3 días. En los recién nacidos con ambos cultivos positivos, los microorganismos eran discordantes en 2/57 (3,5%), como se muestra en la tabla 3. En los dos casos de discordancia, los microorganismos aislados en el hemocultivo requerían un tratamiento antimicrobiano diferente al de los aislados en el cultivo del LCR.

Parámetros del LCR

Se analizaron los parámetros del LCR para determinar su valor predictivo en el diagnóstico de la meningitis; los resultados se muestran en la tabla 4. Los recién nacidos con cultivos del LCR negativos presentaban unos márgenes de 0-90.000 leucocitos/mm³ en el LCR, con una mediana de 6/mm³ (rango intercuartil [RIC]: 2-15). En los recién nacidos con meningitis bacteriana, los márgenes de leucocitos en el LCR eran de 0-15.900, con una mediana de 477/mm³ (RIC: 38-1.950). Sin embargo, en los neonatos con meningitis bacteriana, el 5% presentaba 0-1 leucocitos/mm³ en el LCR, y el 10%, ≤ 3 leucocitos/mm³.

Las cifras de glucosa y proteínas en el LCR fueron muy variables en los niños con o sin meningitis. En los recién nacidos sin meningitis, los valores de glucorraquia oscilaron entre 0 y 1.089 mg/dl (mediana 49 mg/dl, RIC: 43-58). En los casos de meningitis, estas cifras variaron de 0 a 199 mg/dl (mediana 20 mg/dl, RIC: 3-55). En los niños sin meningitis, los niveles de proteinorraquia variaron de

TABLA 3. Discordancia entre los resultados de los cultivos del LCR y los hemocultivos

	Resultados discordantes		Resultados concordantes	Total
	Hemocultivo negativo	Hemocultivo positivo ^a (microorganismo distinto al del LCR)		
Cultivo del LCR positivo	35	2	55	92
Bacilos gramnegativos	12	2 ^{b,c}	16	31
Cocos grampositivos	23	—	39	62

LCR: líquido cefalorraquídeo.

^aPar discordante (microorganismo LCR: microorganismo en sangre); ^bpseudomonas: estreptococo del grupo B; ^centerobacter: *Streptococcus* spp.

TABLA 4. Parámetros del LCR según los resultados de los cultivos, con los cocientes de probabilidades (CP) positivos (+) y negativos (-) de dichos parámetros

	Negativos n = 8.912	Positivos* n = 95	Sensibilidad (IC del 95%)	Especificidad (IC del 95%)	CP ⁺	CP ⁻
Leucocitos/mm ³						
0	506	2				
1-8	2.293	8	97% (88, 99)	11% (10, 12)	1,09	0,92
9-21	891	2	83% (71, 91)	61% (60, 63)	2,13	0,47
22-100	591	8	79% (67, 89)	81% (80, 82)	4,16	0,24
> 100	285	38	66% (52, 78)	94% (93, 95)	11	0,09
No consta	4.346	37				
Glucosa (mg/dl)						
< 20	25	24	44% (30, 58)	98% (97, 99)	22	0,05
20-60	3.504	25	89% (78, 96)	20% (18, 21)	1,11	0,90
> 60	860	6				
No consta	4.523	40				
Proteínas (mg/dl)						
0-40	83	0				
41-90	1.616	9	100,00% (84, 100)	2% (1, 3)	1,02	0,98
90-120	1.073	4	84% (71, 92)	28% (27, 29)	1,17	0,86
> 120	1.624	42	76% (63, 87)	63% (62, 64)	2,05	0,49
No consta	4.516	40				

*Los ECN y los gérmenes de la flora cutánea se excluyen de la tabla.

TABLA 5. Parámetros de los 12 recién nacidos con meningitis y cifras normales de leucocitos en el LCR^a

Paciente n. ^o	Microorganismo	Leucocitos/mm ³ en el LCR	Glucosa en el LCR (mg/dl)	Proteínas en el LCR (mg/dl)	Hemocultivo	Gram en el LCR	Antígeno bacteriano	Edad gestacional	Día de vida al obtener el cultivo de LCR
6	<i>Acinetobacter</i>	3	*	*	*	*	*	39	26
5	<i>E. coli</i>	1	58	56	pos.	*	*	40	3
4	<i>Enterobacter</i>	5	52	81	neg.	*	neg.	36	0
3	<i>Enterococcus</i>	3	59	216	neg.	*	*	36	0
7	<i>Enterococcus</i>	0	45	41	neg.	neg.	*	39	6
10	<i>Cocos grampositivos</i>	3	49	126	neg.	*	*	40	1
11	<i>Cocos grampositivos</i>	1	52	43	neg.	*	*	40	17
12	<i>Cocos grampositivos</i>	3	74	167	pos.	neg.	*	34	1
2	Estreptococo del grupo B	15	*	*	neg.	*	*	37	3
8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	60	102	neg.	*	*	35	1
9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	60	159	neg.	*	*	38	0
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	0	51	110	neg.	*	*	42	1

LCR: líquido cefalorraquídeo; neg.: negativo; pos.: positivo.

^aLos valores ausentes se indican con *.

3 a 4.122 mg/dl (mediana de 103 mg/dl, RIC: 77-142). En los recién nacidos con meningitis, los valores de proteínas en el LCR oscilaron entre 41 y 1.964 mg/dl (mediana 273 mg/dl, RIC: 125-550). Las cifras de hemáties en el LCR variaron también ampliamente, de 0 a 4.070.000/mm³, con una mediana de 190 hematíes/mm³ (RIC: 12-2.250). Los niños con meningitis bacteriana presentaban una cifra mediana de 257 hematíes/mm³ (RIC: 26-1.400).

Diagnóstico

Se procedió a determinar la sensibilidad, la especificidad y los cocientes de probabilidades de las cifras de leucocitos, glucosa y proteínas en el LCR, con el fin de predecir la presencia de meningitis mediante el empleo de diversos límites para dichos valores (tabla 4). La sensibilidad más elevada se obtuvo cuando el umbral se establecía en cualquier presencia de leucocitos en el LCR (97%), pero ello dio lugar también a la especificidad más baja (11%). Al utilizar la cifra de 21 leucocitos como límite superior de la normalidad, se logró una sensibilidad del 79% y una especificidad del 81%. Los valores de glucorraquia fueron menos sensibles para predecir la positividad de los cultivos, pero presentaron una

especificidad más elevada que las cifras de leucocitos en el LCR, como se muestra en la tabla 4. Se trató de elaborar un algoritmo que sirviera para predecir la meningitis en ausencia de los resultados del cultivo de LCR. Sin embargo, dada la variabilidad de los parámetros del LCR y la falta de sensibilidad y especificidad de las cifras límite tradicionales, no pudimos crear un algoritmo que predijera con exactitud la meningitis basándonos únicamente en los parámetros del LCR. En la tabla 5 se ofrece información detallada acerca de los 12 recién nacidos con meningitis demostrada por cultivo y cifras de leucocitos en el LCR ≤ 21/mm³.

Leucocitos en sangre periférica

Se analizaron así mismo las cifras de leucocitos en sangre periférica obtenidas en el plazo de 3 días con respecto a la fecha de la PL, dado que el hemograma se utiliza a menudo, junto al resultado del hemocultivo, para determinar si debe o no practicarse una PL. Pudo disponerse de datos del hemograma en 8.312/9.111 pacientes (91,2%); 66 (0,8%) de ellos tenían cifras de leucocitos < 3.000/mm³; 1.438 (17,3%), entre 3.000 y 10.000 leucocitos/mm³; 2.416 (29,1%), entre 10.001 y 15.000

leucocitos/mm³, y 2.156 (25,9%), entre 15.001 y 20.000/mm³. En 2.236 recién nacidos (26,9%), las cifras de leucocitos eran > 20.000/mm³. Los valores de leucocitos en sangre periférica no fueron sensibles ni específicos para la meningitis bacteriana. En 85 recién nacidos con un cultivo de LCR positivo se practicó un hemograma periférico en un plazo de 3 días. De ellos, 17/85 (20%) tenían < 3.000 leucocitos/mm³; 36/85 (43,4%), > 3.000 y < 10.000/mm³; 13/85 (15,3%), > 10.000 y < 15.000/mm³, y 9/85 (10,6%), > 15.000 y < 20.000/mm³. En todos los casos, el uso de las cifras de leucocitos en sangre periférica como factor de predicción para la meningitis dio lugar a una relación de probabilidad positiva < 1,0.

DISCUSIÓN

En estudios anteriores se han descrito las dificultades existentes para diagnosticar la meningitis neonatal basándose en la exploración clínica y los datos de laboratorio^{1,2,6,19-22} (como la cifra de leucocitos y el hemocultivo). Los resultados de estos estudios han quedado limitados por el tamaño de las muestras²⁰⁻²² y la falta de parámetros del LCR², o bien por centrarse en recién nacidos prematuros¹. Nuestro estudio se ha dirigido a los recién nacidos a término o cerca de término, emplea una muestra de gran tamaño e incluye datos sobre los parámetros del LCR.

Los gérmenes patógenos más comunes (estreptococos del grupo B y *Escherichia coli*) que hallamos son similares a los observados por Wiswell et al². De modo similar a otros trabajos anteriores²²⁻²⁴, nosotros también constatamos que es raro hallar un cultivo de LCR positivo en los recién nacidos a quienes se practica una punción lumbar: 10 de cada 1.000. Sin embargo, estos resultados subestiman la verdadera incidencia de la enfermedad, debido a que muchos cultivos de LCR se obtuvieron después de haber iniciado la antibioterapia, o en recién nacidos cuyas madres habían recibido antibióticos.

Nosotros habíamos albergado la esperanza de identificar los factores que permitieran al clínico valorar rápidamente la probabilidad de una meningitis neonatal, basándose en los hallazgos del LCR. Sin embargo, no fue posible lograrlo; en efecto, nuestro análisis de los parámetros del LCR confirmó que puede ocurrir una meningitis en presencia de unas cifras normales de leucocitos, glucosa y proteínas en el LCR. Los resultados de nuestro estudio confirman los hallazgos de otros autores donde se observa que una elevada proporción²⁵ (33%-53%) de recién nacidos con meningitis demostrada por cultivo presentaban hemocultivos negativos. Sospechamos que nuestra tasa (37%) puede estar relacionada con la recomendación de hacer un mayor uso de los antibióticos para prevenir la infección por estreptococos del grupo B²⁵. Aún más preocupantes son los casos de 2 recién nacidos con meningitis debidas a bacilos gramnegativos en quienes se aislaron microorganismos gram-positivos en el hemocultivo (tabla 3). Si no se hubiera realizado la punción lumbar en estos recién nacidos y se hubiera efectuado un tratamiento empírico basado en los resultados del hemocultivo, el diagnóstico se habría omitido o retrasado, probablemente con graves consecuencias.

Todavía más problemático fue el no poder hallar ningún parámetro del LCR que fuera válido para excluir la meningitis. La cifra comúnmente empleada de 21 leucocitos como límite superior de la normalidad en el recién nacido a término¹²⁻¹⁴ hubiera dado lugar a que pasara por alto el 12,6% de los casos de meningitis. Nuestro análisis de los parámetros del LCR demuestra que puede ocurrir una meningitis en presencia de unos valores normales de leucocitos, glucosa y proteínas en el LCR. Todos los casos expuestos en la tabla 5 hubieran pasado desapercibidos sin los resultados de la punción lumbar, a excepción de los dos que también presentaban un hemocultivo positivo al mismo germe. Dado que puede existir meningitis en presencia de unos parámetros normales del LCR, resulta imposible elaborar un algoritmo para predecir la meningitis basado en valores anormales del LCR. Este hallazgo refuerza la necesidad de realizar la punción lumbar cuando se inicia la valoración de la sepsis.

Los puntos fuertes del estudio son el gran tamaño de la muestra, el enfoque sobre los recién nacidos a término o casi a término y la incorporación de los parámetros del LCR junto con los resultados del hemocultivo y el cultivo de LCR. Las limitaciones del estudio consisten en que se trata de un análisis retrospectivo de una base de datos administrativos, y que faltan datos. En efecto, aunque en el 95% de los pacientes con meningitis se disponía de datos del hemocultivo, en el 42% de los casos de meningitis y en el 50% del total faltaba información sobre los parámetros del LCR, lo que redujo el tamaño de la muestra y pudo influir en los resultados. Sin embargo, aunque faltan datos, las conclusiones están basadas en cerca de 4.500 observaciones completas y aportan pruebas de que la meningitis neonatal puede pasar desapercibida si no se realiza la punción lumbar sistemáticamente como parte de la valoración de la sepsis.

Además, la cohorte del estudio se basa en los niños a quienes se practicó un cultivo del LCR, en vez de basarse en aquellos que presentaban bacteriemia. Por lo tanto, no recogemos los casos de recién nacidos a los que se practicó un hemocultivo pero no una punción lumbar, ni a los neonatos con bacteriemia a quienes se practicó una punción lumbar pero no se remitió el LCR para cultivo. A pesar de eliminar los gérmenes que obviamente eran de contaminación, algunos de los gérmenes aislados en el cultivo del LCR pudieran haber sido también contaminantes. Sin embargo, dada la situación de deficiencia inmunitaria relativa neonatal, y dados también los importantes efectos que produce la meningitis sobre el neurodesarrollo, no deben dejar de tratarse los gérmenes que se aíslan en el LCR, por lo que se incluyeron en el análisis.

Nos enfrentamos al dilema de cómo tratar más adecuadamente al recién nacido pretratado con antibióticos o cuya madre los ha recibido. Aunque algunos autores han sugerido que los recién nacidos a término "asintomáticos" tienen un bajo riesgo de que exista una meningitis, todavía no se ha logrado definir la sintomatología para identificar con exactitud al recién nacido con sepsis o meningitis²⁴. Los síntomas de la meningitis parcialmente tratada comienzan a aparecer 72 horas después de la última dosis de antibióticos²⁰. Por lo tanto, debe considerarse la administración de una breve tanda de antibióticos (según las normas locales) y un estrecho seguimiento de estos niños. Por ejemplo, en un recién nacido

pretratado que se halla asintomático y presenta un hemocultivo y un cultivo de LCR negativos, así como una cifra elevada de leucocitos en el LCR ($21/\text{mm}^3$), puede estar justificado administrar antibióticos durante 48 horas²¹ y luego continuar el control en el hospital o con una visita ambulatoria 48-72 horas después del alta²⁰.

La meningitis neonatal sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en relación con la sepsis en los recién nacidos a término o casi a término. Nuestros datos demuestran que no existe ninguna serie de parámetros clínicos que excluya el diagnóstico de meningitis neonatal, a excepción de los cultivos del LCR. Por lo tanto, el diagnóstico de meningitis depende de obtener un cultivo del LCR a su debido tiempo.

CONCLUSIÓN

La meningitis neonatal ocurre en ausencia de bacteriemia y en presencia de unos valores normales del LCR. Ningún parámetro aislado del LCR puede usarse para excluir la meningitis, y las cifras de leucocitos en sangre periférica son así mismo unos factores escasamente predictivos de la meningitis neonatal. El cultivo del LCR es crucial para el diagnóstico, independientemente de los demás resultados de laboratorio. Estos datos sugieren que la punción lumbar debe incorporarse a la valoración de la sepsis neonatal.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Pedatrix Medical Group, Inc. y al Duke Clinical Research Institute sus ayudas para este estudio, que se completó mediante un acuerdo de colaboración entre Pedatrix Medical Group, Inc. y Duke University.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2004;113:1181-6.
2. Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics*. 1995;119:803-6.
3. Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein JO, editores. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 5.^a ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001. p. 943-98.
4. Davies PA, Rudd PT. *Neonatal meningitis*. London, United Kingdom: MacKeith Press; 1994. p. 1-177.
5. Harvey D, Holt DE, Bedford H. Bacterial meningitis in the newborn: a prospective study of mortality and morbidity. *Semin Perinatol*. 1999;23:218-25.
6. Haworth JC. The diagnosis of acute meningitis in infancy. *Lancet*. 1953;1(19):911-4.
7. Fielkow S, Reuter S, Gotoff SP. Cerebrospinal fluid examination in symptom-free infants with risk factors for infection. *J Pediatr*. 1991;119:971-3.
8. Weiss MG, Ionides SP, Anderson CL. Meningitis in premature infants with respiratory distress: role of admission lumbar puncture. *J Pediatr*. 1991;119:973-5.
9. Riordan FAI, Cant AJ. When to do a lumbar puncture. *Arch Dis Child*. 2002;87:235-7.
10. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: determining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics*. 2001;108:1169-74.
11. Feigin RD, Pearlman E. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. En: Feigin RD, Cherry JD, editores. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4.^a ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1998.
12. Berman RE, Kliegman RM, Arvin AM. *Nelson textbook of pediatrics*. 17.^a ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2004.
13. Osaki FA. *Principles and practice of pediatrics*. 2.a ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1994.
14. Ahmed A, Hickey SM, Ehrett S, et al. Cerebrospinal fluid values in the term neonate. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:298-303.
15. Thorp JA, Jones PG, Peabody PL, Knox E, Clark RH. Effect of antenatal and postnatal corticosteroid therapy on weight gain and head circumference growth in the nursery. *Obstet Gynecol*. 2002;99:109-15.
16. Benjamin DK, DeLong E, Cotten CM, Garges HP, Steinbach WJ, Clark RH. Mortality following blood culture in premature infants: increased with Gram-negative bacteremia and candidemia, but not Gram-positive bacteremia. *J Perinatol*. 2004;24:175-80.
17. Benjamin DK Jr, DeLong ER, Cotten CM, Garges HP, Clark RH. Postconception age and other risk factors associated with mortality following Gram-negative rod bacteremia. *J Perinatol*. 2004;24:169-74.
18. Benjamin DK Jr, DeLong ER, Steinbach WJ, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003;112:543-7.
19. Visser VE, Hart RT. Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr*. 1980;96:1063-7.
20. Andersen J, Christensen R, Hertel J. Clinical features and epidemiology of septicemia and meningitis in neonates due to *Streptococcus agalactiae* in Copenhagen County, Denmark: a 10 year survey from 1992 to 2001. *Acta Paediatr*. 2004;93:1334-9.
21. Kumar S. Missed and delayed diagnosis of neonatal meningitis. *Indian Pediatr*. 2004;41:959-60.
22. Ajayi OA, Mokuolu OA. Evaluation of neonates with risk for infection/suspected sepsis: is routine lumbar puncture necessary in the first 72 hours of life? *Trop Med Int Health*. 1997;2:284-8.
23. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birthweight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004;292:2357-65.
24. Johnson CE, Whitwell JK, Pethe K, Saxena K, Super DM. Term newborns who are at risk for sepsis: are lumbar punctures necessary? *Pediatrics*. 1997;99(4). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/99/4/e10
25. Baker CJ, Kanto WP Jr. Implementing new GBS guidelines requires coordinated care. *AAP News*. 2003;22:79-86.