

Conteo diferencial de leucocitos del líquido cefalorraquídeo y tiempo de evolución de la infección en recién nacidos con meningitis aséptica

Differential leukocyte count in cerebrospinal fluid and time of infection progression in children with aseptic meningitis

Dr. Manuel Díaz Álvarez, Dra. Teresa Medina García, Dr. Rodolfo Pérez Córdova, Dra. Libertad Rivera Alés

Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Objetivo: comprobar si un predominio de polimorfonucleares en el líquido cefalorraquídeo de pacientes neonatales con meningitis aséptica es frecuente y si tiene relación con el tiempo de evolución de la infección.

Métodos: estudio retrospectivo de recién nacidos con meningitis aséptica, que ingresaron en el Servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico Universitario "Juan M. Márquez", entre los años 1992-2007. Se analizaron las características de los leucocitos en el examen citoquímico del líquido cefalorraquídeo y su relación con el tiempo de evolución de la infección.

Resultados: la mayoría de los 291 pacientes mostraron conteo de leucocitos del líquido cefalorraquídeo con valores en la mediana discretamente elevados. Los valores medios para el porcentaje de leucocitos polimorfonucleares estuvieron por debajo del 40 % para cualquiera de los intervalos de progresión de tiempo en la evolución de la infección. El análisis del tiempo de duración de la infección previa al diagnóstico de meningitis aséptica con el conteo de leucocitos y conteo absoluto y diferencial de polimorfonucleares en el líquido cefalorraquídeo, mostró que no hay relación estadística significativa, por lo que no dependen linealmente del tiempo de duración de la infección.

Conclusiones: el predominio de polimorfonucleares en el líquido cefalorraquídeo no se circunscribe a las primeras horas de la infección y no depende del tiempo de duración de la infección.

Palabras clave: meningitis aséptica, meningitis viral, recién nacidos, líquido cefalorraquídeo, neutrófilos.

SUMMARY

Objective: to confirm whether polymorphonuclear leukocytes frequently predominate in the cerebrospinal fluid of neonates with aseptic meningitis and whether there is association between this predominance and time of the infection progression.

Methods: a retrospective study of newborns with aseptic meningitis, who were admitted to the neonatology service of "Juan M. Marquez" university pediatric hospital from 1992 to 2007. The characteristics of leukocytes were analyzed in the cytochemical test and their association with the time of infection progression.

Results: most of the 291 patients had slightly high median values in their leukocyte count. Regarding the percentage of polymorphonuclear leukocytes, the average values were below 40 % for any of the time intervals of the infection progression. The analysis of the infection duration prior to the diagnosis of aseptic meningitis with leukocyte count and with absolute and differential polymorphonuclear count in the cerebrospinal fluid showed that there was neither significant statistical association nor linear dependence on the length of time of infection duration.

Conclusions: the predominance of polymorphonuclears in the cerebrospinal fluid is not restricted to the first hours of infection and does not depend on the time of infection duration.

Key words: aseptic meningitis, viral meningitis, newborns, cerebrospinal fluid, neutrophils.

INTRODUCCIÓN

La meningitis es causada por diversos microorganismos, aunque en la práctica clínica lo más común es enfrentar pacientes con pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) causada por virus o bacterias. La meningitis aséptica (MA) comúnmente viral es en la actualidad más frecuente que la meningitis bacteriana en recién nacidos (RN) febriles atendidos por servicio de emergencia, de acuerdo con investigaciones realizadas en nuestro entorno.¹

Aunque la identificación diagnóstica de la causa de una meningitis en niños ha mejorado recientemente con el uso de nuevas técnicas diagnósticas,^{2,3} la decisión inmediata de decidir cuál tratamiento imponer, antes de que el microorganismo causal sea conocido, se hace usualmente solo considerando los hallazgos simples de los resultados del examen citoquímico y coloración de Gram del LCR. No obstante, existen a veces situaciones clínicas ambiguas entre MA y meningitis bacteriana, tales como el predominio de polimorfonucleares en algunas meningitis virales.

En los libros de texto y en distintas revisiones acerca de la MA se hace referencia a que en etapas tempranas de la meningitis viral pueden predominar los leucocitos polimorfonucleares en el examen del LCR.⁴⁻⁷ *Negrini* y otros⁸ señalaron recientemente que el predominio de polimorfonucleares en pacientes con MA es más común que lo documentado previamente, y no limitado a las primeras horas de la infección. En este sentido realizamos el presente estudio, con el objetivo de comprobar si el hallazgo de un predominio de polimorfonucleares en el LCR de pacientes RN con MA, probablemente enteroviral, es tan frecuente como anteriormente se señala, y si tiene relación con el tiempo de evolución de la infección.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes neonatales, que ingresaron en el Servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez", entre los años 1992 hasta 2007, y en los que se diagnosticó una MA. El estudio fue aprobado por el Consejo Científico del hospital.

El Servicio de Neonatología es centro de referencia para los municipios del oeste de la actual provincia de La Habana y de toda la provincia de Artemisa, con aproximadamente una población de 2,9 millones entre ambas, y se ha establecido función en la recepción de RN egresados de los hospitales maternos, que resultan posteriormente enfermos en la comunidad. Los criterios de exclusión fueron:

- Haber recibido tratamiento antibiótico en los 3 días precedentes a la evaluación con punción lumbar (PL).
- Elementos clínicos (manifestaciones de encefalitis, lesiones dérmicas vesiculosas, púrpuras, hepatoesplenomegalia, etc.), y/o de laboratorio, que orientaran a una infección del sistema nervioso central (SNC) prenatal o posnatal causada por herpes virus simplex, citomegalovirus u otros agentes STORCH (S: sífilis, TO: toxoplasmosis, R: rubeola, C: citomegalovirus y H: herpesvirus), porque en estos casos no se puede precisar el tiempo de evolución de la infección, y su evolución es más tórpida.
- Pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas del SNC.

El diagnóstico de MA se hizo sobre las bases de:

- Síntomas y signos clínicos de infección.
- LCR con pleocitosis (≥ 30 leucocitos $\times 10^{-6}/L$).
- Resultados negativos en cultivos bacteriológicos del LCR y sangre, o *test* de aglutinación de partículas de látex específico a patógenos bacterianos.

Los estudios microbiológicos se circunscribieron a la identificación de patógenos bacterianos, y no para identificar patógenos virales, excepto en casos clínicos con sospecha de infección por agentes STORCH.

Cuando la PL resultó traumática con hematíes, se hizo corrección del conteo celular tomando una relación de 1:500 de leucocitos a hematíes en el LCR, lo cual equivale a la relación existente en sangre periférica. Esta fórmula ha sido aplicada en estudios anteriores.^{9,10}

La información para la investigación se obtuvo de los expedientes clínicos de los pacientes ingresados. Las variables obtenidas de cada paciente incluyeron información demográfica, antecedentes de antibioticoterapia en las 72 horas previas a la PL, fecha de inicio y duración de los síntomas previo a la PL diagnóstica, resultados del examen citoquímico del LCR, coloración de Gram en LCR, glicemia, resultados de los cultivos bacteriológicos en sangre y LCR, así como otras pruebas bacteriológicas.

La PL que estableció el diagnóstico de MA en el RN pudo haberse realizado al ser evaluado el paciente en emergencia debido a manifestaciones clínicas de infección, o en reevaluaciones requeridas por el mismo proceso inicial que motivó el ingreso durante su

estancia en el Servicio de Neonatología. Como práctica médica habitual, a todos los pacientes que recibieron una PL, se les realizó examen citoquímico del LCR (conteo global de células con diferencial de leucocitos y determinación de proteínas y glucosa), junto con cultivo bacteriológico; y en los casos con resultados de sospecha de meningitis, un examen con coloración de Gram. En determinados pacientes, y de acuerdo con la disponibilidad, se realizó prueba específica de látex del LCR para diversos patógenos bacterianos. Adicionalmente, se le tomaron muestras de sangre para exámenes analíticos de pesquisa de infección, incluidos los reactantes de fase aguda y hemocultivo. Todos los procedimientos diagnósticos para obtener las muestras requeridas, se realizaron cumpliendo las debidas medidas de asepsia y antisepsia. La decisión de indicar tratamiento antibiótico ante un paciente, obedeció a las consideraciones particulares del médico evaluador respecto a la interpretación de la clínica y resultados de exámenes de laboratorio, que determinaron la apreciación diagnóstica y tratamiento del caso.

La duración de la enfermedad previa al diagnóstico de MA se definió por el tiempo referido por los familiares desde que notaron la aparición de alguna manifestación sugestiva de infección generalmente por la fiebre y el momento de realización de la PL con obtención efectiva de LCR para su análisis. La duración de los síntomas en número de horas se redondeó a un múltiplo más cercano a las 12 horas. En este último aspecto, la aproximación a redondear el tiempo de evolución a un período de 12 horas está en concordancia con la valoración clínica que se hace habitualmente en la evaluación de los pacientes febriles.

En el aspecto propiamente estadístico, se calcularon medidas de resumen (mediana y media) y de dispersión (intervalo intercuartil, rango y desviación estándar). Se realizaron 3 análisis de regresión lineal simple respecto al tiempo de duración de la infección previa al diagnóstico de MA (variable independiente), para el conteo de leucocitos, conteo absoluto y diferencial de polimorfonucleares en el LCR (variables dependientes), los cuales se acompañaron de gráficos con el diagrama de dispersión de los datos, la recta de regresión y su banda de confianza con el 95 % de confiabilidad. En las pruebas de hipótesis estadísticas se adoptó el nivel de significación 0,05. Los datos primarios se procesaron con la hoja de cálculo electrónica *Excel* 2003, y el programa informático STATISTICA 6.1.

RESULTADOS

De un total de 338 RN con diagnóstico de MA, se excluyeron 41 casos, por haber recibido tratamiento antibiótico previo a la realización de la PL por diferentes motivos; otros 3 pacientes exhibieron manifestaciones con sospecha o verificación clínica y/o de laboratorio de una infección provocada por herpes virus simplex o citomegalovirus, y finalmente se excluyeron otros 3 casos por tener bacteriemia concomitando con infección del tracto urinario. De esta manera, se reclutaron un total de 291 pacientes, lo cual constituyó la población de estudio.

La mediana e intervalo intercuartil (IIQ) de los pacientes para edad, peso al nacer y edad gestacional fueron de 17 días (IIQ 11-22 días), 3 250 g (IIQ 3 000-3 550 g, 10 casos menores de 2 500 g) y 40 semanas (IIQ 39-40 semanas, 2 eran pretérmino) respectivamente. Hubo 165 RN del sexo masculino (56,7 %) para una relación masculino/femenino de 1,3/1. Los pacientes ingresaron para una mediana de tiempo de 12 horas desde el comienzo de los síntomas, en particular la fiebre (IIQ 12-24 horas), con un rango de 12 hasta 144 horas; el tiempo de duración de la infección, previa al diagnóstico de MA, tuvo una mediana de 12 horas (IIQ 12-34 horas), con rango de 12 a 196 horas.

Se aprecia que el conteo de leucocitos en la mayor parte de los pacientes está discretamente elevado, dado por el IIQ de 83 a $360 \times 10^6/L$, pero en 19 pacientes la celularidad sobrepasó los $1\ 000 \times 10^6/L$ y en un caso puntual fue tan elevada de hasta $6\ 192 \times 10^6/L$ (tabla 1). La proporción de polimorfonucleares en el conteo de leucocitos estuvo entre 10 y 35 %, según el IIQ calculado, por lo que el predominio es de células mononucleares en la mayor parte de los pacientes. No obstante, en 43 casos predominaron los polimorfonucleares en una proporción mayor del 50 %, y en 8 RN este predominio fue superior a 80 %. Las características de los demás exámenes químicos (niveles de proteínas y glucosa, relación glucosa en LCR/sangre) que se determinan para evaluar el LCR, aparecen en la misma tabla.

Tabla 1. Características de resultados de exámenes del líquido cefalorraquídeo (LCR)

Resultados de exámenes del LCR	Mediana (intervalo intercuartil)	Rango (mínimo-máximo)
Conteo de leucocitos $\times 10^6/L$	182 (83-360)	30-6,192
Conteo absoluto de polimorfonucleares $\times 10^6/L$	29 (11-104)	1-2,752
Polimorfonucleares (%)	20 (10-35)	1-93
Proteinorraquia (g/L)*	0,76 (0,54-0,99)	0,02-3,6
Glucorraquia (mmol/L) ^φ	1,9 (1,5-2,4)	0,2-4,1
Relación glucosa en LCR/sangre (%) [§]	45 (36-55)	5-99

N= 291

*no se determinó en 13 casos, ^φ no se determinó en 5 casos, [§]no se determinó glucosa en LCR y sangre coincidente en 132 casos.

Los valores medios para el conteo de leucocitos, conteo de absoluto y porcentaje de polimorfonucleares en el LCR se muestran por intervalos de 24 horas de evolución de la infección (tabla 2). Se puede apreciar que los valores medios para el porcentaje de leucocitos polimorfonucleares están por debajo del 40 % para cualquiera de los intervalos de progresión de tiempo en la evolución de la infección.

El análisis de regresión lineal simple del conteo de leucocitos en el LCR *versus* el tiempo de duración de la infección previa al diagnóstico de MA (Fig. 1) muestra que, la recta correspondiente tiene pendiente negativa: $r = -0,0501$, sin significación estadística ($p = 0,068$), lo cual quiere decir que el conteo de leucocitos no depende linealmente del tiempo de duración de la infección. Algo similar se desprende del análisis del conteo absoluto de polimorfonucleares en el LCR y la duración de la infección previa al diagnóstico de MA, con $r = -0,0298$ y $p = 0,62$ (Fig. 2). En la situación del conteo diferencial de polimorfonucleares en el LCR *versus* la duración de la infección previa al diagnóstico de MA (Fig. 3), la recta aumenta ($r = 0,03326$), pero sucede también que, no existe significación estadística ($p = 0,57$). En las 3 figuras se aprecia una gran dispersión de valores, así como una proporción considerable de estos fuera de la banda de confianza de la recta de regresión.

Tabla 2. Celularidad y leucocitos polimorfonucleares en el líquido cefalorraquídeo (LCR) al momento de la punción lumbar diagnóstica según tiempo de evolución de la infección

Tiempo (en horas)	Conteo total de leucocitos	Conteo absoluto de polimorfonucleares	Porcentaje de polimorfonucleares
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE
≤ 24 (n= 218)	385,44 ± 647,5	109,7 ± 278,1	25,0 ± 21,5
25-48 (n= 34)	231,5 ± 195,9	78,8 ± 106,8	31,4 ± 26,5
49-72 (n= 27)	291,3 ± 438,0	73,9 ± 103,1	25,6 ± 21,7
> 72 (n= 12)	356,9 ± 624,2	118,5 ± 277,4	25 ± 13,1
Total	357,5 ± 594,1	103,1 ± 251,5	25,8 ± 21,8

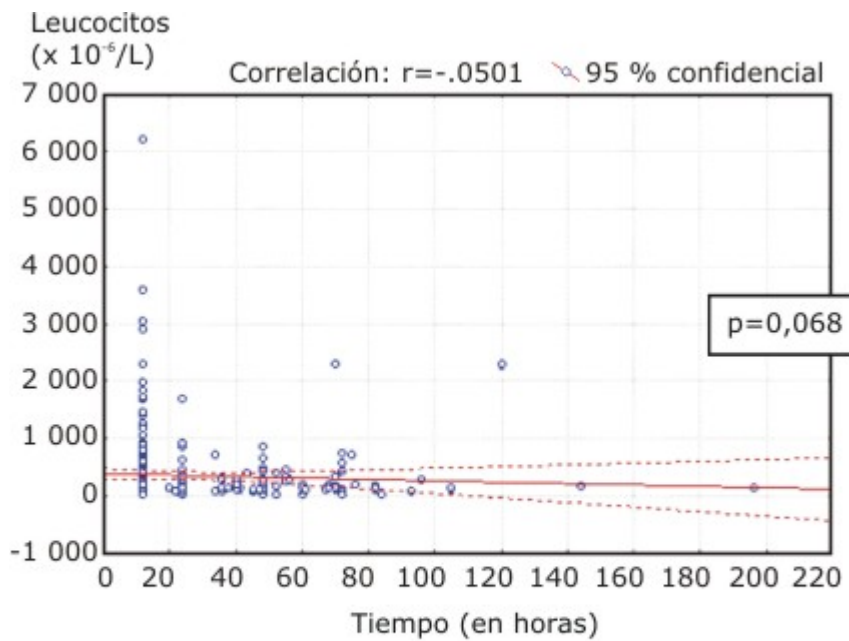


Fig. 1. Diagrama de dispersión para tiempo de duración de la infección previa al diagnóstico de meningitis aséptica (MA), y conteo de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

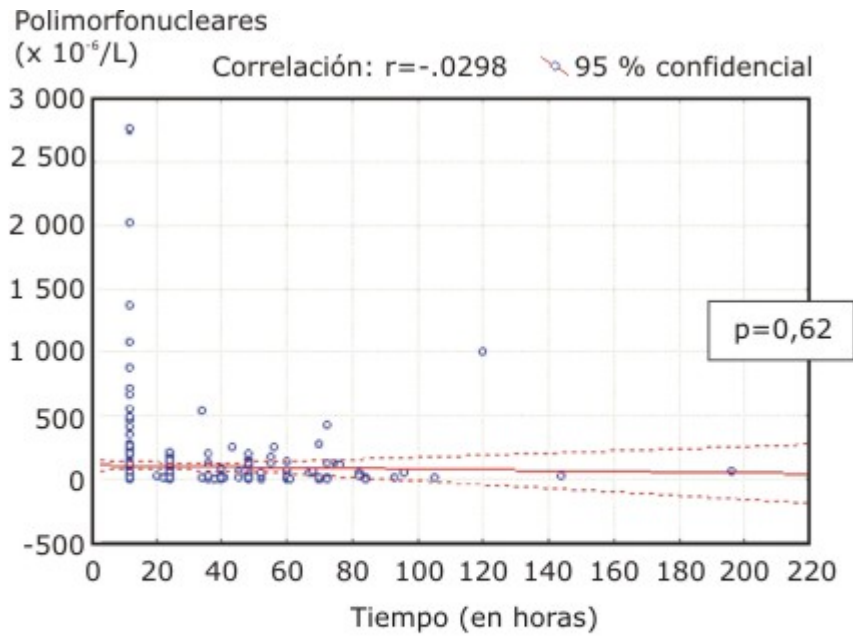


Fig. 2. Diagrama de dispersión para tiempo de duración de la infección previa al diagnóstico de meningitis aséptica (MA), y conteo absoluto de polimorfonucleares en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

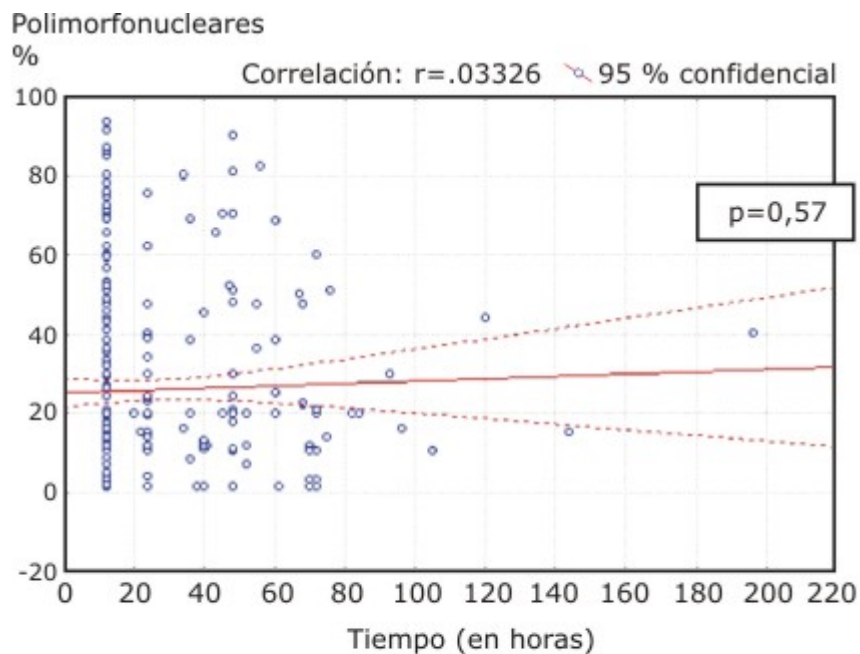


Fig. 3. Diagrama de dispersión para tiempo de duración de la infección previa al diagnóstico de meningitis aséptica (MA), y conteo diferencial de polimorfonucleares en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

DISCUSIÓN

En este estudio se comprobó que la mayor parte de los RN con MA muestran resultados del examen citoquímico del LCR, con las características de descripción clásicas de una meningitis viral.^{4,6,11} Como era de esperar, existen RN que muestran hallazgos en estos exámenes con valores fuera de lo común, y en ocasiones, ambiguos, más propios de una meningitis bacteriana, tales como, una gran pleocitosis y el predominio de polimorfonucleares neutrófilos en elevada proporción de más de 80 %. Estos hallazgos están en concordancia con los reportes de otros autores, quienes muestran en sus casuísticas de casos pediátricos con diagnóstico de MA muchos de los cuales con comprobación virológica que una parte de los pacientes, en cuantía no despreciable, presentan características clínicas y resultados de exámenes de pesquisa de sepsis en sangre y en el LCR, que pudieran confundir con la presencia de una meningitis bacteriana.¹²⁻¹⁷

Lo más frecuentemente mencionado es el hecho de encontrar predominio de polimorfonucleares en el examen diferencial de los leucocitos en el LCR en pacientes con meningitis viral.^{8,12,14-16,18-20} Este evento se describe desde hace mucho tiempo²¹ y una explicación que se la ha dado a este hallazgo, es que en las etapas iniciales de la infección viral, se induciría una respuesta inflamatoria en el SNC que desencadena factores endógenos (citokinas proinflamatorias, incluyendo IL-8) para movilizar la migración de células polimorfonucleares al espacio subaracnoideo. El nivel de la reacción inflamatoria del huésped depende de la naturaleza de la agresión, pues los niveles de IL-8 son mayores en la meningitis bacteriana que en la viral. En la meningitis viral el desencadenante es de actuación corta, no hay señales para la secreción continua de IL-8, y el nivel hace meseta dentro de 12 horas del inicio. Consecuentemente, el conteo absoluto de neutrófilos en el LCR declina significativamente después de 24 horas.^{18,22} Por ello, en el transcurso de la enfermedad sería menos probable encontrar el predominio de polimorfonucleares, sino que hay un desvío en el que predominarían los leucocitos mononucleares. Hay opiniones divergentes en cuanto a si este desvío aparece dentro de las primeras horas,¹⁸ o se extiende a las 48 horas o más.⁸

Pocos trabajos han relacionado el tiempo de evolución de la infección con los resultados del examen citoquímico del LCR. *Straussberg* y otros¹⁸ estudiaron 72 niños de 4 meses a 18 años de edad, de manera prospectiva, los cuales ingresaron por MA. Se obtuvo una historia clínica detallada con los familiares acerca del tiempo de ocurrencia de aquellos con los más tempranos síntomas clínicos, excluyendo los casos en que la información fue dudosa, con lo que se determinó el intervalo de tiempo de las primeras manifestaciones de la enfermedad y la PL diagnóstica. En el análisis se encontró que en la evolución de la infección la media de porcentaje de leucocitos polimorfonucleares en el LCR estuvo en 49,1 (\pm 25,6) para menos de 12 horas y de 40,1 (\pm 24,9) entre las 24 y 36 horas; pero posterior a las 36 horas, la media de tiempo fue de 26,6 horas (\pm 16,7), lo cual demostró que hubo disminución estadísticamente significativa, y que a partir de las 36 horas parece ser el tiempo en que ocurre el desvío en el que predominarían los leucocitos mononucleares. Recientemente *Negrini* y otros⁸ mostraron en un estudio de niños de 30 días a 18 años de edad, algunos con MA y otros con meningitis bacteriana, en un período de 6 años durante la estación de infección enteroviral, 2 aspectos novedosos: el primero fue que 57 % de los casos con MA tuvieron predominio de polimorfonucleares, por lo que hacen el comentario de que "durante el pico estacional de MA, un paciente con predominio de polimorfonucleares en el LCR es actualmente más probable que tenga una MA que una meningitis bacteriana", señalando además, a

propósito de lo acontecido en el último brote epidémico que "un predominio de leucocitos polimorfonucleares en el LCR pareció ser la regla más que la excepción"; el otro aspecto que los autores mostraron fue que no se hallaron diferencias significativas del porcentaje de polimorfonucleares en el LCR en pacientes con MA, quienes tuvieron realizada la PL en las primeras 24 horas de inicio de los síntomas, y aquellos más allá de este tiempo. De esta manera demuestran que el predominio de polimorfonucleares no se limita a una etapa temprana de la enfermedad, y en todo caso, el desvío en el predominio de los leucocitos polimorfonucleares a mononucleares puede que no ocurra tan tempranamente.

Nuestros resultados no muestran un claro predominio de leucocitos polimorfonucleares en el LCR en ninguno de los intervalos de tiempo de evolución de la infección que establecimos, aunque, efectivamente, se presentaron RN con estas características, e incluso, con porcentajes de polimorfonucleares superiores al 80 %. El análisis de regresión efectuado verificó que no hubo relación del porcentaje de polimorfonucleares con el tiempo de evolución de la infección. En este sentido no concordamos con el trabajo de *Straussberg*¹⁸ acerca de la disminución significativa del porcentaje de polimorfonucleares en el LCR de niños con MA, con el mayor tiempo de evolución de la infección; como tampoco concordamos con los resultados de *Michos*,¹² *Chiou*,¹⁴ *Kirschke*¹⁹ y *Negrin*⁸ en cuanto a que es muy común (más de la mitad de los casos estudiados), encontrar pacientes con MA en los cuales el examen citoquímico del LCR muestra predominio de los leucocitos polimorfonucleares. Con este último autor⁸ coincidimos en el hecho de que los casos que pueden tener predominio de polimorfonucleares en el LCR, no se limitan a las primeras horas del comienzo de la infección, sino que puede darse esta situación en pacientes que tienen más de 48 horas de evolución de sus síntomas.

Se conoce la fisiopatología de la infección enteroviral, la cual inicialmente se adquiere por la ruta oral o respiratoria, tiene una replicación viral inicial en la faringe o intestino, seguido por multiplicación en los tejidos linfoides cercanos. Una viremia transitoria (viremia menor) resulta en diseminación a partes distantes del sistema reticuloendotelial. La respuesta inmune del huésped puede limitar la replicación viral, pero si la infección sobrepasa los mecanismos de defensa inmune, el virus se disemina por medio de una viremia sostenida (viremia mayor) hacia órganos diana como el SNC, el corazón y la piel.⁴ Basado en esta fisiopatología hay que tener en cuenta que el tiempo de evolución de la infección no necesariamente implica que sea de la MA, pues la infección viral puede dar inicialmente fiebre con manifestaciones generales o focales (aparato respiratorio y/o digestivo), sin compromiso del SNC, pero en algún momento evolutivo es que llega a afectar el SNC y producir una meningitis. Por tanto, el tiempo transcurrido desde el inicio del evento febril y el momento de realización de la PL diagnóstica, refleja más exactamente el tiempo de evolución de la infección, pero no exactamente de la meningitis. Por esto es muy difícil tener un juicio certero cuando se hacen los análisis que relacionen tiempo transcurrido (en base a síntomas generales como la fiebre), con el resultado del examen citoquímico del LCR, para determinar el momento que pueda ocurrir el desvío en el predominio de los leucocitos polimorfonucleares a mononucleares en el LCR. Esta observación es válida tanto para nuestro estudio, como para los antes mencionados de *Straussberg* y *Negrini*.^{8,18}

Este estudio tiene como limitación que no se hizo identificación precisa de la causa viral, pues no es rutina realizar estudios de esta índole en la evaluación del LCR de los pacientes con meningitis, pero se tuvo el cuidado de incluir solo aquellos casos con cultivos bacteriológicos en LCR y sangre negativos, sin utilización de antibioticoterapia previa a la PL, para no confundirse con una infección bacteriana parcialmente tratada.

Como fortalezas del estudio tenemos que todos los pacientes estuvieron un tiempo prudencial ingresados en el Servicio de Neonatología, lo cual permitió seguir la enfermedad en todas sus etapas y confirmar con certeza que los pacientes con el diagnóstico de MA tuvieron una evolución acorde con una infección viral. La investigación abarcó 16 años en que ocurrieron varios brotes epidémicos, y se infiere que variados tipos de enterovirus pudieran haber estado involucrados en los episodios de MA, lo cual elimina la posibilidad de que estos resultados, en las características del predominio de polimorfonucleares en el LCR, estén influidos por algún tipo en particular.

Se concluye que la mayor parte de los RN con MA muestran resultados del examen citoquímico del LCR con las características de descripción clásicas de una meningitis viral, pero existen algunos que exhiben hallazgos en el examen del LCR, como una gran pleocitosis y predominio de polimorfonucleares. El predominio de polimorfonucleares en el LCR no se circunscribe a las primeras horas de la infección, y el análisis de regresión lineal simple para el conteo de leucocitos, conteo absoluto y diferencial de polimorfonucleares en el LCR, muestra que estos aspectos no dependen linealmente del tiempo de duración de la infección.

Agradecimientos

Nuestro especial agradecimiento al licenciado *Humberto Martínez Canalejo*, por su colaboración en el análisis estadístico para la realización de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz Álvarez M, Arango Arias MA, Moreno Vázquez O. La radiografía de tórax en la evaluación inicial del recién nacido febril sin signos de focalización. Rev Cubana Pediatr [serie en Internet] 2006 [citado 28 febrero de 2012]; 78(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312006000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
2. Ramers C, Billman G, Hartin M, Ho S, Sawyer MH. Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. JAMA. 2000;283(20):2680-5.
3. King RL, Lorch SA, Cohen DM, Hodinka RL, Cohn KA, Shah SS. Routine cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction testing reduces hospitalization and antibiotic use for infants 90 days of age or younger. Pediatrics. 2007;120(3):489-96.
4. Abzug MJ. Nonpolio Enteroviruses. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF editors. Nelson. Textbook of Pediatrics. 18th Edition. Philadelphia, PA: WB Saunders Publisher; 2007. p. 1350-6.
5. Logan SAE, MacMahon E. Viral meningitis. BMJ. 2008;336:36-40.
6. Kumar R. Aseptic meningitis: diagnosis and management. Indian J Pediatr. 2005;72(1):57-63.

7. Romero JR, Newland JG. Viral meningitis and encephalitis: traditional and emerging viral agents. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2003;14(2):72-82.
8. Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic *versus* bacterial meningitis. *Pediatrics.* 2000;105(2):316-9.
9. Rubenstein JS, Yogev R. What represents pleocytosis in blood-contaminated ("traumatic tap") cerebrospinal fluid in children? *J Pediatr.* 1985;107:249-51.
10. Mayefsky JH, Roghmann KJ. Determination of leukocytosis in traumatic spinal tap specimens. *Am J Med.* 1987;82:1175-81.
11. Romero JR. Diagnosis and management of enteroviral infections of the central nervous system. *Curr Infect Dis Reports.* 2002;4:309-16.
12. Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, Daikos GL, Lagona E, Douridas P, et al. Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. *PLoS ONE.* 2007;2(8):e674.
13. Tataru R, Imai H. Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of childhood meningitis. *Pediatr Int.* 2000;42(5):541-6.
14. Chiou CC, Liu WT, Chen SJ, Soong WJ, Wu KG, Tang RB, et al. Coxsackievirus B1 infection in infants less than 2 months of age. *Am J Perinatol.* 1998;15(3):155-9.
15. Böttner A, Daneschnejad S, Handrick W, Schuster V, Liebert UG, Kiess W. A season of aseptic meningitis in Germany: epidemiologic, clinical and diagnostic aspects. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(12):1126-32.
16. Tee WS, Choong CT, Lin RV, Ling AE. Aseptic meningitis in children-the Singapore experience. *Ann Acad Med Singapore.* 2002;31(6):756-60.
17. Oostenbrink R, Moons KGM, Twijnstra MJ, Grobbee DE, Moll HA. Children with meningeal signs predicting who needs empiric antibiotic treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:1189-94.
18. Straussberg R, Harel L, Nussinovitch M, Amir J. Absolute neutrophil count in aseptic and bacterial meningitis related to time of lumbar puncture. *Pediatr Neurol.* 2003;28(5):365-9.
19. Kirschke DL, Jones TF, Buckingham SC, Craig AS, Schaffner W. Outbreak of aseptic meningitis associated with echovirus 13. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(11):1034-8.
20. Pérez Méndez C, Oña Navarro M, Ballesteros García S, Llaneza Ruiz J, Lagunilla Herrero L, Pérez Castro S, et al. Meningitis por enterovirus. Características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio en una serie de 60 niños. *An Esp Pediatr.* 2001;55:11-4.
21. Lepow ML, Coyne N, Thompson LB, Carver DH, Robbins FC. A clinical and laboratory investigation of aseptic meningitis during the four-year period, 1955-1958. II The clinical disease and its sequelae. *N Engl J Med.* 1962;266:1188-93.

22. Ishiguro A, Suzuki Y, Inaba Y, Fukushima K, Komiyama A, Koeffler HP, et al. The production of IL-8 in cerebrospinal fluid in aseptic meningitis of children. Clin Exp Immunol. 1997;109:426-30.

Recibido: 20 de marzo de 2012.

Aprobado: 3 de abril de 2012.

Manuel Díaz Álvarez. Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez". Calle 31 y 76, municipio Marianao. La Habana, Cuba. Correo electrónico: mfdiaz@infomed.sld.cu