

M.A. Sanjosé González, S. Salas
Hernández, C. González Armengod,
M^a C. Roche Herrero*

An Esp Pediatr 1999;50:501-503.

Introducción

La meningitis bacteriana neonatal afecta al 0,3-1,2 por 1.000 recién nacidos vivos, siendo actualmente los microorganismos responsables más frecuentes el *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli*⁽¹⁻³⁾. El análisis citoquímico y bacteriológico del líquido cefalorraquídeo (LCR) es básico para el diagnóstico y posterior valoración de la eficacia terapéutica. La presencia de una moderada pleocitosis al final del tratamiento en ausencia de manifestaciones clínicas no es indicativa de complicaciones ni de la necesidad de prolongar la antibioterapia^(3,4).

Presentamos dos casos de meningitis bacteriana neonatal por *Streptococcus agalactiae* en los que persistió durante tiempo prolongado una proteinorraquia elevada, con moderada pleocitosis e hipogluorraquia, siendo el cultivo del LCR estéril y no mostrando las pacientes evidencia clínica de persistir la infección ni de aparición de complicaciones. La evolución a largo plazo fue satisfactoria.

Observaciones clínicas

Caso 1

Niña que ingresa a los 8 días de vida por sospecha clínica de sepsis y meningitis (diarrea de 48 h de evolución, fiebre y episodio de cianosis). Antecedentes perinatales: nacida a término, tras embarazo y parto sin complicaciones, con test de Apgar de 9 a los 5', y peso de 3.100 g. A su ingreso, hemocultivo, cultivo de LCR y frotis de superficie positivos para *Streptococcus agalactiae*. El análisis bioquímico del LCR inicial reveló una importante hiperproteinorraquia, que se mantendría hasta los 4 meses de vida; la pleocitosis e hipogluorraquia persistieron de forma más moderada (Tabla I). A excepción del primero, todos los cultivos de LCR fueron estériles. Estudio virológico de LCR negativo.

Tratada inicialmente con penicilina y gentamicina durante 7 días, se le administraron ceftriaxona y ampicilina los siguientes 14 días. Tras suspender 5 días el tratamiento antibiótico, en base a la persistente hiperproteinorraquia, con pleocitosis e hipogluorraquia, se le administró un ciclo final de antibioterapia

Alteración persistente del LCR en meningitis neonatal por *Streptococcus agalactiae*

Tabla I Caso 1: Bioquímica del LCR, usando como referencia el día de su ingreso por meningitis

Día	Células/mm ³	Glucosa (mg/dl)	Proteínas (mg/dl)
1º	4.800 (*PMN)	4	> 600
2º	150	3	490
4º	820 (*linfocitos)	18	530
6º	400	24	559
11º	307	21	500
14º	150	24	510
20º	60	35	418
Fin primer ciclo de tratamiento			
23º	170	-	-
25º	525	21	472
36º	177	31	396
Fin segundo ciclo de tratamiento			
43º	132	31	396
112º	52	40	109

* PMN = predominio polimorfonucleares
*Linfocitos = predominio linfocitos

durante 2 semanas más. Pese a ello, las variaciones en el LCR fueron mínimas.

La ecografía cerebral a su ingreso mostró cierta hipereco-genicidad periventricular, con normalización en los controles posteriores, en los que sólo era reseñable una leve y transitoria ampliación de la cisura interhemisférica frontal. La tomografía axial computada (TAC) craneal a los 29 días de ingreso no ofrecía alteraciones reseñables, salvo discreta ampliación del espacio aracnoideo, con aumento de cisura interhemisférica y de cisternas de la base. TAC de control (10 días después) sin alteraciones. El electroencefalograma (EEG) a los 4 días del ingreso mostraba un trazado con actividad de base normal, sobre el que se registraban algunas puntas aisladas multifocales; los controles seriados posteriores fueron normales.

La evolución clínica fue en todo momento favorable, con desaparición de la sintomatología clínica inicial a las 36 horas de su ingreso. A los 7 años de edad es una niña normal.

Caso 2

Niña que reingresa a los 16 días de vida por cuadro clínico

Hospital Infantil La Paz. Servicio de Neonatología.
*Servicio de Neurología Infantil.
Correspondencia: M^a Carmen Roche. Servicio de Neurología Infantil.
Hospital La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.
Recibido: Julio 1998
Aceptado: Diciembre 1998

de fiebre de unas horas de evolución, decaimiento, rechazo de las tomas, hipotonía y fontanela a tensión.

Antecedentes perinatales: recién nacida a término, de parto eutócico, tras diagnóstico intraútero de ventriculomegalia derecha, con falta de nitidez de la línea interhemisférica. Test de Apgar de 9 a los 5'. Peso al nacimiento 2.250 g ($P < 10$). Ingresada inicialmente durante 11 días para estudio de su ventriculomegalia, se le apreció sindactilia simple en ambas manos y compleja en pie derecho, siendo su comportamiento clínico neurológico dentro de la normalidad. La ecografía cerebral, TAC y resonancia magnética craneal mostraron imágenes compatibles con moderada ventriculomegalia, mayor derecha, y heterotopias neuronales subependimarias. La serología de herpes, citomegalovirus, toxoplasmosis y rubéola fue negativa. Su cariotipo fue femenino normal.

El hemocultivo, cultivo de LCR y frotis nasal recogidos a su reingreso fueron positivos para *Streptococcus agalactiae*. El análisis citoquímico del LCR mostró hiperproteorraquia llamativa desde la primera punción, que se mantuvo durante varios meses, y una pleocitosis e hipogluorraquia que, en grado moderado, también persistieron largo tiempo (Tabla II). Los cultivos, a excepción del primero, fueron estériles. El cultivo de virus en LCR fue negativo. La beta-2-microglobulina en LCR dio valores de 5.610, 6.360 y 1.170 $\mu\text{g/l}$ ($N: < 760$) a las 2 semanas, 3 semanas y 6 meses del inicio del proceso.

El EEG realizado en este ingreso mostró moderada desorganización de la actividad basal, principalmente sobre el hemisferio izquierdo. Los controles posteriores fueron normales. Las ecografías cerebrales seriadas no mostraron cambios con respecto a los hallazgos previos a su meningitis.

Fue tratada con ampicilina y cefotaxima durante 21 días. Desde las 48 horas de iniciado el tratamiento, la evolución clínica fue favorable. Hasta la actualidad ha presentado exclusivamente los problemas neurológicos esperables por su patología malformativa. Las imágenes neurorradiológicas no se han modificado.

Discusión

Una vez establecida la sospecha clínica, el diagnóstico de meningitis bacteriana se confirma por el análisis citoquímico y estudio bacteriológico del líquido cefalorraquídeo⁽⁵⁻⁷⁾. Una adecuada interpretación de los datos citoquímicos requiere un conocimiento de la variabilidad de los patrones de normalidad en el recién nacido a término, y más aún del pretérmino de bajo peso^(8,9,10), con relación a los del niño de más edad.

Se interpreta como normal en el neonato un LCR con una media de 8-9 células/ mm^3 (rango de 0 a 35)⁽¹⁰⁾, un nivel proteico de 90 mg/dl y de 115 mg/dl, para recién nacidos a término y pretérmino, respectivamente, y una glucosa de 46 mg/dl (70-80% de la glucosa sanguínea) para el neonato a término y de 50 mg/dl para el pretérmino^(5,7,10-12). Estas variaciones se atribuyen a una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica en el niño inmaduro^(7,10).

Se considera indicador de meningitis bacteriana neonatal un LCR con celularidad superior a 32 leucocitos/ mm^3 (con 60% o

Tabla II Caso 2: Bioquímica de LCR, usando como referencia el día de su ingreso por meningitis

Día	Células/ mm^3	Glucosa (mg/dl)	Proteínas (mg/dl)
1°	100 (75% PMN)	15	312
3°	2.200 (*linfocitos)	4	545
7°	470 (* PMN)	9	327
11°	450 (60% PMN)	21	530
15°	165	18	250
20°	50	23	172
Fin del tratamiento			
24°	260 (60% linfocitos)	27	Fuera de rango
29°	138 (80% linfocitos)	22	248
73°	120	47	314
264°	2	39	59

PMN = polimorfonucleares; *PMN = predominio polimorfonucleares;
*Linfocitos = predominio linfocitos

más polimorfonucleares), glucosa inferior a 40 mg/dl, y proteinorraquia mayor de 150 mg/dl o de 200 mg/dl⁽⁷⁾, para el neonato a término o pretérmino, respectivamente, además de la positividad en el cultivo bacteriológico. El LCR inicial puede ser excepcionalmente normal⁽¹³⁾ o con pocas alteraciones⁽¹⁴⁾ si no ha ocurrido todavía una reacción inflamatoria significativa, o puede ser sugestivo de infección vírica si se han administrado antibióticos previamente⁽⁷⁾. Por ello, los hallazgos citoquímicos del LCR en la meningitis neonatal deben ser evaluados cuidadosamente y en todo un contexto de factores⁽¹⁵⁾.

Una vez iniciado el tratamiento, la tendencia a normalizarse la gluorraquia y el descenso significativo de la celularidad son los datos bioquímicos que más precozmente se relacionan con una respuesta favorable^(10,11). Si el tratamiento es eficaz, el LCR habitualmente se esteriliza rápidamente para los microorganismos grampositivos y en algún día más para los gramnegativos^(5,10), aconsejándose repetir la punción lumbar a las 48-72 horas^(5,7,11,15). La no esterilización del LCR y persistencia de elevada pleocitosis se consideran indicadores de una respuesta insuficiente al tratamiento, con posible aparición de complicaciones a corto o a largo plazo⁽¹⁶⁾. Sin embargo, no es rara la persistencia de cierta pleocitosis al final de un adecuado tratamiento^(4,14).

En la meningitis bacteriana se producen una serie de fenómenos fisiopatológicos en el espacio subaracnoideo, como respuesta inflamatoria de defensa frente a las bacterias o componentes bacterianos (ácido teicoico y peptidoglicano de los gérmenes grampositivos, lipopolisacárido, endotoxinas), produciéndose el aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y la entrada de leucocitos como elementos defensivos⁽¹⁷⁾. El aumento del nivel proteico en el LCR se debería a esta mayor permeabilidad de la BHE. En la hipogluorraquia se involucrarían múltiples factores, como son un incremento

en la tasa de transporte macrovesicular a través de los villi aracnoideos, un aumento de la glicólisis y de la tasa metabólica cerebral, y, finalmente, una interferencia en el sistema transportador de glucosa desde la sangre al LCR⁽¹⁰⁾.

Cuando el causante de la infección es el *Streptococcus agalactiae*, los datos citoquímicos del LCR son similares a los reseñados⁽¹⁴⁾. Una proteinorraquia muy elevada al comienzo y la persistencia de síntomas clínicos más allá de 24 horas, ha sido considerada por algunos autores como posible factor de mal pronóstico⁽¹⁸⁾. En nuestros casos el examen inicial del LCR fue el clásicamente establecido para la meningitis bacteriana neonatal, y el mantenimiento de las alteraciones, con significativa hiperproteinorraquia, no conllevó un mal pronóstico a corto ni a largo plazo.

No podemos pensar que una infección persistente fuese la causa del mantenimiento de las alteraciones del LCR en nuestros pacientes, dada la negativización del examen bacteriológico, la evolución clínica favorable y la ausencia de imágenes neurorradiológicas sugestivas de aparición de complicaciones, como ventriculitis, empiema, absceso cerebral, lesiones isquémicas por compromiso vascular o hidrocefalia⁽¹⁹⁾. Cabe suponer que una persistente alteración de la permeabilidad de la BHE fuese la causante del mantenimiento del alto nivel proteico y la moderada pleocitosis; la hipogluorraquia podría deberse a un prolongado incremento en la tasa de transporte macrovesicular a través de los villi aracnoideos o a una falta de recuperación del sistema transportador de membrana encargado de transferir glucosa de la sangre al LCR.

En cualquier caso, nuestras pacientes son una muestra evidente de la posible persistencia prolongada de alteraciones del patrón citoquímico del LCR tras un correcto tratamiento en casos de meningitis neonatal por *Streptococcus agalactiae*. En casos similares, tras comprobar la inexistencia de complicaciones, con ausencia de neuroimágenes patológicas, la buena evolución clínica debería ser el dato fundamental a tener en cuenta para no prolongar innecesariamente el tratamiento antimicrobiano. Quizás una mejor comprensión de los cambios fisiopatológicos permita en el futuro explicar hallazgos como los aquí expuestos.

Bibliografía

- 1 Ali Z. Neonatal Meningitis: a 3-year retrospective study at the Mount Hope Women's Hospital, Trinidad, West Indies. *J Tropic Pediatr* 1995; **41**:109-111.
- 2 Synnott MB, Morse DL, Hall SM. Neonatal meningitis in England and Wales: a review of routine national data. *Arch Dis Child* 1994; **71**:75-80.
- 3 Figueras J, Jiménez R, Comas LL. Meningitis y ventriculitis en el RN. *An Esp Pediatr* 1989; **31**(supl 38):43-48.
- 4 Chartrand SA, Cho CT. Persistent pleocytosis in bacterial meningitis. *J Pediatr* 1976; **88**:424-426.
- 5 Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein LO. Infectious diseases of the foetus and newborn infant. Fourth edition. Philadelphia. WB Saunders Company, 1995: 835-890.
- 6 Baker CJ, Edwards MS. Group B Streptococcal infections. In: Remington JS, Klein LO. Infectious diseases of the foetus and newborn infant. Fourth edition. Philadelphia. WB Saunders Company, 1995: 980-1054.
- 7 Bell and Mc Cormick. Neurologic Infections in children. Second edition. WB Saunders Company. Philadelphia 1981: 105-133.
- 8 Sarff LD, Platt LH, Mc Cracken GH. Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: comparison of high-risk infants with and without meningitis. *J Pediatr* 1976; **88**:473-477.
- 9 Rodríguez AF, Kaplan SL, Mason Eo Jr. Cerebrospinal fluid values in the very low birth weight infant. *J Pediatr* 1990; **116**:971.
- 10 Bonadio WA. The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; **11**:423-432.
- 11 Bishara J, Freig GH, Mc Cracken Jr. Acute infections. In: Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG. Neonatology: Pathophysiology and Management of the New-born. Philadelphia. JB Lippincott Company, 1994: 1096-1998.
- 12 Ahmed A, Hickey SM, Ehrett S et al. Cerebrospinal fluid values in the term neonate. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**:298-303.
- 13 Onorato IM, Wormser GP, Nicholas P. Normal CSF in Bacterial Meningitis. *JAMA* 1980; **244**:1469-1471.
- 14 Chin KC, Fitzhardinge PM. Sequelae of early-onset group B hemolytic streptococcal neonatal meningitis. *Pediatrics* 1985; **106**:819-822.
- 15 Feigin RD, Mc Cracken Jr GH and Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; **11**:785-814.
- 16 Lebel MH, Mc Cracken GH. Delayed Cerebrospinal fluid sterilisation and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatrics* 1984; **83**:161-167.
- 17 Martín-Ancel A, García-Alix A, Quero J. Meningitis bacteriana: Mecanismos de daño cerebral y nuevas aproximaciones terapéuticas. *An Esp Pediatr* 1997; **47**:126-134.
- 18 Edwards Ms, Rench MA, Haffar AA, et al. Long term sequelae of group B streptococcal meningitis in infants. *J Pediatr* 1985; **106**:717-722.
- 19 Moro Serrano M, Hindi Elkassis B y Vargas-Zúñiga de Juanes F.