

Características clínicas y epidemiológicas de la meningitis aséptica en recién nacidos

Clinical and epidemiological features of aseptic meningitis in newborns

Dr. C. Manuel Díaz Álvarez, Dra. Teresa Medina González, Dra. Adilén Sánchez Jiménez, Dra. Libertad Rivera Alés, Dr. Orlando Rodríguez Castillo

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

RESUMEN

Objetivo: exponer las características clínicas y epidemiológicas de la meningitis aséptica, probablemente enteroviral, en recién nacidos atendidos en nuestro servicio de neonatología.

Métodos: estudio retrospectivo de 291 pacientes recién nacidos ingresados en el servicio de neonatología del Hospital Pediátrico Universitario "Juan M. Márquez", entre los años 1992-2009, con el diagnóstico de meningitis aséptica. La información se obtuvo de una base de datos creada para una investigación sobre meningitis neonatal. Se analizaron diversas variables clínicas y epidemiológicas de presentación de esta enfermedad.

Resultados: ocurrieron picos de incremento de la incidencia de la meningitis aséptica, con una tendencia estadísticamente significativa a disminuir en el transcurso de los 18 años ($p= 0,00027$). La frecuencia de presentación mostró una agrupación de casos hacia los meses de junio a noviembre. La fiebre estuvo presente en todos los pacientes, seguida por la irritabilidad y la presencia de diversas manifestaciones del aparato respiratorio. La apariencia de niño enfermo y las convulsiones fueron manifestaciones poco frecuentes. Exceptuando la pleocitosis, los indicadores convencionales en el líquido cefalorraquídeo y la relación glucosa líquido cefalorraquídeo/sangre tuvieron una mediana dentro de los límites normales para el período neonatal, sin embargo, los rangos fueron amplios. Hubo pacientes con pleocitosis importante, otros con predominio de los polimorfonucleares en una proporción mayor del 50 % y también con relación glucosa líquido cefalorraquídeo/sangre baja. La evolución clínica de todos los pacientes fue favorable sin secuelas neurológicas inmediatas aparentes.

Conclusiones: los episodios de meningitis aséptica ocurridos siguen un patrón característico de las infecciones enterovirales con agrupación de casos estacional y picos epidémicos periódicos. La expresión clínica de la infección y los resultados en los exámenes de biometría hemática y del examen citoquímico del líquido cefalorraquídeo, aunque característicos de una infección de esta índole, tienen amplia variabilidad, pues puede haber pacientes que presenten hallazgos que se asemejan a los observados en pacientes con meningitis bacteriana, lo cual puede crear incertidumbre clínica al médico que evalúa el paciente.

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

ABSTRACT

Objective: to show the clinical and epidemiological features of the aseptic meningitis, potentially by enterovirus in newborns seen in our service of Neonatology.

Methods: a retrospective study was conducted in 291 neonatal patients admitted in the Neonatology service of the "Juan Manuel Márquez" Children Hospital from 1992 to 2009, diagnosed with aseptic meningitis. Information was collected from a database created for a research on neonatal meningitis. Different clinical and epidemiological variables of presentation of this disease were analyzed.

Results: there were peaks of increase in the incidence of the aseptic meningitis with a statistically significant trend to decrease within the 18 years old ($p= 0.00027$). The frequency of presentation showed a grouping of cases towards June to November. The fever was present in all patients, followed by irritability and presence of different manifestations of respiratory tract. The appearance of the sick child and the convulsions were no more frequent manifestations. Excepting for the pleocytosis, the conventional indicators in the cerebrospinal fluid/blood had a mean within the normal limits for the neonatal period, however, the ranks were wide. There were patients presenting with a significant pleocytosis, other with predominance of polymorphonuclear ones in a ratio higher than 50 % and also a low relation of glucose-cerebrospinal fluid/blood. The natural history of all patients was favorable without neurological immediate obvious sequelae.

Conclusions: the episodes of aseptic meningitis occurred have a pattern characteristic of the enterovirus infections with seasonal grouping of cases and periodical epidemic peaks. The clinical expression of the infection and the results in examinations of hematic biometry and the cytochemistry examination of the cerebrospinal fluid, although characteristic of a infection like this, have a wide variability, since could to be patients with findings resembling that observed in patients presenting with bacterial meningitis, creating a clinical uncertainty for physician assessing the patient.

Key words: aseptic meningitis, viral meningitis, newborns, infections, incidence, cerebrospinal fluid.

INTRODUCCIÓN

La meningitis aséptica (MA) se refiere al síndrome clínico de inflamación meníngea en el cual los agentes bacterianos comunes no crecen en los medios de cultivos rutinarios de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR),^{1,2} pero este término se aplica más

comúnmente a los casos probados o presumidos de meningitis viral.³ La literatura evidencia que hasta el 85 % de los casos de MA en niños y lactantes, cuando se ha determinado el microorganismo causal, son debido a enterovirus (EV) humanos.^{4,5}

Si bien los brotes de meningitis por EV excepcionalmente o nunca se asocian con secuelas (excepto en pacientes inmunodeprimidos) y causan enfermedades de corta duración,⁶⁻⁸ afectan a un elevado número de personas y producen grandes pérdidas económicas.⁹

Hay escasez relativa de datos en nuestra área de las Américas acerca de los aspectos clínico-epidemiológicos de la MA durante el período neonatal, pues, por lo general, se trata este problema cuando ocurren determinados brotes epidémicos de infecciones por EV y reclutando niños desde la pequeña infancia hasta la adolescencia, que aportan poco de las características de esta infección en recién nacidos (RN), con las particularidades de expresar las enfermedades que los caracterizan.

Nuestro trabajo tiene el objetivo de exponer las características clínico-epidemiológicas de pacientes recién nacidos con pleocitosis del LCR y diagnóstico de egreso de MA, atendidos en nuestro servicio de neonatología. Esta es la mayor casuística de casos publicados hasta la fecha de RN provenientes de la comunidad con MA, tanto en la literatura inglesa como la hispana.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes recién nacidos, quienes ingresaron en el servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico Universitario "Juan M. Márquez", entre los años 1992 hasta el 2009, 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 provincia La Habana y de la actual provincia de Artemisa, y se ha establecido funcione en la recepción de RN egresados de los hospitales maternos, quienes resultan posteriormente enfermos en la comunidad. Los criterios de exclusión fueron:

- Haber recibido tratamiento antibiótico dentro de los 3 días precedentes a la evaluación con punción lumbar (PL).
- Elementos clínicos (manifestaciones de encefalitis, lesiones dérmicas vesiculosas, púrpuras, hepato-esplenomegalia, 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 (sífilis, toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes [STORCH]), porque en estos casos muchas veces 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 $\times 10^{-6}/L$), y 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, pero útil para conteo celular, se hizo corrección del conteo celular tomando

una relación de 1:500 de leucocitos a hemátíes en el LCR, lo cual equivale a la relación existente en sangre periférica. Esta fórmula ha sido aplicada en estudios anteriores.^{10,11}

La información se obtuvo de una base de datos creada a propósito de una investigación sobre meningitis neonatal que se lleva a cabo en el servicio de Neonatología, en la que se van reclutando periódicamente los pacientes en la medida que se presenten. Las variables obtenidas de cada paciente incluyeron: información demográfica, manifestaciones clínicas, fecha de presentación de la infección, resultados del conteo global de leucocitos sanguíneos y de la velocidad de sedimentación globular, glicemia, resultados del examen citoquímico del LCR (células con diferencial de leucocitos, proteínas y glucosa), coloración de Gram en LCR, resultados de los cultivos bacteriológicos en sangre y LCR, y otras pruebas bacteriológicas, así como la estadía hospitalaria, antecedentes de antibioticoterapia en las 72 horas previas a la PL, y, finalmente, la evolución y estado al egreso.

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 (conteo de células y determinación de proteínas y glucosa), junto con cultivo bacteriológico del LCR, y en los casos con resultados de sospecha de meningitis, un examen del LCR con coloración de Gram. En determinados pacientes, y de acuerdo con la disponibilidad, se realizó prueba específica de látex 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, según su interpretación de la clínica y resultados de exámenes de laboratorio, que determinaron la apreciación diagnóstica y manejo del caso.

La apariencia de niño enfermo se categorizó cuando en el expediente clínico del paciente se reflejaba este mismo término ("se ve clínicamente enfermo") por el médico de asistencia como reflejo de gravedad del caso, o también por los calificativos escritos como "se ve mal" o "impresiona tóxico". En el aspecto propiamente estadístico, se calcularon frecuencias absolutas y relativas, así como medidas de resumen (mediana) y de dispersión (intervalo intercuartil y rango). El análisis de tendencia a partir de una serie cronológica de 18 años (1992 a 2009) se efectuó por método gráfico (estimación de la tendencia) y por la prueba de hipótesis chi cuadrado de tendencia con el fin de demostrar cambios o variaciones por años de la incidencia de MA. El criterio de decisión estadística estuvo en función del nivel de error fijado *a priori* ($\alpha = 0,05$). Para los cálculos se usaron los programas SPSS v. 11.5.1 para *Windows*[®] y Statcalc de EpiInfo 2000 v. 1.1.

RESULTADOS

De un total de 358 RNs con diagnóstico de MA se excluyeron 42 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 310 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 fue de 17 días (IIQ 11-22 días), 3 240 g (IIQ 2 997,5-3 542 g, 10 casos menores de 2 500 g) y 40 semanas (IIQ 39-40 semanas, 2 eran pretérmino) respectivamente. Hubo 155 RN del sexo masculino (56,4 %) para una relación masculino/femenino de 1,7/1. Todos los RN tenían realizado cultivo de LCR, hemocultivo, y en 287 (92,6 %) también se obtuvo un urocultivo como parte de la evaluación recibida por emergencia. 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.

Durante todo el período de estudio han ocurrido picos de incremento de la incidencia de MA, lo cual corresponde con brotes epidémicos en los años 1995 y 2000 como más llamativos, aunque también hubo un pequeño pico en el año 2005 (tabla 1). La MA muestra una tendencia a disminuir muy significativa estadísticamente en el transcurso de los 18 años ($p=0,00027$) (Fig. 1). La frecuencia de presentación por meses del año muestra una agrupación de casos hacia los meses de junio a noviembre (tabla 2 y Fig. 2), lo cual se corresponde con las estaciones de verano-otoño de los países templados. No obstante, se aprecia que en todo el período del año pueden presentarse pacientes con esta infección.

Tabla 1. Tasa de incidencia de meningitis aséptica en recién nacidos por años

Años	Total de ingresos	No. con meningitis aséptica	Tasa × 100
1992	301	9	3,0
1993	465	9	1,9
1994	533	14	2,6
1995	629	59	9,4
1996	640	15	2,3
1997	700	18	2,6
1998	691	17	2,5
1999	612	13	2,1
2000	625	46	7,4
2001	530	30	5,7
2002	542	23	4,2
2003	468	4	0,8
2004	441	9	2,0
2005	384	14	3,6
2006	304	4	1,3
2007	356	7	2,0
2008	354	11	3,1
2009	408	8	2,0
Total	8 983	310	3,4

Tabla 2. Frecuencia de presentación de meningitis aséptica en recién nacidos por meses del año

Meses	No. con meningitis aséptica	%
Enero	14	4,5
Febrero	5	1,6
Marzo	13	4,2
Abril	18	5,8
Mayo	21	6,8
Junio	52	16,8
Julio	44	14,2
Agosto	40	12,9
Septiembre	23	7,4
Octubre	31	10,0
Noviembre	31	10,0
Diciembre	18	5,8
Total	310	100

La MA tiene como signo o síntoma cardinal la fiebre, que estuvo presente en todos los pacientes. Le sigue, en orden de frecuencia, la irritabilidad en el 16,5 % de los casos (tabla 3). La mediana de la altura de fiebre fue de 38,4 °C (IIQ 38,0 °C a 38,7 °C); en 60 RNs (19,4 %) la fiebre fue $\geq 39,0$ °C. La presencia de diversas manifestaciones del aparato respiratorio, predominantemente altas, tuvo representatividad en 12,3 %, lo cual fue en muchas ocasiones precedente al inicio de la fiebre. Se destaca que la apariencia de niño enfermo y las convulsiones, las cuales son expresión de gravedad del cuadro y comunes en las meningitis bacterianas, fueron manifestaciones poco frecuentes.

El conteo global de leucocitos sanguíneos tuvo una media de $10,8 \times 10^9/L$ ($\pm 2,73$) que está entre los límites normales para el período neonatal, sin embargo, el rango es amplio y pueden presentarse pacientes con una leucocitosis de hasta $19,8 \times 10^9/L$ (tabla 4). Como reactante de fase aguda, la velocidad de sedimentación globular tuvo un desempeño discreto como exponente de infección, pues aunque la mayor parte de los pacientes mostraron valores normales, hubo 65/283 casos (23,0 %) con resultado en este examen ≥ 20 mm/hora. Respecto al examen citoquímico del LCR se aprecia que el conteo de leucocitos en la mayor parte de los pacientes no es muy elevado, con una media de $353,1$ leucocitos $\times 10^{-6}/L$ ($\pm 579,8$), pero en 19 pacientes la celularidad sobrepasó los $1\ 000 \times 10^{-6}/L$, y en un caso fue tan elevada de hasta $6,192 \times 10^{-6}/L$. La proporción media de polimorfonucleares del conteo total de leucocitos en el LCR fue de 25,3 ($\pm 21,4$), 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 %. Los niveles de proteínas tuvieron una media de 0,80 g/L ($\pm 0,42$). En 13 y 6 pacientes se encontraron valores superiores de 1,7 y 2,0 g/L respectivamente. La relación glucosa LCR/sangre mostró que el nivel de glucosa en el LCR representó en promedio más de la tercera parte de los niveles de glucosa en sangre; aun así, en 25 RN la relación glucosa LCR/sangre fue inferior a 30 %. Hubo 2 pacientes en que el examen con coloración de Gram del LCR dio resultado dudoso y posteriormente se comprobó que fueron falsos positivos. La evolución clínica de todos los pacientes fue favorable y la estadía hospitalaria tuvo una mediana de 4 días e IIQ de 4 a 5 días.

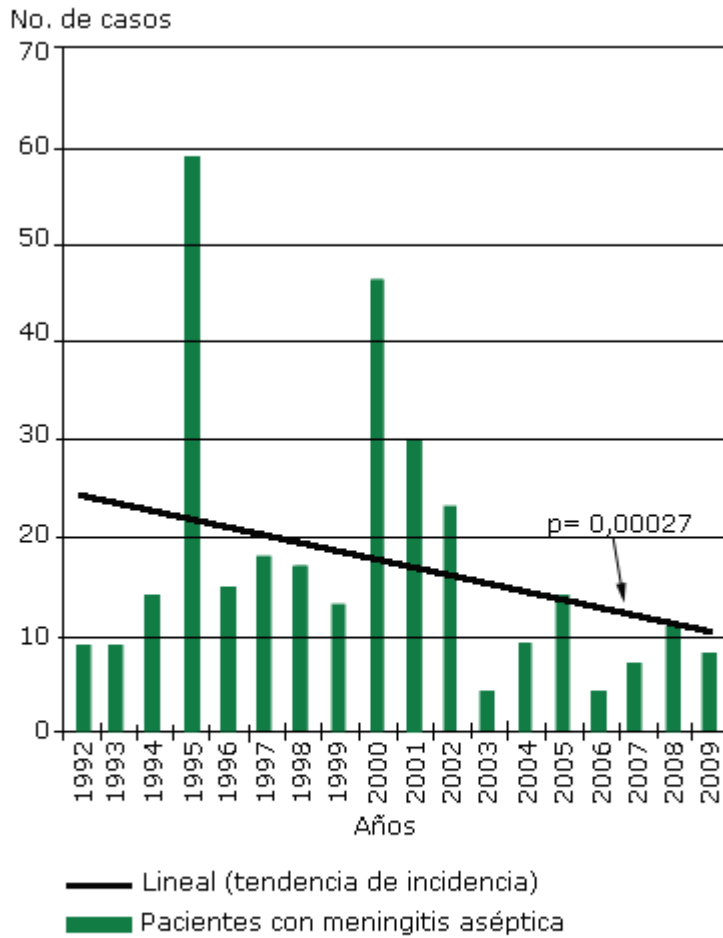


Fig. 1. Frecuencia de presentación y tendencia de incidencia de meningitis aséptica por años en recién nacidos.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de meningitis aséptica en recién nacidos

Manifestaciones clínicas	n= 310	
	No.	%
Fiebre	310	100
Irritabilidad	51	16,5
Síntomas respiratorios altos	38	12,3
Quejido	26	8,4
Rechazo al pecho	18	5,8
Vómitos y/o diarreas	11	3,5
Somnolencia	8	2,6
Apariencia de niño enfermo	5	1,6
Fontanela abombada	5	1,6
Otros síntomas neurológicos	4	1,3
Convulsiones	4	1,3
Síntomas urinarios	2	0,6

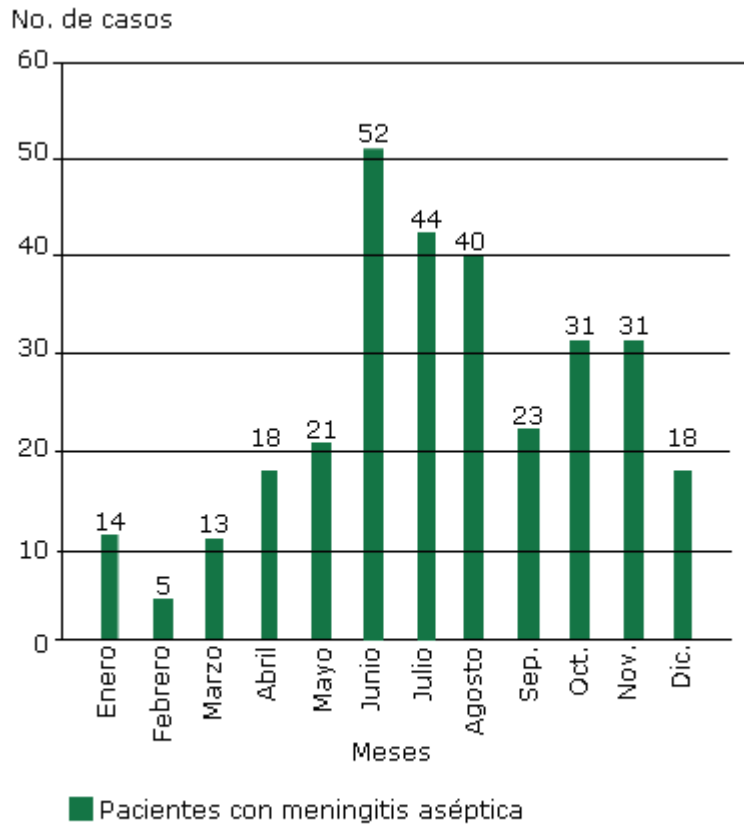


Fig. 2. Frecuencia de casos de meningitis aséptica por meses del año en recién nacidos.

Tabla 4. Características de resultados de reactantes de fase aguda en sangre y del examen del líquido cefalorraquídeo (LCR)

Resultados de exámenes	Resultados (n= 291)	
	Media (DE)	Rango (mínimo-máximo)
Conteo global de leucocitos sanguíneos ($\times 10^9/L$)*	10,8 ($\pm 2,73$)	(4,0-19,8)
Velocidad de sedimentación globular (mm/h)**	13,1 ($\pm 13,6$)	(0-90)
Examen citoquímico del LCR		
Conteo de leucocitos ($\times 10^6/L$)	353,1 ($\pm 579,8$)	(30-6,192)
Polimorfonucleares (%)	25,3 ($\pm 21,4$)	(1-93)
Proteinorraquia (g/L)***	0,80 ($\pm 0,42$)	(0,02-3,6)
Glucorraquia (mMol/L)****	1,97 ($\pm 0,64$)	(0,2-4,1)
Relación glucosa/LCR/sangre (%)*****	47,51 ($\pm 18,72$)	(5-99)

* 2 casos no se realizaron el examen.
 ** 27 casos no se realizaron el examen.
 *** 13 casos no se determinó.
 **** 5 casos no se determinó.
 ***** 132 casos no tuvieron determinación de glucosa en LCR y sangre coincidente.

DISCUSIÓN

Los resultados presentados ilustran las características con que se presenta la MA adquirida en la comunidad durante el período neonatal de la mayor casuística de RNs publicados hasta la fecha, tanto en la literatura inglesa como la hispana. Esta población de pacientes se destaca por ser mayoritariamente de RN a término y con buen peso al nacer, pues, por lo general, fueron niños egresados sanos de los hospitales maternos que enfermaron en el ambiente comunitario, donde debió estar presente la fuente de contagio. La preponderancia del sexo masculino sobre el femenino en la MA ha sido reportada consistentemente para todos los grupos de edad pediátrica.^{8,12-16}

El comportamiento de la incidencia de ingresos por esta enfermedad en nuestro servicio de neonatología, haciendo picos de incremento periódicos (aproximadamente cada 5 años), además de su agrupación para los meses de junio a noviembre, las características clínicas de expresión, y el conocimiento reiterado en la literatura de cuál es el agente viral más frecuentemente involucrado en la MA,^{4,5,7,17} nos hace pensar en la probabilidad de que estas meningitis hayan sido ocasionadas por EV, si bien no se confirmaron por los estudios virológicos pertinentes. Aunque la completa identificación de EV es esencial para investigaciones epidemiológicas, en la práctica clínica no contribuye significativamente en el tratamiento del paciente. La capacidad para detectar rápidamente y distinguir la infección relacionada con EV, de aquella debido a bacterias y otros virus, es esencial con propósitos pronósticos y terapéuticos.^{18,19}

Aquí se comprueba que la presentación de casos con MA probablemente enteroviral es endémica en nuestra área, pues se diagnosticaron pacientes con esta infección en todos los años, todos los meses del año, en el tiempo que abarcó esta investigación. Se comenta en una investigación publicada de una serie de casos, que aunque globalmente la MA enteroviral se presenta todos los años, hay marcada estacionalidad, con picos de incidencia en los meses de verano y otoño para los climas templados, mientras que en los climas tropicales estas infecciones ocurren durante todo el año, con un incremento en los meses de la estación lluviosa.¹⁷ Nuestro país se ubica geográficamente en la franja tropical, por lo que el comportamiento en la incidencia de la enfermedad obedece a estas condiciones descritas. Una investigación que refleja exactamente las observaciones anteriores fue dada a conocer en un estudio de cohorte de niños, basado en el Registro de Nacimientos en Dinamarca, quienes fueron afectados por MA e ingresados, todos los cuales se obtuvieron del Registro de Hospital Nacional Danés durante al período de 1977 hasta el 2001.²⁰ En sus resultados se verifica que la infección tiene un patrón epidémico con picos cada 3 a 5 años, y mayor frecuencia para las estaciones de verano-otoño, por lo que nuestros resultados se asemejan al patrón epidemiológico planteado.

La fiebre constituyó el signo o síntoma cardinal en nuestros pacientes, pues todos los casos presentaron esta manifestación, que clásicamente se describe como de inicio súbito, la cual puede ser bifásica en naturaleza, acompañada inicialmente en RN y lactantes por manifestaciones no específicas.¹⁷ Otro síntoma común fue la irritabilidad. Las manifestaciones que expresan clara focalización del proceso infeccioso al SNC (fontanela abombada, convulsiones) fueron poco frecuentes, como se describe en la literatura para las infecciones enterovirales del SNC,¹⁷ por lo que se justifica que en la evaluación de un RN febril sin signos de focalización, debe considerarse la realización de una PL, tal como se recomienda por diversos autores o instituciones,²¹⁻²³ sobre todo cuando este paciente está irritable, pues, como regla, faltan los signos meníngeos, y no es común en el comienzo que presenten fontanela tensa.² Varios reportes coinciden en señalar a la fiebre como la manifestación más común en niños con MA. En una serie de casos de niños menores de 15 años diagnosticados con MA en un brote epidémico en la provincia de Cienfuegos, se constató que en 1 067 de 1 162 (92 %) de los pacientes, el síntoma más común fue la fiebre.¹² Un reporte describe un gran brote de MA en niños asociado a *echovirus 13* que afectó a 303 pacientes en el período epidémico, de los

cuales el 32 % eran menores de 1 año de edad y el 82 % tenía menos de 4 meses. Las manifestaciones más comunes en los niños con MA por *echovirus 13* fueron la fiebre (95 %), irritabilidad (88 %), vómitos y diarreas (53 y 35 % respectivamente) y tos (29 %).⁸ Otro estudio se basa en 87 pacientes pediátricos con diagnóstico de MA, quienes tuvieron una mediana de edad de 2 meses (rango 5 días a 12 años). La fiebre estuvo presente en el 98,8 % de los casos, seguido de vómitos y pobre alimentación, manifestaciones respiratorias e irritabilidad, como los más sobresalientes.⁷ Se realizó un estudio retrospectivo de niños con meningitis por EV en unidades pediátricas francesas durante el verano del 2005,¹⁵ con el objetivo de describir las características clínico-epidemiológicas de este brote. Se encontró que un 10 % resultaron ser pacientes neonatales, y en la presentación clínica la fiebre se presentó en el 93 % de los casos, que tuvo una duración con rango entre 2 horas a 7 días (promedio 1,5 días). Las diarreas y las manifestaciones respiratorias acompañaron a esta infección en un 10 y 4 % de los pacientes respectivamente.

El hecho de que varios pacientes presentaron manifestaciones respiratorias y gastrointestinales en nuestro estudio y en los reportes mencionados anteriormente, no es de extrañar, ya que la replicación inicial de los EV ocurre en la faringe y tracto gastrointestinal. Algunos exámenes de laboratorio pueden expresar algunas características de estas infecciones. Las pruebas de laboratorio estándar no son específicas la mayor parte de las veces, tal como el conteo global de leucocitos sanguíneos, el cual varía ampliamente, y en ocasiones, durante los estadios iniciales de la MA puede mostrar predominio de polimorfonucleares.^{24,25} En este sentido, nuestro estudio confirma que el conteo global de leucocitos sanguíneos y la velocidad de sedimentación globular tienen poca expresión como marcadores relevantes de infección, dado por los valores en la media y desviación estándar que encontramos, los cuales se consideran como valores normales para el período neonatal. Esto se debe a que las infecciones virales, causantes de la MA, no alcanzan a desencadenar una respuesta inflamatoria tan notable, como ocurre con las infecciones de origen bacteriano.^{26,27} En este sentido, los reactantes de fase aguda se han tomado como marcadores o criterios para diferenciar una meningitis viral de una bacteriana, al dar resultados anormales con mayor frecuencia ante la invasión por microorganismos bacterianos, que señalan como más valiosos la proteína C reactiva y la procalcitonina sérica.^{28,29}

Las características del examen citoquímico del LCR pueden dar pistas sobre el origen viral o bacteriano de la infección del SNC, sin embargo, el LCR no siempre ayuda a distinguir una MA de una bacteriana, ya que el número de células varía desde pocas hasta miles, y temprano en el curso de la infección, en algunos casos, hay predominio de polimorfonucleares.^{7,8,13,24,30} A veces es tan común este hecho, que *Negrini*³ se refiere a ello: "en los brotes estacionales de MA enteroviral, un predominio de polimorfonucleares en el LCR parece ser la regla más que la excepción". Más aún, se puede observar un conteo de leucocitos en el LCR elevado y una relación de glucosa LCR/sangre baja en una minoría de casos.⁷ En nuestro estudio sucedieron también situaciones de este tipo, sin embargo, no fue tan común que los pacientes presentaran predominio de leucocitos polimorfonucleares en el LCR en proporción > 50 %, pues solo se encontró en 43 pacientes (13,9 %).

El hallazgo de predominio de leucocitos polimorfonucleares en el LCR en pacientes con MA se asume que sea un fenómeno de los estadios tempranos de la infección en la meningitis viral, muy particularmente para la infección enteroviral. El retorno a un diferencial en el que predominen característicamente los leucocitos mononucleares en este tipo de infección, ocurre con el transcurso de esta, aunque hay opiniones divergentes en si este desvío aparece dentro de las primeras horas,^{30,31} o dura por 48 horas o más.³ Un grupo de investigadores encabezados por *Straussberg*³¹ demostraron este hecho, al determinar el conteo absoluto y diferencial de estos polimorfonucleares neutrófilos, en el examen del LCR de un grupo de niños portadores de meningitis bacteriana y otros con MA, lo cual vincularon con el tiempo de evolución de la infección y

momento de realización de la PL. Basado en sus hallazgos y la literatura que revisaron al respecto, los autores del artículo expresan la hipótesis siguiente: "Un evento inflamatorio inicial 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 del insulto, siendo los niveles de IL-8 mayores en la meningitis bacteriana que en la viral. En la MA 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. Inversamente, en la meningitis bacteriana, cuando los componentes bacterianos tales como peptidoglican y lipopolisacáridos están involucrados e inducen una respuesta inmunológica por el huésped, los niveles de IL-8 en el LCR se incrementan, llevando a un conteo de células polimorfonucleares y a una respuesta del huésped sostenida". Ellos concluyen que el conteo de células polimorfonucleares en el LCR de una meningitis viral y de una meningitis bacteriana tiene diferente dinámica. Como quiera que sea, lo real es que existe una respuesta inflamatoria ante la noxa de una infección viral, que aunque con las características señaladas, es capaz de provocar un incremento inicial y breve de este tipo de leucocitos en el LCR.³²

Por último, se comprobó la evolución favorable que tuvieron los pacientes afectados por MA en este estudio, y que es reconocido en la literatura.^{7,8} Todos los neonatos egresaron vivos, lo cual está en consonancia con la probable causa viral de la MA. Este estudio tiene algunas limitaciones que debemos señalar. Primero, este es un estudio retrospectivo, y la información se colectó de una base de datos, a partir de los expedientes clínicos, por lo que hay que considerar posibles sesgos de información para manifestaciones clínicas; no obstante, esto se compensa por el hecho de que los otros aspectos centrales del análisis son datos objetivos, fáciles de obtener de estos expedientes clínicos. En segundo lugar, 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. De igual manera, al no realizarse estudios virológicos, no se pueden identificar los tipos de virus que pueden haber causado brotes epidémicos en algunos años, lo cual tiene una tremenda importancia epidemiológica. El hecho de no contar con los recursos diagnósticos para la identificación de un agente viral como causal en un paciente con meningitis, no impide concluir con un diagnóstico de meningitis probablemente viral o aséptica, basado en las manifestaciones clínicas y la negatividad en los resultados de cultivos bacteriológicos de distintas fuentes. Como fortaleza del estudio destaca que esta es la casuística mayor de pacientes neonatales con MA reportada hasta la fecha en la literatura y cubre un período de 18 años, en los que deben haber estado involucrados varios tipos de EV, por lo que refleja las características generales de estas infecciones.

Se concluye que los episodios de MA ocurridos en el transcurso de los 18 años de estudio siguen un patrón característico de las infecciones enterovirales, con agrupación de casos estacional (meses de verano-otoño) y picos epidémicos periódicos aproximadamente cada 5 años. La expresión clínica de la infección es la de un RN febril, habitualmente sin signos de afectación del SNC y sin aspecto tóxico, muchas veces irritable, y puede acompañarse de un cuadro con manifestaciones del aparato respiratorio o digestivo. Los exámenes de biometría hemática muestran poca alteración en los reactantes de fase aguda al inicio de la infección, y los resultados del examen citológico del LCR, aunque característicos de una infección de esta índole, tienen amplia variabilidad, pues puede haber pacientes que presentan hallazgos que se asemejan a los observados en pacientes con meningitis bacteriana, principalmente un predominio de leucocitos polimorfonucleares en el conteo diferencial de células del LCR.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento al personal del Laboratorio de Terapia Intensiva y Microbiología de nuestro hospital por su inestimable cooperación en la realización del presente trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rotbart HA. Enteroviral infections of the central nervous system. *Clin Infect Dis*. 1995;20(4):971-81.
2. Logan SAE, MacMahon E. Viral meningitis. *BMJ*. 2008;336:36-40.
3. Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics*. 2000;105(2):316-9.
4. McIntyre JP, Keen GA. Laboratory surveillance of viral meningitis by examination of cerebrospinal fluid in Cape Town, 1981-9. *Epidemiol Infect*. 1993;111(2):357-71.
5. Berlin LE, Rorabaugh ML, Heldrich F, Roberts K, Doran T, Modlin JF. Aseptic meningitis in infants < 2 years of age: diagnosis and etiology. *J Infect Dis*. 1993;168(4):888-92.
6. Husain EH, Al-Shawaf F, Bahbahani E, El-Nabi MH, Al-Fotooh KA, Shafiq MH, et al. Epidemiology of childhood meningitis in Kuwait. *Med Sci Monit*. 2007;13(5):CR220-3.
7. Tee WS, Choong CT, Lin RV, Ling AE. Aseptic meningitis in children-the Singapore experience. *Ann Acad Med Singapore*. 2002;31(6):756-60.
8. 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.
9. Parasuraman TV, Frenia K, Romero J. Enteroviral meningitis. Cost of illness and considerations for the economic evaluation of potential therapies. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(1):3-12.
10. Rubenstein JS, Yogev R. What represents pleocytosis in blood-contaminated ("traumatic tap") cerebrospinal fluid in children? *J Pediatr*. 1985;107:249-51.
11. Meehan WP, Bachur RG. Predictors of cerebrospinal fluid pleocytosis in febrile infants aged 0 to 90 days. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24(5):287-93.
12. Prieto Apesteguía A, Fonseca Hernández M, Jorge Cruz NE, Corona Martínez LA. Caracterización clinicoepidemiológica de los menores de 15 años afectados por la epidemia de meningoencefalitis viral en Cienfuegos. *Rev Cubana Pediatr [serie en internet]*. 2003 [citado 17 de enero de 2011];75(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312003000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
13. 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.

14. Lee KY, Burgner D, Lee HS, Hong JH, Lee MH, Kang JH, et al. The changing epidemiology of pediatric aseptic meningitis in Daejeon, Korea from 1987 to 2003. *BMC Infect Dis.* 2005;5:97.
 15. Dommergues MA, Harzic M, Gobert ME, Landre C, De Truchis A, Charara O, et al. Seasonal outbreak of enteroviral meningitis during summer 2005: experience of a French pediatric unit. *Arch Pediatr.* 2007; 14(8):964-70.
 16. Pérez C, Pena MJ, Molina L, Trallero G, García A, Álamo F, Lafarga B. Brote epidémico de meningitis por virus Echo serotipo 13 en la isla de Gran Canaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21(7):340-5.
 17. Romero JR. Diagnosis and management of enteroviral infections of the central nervous system. *Curr Infect Dis Reports.* 2002;4:309-16.
 18. Carroll KC, Taggart B, Robison J, Byington C, Hillyard D. Evaluation of the roche AMPLICOR enterovirus PCR assay in the diagnosis of enteroviral central nervous system infections. *J Clin Virol.* 2000;19(3):149-56.
 19. 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.
 20. Hviid A, Melbye M. The epidemiology of viral meningitis hospitalization in childhood. *Epidemiology.* 2007;18(6):695-01.
 21. Colectivo de autores. Atención del Recién Nacido Febril sin Signos de Focalización. En: *Guías de Prácticas Clínicas en Neonatología.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1999. p. 305-12.
 22. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH Jr, Powell KR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics.* 1993;92(1):1-12.
 23. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical protocol guideline for fever of uncertain source in infants 60 days of age or less [homepage en internet]. Cincinnati, Ohio: Cincinnati Children's Hospital Medical Center;1998 [citado 4 de octubre de 2006]. Disponible en: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=4130&nbr=3166
 24. 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.
 25. 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.
 26. Suzuki T, Ishiguro A, Shimbo T. Transient elevation of interleukin-16 levels at the initial stage of meningitis in children. *Clin Exp Immunol.* 2003;131(3):484-9.
 27. Mukai AO, Krebs VL, Bertoli CJ, Okay TS. TNF-alpha and IL-6 in the diagnosis of bacterial and aseptic meningitis in children. *Pediatr Neurol.* 2006;34(1):25-9.
 28. Tatara R, Imai H. Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of childhood meningitis. *Pediatr Int.* 2000;42(5):541-6.
-

29. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1240-2.
30. 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.
31. 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.
32. 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: 4 de noviembre de 2011.

Aprobado: 24 de noviembre de 2011.

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