

## Un modelo de predicción de meningitis bacteriana en recién nacidos con pleocitosis del líquido cefalorraquídeo\*

### A bacterial meningitis predictive model for newborns with cerebrospinal fluid pleocytosis

Dr. C. M. Manuel Díaz Álvarez\*\*

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

---

#### RESUMEN

**Introducción:** se han desarrollado herramientas de predicción de meningitis bacteriana (MB) en pacientes pediátricos, pero ellas no incluyen el período neonatal.

**Objetivo:** diseñar y validar un modelo de predicción de MB en pacientes neonatales quienes presentan pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) al ser evaluados por variables clínicas y de laboratorio.

**Pacientes y método:** estudio retrospectivo y analítico, que incluyó 320 pacientes neonatales evaluados por probable infección, en quienes se hizo el diagnóstico de meningitis, 45 con MB y 275 con meningitis aséptica, e ingresados en el Servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico Universitario "Juan M. Márquez", entre Febrero de 1992 y Diciembre del 2009. Se creó un Modelo Predictivo de Meningitis Bacteriana, sobre la base de un conjunto de variables identificadas mediante procedimientos de análisis uni y multivariado. El modelo se diseñó a partir de una población «de derivación», y se contrastó en otro grupo, este "de validación".

**Resultados:** las variables seleccionadas para integrar el modelo predictivo fueron: 1) Apariencia de estado tóxico-infeccioso, 2) Convulsiones en el transcurso de la enfermedad, 3) Tinción de Gram del LCR positiva, 4) Proporción de leucocitos polimorfonucleares en el LCR >80%, y 5) Glucorraquia <1.0 mMol/l. Con estas variables se alcanzaron sensibilidad y valor predictivo negativo de 100.0%. Con el modelo propuesto, en el grupo de derivación no hubo ningún paciente malclasificado con predicción negativa de MB pero portador de este tipo de infección. En el grupo de validación, el modelo tuvo un desempeño similar, lo cual lo acredita como un modelo de predicción validado internamente.

**Conclusiones:** el modelo de predicción diseñado descansa en variables de evaluación rutinarias, y permitió identificar inequívocamente la totalidad de los pacientes neonatales con MB. Su empleo podría ser una herramienta útil en la toma de decisiones clínicas.

**Palabras clave:** recién nacido, meningitis bacteriana, meningitis aséptica, modelos de Predicción, infección bacteriana severa, líquido cefalorraquídeo.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** there were developed a prediction tools for bacterial meningitis (BM) in pediatric patients, but those do not include the neonatal period.

**Objective:** to develop and validate a prediction model for BM in neonatal patients who present pleocytosis of the cerebrospinal fluid (CF) when they were evaluated by clinical and laboratory variables.

**Patients and method:** retrospective and analytic study, which included 320 neonatal patients evaluated for probable infection, with the diagnosis of meningitis, 45 with BM and 275 with aseptic meningitis, and who were admitted in the Neonatology Ward at the University Pediatric Hospital «Juan M. Márquez», from february of 1992 up to december of 2009. There was developed a Predictive Model for BM, owing to some variables identified in uni and multivariate analysis. This model was developed from a «derivation group» and it was contrasted in the «validation group».

**Results:** the variables selected to be included at the predictive model were: 1) Toxic appearance, 2) Seizures in the course of the illness, 3) positive CF Gram stain, 4) Polymorphonuclear leukocytes proportion in CF >80%, and 5) CF glucose concentration <1.0 mMol/l. The values for the variables as a whole revealed to have 100.0% sensitivity and negative predictive values. With this proposed model there were not any patient misclassified with negative prediction for BM, who result bearer of this kind of infection, in the derivation group. In the validation group the model had a similar performance, which accredit it like an internally validate model.

**Conclusions:** the prediction model developed rest on rutinary evaluation variables, and it allowed to identify without errors all neonatal patients with BM. The ejecution of this model would be an usefull tool in the clinical decisions making.

**Keywords:** newborn infant, bacterial meningitis, aseptic meningitis, prediction models, serious bacterial infection, cerebrospinal fluid.

---

## INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana (MB) sigue siendo una enfermedad de muy mal pronóstico por su letalidad y secuelas devastadoras, más cuando se presenta en el período neonatal<sup>(1)</sup>. Estas consecuencias adversas se asocian frecuentemente a un diagnóstico y tratamiento tardío. La identificación temprana e instauración de un tratamiento antibiótico y de sostén inmediato es esencial para aminorar las consecuencias adversas de esta infección. Por otro lado, con mucho mayor frecuencia de presentación está la meningitis aséptica (MA), en general una infección del sistema

---

nervioso central (SNC) provocada por virus y particularmente con mayor relevancia por enterovirus<sup>(2)</sup>, tiene un curso benigno y de muy buen pronóstico a largo plazo.

La diferenciación por emergencia entre una MB y MA, cuando se identifica pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) en la evaluación de un recién nacido, en quien se piensa una infección del SNC, es a veces difícil, tanto en los aspectos clínicos como de los resultados de los exámenes de laboratorio, incluido los indicadores del mismo LCR, pues aunque se han encontrado algunos índices que son buenos predictores de MB, es difícil contar con un simple parámetro sanguíneo, o del LCR, capaz de discriminar entre MB y MA con 100% de sensibilidad y buena especificidad. De esta manera, se han desarrollado herramientas de predicción que toman un conjunto de estos aspectos, lo cual permite optimizar la evaluación del paciente con meningitis<sup>(3-7)</sup>, entre los que destaca el «Bacterial Meningitis Score»<sup>(8)</sup>, que ha sido validado en diferentes poblaciones y alcanza a tener una sensibilidad de 100% para MB<sup>(9-10)</sup>. Igualmente se han hecho comparaciones en su ejecución de varios de estos criterios o herramientas de predicción<sup>(11)</sup>, o refinamiento de algunos ya establecidos<sup>(12)</sup>. No obstante, ninguno de estos criterios de predicción ha tenido en cuenta el período neonatal, por la ambigüedad y manera confusa de manifestarse las infecciones y las dificultades que implica la interpretación de resultados de exámenes de laboratorio.

Ante la ausencia de investigaciones que incluyan pacientes neonatales y la necesidad de métodos de evaluación y predicción poco costosos en países en desarrollo, decidimos diseñar un modelo de predicción de MB, a partir de los resultados de investigaciones previas en recién nacidos (RN)s con meningitis, para verificar si este puede predecir MB antes de tener los resultados de los cultivos bacteriológicos, lo cual permitiría sentar las bases para la toma de decisiones en pacientes neonatales quienes presentan pleocitosis del LCR al ser evaluados.

## PACIENTE Y MÉTODO

Realizamos una investigación retrospectiva, analítica y aplicada, aprobada por el Consejo Científico del Hospital, la cual incluyó pacientes neonatales, provenientes de la comunidad, evaluados por probable infección, e ingresados en el Servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico Universitario «Juan M. Márquez» desde Febrero de 1992 hasta Diciembre del 2009, en quienes se hizo el diagnóstico de meningitis.

El Servicio de Neonatología es Centro de Referencia para los municipios del oeste de dos provincias (Ciudad de La Habana y La Habana, con una población aproximada de 2.9 millones entre ambas), lo que da cobertura a la mitad de la población de estas provincias, y se ha establecido funcione en la recepción de RNs egresados de los hospitales maternos, quienes resultan posteriormente enfermos en la comunidad.

Los criterios de exclusión fueron: haber recibido tratamiento antibiótico dentro de las 72 horas precedentes a la evaluación con punción lumbar (PL), presencia de elementos clínicos (manifestaciones de encefalitis, lesiones dérmicas vesiculosas, púrpuras, hepato-esplenomegalia, etcétera) y/o de laboratorio que orientaran a una infección del SNC prenatal o postnatal causada por herpes virus simplex, citomegalovirus u otros agentes STORCH, y también pacientes con afecciones neuroquirúrgicas. Para los pacientes con diagnóstico de MA se excluyeron los que tuvieron una infección del tracto urinario concurrente.

El diagnóstico de MB se hizo ante la presencia de pleocitosis del LCR  $>30 \times 10^6/l$  y/o hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia, con cultivo bacteriológico positivo del LCR y/o sangre, o bien, test de aglutinación de partículas de látex específico a patógenos bacterianos positivos, si se realizó. No se incluyeron los pacientes con cultivos positivos para bacterias generalmente consideradas como contaminantes (*Staphylococcus coagulasa* negativo, *Streptococcus viridans*, diptheroides, o microorganismos mezclados) y clínica ajena a una MB. En el caso de la MA, se definió así a la presencia de manifestaciones clínicas de infección junto con pleocitosis en el LCR superior a  $30 \times 10^6/l$ , sin presencia relevante de hematíes en el LCR, y además necesariamente un cultivo bacteriológico de sangre y del LCR negativo.

Los estudios microbiológicos se circunscribieron a la identificación de patógenos bacterianos, y no se efectuaron 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 de leucocitos 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<sup>(8, 13)</sup>.

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 incluyeron información de la edad cronológica, edad gestacional, peso al nacer, sexo, altura de la fiebre, número y orden de la PL que hizo el diagnóstico de MA, fecha de ingreso, manifestaciones clínicas, resultados de exámenes hematológicos (conteo global y diferencial de leucocitos, velocidad de sedimentación globular, glicemia); resultados del examen citoquímico, tinción de Gram y cultivo bacteriológico del LCR, cultivos bacteriológicos de otras fuentes, y estado al egreso. Debido a que el examen de tinción de Gram tuvo baja frecuencia de ejecución, la variable se dicotomizó en resultado positivo/resultado negativo o no realizado.

La PL que estableció el diagnóstico de MA en el RN pudo realizarse 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, y siempre comprendida en las primeras 72 horas de admisión. 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, se realizó prueba específica de látex para diversos patógenos bacterianos, de acuerdo con la disponibilidad de este recurso. Adicionalmente, se tomaron muestras de sangre para exámenes analíticos de pesquisa de infección, incluidos los reactantes de fase aguda y hemocultivo. Para determinar la relación glucosa LCR/glucosa sangre se consideró el examen de glicemia realizado en conjunción con la evaluación donde se realizó la PL. Se utilizaron métodos tradicionales para medir conteo de leucocitos, concentraciones de proteínas y glucosa en el LCR, y todas las técnicas de obtención de las muestras para cultivos microbiológicos se realizaron cumpliendo las debidas medidas de asepsia y antisepsia.

La apariencia tóxico-infecciosa se definió por consenso entre los médicos de asistencia del Servicio de Neonatología, para el RN que presentaba hiporreflexia, letargia, signos de pobre perfusión periférica, y marcada hiperventilación, hipoventilación o cianosis.

Los procedimientos estadísticos tuvieron el propósito de crear un Modelo Predictivo de Meningitis Bacteriana, sobre la base de un conjunto de variables identificadas en los análisis uni y multivariado. Se tomó como orientación la metodología de un estudio anterior<sup>(8)</sup>. La variable de evolución diagnóstica fue la presencia/ausencia de MB.

La base de datos se dividió cuasi-aleatoriamente, después de estratificada para MB y MA, en un grupo de derivación o desarrollo, que comprendió dos tercios de los pacientes, y un grupo de validación, que abarcó el tercio restante. Ordenados por fecha de ingreso y según sus números consecutivos, los múltiplos de 3 formaron el grupo de validación, y los dos anteriores a cada múltiplo integraron el grupo de derivación o desarrollo.

Se compararon los grupos de derivación y validación respecto a distintas variables, con los tests ji al cuadrado y exacto de Fisher, o bien, mediante el test de la t de Student, con el propósito de indagar la similitud de características entre ambos grupos.

Con el propósito de identificar variables (aspectos clínicos, exámenes sanguíneos de evaluación de infección y los índices del LCR) en el grupo de derivación, que estuvieran asociadas significativamente con la presencia o ausencia de MB ( $p < 0.05$ ), se realizó un análisis univariado. Las variables continuas se analizaron sin categorización pero, posteriormente se trabajó con estas variables dicotomizadas, con varios puntos de corte para su análisis por regresión logística. En este primer análisis, para limitar el número de variables consideradas se escogieron solamente aquellas que fueron biológicamente plausibles, realmente disponibles al momento de presentación del RN, y relacionadas significativamente con MB en este y estudios previos.

La exactitud global de las variables cuantitativas escogidas para integrar el modelo candidato para diagnóstico de MB fue medida por el área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristics por sus siglas en inglés) con su intervalo de confianza al 95%. El área es un índice sumatorio de diagnósticos verdaderos positivos y falsos positivos alcanzados con cada uno de los puntos de corte en cuestión. Un test con un valor 1.0 para el área bajo la curva ROC discrimina perfectamente entre los grupos diagnósticos, mientras que, uno con un valor de 0.5 no es de mucho valor. Un número de valores del área bajo la curva ROC han sido propuestos como el umbral útil para juzgar la exactitud de un test diagnóstico. Sin embargo, para evitar excluir cualquier test del LCR que es potencialmente de ayuda para el diagnóstico de infección severa, se eligió en el estudio el valor 0.6 del área bajo la curva ROC como el umbral nominal por el cual etiquetamos un test como exacto.

Con una primera selección de las variables dicotómicas candidatas, se aplicó un árbol de clasificación -empleando el CART- style exhaustive search for univariate splits, tal y como está implementado en la aplicación STATISTICA 6.1 « que redujo el número de estas, con las cuales se alimentó un modelo logístico, el cual viabilizó la ejecución del test de reducción de variables propio de esta metodología, para alcanzar el menor subconjunto de variables predictivas de MB.

Se diseñó así un modelo de predicción con variables clínicas y biológicas. Este se aplicó a los pacientes del grupo de derivación para comprobar su capacidad predictiva. Los pacientes que carecieron de algún dato de los parámetros predictores se excluyeron del análisis, a menos que tuvieran uno o más de otros predictores positivos que pudieran ser evaluados, y en tales casos dichos pacientes se consideraron de alto riesgo de MB.

Se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para las variables clínicas y de laboratorio, de manera

individual y como un conjunto a formar parte del modelo predictivo, con su valor puntual e intervalo de confianza al 95%.

Este mismo modelo se aplicó posteriormente en el grupo de validación.

Los programas que utilizamos en los diferentes cálculos estadísticos fueron STATISTICA 6.1 y Epidat 3.1.

## RESULTADOS

En la base de datos se encontraban 403 pacientes registrados con diagnóstico de meningitis, tanto probablemente viral (aséptica), como bacteriana confirmada por cultivos. De los egresados con diagnóstico de MA se excluyeron 42 casos por haber recibido tratamiento antibiótico dentro de las 72 horas precedentes a la PL diagnóstica, otros 38 RNs portadores de infección del tracto urinario concurrente, y otros 3 se excluyeron porque llevaron tratamiento antiviral por supuesta causa herpética. Con estos criterios de exclusión se descartaron 83 casos, y quedó entonces para estudio una población de 320 pacientes, entre los que hubo 45 con MB y 275 con MA.

Como características de la población de estudio tenemos que, la mediana, intervalo intercuartil (IIC) y rango fueron para: edad cronológica 17 días (IIC: 11-22; 3 a 30 días), peso al nacer 3,210 g. (IIC: 2,942-3,500; 1,880 a 4,660 g.), edad gestacional 40 semanas (IIC: 39-40; 35 a 43 semanas). Hubo 173 varones y 147 hembras.

Los microorganismos causantes de la MB fueron *Streptococcus agalactiae* (grupo B de Lancefield) en 35 (77.8%), *E. coli* 4 (8.9%). El resto de las MB fueron causadas por una diversidad de agentes patógenos bacterianos.

Después de la división cuasi-aleatoria de la población de estudio quedaron conformados el grupo de derivación (N= 214) y el de validación (N=106). Realizamos la comparación en cuanto a diversos aspectos clínicos, exámenes sanguíneos de evaluación de infección, y los índices del LCR para ambos grupos (Tabla 1), donde solo encontramos diferencias significativas en la mortalidad, la cual resultó más elevada en el grupo de validación (todos los fallecidos tuvieron MB causada por *Streptococcus agalactiae*).

Enfocados en el grupo de derivación, el análisis univariado permitió identificar una serie de variables con asociación significativa con la presencia de MB (Tabla 2). Solamente no tuvieron relación significativa la estación del año verano-otoño (Junio-Noviembre) de ocurrencia de la meningitis, y el conteo global de leucocitos sanguíneos. Para cada una de las variables cuantitativas se calculó el área bajo la curva ROC tras la selección de distintos puntos de corte, lo que generó la transformación de estas en variables dicotómicas, que permitieron realizar el análisis de regresión multivariado.

Enfocados en el grupo de derivación, el análisis univariado permitió identificar una serie de variables con asociación significativa con la presencia de MB (Tabla 2). Solamente no tuvieron relación significativa la estación del año verano-otoño (Junio-Noviembre) de ocurrencia de la meningitis, y el conteo global de leucocitos sanguíneos. Para cada una de las variables cuantitativas se calculó el área bajo la curva ROC tras la selección de distintos puntos de corte, lo que generó la transformación de estas en variables dicotómicas, que permitieron realizar el análisis de regresión multivariado.

**Tabla 1.** Características de la población según grupo de estudio (derivación y validación)

Variables	Grupo de derivación N=214	Grupo de validación N=106
Edad cronológica (días) (Media ± DE)	17.1 ± 6.8	16.3 ± 6.7
Peso al nacer (gramos) (Media ± DE)	3224.3 ± 442.8	3254.1 ± 478.2
Edad gestacional (semanas) (Media ± DE)	39.4 ± 1.3	39.4 ± 1.3
Sexo masculino (n ; %)	117 ; 54.7	56 ; 52.8
Irritabilidad (n ; %)	57, 26.6	26 ; 24.5
Rechazo al pecho (n ; %)	28 ; 13.0	19 ; 17.9
Convulsiones (n ; %)	19, 8.8	10 ; 9.4
Somnolencia (n ; %)	25 ; 11.6	14 ; 13.2
Fontanela tensa (n ; %)	15 ; 7.0	8 ; 7.5
Apariencia tóxico-infecciosa (n ; %)	20 ; 9.3	14 ; 13.2
Época de verano-otoño/Jun.-Nov. (n ; %)	157 ; 73.3	76 ; 71.6
Conteo global de leucocitos sanguíneos (x 10 <sup>9</sup> /l) (Media ±DS)	10.7 ± 3.5	10.8 ± 3.2
Velocidad de sedimentación globular (mm/h) (Media ±DS) *	14.4 ± 16.2	13.2 ± 12.0
Conteo global de leucocitos del LCR (x 10 <sup>6</sup> /l) (Media ± DS)	432.7 ± 933.4	597.0 ± 1408.5
Proporción de leucocitos polimorfonucleares del LCR (%) (Media ±DS) **	33.7 ± 27.9	31.7 ± 28.6
Proteínas del LCR (g/l) (Media ±DS) ***	0.98 ± 0.97	0.89 ± 0.67
Glucosa del LCR (mMol/l) (Media ±DS) §	1.90 ± 0.76	1.79 ± 0.70
Razón glucosa LCR/sangre (Media ±DS) ¶	41.5 ± 21.8	41.7 ± 22.5
Con meningitis bacteriana (n ; %)	30 ; 14.0	15 ; 14.1
Con meningitis aséptica (n ; %)	184 ; 85.9	91 ; 85.8
Mortalidad (n ; %) †	3 ; 1.4	6 ; 5.6

DE: desviación estándar, LCR: Líquido cefalorraquídeo

\* No se les realizó examen a 15 pacientes en el grupo de derivación y 12 casos en el grupo de validación

\*\* No se les realizó examen a 2 pacientes en el grupo de derivación y un caso en el grupo de validación

\*\*\* No se les realizó examen a 9 pacientes en el grupo de derivación y 5 casos en el grupo de validación

§ No se les realizó examen a 2 pacientes en el grupo de derivación y 5 casos en el grupo de validación

¶ No se les realizó examen a 84 pacientes en el grupo de derivación y 41 casos en el grupo de validación

† p= 0.039

**Tabla 2.** Análisis univariado de diversas variables para el grupo de derivación en recién nacidos con MB y MA

Variablen	MB (N=30)	MA (N=184)	p	OR (IC 95%)
Irritabilidad (n ; %)	24 ; 80.0	33 ; 17.9	0.000	18.3 (6.93-48.31)
Rechazo al pecho (n ; %)	20 ; 66.7	8 ; 4.3	0.000	44.0 (15.57-124.28)
Convulsiones (n ; %)	17 ; 56.7	2 ; 1.1	0.000	119.0 (24.77-571.7)
Somnolencia (n ; %)	21 ; 70.0	4 ; 2.2	0.000	105.0 (29.73-370.73)
Fontanela tensa (n ; %)	12 ; 40.0	3 ; 1.6	0.000	40.22 (10.37-155.88)
Apariencia tóxico-infecciosa (n ; %)	19 ; 63.3	1 ; 0.5	0.000	316.09 (38.67-2583.62)
Fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ (n ; %)	15 ; 50.0	33 ; 17.9	0.000	5.28 (2.29-12.14)
Época de verano-otoño/Jun.-Nov. (n ; %)	22 ; 73.3	135 ; 73.4	0.57	0.99 (0.41-2.38)
Gram en LCR (n ; %)	8 ; 26.7	1 ; 0.5	0.000	64.0 (6.26-654.0)
Conteo global de leucocitos sanguíneos ( $\times 10^9/\text{l}$ ) (Media $\pm$ DS)	11.1 $\pm$ 6.7	10.7 $\pm$ 2.6	0.49	--
Velocidad de sedimentación globular (mm/h) (Media $\pm$ DS) *	23.0 $\pm$ 21.0	12.9 $\pm$ 14.8	0.002	--
Conteo global de leucocitos del LCR ( $\times 10^6/\text{l}$ ) (Media $\pm$ DS)	1069.7 $\pm$ 2130.8	328.9 $\pm$ 466.0	0.000	--
Proporción de leucocitos polimorfonucleares del LCR (%) (Media $\pm$ DS) **	80.1 $\pm$ 19.5	26.6 $\pm$ 21.5	0.000	--
Proteínas del LCR (g/l) (Media $\pm$ DS) ***	2.19 $\pm$ 2.06	0.79 $\pm$ 0.38	0.000	--
Glucosa del LCR (mMol/l) (Media $\pm$ DS) §	0.99 $\pm$ 0.81	2.04 $\pm$ 0.65	0.000	--
Razón glucosa LCR/sangre (Media $\pm$ DS) ¶	18.1 $\pm$ 17.3	47.6 $\pm$ 1.8	0.000	--

DE: desviación estándar, LCR: Líquido cefalorraquídeo, MB: meningitis bacteriana, MA: meningitis aséptica

\* No se les realizó examen a 15 pacientes con MA

\*\* No se les realizó examen a 2 pacientes con MB

\*\*\* No se les realizó examen a un paciente con MB y 8 pacientes con MA

§ No se les realizó examen a un paciente con MB y un paciente con MA

¶ No se les realizó examen a 3 pacientes con MB y 81 pacientes con MA

Las variables que resultaron significativas en el análisis anterior, y consideradas candidatas a integrar el modelo, se sometieron a clasificación según la mencionada técnica de árboles de clasificación, con lo cual se ejecutó una nueva reducción en su número. Así, las variables con mayor desempeño predictivo, por el valor del rango de importancia para predicción de MB, fueron: conteo de leucocitos polimorfonucleares del LCR >80%, convulsiones en el transcurso de la enfermedad, concentración de glucosa <1.0 mMol/l en el LCR, tinción de Gram del LCR positivo, concentración de proteínas en el LCR >1.5 g/l, estado tóxico-infeccioso por apariencia clínica, y razón glucosa LCR/glucosa sangre <0.35. Este primer conjunto de variables alcanzó una predicción significativa de MB con el modelo logístico ( $p < 0.0001$ ). En una segunda corrida de este modelo se analizaron las 6 primeras variables, y también se alcanzó una predicción significativa de MB con un valor  $p < 0.0001$ ; por otra parte, el valor  $p$  del test de reducción de variables fue 0.34, lo cual indicaba que era factible el modelo reducido en la predicción de MB. Una corrida ulterior excluyó la variable concentración de proteínas en el LCR >1.5 g/l; la predicción de MB para las 5 variables restantes fue significativa ( $p < 0.0001$ ), y al aplicar una vez más el test de reducción de variables se obtuvo  $p = 0.78$ , permitiendo así una predicción de MB con un modelo más pequeño. De este modo, integraron el modelo predictivo: 1) Apariencia de estado tóxico-infeccioso, 2) Convulsiones en el transcurso de la enfermedad, 3) Tinción de Gram del LCR positiva, 4) Proporción de leucocitos polimorfonucleares en el LCR >80%, y 5) Glucorraquia <1.0 mMol/l.

Para aplicar el modelo en cuestión se excluyeron los pacientes que no tuvieran realizado alguno de los exámenes integrantes del mismo, y que no tuvieran otros aspectos positivos que los identificaran de riesgo de MB. De esta manera, se excluyeron dos casos (uno con MB por no realizarse conteo diferencial de leucocitos del LCR, y otro con MA por no medirse las concentraciones de glucosa en LCR). Los valores de los procedimientos diagnósticos para cada variable seleccionada no sobrepasaron el 65% de sensibilidad, con VPN de hasta 94% como máximo valor en algunas de ellas (Tabla 3). Sin embargo, la totalidad de estas variables como un conjunto de predicción, reveló tener una sensibilidad y VPN de 100.0%, con especificidad de 91.26% y VPP de 64.44%.

**Tabla 3.** Valores predictivos de meningitis bacteriana para cada una de las variables en forma individual y en conjunto

Variables	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
Tinción de Gram del LCR positiva	27.6 (9.6-45.6)	99.4 (98.1-100.0)	88.9 (62.8-100.0)	89.7 (85.2-94.1)
Apariencia de estado tóxico-infeccioso	65.5 (46.5-84.5)	99.4 (98.1-100.0)	95.0 (82.9-100.0)	94.8 (91.4-98.2)
Convulsiones en el transcurso de la enfermedad	58.6 (38.9-78.3)	98.9 (97.1-100.0)	89.5 (73.0-100.0)	93.8 (90.1-97.4)
Glucorraquia <1.0 mMol/l	65.58 (46.5-84.5)	96.2 (93.1-99.2)	73.1 (54.1-92.0)	94.6 (91.1-98.1)
Proporción de leucocitos polimorfonucleares en el LCR >80%	58.6 (38.9-78.3)	97.3 (94.6-99.9)	77.3 (57.5-97.1)	93.7 (89.9-97.4)
Una o más de las anteriores	100.0 (98.2-100.0)	91.3 (86.9-95.6)	64.4 (49.3-79.5)	100.0 (99.7-100.0)

LCR: líquido cefalorraquídeo, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, IC: intervalo de confianza

Lo anterior demostró que, al aplicar el modelo de predicción en el grupo de derivación, no hubo ningún paciente malclasificado, en el sentido de una predicción negativa de MB para quien resultara ser portador de este tipo de infección. Así mismo, el modelo se probó al grupo de validación y tuvo un desempeño exactamente similar, sin que dejara de identificarse un solo paciente con MB por el modelo de predicción propuesto.

## DISCUSIÓN

Con esta investigación hemos desarrollado un modelo de predicción de MB óptimo y preciso, que nos ofrece confiabilidad para el diagnóstico de MB, así como también para descartar esta posibilidad en un paciente neonatal con pleocitosis del LCR, si atendiéramos al VPN.

Si bien, a veces es difícil diferenciar clínicamente una meningitis de causa bacteriana de otra causada por virus, es evidente que hay determinados marcadores clínicos y de laboratorio que son más característicos de una MB. Es precisamente esto lo que hemos demostrado con nuestra investigación, a propósito de la cual comentamos que, no tenemos conocimiento de la realización de una similar, con una casuística tan amplia de meningitis neonatal adquirida en la comunidad.

La población de estudio reúne las características de estar integrada por lo general con RNs a término y con buen peso, los cuales como neonatos sanos, egresaron de sus respectivos hospitales maternos donde nacieron y pasaron a convivir en la comunidad. Todos estos pacientes fueron evaluados posteriormente por emergencia e ingresados en nuestro Servicio de Neonatología, donde se hizo el diagnóstico de meningitis.

La frecuencia predominante del *Streptococcus agalactiae* como microorganismo causal de nuestros casos de MB coincide con muchos otros reportes de la literatura en pacientes neonatales, tales como May y cols. en Australia<sup>(14)</sup>, Garges y cols. en EE.UU<sup>(15)</sup>.

La comparación de algunas características demográficas y clínicas entre el grupo de derivación y de validación demuestra la similitud entre ambos grupos, con excepción de mayor mortalidad en el grupo de validación, pero esto no determinó influencia en nuestros resultados, pues tanto en el grupo de derivación, como en el de validación, el modelo de predicción de MB tuvo un desempeño similar.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad aguda que exploramos se han verificado asociadas a la MB en estudios anteriores<sup>(16)</sup>, tal como se repite en este estudio, a partir de las cuales hubo que seleccionar algunas para desarrollar nuestro modelo de predicción. Las manifestaciones somnolencia y rechazo al pecho, las cuales son expresiones que vierten los familiares y se constatan por el médico que hace la evaluación del paciente, están implícitas -aunque no siempre- en el paciente categorizado como de apariencia tóxico-infecciosa, por lo que, al seleccionar variables significativas para conformar nuestro modelo de predicción, con un valor elevado en el rango de importancia que presenta el análisis de regresión, se decidió integrar a este solo la apariencia tóxico-infecciosa. Esta condición clínica implica un estado de gravedad muy en correspondencia con la entidad clínica que se analiza. En un estudio de Nigrovic y cols. para validar su Regla de Predicción Clínica de MB<sup>(10)</sup>, se excluyó este tipo de pacientes, lo cual de cierta manera introduce un sesgo en el grupo de niños que investigaron, quienes serían pacientes sin evidenciar toda una gama de

estados clínicos que presenta esta infección. La ocurrencia de convulsiones también se seleccionó por los valores alcanzados en los análisis mencionados. Esta manifestación clínica también se incluye en otros modelos o criterios predictivos de MB<sup>(8)</sup>.

Un examen del LCR con tinción de Gram que resulte positivo (presencia de morfología bacteriana), es determinante y poco cuestionable, en la consideración como predictor de la causa bacteriana ante un paciente con pleocitosis del LCR, lo cual también ha sido evidenciado en investigaciones previas<sup>(8)</sup>. Ello sustenta su inclusión como variable del modelo predictivo que probamos. A pesar de su relevancia diagnóstica, con frecuencia este examen no se indica, a veces por falta de recursos humanos y materiales, y otras por omisión del médico evaluador, que se limita a los indicadores citoquímicos clásicos del LCR. El examen del LCR con coloración de Gram permite un rápido y cercano reconocimiento de la bacteria causal de la MB en 60% a 90% de las meningitis adquiridas en la comunidad, con un 97% de especificidad<sup>(17-19)</sup>. Como quiera que sea, la probabilidad de visualizar bacterias en la coloración de Gram se relaciona con la concentración de bacterias en el LCR (más probable con mayor concentración), tipo de bacteria (mayor en aquellos del género *Streptococcus* y menos en los Gram negativos) y también influye la experiencia del técnico. Esta prueba es rápida, poco costosa y altamente específica para el diagnóstico de MB. Por ello, se recomienda que todos los pacientes que sean evaluados por sospecha de MB tengan realizado un examen de coloración de Gram del LCR, lo cual está sustentado por buena evidencia clínica con recomendación para su uso, y siempre debe ser ofrecido<sup>(19)</sup>.

Respecto a los indicadores del examen citoquímico del LCR, se debe tener presente que, en algunos tipos de MA, particularmente las ocasionadas por enterovirus, se pueden expresar alteraciones en el LCR de forma similar a como ocurre con la MB, tal es el caso de encontrar a veces predominio de polimorfonucleares en el conteo diferencial de leucocitos del LCR<sup>(20)</sup>. A pesar de estas premisas, esta variable tuvo un magnífico desempeño, resultante del análisis ejecutado, lo cual determinó su inclusión en el modelo predictivo, junto con una concentración baja de glucosa en el LCR.

Existe evidencia de que, determinados resultados en los indicadores (como variables independientes) del estudio citoquímico del LCR, se asocian a MB si se comparan con otros pacientes con MA<sup>(3, 7, 20)</sup>. En el estudio de See y cols.<sup>(21)</sup>, la relación glucosa LCR:sangre  $\geq 0.35$ , la concentración de proteínas en el LCR  $\geq 1.26$  g/l y de lactato en LCR, fueron factores asociados a MB vs MA. En dicha investigación, el factor con mayor área bajo la curva ROC fue la razón glucosa LCR:glucosa sangre.

El considerable solapamiento que existe de las variables predictoras entre los pacientes con MA y MB<sup>(7, 22)</sup>, limita su capacidad discriminatoria cuando se aplican como variables predictoras de manera individual, sin embargo, al evaluar en conjunto varias de ellas, de manera que se contemplen aspectos clínicos e indicadores de examen del LCR, se logra optimizar la predicción de MB, que en el modelo propuesto resulta en un 100.0% de sensibilidad y VPN.

Nuestra investigación difiere de las anteriores en el sentido que, es la primera que evalúa una población de pacientes neonatales. Pocos estudios de predicción de MB incluyen lactantes pequeños, como el de Spanos y cols.<sup>(22)</sup> y el de Nigrovic y cols.<sup>(8)</sup>, quienes incluyeron lactantes a partir del primer mes de vida, e incluso, en este segundo estudio se realizó un subanálisis con lactantes de menos de 2 meses de edad. Por otra parte, muchos de los modelos creados para diferenciar una MB de una MA son complicados y poco prácticos para la atención médica de urgencia, además, se basan fundamentalmente en indicadores de laboratorio<sup>(3-7, 22)</sup>. El «Bacterial Meningitis Score» (BMS) tiene mayor aceptación en la comunidad internacional, pero

igualmente, siempre se ha aplicado en poblaciones infantiles más allá del período neonatal<sup>(8-9, 10-11, 23)</sup>. Los propios autores del BMS recomiendan tener precaución en aplicar este modelo en lactantes menores de 2 meses de edad, ya que su predictibilidad es menos exacta, sobre la base que los pacientes malclasificados por el BMS en su estudio de validación, fueron lactantes entre uno y dos meses de edad con MB a *E. coli*<sup>(10)</sup>. Una ventaja práctica de nuestro modelo de predicción de MB es que, se sustenta principalmente en elementos clínicos, identificables por interrogatorio a los familiares y un buen examen físico del RN, y los aspectos de exámenes de laboratorio están al alcance de los servicios de emergencia, en cualquier nivel de atención de salud.

Cuando se quiere excluir una MB, estamos obligados a obtener cultivos bacteriológicos de sangre y LCR negativos, pero esto demora de 2 a 3 días de incubación, por lo cual es práctica habitual que, la mayoría de los niños pequeños con pleocitosis del LCR se ingresan en el hospital para recibir tratamiento antibiótico de amplio espectro<sup>(19, 24)</sup>. El hecho de contar con una herramienta precisa, mediante el uso de variables clínicas y de laboratorio, las cuales tendrían que estar disponibles al momento de la evaluación del paciente, y que identifica cual de ellos con pleocitosis del LCR tiene un riesgo nulo para MB, pudiera orientar en esta toma de decisiones y limitar el uso de antibióticos innecesarios. Su empleo podría estar limitado a aquellos casos, quienes han recibido tratamiento antibiótico previo a la realización de la toma de muestras de LCR por punción lumbar.

Dentro de las limitaciones de nuestro trabajo, tenemos que se trata de un estudio con carácter retrospectivo, aun así, elegimos este enfoque debido a que fue el único modo factible de ejecutar la investigación, dado la baja frecuencia de MB neonatal y la necesidad de contar con una casuística que soportara resultados más consistentes; además, se basa en una investigación básica que se ha desarrollado en nuestro Servicio de Neonatología, y algunas variables, como la consideración de un estado tóxico-infeccioso/buena apariencia -concepto que el investigador principal ha mantenido desde la fundación del mismo- han sido aspectos consensuados por el equipo médico del Servicio y aceptado en la literatura internacional, por lo que no podría haber modificaciones sustanciales si el estudio se realizara de manera prospectiva. Es de señalar también que, cualquier estudio de predicción debe ser evaluado primero en su efectividad, y posteriormente debe ser validado en una población nueva o diferente, lo cual esperamos pueda ser llevado a efecto en un plazo breve. Por último, la exclusión por pérdida de datos ocurrió en solo dos pacientes (menos de 1.0%), al aplicar el modelo en cuestión en el grupo de derivación.

Concluimos que, el modelo de predicción diseñado descansa en variables de evaluación rutinarias, y permitió identificar inequívocamente la totalidad de los pacientes neonatales con MB. Su empleo podría ser una herramienta útil en la toma de decisiones clínicas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chang Chien HY, Chiu NC, Li WC, Huang FY. Characteristics of neonatal bacterial meningitis in a teaching hospital in Taiwan from 1984-1997. *J Microbiol Immunol Infect* 2000; 33(2):100-4.
2. Tee WS, Choong CT, Lin RV, Ling AE. Aseptic meningitis in children—the Singapore experience. *Ann Acad Med Singapore* 2002; 31(6):756-60.

3. Hoen B, Viel JF, Paquot C, Gerard A, Canton P. Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14(4):267-74.
4. Jaeger F, Leroy J, Duchene F, Baty V, Baillet S, Estavoyer JM, et al. Validation of a diagnosis model for differentiating bacterial from viral meningitis in infants and children under 3.5 years of age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(6):418-21.
5. 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):511-7.
6. Freedman SB, Marrocco A, Pirie J, Dick PT. Predictors of bacterial meningitis in the era after *Haemophilus influenzae*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155(12):1301-6.
7. Oostenbrink R, Moons KG, Twijnstra MJ, Grobbee DE, Moll HA. Children with meningeal signs: predicting who needs empiric antibiotic treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(12):1189-94.
8. 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; 110:712-9.
9. Agüero G, Davenport MC, del Valle MP, Gallegos P, Kannemann AL, Bokser V, et al. Validación de una regla de predicción clínica para diferenciar meningitis bacteriana de meningitis aséptica. *Arch Argent Pediatr* 2010; 181(1):40-4.
10. Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, Cannavino CR, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 2007; 297(1):52-60.
11. Dubos F, Lamotte B, Bibi-Triki F, Moulin F, Raymond J, Gendrel D, et al. Clinical decision rules to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *Arch Dis Child* 2006; 91(8):647-50.
12. Dubos F, Moulind F, Raymonde J, Gendrel D, Bréartf G, Chalumeau M. Distinction entre les méningites bactériennes et virales chez l'enfant : affinement d'une règle de décision clinique. *Arch Pédiatr* 2007; 14(5):434-8.
13. 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.
14. May M, Daley AJ, Isaacs D; Australasian Study Group for Neonatal Infections. Early onset neonatal meningitis in Australia and New Zealand, 1992-2002. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90:F324-F327.
15. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, et al. Neonatal meningitis: What is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics* 2006; 117:1094-1100.
16. Weber MW, Herman J, Jaffar S, Usen S, Oparaugo A, Omosigho C, et al. Clinical predictors of bacterial meningitis in infants and young children in The Gambia. *Trop Med Int Health* 2002; 7(9):722-31.

17. Hristeva L, Bowler I, Booy R, King A, Wilkinson AR. Value of cerebrospinal fluid examination in the diagnosis of meningitis in the newborn. *Arch Dis Child* 1993; 69(5 Spec No):514-7.
18. Neuman MI, Tolford S, Harper MB. Test characteristics and interpretation of cerebrospinal fluid Gram stain in children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(4):309-13.
19. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:126784.
20. Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000; 105(2):316-9.
21. See KC, Tay SK, Low PS. Diagnosing and prognosticating acute meningitis in young infants within 24 hours of admission. *Ann Acad Med Singapore* 2001; 30(5):503-9.
22. 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):2700-7.
23. Pierart J, Lepage P. [Value of the «Bacterial Meningitis Score» (BMS) for the differential diagnosis of bacterial versus viral meningitis]. *Rev Med Liege* 2006; 61(7-8):581-5.
24. Feigin RD, McCracken GH, Jr., Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(9):785-814.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al *Licenciado Humberto Martínez Canalejo* por sus valoraciones en la consulta estadística. A las enfermeras del Servicio de Neonatología por ser las vigilantes insomnes de nuestros pacientes, y al personal del laboratorio de Terapia Intensiva y Microbiología de nuestro hospital, por la calidad de su trabajo.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

MB Meningitis Bacteriana  
MA Meningitis Aséptica  
SNC Sistema Nervioso Central  
LCR Líquido Cefalorraquídeo  
RN Recién Nacido  
PL Punción Lumbar  
VPP Valor Predictivo Positivo  
VPN Valor Predictivo Negativo  
IIC Intervalo Intercuartil  
ROC Receiver Operating Characteristics  
DE Desviación Estándar

Correspondencia:

Dr. Manuel Díaz Álvarez

Edificio Focsa, 17 y M, Apto. 27-M, El Vedado, La Habana, Cuba, CP 10400

Telf. 537 8350176

mfdez@infomed.sld.cu

Recuento de palabras: 4266

Fecha de envío: 10 de Febrero 2013

\* Artículo original publicado en la revista Saludarte 2011; 9(2): 67-77 y reproducido con la autorización de su consejo editorial.

\*\* Especialista de 2<sup>do</sup> grado en Pediatría y Neonatología. Profesor e Investigador Titular. Doctor en Ciencias Médicas.