

Efecto del pretratamiento con antibióticos sobre el perfil celular y bioquímico del líquido cefalorraquídeo de niños con meningitis bacteriana

Lise E. Nigrovic, MD, MPH^a, Richard Malley, MD^a, Charles G. Macias, MD, MPH^b, John T. Kanegaye, MD^c, Donna M. Moro-Sutherland, MD^{d,e}, Robert D. Schremmer, MD^f, Sandra H. Schwab, MD^g, Dewesh Agrawal, MD^h, Karim M. Mansour, MDⁱ, Jonathan E. Bennett, MD^{j,k}, Yiannis L. Katsogridakis, MD, MPH^l, Michael M. Mohseni, MD^{m,n}, Blake Bulloch, MDⁱ, Dale W. Steele, MD^o, Ron L. Kaplan, MD^p, Martin I. Herman, MD^q, Subhankar Bandyopadhyay, MD^{r,s}, Peter Dayan, MD, MSC^t, Uyen T. Truong, MD^u, Vince J. Wang, MD^v, Bema K. Bonsu, MD^w, Jennifer L. Chapman, MD^w, y Nathan Kuppermann, MD, MPH^u, para el American Academy of Pediatrics, Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee

^aChildren's Hospital Boston and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^bTexas Children's Hospital and Baylor College School of Medicine, Houston, Texas, Estados Unidos; ^cRady Children's Hospital San Diego and University of California, San Diego, School of Medicine, San Diego, California, Estados Unidos; ^dWakeMed Health and Hospitals, Raleigh, Carolina del Norte, Estados Unidos; ^eUniversity of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, Carolina del Norte, Estados Unidos; ^fChildren's Mercy Hospital and University of Missouri-Kansas City, Kansas City, Missouri, Estados Unidos; ^gChildren's Hospital of Philadelphia and University of Pennsylvania, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos; ^hChildren's National Medical Center and George Washington University School of Medicine, Washington, DC, Estados Unidos; ⁱOakland Children's Hospital and Research Center and University of California, Oakland, School of Medicine, Oakland, California, Estados Unidos; ^jA.I. duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware, Estados Unidos; ^kJefferson Medical College, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos; ^lChildren's Memorial Hospital and Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, Estados Unidos; ^mChildren's Medical Center and Medical College of Georgia, Augusta, Georgia, Estados Unidos; ⁿMayo Clinic Jacksonville and Mayo School of Graduate Medical Studies, Jacksonville, Florida, Estados Unidos; ^oPhoenix Children's Hospital and University of Arizona College of Medicine, Phoenix, Arizona, Estados Unidos; ^pHasbro Children's Hospital and Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island, Estados Unidos; ^qSeattle Children's and Regional Medical Center and University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington, Estados Unidos; ^rChildren's Hospital Memphis and University of Tennessee Graduate School of Medicine, Memphis, Tennessee, Estados Unidos; ^sChildren's Hospital of Wisconsin and Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos; ^tChildren's Healthcare of Atlanta at Scottish Rite, Atlanta, Georgia, Estados Unidos; ^uMorgan Stanley Children's Hospital of New York-Presbyterian and Columbia University College of Physicians and Surgeons, Nueva York, Estados Unidos; ^vUniversity of California, Davis, Medical Center and University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California, Estados Unidos; ^wChildren's Hospital Los Angeles and Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Ángeles, California, Estados Unidos; ^xColumbus Children's Hospital and Ohio State University, Columbus, Ohio, Estados Unidos.

Correspondencia: Lise E. Nigrovic, MD, MPH, Division of Emergency Medicine, Children's Hospital Boston, 300 Longwood Ave, Boston, MA 02115, Estados Unidos.

Correo electrónico: lise.nigrovic@childrens.harvard.edu

OBJETIVO: Evaluar el efecto de la administración de antibióticos antes de la punción lumbar sobre los perfiles celular y bioquímico de LCR en niños con meningitis bacteriana.

MÉTODOS: Revisamos las historias clínicas de todos los niños (un mes a 18 años de edad) con meningitis bacteriana que se presentaron en 20 servicios de urgencias pediátricas entre 2001 y 2004. La meningitis bacteriana se definió por un cultivo positivo de LCR para un patógeno bacteriano o pleocitosis en LCR (recuento de leucocitos en LCR ≥ 10 células/mm³) con un hemocultivo y/o prueba de aglutinación del látex en LCR positivos. Una meningitis bacteriana probable se definió por una tinción de Gram positiva en LCR con hemocultivo y cultivo bacteriano de LCR negativos. El pretratamiento con antibióticos se definió como cualquier antibiótico administrado en un plazo de 72 h de la realización de la punción lumbar. Efectuamos un análisis de regresión lineal multivariante para determinar la relación entre el pretratamiento y los parámetros del LCR.

RESULTADOS: Identificamos a 231 pacientes con meningitis bacteriana y a otros 14 con una probable meningitis bacteriana. De estos 245, 85 (35%) habían recibido pretratamiento antibiótico. Después de un ajuste para la edad del paciente, duración y gravedad de la enfermedad en el momento de la presentación, al igual que el patógeno bacteriano, la duración más prolongada del pretratamiento con antibióticos no se asoció significativamente con el recuento de leucocitos, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) o tasa de positividad de la tinción de Gram, analizados en LCR. No obstante, el pretratamiento con antibióticos se asoció significativamente con una mayor concentración de glucosa y un nivel más bajo de proteínas en LCR. Aunque estos efectos se hicieron evidentes más temprano, cuando los comparamos con pacientes no pretratados o pretratados durante < 12 h, en aquellos con ≥ 12 h de pretratamiento se detectó una concentración mediana significativamente mayor de glucosa (48 mg/dl comparado con 29 mg/dl; $p = 0,001$) y valores medianos

más bajos de proteínas en LCR (121 comparado con 128 mg/dl; p = 0,01).

CONCLUSIONES: En pacientes con meningitis bacteriana, aunque el tratamiento antibiótico no modifica los resultados del análisis en LCR del recuento de leucocitos o RAN, se asocia con una mayor concentración de glucosa y valores más bajos de proteínas. Por consiguiente, entre niños con pleocitosis, las normas de predicción para distinguir la meningitis bacteriana de la aséptica que incluyen estos parámetros no deben aplicarse a los que han recibido pretratamiento con antibióticos.

La administración de antibióticos a niños antes de la práctica de una punción lumbar diagnóstica aumenta el número de cultivos bacterianos falsamente negativos del líquido cefalorraquídeo^{1,2} (LCR). Sin embargo, se ha estudiado previamente el efecto del pretratamiento con antibióticos sobre los perfiles celulares y bioquímicos del LCR pero sigue siendo motivo de controversia. Algunas investigaciones previas han sugerido que el pretratamiento con antibióticos no afecta^{1,3,4} o sólo tiene una ligera influencia^{5,6} en los perfiles de leucocitos en LCR de pacientes con meningitis bacteriana. En un estudio previo se demostró una disminución del número de proteínas en LCR después de un pretratamiento con antibióticos⁵. No obstante, cada uno de estos estudios previos se efectuó antes de la introducción de las vacunas bacterianas conjugadas anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) o anti-*Streptococcus pneumoniae*, que han transformado la epidemiología de esta meningitis^{7,8}.

Las normas de predicción clínica para la identificación de la meningitis bacteriana combinan los parámetros clínicos y de laboratorio para estimar su riesgo. En un estudio multicéntrico, nuestro grupo desarrolló⁹ y, más adelante, validó¹⁰ la puntuación para la meningitis bacteriana (Bacterial Meningitis Score), una norma de predicción clínica que identifica con precisión a los niños con pleocitosis que corren un riesgo muy bajo de esta meningitis. En estos estudios, excluimos a todos los pacientes que habían recibido pretratamiento con cualquier antibiótico porque, con frecuencia, resulta difícil asignar un diagnóstico a pacientes pretratados, con cultivos bacterianos negativos. Por esta razón, no se ha examinado la puntuación para la meningitis bacteriana en niños pretratados con esta infección.

Para examinar con más detalle la relación entre el pretratamiento con antibióticos y los parámetros en LCR en la era de la inmunización difundida con vacunas conjugadas anti-*H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae*, estudiamos a una gran cohorte de niños con meningitis bacteriana evaluados en servicios de urgencias de 20 centros pediátricos de Estados Unidos.

MÉTODOS

Condujimos un estudio de cohorte, retrospectivo, aprobado por el Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee (PEM CRC) de la American Academy of Pediatrics. Participaron en el estudio 20 servicios de urgencias de centros pediátricos localizados en diversas regiones geográficas de Estados Unidos. Los detalles del diseño del estudio se han descrito previamente¹⁰. En pocas palabras, identificamos los casos de meningitis bacteriana de dos formas: 1) códigos diagnósticos de

la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE) de alta para meningitis bacteriana (meningitis bacteriana 320.0-320.9 o meningitis no especificada 321.0-322.9) o infección por *Neisseria* (036.0) y 2) revisión de los formularios de microbiología para los cultivos LCR positivos para patógenos bacterianos. Incluimos a todos los niños ≥ 29 días y ≤ 18 años de edad que se presentaron en el servicio de urgencias de los centros participantes entre enero de 2001 y julio de 2004. Revisamos las historias clínicas de todos los pacientes potenciales del estudio para determinar las características clínicas, incluida la incidencia y momento del pretratamiento con antibióticos y resultados de laboratorio.

Definimos un caso de meningitis bacteriana como un paciente que se presentó con uno de lo siguiente: cultivo positivo de LCR para un patógeno bacteriano conocido por causar meningitis bacteriana o pleocitosis (recuento de leucocitos en LCR ≥ 10 células/mm³) con un hemocultivo positivo y/o un estudio de aglutinación del látex positivo en LCR. Consecuentes con la práctica clínica, clasificamos a un paciente con una tinción de Gram positiva de LCR pero con hemocultivos bacterianos y de LCR negativos como portador de una probable meningitis bacteriana. En el análisis incluimos a los pacientes con probable meningitis bacteriana en el grupo de meningitis bacteriana.

Excluimos a los pacientes con cualquiera de los procesos siguientes: derivaciones (*shunts*) de LCR, neurocirugía reciente (en un plazo de un mes) o inmunosupresión (inmunodeficiencia primaria o adquirida o tratamiento inmunosupresor) porque los factores etiológicos y la respuesta inflamatoria pueden ser diferentes de los observados en una población previamente sana.

Clasificamos a un paciente como portador de una "meningitis bacteriana pretratada" si el paciente con meningitis bacteriana o probable meningitis bacteriana recibió un antibiótico en un plazo de 72 h antes de realizar la punción lumbar.

Comparamos las proporciones utilizando un análisis de la χ^2 . Comparamos las medianas de grupo usando la prueba de la U de Mann-Whitney (dos grupos) o la prueba de Kruskal-Wallis (tres grupos). Utilizamos una regresión lineal multivariante para determinar la relación entre la duración del pretratamiento con antibióticos y cada uno de los parámetros siguientes en LCR: recuento de leucocitos, recuento absoluto de neutrófilos (RAN), proteínas y glucosa. En cada caso, efectuamos un ajuste de las cuatro covariantes clínicamente importantes en los análisis multivariables: edad del paciente, duración de la fiebre, hipotensión que requirió la administración de fármacos vasopresores e insuficiencia respiratoria que requirió intubación. Seleccionamos las covariantes en función de nuestra opinión *a priori* de que estos parámetros se asocian con la respuesta inflamatoria a la meningitis bacteriana, reflejada en los hallazgos del LCR. En primer lugar, es conocido que los patógenos bacterianos difieren con la edad del paciente⁷. En segundo lugar, la duración de la fiebre o la enfermedad puede afectar tanto a la respuesta inflamatoria del LCR como a la probabilidad de recibir pretratamiento con antibióticos¹¹. Por último, en nuestra investigación previa hemos demostrado que en pacientes con enfermedad meningo-cocica más grave se observa una menor respuesta de los neutrófilos en LCR¹².

En los análisis multivariados no se incluyeron los pacientes con información omitida con respecto a la variable pronóstica principal (duración del pretratamiento con antibióticos) o cualquiera de las covariantes. Acto seguido, efectuamos un análisis del umbral para el efecto del antibiótico por medio de la mediana de cada uno de los cuatro parámetros LCR con tres puntos de corte clínicamente sensibles (4, 12 y 24 h de pretratamiento con antibiótico). Para todos los análisis utilizamos el programa SPSS 15.0 (Chicago, IL).

RESULTADOS

Identificamos un total de 255 pacientes con meningitis bacteriana. Excluimos a 10 pacientes debido a la presencia de una derivación de LCR o neurocirugía reciente. De los 245 pacientes restantes con meningitis bacteriana, 14 (5,7%) se clasificaron como portadores de una probable meningitis bacteriana debido a la presencia exclusiva de

una tinción de Gram positiva (y se incluyeron en el grupo de meningitis bacteriana en las referencias y análisis ulteriores). De los 245 pacientes restantes del estudio, 159 (65%) no eran portadores de meningitis bacteriana pretratada, 85 (35%) eran portadores de meningitis bacteriana pretratada, y uno (0,4%) carecía de datos sobre pretratamiento con antibióticos. De los 14 pacientes con meningitis bacteriana probable, nueve habían sido pretratados con antibióticos antes de la punción lumbar. Los niños con meningitis bacteriana pretratada eran algo más mayores que aquellos con la enfermedad que no recibieron pretratamiento aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (edad mediana de los pacientes con meningitis bacteriana pretratada 0,8 años, límites intercuartil [LIC] [0,3-4,1] comparado con 0,4 años [0,2-3,8]; $p = 0,09$ en aquellos sin pretratamiento).

De los 85 pacientes que habían recibido pretratamiento con antibiótico, para 20 (24%) se había administrado sólo por vía oral, en 59 (69%) sólo por vía parenteral, y en 6 (7%), por vía parenteral y oral. La duración media del pretratamiento varió de acuerdo con la vía de administración: sólo por vía oral (24 h; LIC 24-54), sólo por vía parenteral (4 h; LIC 1-24), y tanto por vía oral como parenteral (24 h; LIC 10,5-60; $p < 0,001$) (fig. 1). De los 25 pacientes pretratados durante < 4 h antes de la PL, 24 (96%) habían recibido ceftriaxona por vía parenteral. En 14 pacientes se había omitido información sobre la duración del pretratamiento antibiótico.

En primer lugar, examinamos el efecto del pretratamiento antibiótico sobre los resultados de la tinción de Gram en LCR y la positividad del cultivo bacteriano entre los 231 pacientes con meningitis bacteriana definitiva (tabla 1). Aunque la tasa de tinción de Gram positiva en LCR no difirió por el estado del pretratamiento, en los que recibieron pretratamiento antibiótico antes de obtener una muestra de sangre o LCR para cultivo, se detectaron tasas más bajas de los correspondientes cultivos positivos que entre pacientes que no recibieron tratamiento antibiótico (tabla 1). Puesto que el hemocultivo y cultivo de LCR no siempre se obtuvieron simultáneamente, en ocasiones el estado del pretratamiento difirió por la fuente del cultivo. De los 85 pacientes que habían recibido antibióticos antes de la punción lumbar, en 46 (54%) el hemocultivo se obtuvo antes de la administración de antibióticos. De estos 46, en 16 (35%), el patógeno de la meningitis bacteriana se identificó mediante hemocultivo exclusivo.

Acto seguido, examinamos el efecto del pretratamiento con antibiótico sobre los perfiles del LCR con un ajuste para las covariantes clínicamente importantes (edad del paciente, duración de la fiebre, hipotensión que requirió fármacos vasopresores e insuficiencia respiratoria que requirió intubación). La duración del pretratamiento con antibióticos no se asoció con el recuento de leucocitos (coeficiente beta -0,16; $p = 0,21$) o RAN en LCR (coeficiente beta -0,16; $p = 0,21$). Sin embargo, identificamos una asociación entre la duración del pretratamiento antibiótico y tanto la concentración de glucosa (coeficiente beta 0,19; $p = 0,04$) como los valores de proteínas en LCR (coeficiente beta -0,31; $p = 0,01$). Los resultados de los análisis fueron similares si excluimos a los 14 pacientes con meningitis bacteriana probable definida por la presencia de una tinción de Gram positiva exclusiva (datos no mostrados).

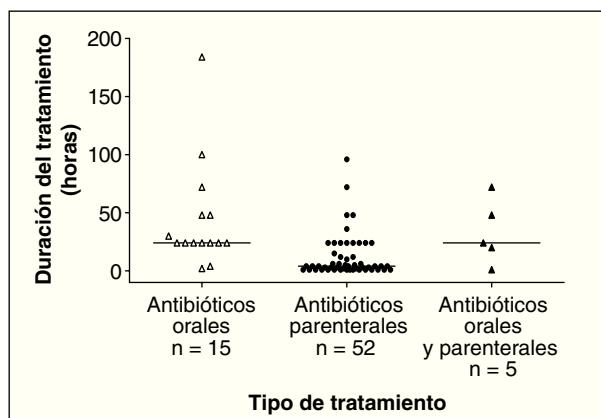


Fig. 1. Duración del tratamiento antibiótico según la vía de administración (oral, parenteral o ambas) para niños con meningitis bacteriana pretratada. Las líneas horizontales representan la duración media del tratamiento con antibióticos para cada vía de administración.

Más adelante, examinamos la relación entre la duración del pretratamiento con antibióticos y el efecto observado sobre los perfiles de LCR, utilizando puntos de corte de tiempo clínicamente sensibles (tabla 2). Con un pretratamiento ≥ 4 h, la concentración de glucosa fue más alta ($p = 0,045$) y los valores de proteínas fueron más bajos ($p = 0,24$) comparado con pacientes que no recibieron pretratamiento, aunque las diferencias de los valores de proteínas en LCR no alcanzaron significación estadística. No obstante, cuando comparamos a los pacientes que no habían recibido pretratamiento o lo recibieron < 12 h con aquellos en los que se prolongó ≥ 12 h, la concentración mediana de glucosa fue significativamente más alta ($p = 0,005$) y los valores medianos de proteínas en LCR significativamente más bajos ($p = 0,008$) en los pretratados. No se detectaron diferencias significativas en el recuento de leucocitos o RAN en LCR en cualquiera de estos puntos de tiempo. El efecto del pretratamiento con antibióticos sobre los parámetros examinados de LCR fue muy similar para umbrales ≥ 24 h de pretratamiento y ≥ 12 h de pretratamiento ($p = 0,005$ y $p = 0,09$ para las diferencias en la concentración de glucosa y valores de proteínas en LCR, respectivamente).

TABLA 1. Frecuencia de tinciones de Gram y hemocultivos y cultivos de LCR positivas en pacientes con meningitis bacteriana definitiva por estado del pretratamiento antibiótico

	n/N (%)		Valor de p
	Sin administración de antibióticos	Cualquier antibiótico	
Tinción Gram LCR positiva ^a	95/150 (63)	46/74 (62)	0,86
Hemocultivo positivo ^b	123/187 (66)	16/33 (48)	0,05
Cultivo LCR positivo ^c	136/154 (88)	53/76 (70)	0,001

LCR: líquido cefalorraquídeo.

^aExcluidos 7 pacientes (6 sin resultados de la tinción de Gram, uno con datos omitidos sobre el estado pretratamiento de la punción lumbar).

^bExcluidos 11 pacientes (5 sin hemocultivos y 6 con datos omitidos sobre el estado pretratamiento del hemocultivo).

^cExcluido un paciente (con datos omitidos sobre el estado pretratamiento de la punción lumbar).

TABLA 2. Análisis del umbral de las diferencias en cada parámetro de LCR por la duración del tratamiento antibiótico

Parámetro de LCR	Sin pretratamiento (n = 159)	Pretratamiento < 4 h (n = 25)	Pretratamiento ≥ 4 h (n = 47)	Pretratamiento ≥ 12 h (n = 33)	Pretratamiento ≥ 24 h (n = 29)
Leucocitos LCR (células/ml), mediana (límites intercuartil)	1.020 (190-3.480)	547 (146-1.695)	1.275 (216-5.594)	1.081 (215-4.029)	1.012 (215-2.666)
LCR RAN (células/ml), mediana (límites intercuartil)	787 (127-2.780)	458 (62-1.606)	968 (96-4.613)	770 (76-3.625)	627 (76-1.744)
Glucosa en LCR (mg/dl), mediana (límites intercuartil)	29 (10-53)	31 (11-53)	45 (17-59)	49 (42-63)	50 (32-68)
Proteínas en LCR (mg/dl), mediana (límites intercuartil)	174 (84-278)	175 (107-302)	145 (73-247)	121 (73-206)	115 (70-195)
Cultivo LCR, n (%)	146 (84)	18 (72)	26 (55)	19 (58)	17 (59)

LCR: líquido cefalorraquídeo.

Para 14 pacientes se había omitido información sobre la duración del pretratamiento con antibióticos.

vamente). Cuando efectuamos un ajuste para la edad del paciente, duración de la fiebre, hipotensión, insuficiencia respiratoria en un análisis multivariado, tanto la concentración de glucosa como los valores de proteínas en LCR fueron significativamente diferentes después de 12 h de pretratamiento con antibióticos.

DISCUSIÓN

El presente estudio examina el efecto de un pretratamiento con antibióticos sobre los perfiles de células y bioquímicos de LCR en la era de la utilización difundida de vacunas bacterianas conjugadas anti-*H. influenzae* tipo b y anti-*S. pneumoniae*. En la cohorte de 245 niños con meningitis bacteriana del presente estudio, más de un tercio recibió antibióticos antes de la práctica de la punción lumbar inicial. Encontramos que el pretratamiento con antibióticos no afectó significativamente al recuento de leucocitos o RAN en LCR. Sin embargo, el pretratamiento se asoció con concentraciones más altas de glucosa y valores más bajos de proteínas en LCR y una tasa más baja de positividad del cultivo de LCR. Aunque estos efectos se hicieron evidentes después de 4 h de pretratamiento, la concentración de glucosa y los valores de proteínas fueron significativamente más altos y más bajos, respectivamente, después de 12 h o más de pretratamiento después de un ajuste para otros factores que pueden tener un impacto en el perfil celular y bioquímico del LCR.

Numerosas investigaciones previas han examinado la relación entre el pretratamiento con antibióticos y los perfiles en LCR¹⁻⁶. Ninguno de estos estudios ha sugerido un efecto consecuente del tratamiento antibiótico, lo que, en parte, podría deberse a las diferencias en las definiciones y poblaciones de pacientes incluidos en estos estudios. La presente investigación difirió de estos estudios en diversos importantes aspectos. En primer lugar, todos los estudios publicados previamente se efectuaron antes de que se implementara la vacunación universal anti-Hib, mientras que el presente estudio refleja la epidemiología de la meningitis bacteriana en el contexto de la inmunización prácticamente universal con vacunas bacterianas conjugadas anti-Hib y anti-neumocócica (en Estados Unidos). Un grupo de expertos ha definido previamente la meningitis bacteriana mediante los parámetros del LCR (aumento del recuento de leucocitos, concentración baja de glucosa y aumento de los valores de proteínas) sin considerar el requisito de un resultado positivo del hemocultivo o cultivo de LCR¹, lo que poten-

cialmente oscurece el impacto de un pretratamiento en estos parámetros. Debido a esta preocupación, efectuamos los análisis del presente estudio sólo en pacientes con una confirmación microbiológica de la meningitis bacteriana o un resultado positivo de la tinción de Gram en LCR. Además, al tratar de encontrar una duración umbral del pretratamiento con antibióticos a la que se hicieran evidentes los cambios, pudimos detectar diferencias en los valores de proteínas⁵ (como han demostrado otros investigadores) y en la concentración de glucosa en LCR que no pudieron apreciarse con la simple comparación de pacientes pretratados y los que no recibieron ningún pretratamiento. Por último, aplicamos métodos estadísticos multivariados para determinar la contribución independiente del pretratamiento con antibióticos después de un ajuste para otras variables clínicamente importantes.

El presente estudio adolece de algunas limitaciones. En primer lugar, el estudio fue retrospectivo y está expuesto a las limitaciones de la obtención retrospectiva de datos. Sin embargo, la omisión de datos fue mínima y sólo incluimos los parámetros objetivos que probablemente se registraron con precisión en la historia clínica. En segundo lugar, la vía de administración del pretratamiento antibiótico se relacionó firmemente con su duración, puesto que todos los pacientes excepto uno que había sido pretratado < 4 h habían recibido ceftriaxona parenteral más que antibióticos orales. Sin embargo, el estudio careció de la potencia suficiente para separar estadísticamente los efectos del pretratamiento antibiótico oral del parenteral, más allá de su duración. No detectamos cambios significativos en el recuento de leucocitos o en el RAN con una duración creciente del tratamiento. Aunque el estudio no habría tenido la potencia suficiente para detectar diferencias reales en el recuento de leucocitos o RAN en LCR por la duración del pretratamiento, la demostración de diferencias significativas en estos parámetros no habría hecho más que reforzar nuestra conclusión de no aplicar las normas de predicción para la meningitis bacteriana a pacientes pretratados. No obstante, la limitación potencial más importante es que el presente estudio no pudo evaluar el efecto del pretratamiento antibiótico sobre los perfiles de LCR de niños con resultados negativos de las tinciones de Gram en LCR y de los hemocultivos y cultivos de LCR que, no obstante, podrían haber sido portadores de la infección a pesar de obtener resultados negativos debido al pretratamiento. Puesto que no es posible una asignación precisa de los pacientes pretratados con resultados nega-

tivos de los cultivos y tinción de Gram a un grupo de meningitis bacteriana o aséptica, se excluyó del análisis a estos pacientes. De hecho, algunos de ellos podrían haber sido portadores de meningitis bacteriana. Es posible, pero todavía no se ha determinado, que el efecto del pretratamiento con antibióticos sobre los perfiles de LCR de estos pacientes pudiera ser diferente del efecto sobre los que mantienen pruebas microbiológicas de meningitis bacteriana.

La presente investigación tiene importantes implicaciones. Hemos demostrado que, además de la disminución de la tasa de positividad del cultivo de LCR, el pretratamiento con antibióticos en niños con meningitis bacteriana afecta a los perfiles de LCR, dando lugar específicamente a un aumento de la concentración de glucosa y a una disminución de los valores de proteínas, que se hacen evidentes al cabo de horas del pretratamiento. Por lo tanto, los perfiles de LCR de niños que han recibido pretratamiento con antibióticos antes de una punción lumbar han de interpretarse con precaución, en particular los modelos predictivos que discriminan esta meningitis de la aséptica con frecuencia incluyen parámetros de LCR, como la concentración de glucosa y/o valores de proteínas^{9,10,13-16}, incluida la Puntuación para la Meningitis Bacteriana desarrollada por nuestro grupo^{9,10}. Los resultados del presente estudio sugieren que los modelos predictivos que se basan en estas variables no deben aplicarse a pacientes que han recibido antibióticos antes de la punción lumbar.

AGRADECIMIENTOS

La presente investigación se financió mediante la Ambulatory Pediatric Association Young Investigator Grant y la National Research Service Award (Grant T32 HD40128-01; Research Training in Pediatric Emergency Medicine a L.E.N.).

Damos las gracias a los otros miembros del grupo de estudio, incluidos los que colaboraron en la abstracción de las historias clínicas, entrada de los datos y gestión de la base de datos: Elizabeth R. Alpern, MD, MSCE (Children's Hospital of Philadelphia y University of Pennsylvania, Filadelfia), Troy Bush (Texas Children's Hospital and Baylor College of Medicine), Joseph M. Campos, PhD (Children's National Medical Center), Christopher R. Cannavino, MD, (Rady Children's Hospital San Diego y University of California, San Diego, School of Medicine), Murray Edelberg, PhD (Carlisle, MA), Kim Fisher, PhD (Center for Pediatric Research, University of Tennessee), Marissa Hauptman, MPH (NYU School of Medicine), Paul Ishimine, MD (Rady Children's Hospital San Diego y University of California, San Diego, School of Medicine), Daniel M. Kaplan (Children's National Medical Center), John Leake, MD, y R. Ian McCaslin, MD, MPH (Rady Children's Hospital San Diego y University of California, San Diego, School of Medicine), Umair Salim (Center for Pediatric Research, University of Tennessee), James Wilde, MD (Children's Medical Center Augusta y Medical College of Georgia), y Xiaohi Zhao (Brookline, MA).

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a los miembros del Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research

Committee por la revisión crítica y aprobación del protocolo del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalton HP, Allison MJ. Modification of laboratory results by partial treatment of bacterial meningitis. *Am J Clin Pathol.* 1968;49(3):410-3.
2. Kanegaye JT, Soliman Zadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics.* 2001;108(5):1169-74.
3. Winkelstein JA. The influence of partial treatment with penicillin on the diagnosis of bacterial meningitis. *J Pediatr.* 1970;77(4):619-24.
4. Davis SD, Hill HR, Feigl P, Arnstein EJ. Partial antibiotic therapy in *Haemophilus influenzae* meningitis: its effect on cerebrospinal fluid abnormalities. *Am J Dis Child.* 1975;129(7):802-7.
5. Kaplan SL, Smith EO, Wills C, Feigin RD. Association between preadmission oral antibiotic therapy and cerebrospinal fluid findings and sequelae caused by *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *Pediatr Infect Dis.* 1986;5(6):626-32.
6. Converse GM, Gwaltney JM Jr, Strassburg DA, Hendley JO. Alteration of cerebrospinal fluid findings by partial treatment of bacterial meningitis. *J Pediatr.* 1973;83(2):220-5.
7. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995: Active Surveillance Team. *N Engl J Med.* 1997;337(14):970-6.
8. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med.* 2003;348(18):1737-46.
9. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-*Haemophilus influenzae* era. *Pediatrics.* 2002;110(4):712-9.
10. Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias C, et al. A clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA.* 2007;297(1):52-60.
11. Bonsu BK, Harper MB. Fever interval before diagnosis, prior antibiotic treatment, and clinical outcome for young children with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2001;32(4):566-72.
12. Malley R, Inkels SH, Coelho P, Huskins WC, Kuppermann N. Cerebrospinal fluid pleocytosis and prognosis in invasive meningococcal disease in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(10):855-9.
13. Spanos A, Harrell FE Jr, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis: an analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA.* 1989;262(19):2700-07.
14. Bonsu BK, Harper MB. Differentiating acute bacterial meningitis from acute viral meningitis among children with cerebrospinal fluid pleocytosis: a multivariable regression model. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(6):511-57.
15. Bonsu BK, Harper MB. Explanation of mathematical model. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(9):893.
16. Oostenbrink R, Moll HA, Moons KG, Grobbee DE. Predictive model for childhood meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(11):1070-1.