



11249
2
2 ej.
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

MENINGOENCEFALITIS NEONATAL EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
(ESTUDIO DE PREVALENCIA, ETIOLOGIA Y
COMPORTAMIENTO CLINICO; REVISION DE 5 AÑOS)

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD EN
NEONATOLOGIA
P R E S E N T A :
DRA. ELIA NOEMI CAMACHO OJEDA



INPer

DR. FEDERICO JAVIER ORTIZ IBARRA
DIRECCION DE ENSEÑANZA
PROF. DEL CURSO
DR. MOISES MORALES SUAREZ

MEXICO, D.F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

268857



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

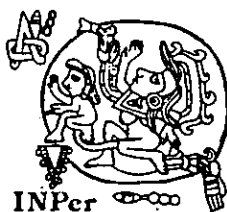
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**MENINGOENCEFALITIS NEONATAL EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
(ESTUDIO DE PREVALENCIA, ETIOLOGIA Y**

COMPORTAMIENTO CLINICO; REVISION DE 5 AÑOS)

DR. ERNESTO CASTELAZO MORALES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA

ESPECIALIDAD EN

NEONATOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. ELIA NOEMI CAMACHO OJEDA

TUTOR:

DR. FEDERICO JAVIER ORTIZ IBARRA

PROF. DEL CURSO:

DR. MOISES MORALES SUAREZ

MEXICO, D.F.

1998

AGRADECIMIENTOS

A DIOS POR PERMITIRME CUMPLIR UNO MAS DE MIS PROPOSITOS EN LA VIDA.

A MI ESPOSO E HIJO , POR EL CARIÑO Y APOYO EN TODO MOMENTO.

A MI PADRE, HERMANOS Y FAMILIA POR APOYARME EN CADA FASETA DE MI VIDA.

AL RECUERDO DE MI MADRE QUE CONTINUA IMPULSANDOME HOY EN DIA.

AL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA POR LA ENSEÑANZA IMPARTIDA EN ESTOS AÑOS.

AL M. EN C. GABRIEL ARTEAGA TRONCOSO POR EL APOYO QUE ME BRINDO PARA LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

INDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCION	3
3. MARCO TEORICO	11
-ANTECEDENTES HISTORICOS	11
-EPIDEMIOLOGIA	13
-ETIOLOGIA	17
-PATOGENIA	25
-PRESENTACION CLINICA	28
-DIAGNOSTICO	32
-TRATAMIENTO	35
4. CONTENIDO	
-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	39
-OBJETIVO	40
-MATERIAL Y METODOS	43
-RESULTADOS	44
-DISCUSION	47
-CONCLUSIONES	49
-ANEXOS	50
-BIBLIOGRAFIA	55

RESUMEN

Se realizó un estudio retrolectivo durante el período comprendido entre el 1º de Enero de 1993 al 31 de Agosto de 1998, de pacientes que hayan sido sometidos a punción lumbar, reconocidos tanto en la unidad de cuidados intensivos como intermedios en el Instituto Nacional de Perinatología. Se analizarán todos aquellos casos que observaron diagnóstico de meningitis, explorando sus expedientes clínicos. Se identificaron los resultados de los estudios citológico, citoquímico y bacteriológicos, así como la información de los factores predisponentes, el agente causal, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos involucrados. Los datos obtenidos fueron recopilados en una base de datos (anexo 1) y analizados en el programa EPI INFO (CDC. Atlanta, Geo. EU.), ver .6.02.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables continuas utilizando medidas de tendencia central. En su caso los resultados de las variables discretas fueron evaluados con metodología de cruzamiento de tablas (Crosstabs) a partir de la frecuencia de aislamiento en relación con el cuadro clínico, tratamiento y seguimiento de los casos. La validez estadística fué evaluada con la prueba de Chi cuadrada ($p < 0.05$).

Los gérmenes más frecuentes en el patrón de sepsis y neuroinfección conjuntas tenemos que el *S. epidermidis* representó el 23.2% (con 16 casos), el *S. aureus* 16.0% (con 11 casos), *Pseudomona aeruginosa* (10 casos)

14.5%, *Streptococcus del grupo D "Enterococo"* 11.6% con 8 casos, *E. coli*, 8.7% (6 casos), *Candida spp* (también con 6 casos) 8.7%, *Streptococo del grupo B* (3 casos) 4.4%, *Enterobacter cloacae* (3 casos) y mismo porcentaje. En cuanto a *Klebsiella pneumonie* 2.9% (2 casos) y *Streptococcus agalactie*, *Staphylococcus urealiticum* y *Enterobacter aglomerans* con un 1.4% (1 caso por cada uno respectivamente).

INTRODUCCION

La meningoencefalitis es la inflamación del encéfalo y meninges como resultado de un daño directo o secundario a infección bacteriana, viral o fúngica.(1)

La meningitis bacteriana en el recién nacido es una enfermedad grave, que constituye un problema clínico importante a pesar de los avances logrados en la antibioticoterapia, la tecnología y los métodos de diagnóstico directos y rápidos con alta especificidad y sensibilidad; esto debido a su elevada letalidad, la cual varía del 25 al 50%, así como por secuelas neurológicas e intelectuales que producen a corto y largo plazo en los sobrevivientes. (2,3)

Algunas publicaciones reportan una mortalidad semejante, estimada del 20 al 40% y una permanencia de secuelas neurológicas complicadas del 30 al 50% en los pacientes afectados. (1)

Otros estudios mencionan que la mortalidad de las meningitis neonatales oscila paralelamente entre un 20 a 50% siendo significativamente mayor en niños prematuros y de muy bajo peso (2,3). Asimismo es relativamente frecuente la presencia de secuelas en los supervivientes, las que pueden ser leves y no interferir de manera importante en el desarrollo del niño, o las graves que conllevan a importantes limitaciones para su futuro, (4)

dentro de estas se incluyen a la hipoacusia, alteraciones en el lenguaje, crisis convulsivas, alteraciones motoras y retraso psicomotor de grado variable.

La prevalencia real de la meningitis bacteriana neonatal (MBN) en nuestro país es desconocida; no obstante el Instituto Nacional de Perinatología informa una frecuencia de 4.9 casos de meningitis por cada 1000 recién nacidos vivos, mayor que lo informado en la bibliografía médica, en donde la frecuencia es estimada en 0.13 por nacidos vivos de término y 2.4 por 1000 nacidos prematuros. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) el 2.7% de los ingresos de RN correspondió a meningitis neonatal.(5)

La MBN es generalmente la complicación de una bacteremia. En una revisión que se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría, la MBN representó el 7.8% de los recién nacidos que ingresaron con diagnóstico de septicemia, información similar al 6.7% que ha sido reportada por el Hospital Infantil de México. (16)

La incidencia de meningitis neonatal según la serie consultada , oscila desde dos a cuatro casos por 10,000 recién nacidos hasta un caso por 1,000 (2,6). Los gérmenes que son referidos en la literatura como más frecuentes son el *Estreptococo hemolítico* del grupo B, *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*, todos ellos se adquieren fundamentalmente por vía vertical. Se refiere que del 20% al 35% de las mujeres en edad fértil están colonizadas rectal y vaginalmente por *Estreptococo* del grupo B y del 45% al 50% presenta colonización por *Escherichia coli* (6,7)

Estudios recientes han aclarado, diversos aspectos de la fisiopatología de la meningitis, en las cuales se ha demostrado que el daño al encéfalo puede ser por efecto directo bacteriano o como resultado de los diversos estímulos antigénicos, y mediadores químicos que producen sus efectos. (4)

La meningitis en el neonato, es usualmente una invasión bacteriana secundaria a una bacteremia, y que generalmente forma parte del síndrome clínico de sepsis neonatal.

El recién nacido es más susceptible de contraer infecciones bacterianas, debido a las deficiencias relativas de su sistema inmunitario humoral y celular, menor efectividad de su sistema de fagocitosis, quimiotáctico y opsonización. Por estos defectos en la habilidad para resistir a las infecciones bacterianas, en el recién nacido puede ser rápidamente invadido por una serie de microorganismos (4,5). Lo anterior adquiere mayor relevancia en el recién nacido pretérmino, ya que la mujer gestante, transfiere la mayor cantidad de anticuerpos al feto a partir de las 37 semanas de gestación.

Debido a que generalmente, la MB forma parte del síndrome de septicemia neonatal, las bacterias o agentes etiológicos tanto para sepsis y meningitis de inicio temprano tienen historia, de una o más complicaciones obstétricas significativas, que incluyen prematuridad, ruptura prematura de membranas (de más de 24 hrs. de evolución), corioamnioítis, fiebre materna, reportándose datos de mortalidad entre un 10 y 15%. Los gérmenes

usualmente reportados son *E. coli*, *Streptococcus del Grupo B*, *Listeria monocitogenes*. (5,6)

En los casos de sepsis y meningitis de inicio tardío, los microorganismos más asociados son: *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*, *Pseudomona aeruginosa*; situación que si bien, puede ser reconocida a partir del quinto día, es más frecuente encontrarla después de la primera semana de vida extrauterina.

La MBN es más frecuente en neonatos con síndrome de septicemia tardía, en la cual se presenta en un 50% de los casos; ésta cifra descende a un 30% en los neonatos con síndrome de septicemia temprana. La incidencia de meningitis bacteriana es del 25-30% de los casos de septicemia neonatal. (7,8)

Hasta antes del advenimiento de los antimicrobianos, la mortalidad de la meningitis bacteriana era superior al 90%. Con el uso de éstos, ha sido posible reducirla a cifras entre 15 a 20%. Las secuelas neurológicas en los sobrevivientes son demostrables en el 14% de los niños con seguimiento. Las alteraciones auditivas sensorineurales son más frecuentes, ocurriendo en el 75% de los pacientes sobrevivientes. (6,7,9,10).

RESPUESTA INMUNE DEL RECIEN NACIDO

Los neonatos tienen un mayor riesgo de infección sistémica, que los lactantes, siendo algunos más susceptibles que otros. Estudios demuestran, que el recién nacido presenta una incidencia de infección de 1 a 3/1000 RN vivos, siendo mayor en los neonatos que pesan menos de 1,500 gr. con una incidencia de 1 a 6/1000 RN. Esta susceptibilidad incrementada, es el resultado de la inmadurez de los mecanismos de defensa, determinados por la prematuridad; pudiendo presentar carencia o disminución de los linfocitos T en la sangre al nacer, y durante el primer mes de vida.

La infección es más frecuente en el sexo masculino, lo que aún no está claro, sin embargo, alguna protección contra la infección al parecer, es mediado por la producción de anticuerpos, aparentemente, éste sería conferido por el cromosoma X doblemente presente en las mujeres. (19)

Al parecer, la producción de anticuerpos e inmunoglobulinas, están imperfectamente desarrollados en el neonato. Así existe una deficiencia de IgM, lo que los hace más susceptibles particularmente a *E. coli* ya que los anticuerpos contra éste microorganismo son IgM.

La transferencia de IgG se incrementa a mayor edad gestacional, por lo que los recién nacidos de pretérmino presentan niveles bajos de éstas IgG, lo

que puede contribuir a la mayor susceptibilidad, para las infecciones, que presentan los prematuros en relación a los de término. (8,18,19)

El recién nacido pretérmino posee inmadurez de un sistema inmune porque:

- a) Tiene una menor transferencia de anticuerpos maternos, ya que la mayor parte de ésta se realiza a partir de las 37 semanas de gestación.
- b) Incapacidad para destruir a las bacterias, por la disminución de su capacidad fagocítica. Además la ictericia puede disminuir aún más la fagocitosis, ya que inhibe a la haxosa-monofosfato, y ésta a su vez, inhibe la capacidad de fagocitosis.
- c) Limitación de los neutrófilos para opsonizar, y
- d) Bajos niveles de complemento.

Los factores del complemento son los más importantes factores quimiotácticos y de opsonización. La fibronectina plasmática, que provoca eliminación de bacterias, complejos inmunes y detritus celular, también se encuentra disminuida en el neonato, limitando su capacidad de fagocitosis. (20)

FACTORES DE RIESGO

La incidencia reportada de neuroinfección, varía de serie a serie, pero hay siempre una marcada correlación inversa con el peso al nacer del infante. En un estudio prospectivo realizado de 1959 a 1966 la incidencia determinada fué de 0.37% casos en los recién nacidos vivos con un peso mayor de 2,500 gr., pero esta incidencia se incremento sustancialmente hasta 1.33/1,000 en los recién nacidos vivos (RNV), cuyo peso fué menor de 2,500grs (Overall, 1970). Otro estudio realizado por Klein en 1983 reporta una frecuencia de 1.6 a 2.6/1,000 RNV menores de 2,500 grs y para el grupo de R:N: de peso extremadamente (menor de 1,000 grs) una frecuencia global de 0.2/1,000 RNV (Excluyendo a los RN con defectos congénitos del sistema nervioso central (18,20)

Según reportes del Estudio Colaborativo de Investigación Perinatal de los Institutos Nacionales de Salud, de los Estados Unidos de América, los recién nacidos de bajo peso adquieren neuroinfección tres veces más frecuente que los recién nacidos de término quienes pesan más de 2,500 gr. Por otro lado, tenemos reportado según un estudio en Cincinnati, que la neuroinfección fué 17 veces más frecuente en un grupo de recién nacidos de bajo peso.

Entre los factores maternos; es conocido, que la mujer adulta, el *Streptococcus* del grupo B, es comunmente encontrado en el tracto genital. Alrededor del 25% de las gestantes presentan colonización por dicho germen

en el tracto vaginal, y un porcentaje similar de sus recién nacidos presentan colonización en el ombligo, cordón umbilical y oído; éste parece no estar relacionado con la raza, la edad o grupo sanguíneo estudiado, Paredes et al, en 1977 observó que un 22.5% de los recién nacidos estaban colonizados en el primer día de vida extrauterina, y que el 65% de los RN estaban colonizados al momento del alta; esto nos sugiere que en su gran mayoría, la colonización es nosocomial. Sin embargo, la infección es mucho menor que la colonización. De los 37% colonizados en las primeras dos semanas de vida, sólo el 0.5% desarrollaron infección, y la mortalidad reportada por *Streptococcus* del grupo B es de 1/1000 mv (Albert et al)

Entre las características de los neonatos que desarrollan sepsis y neuroinfección, están la susceptibilidad del huésped, la respuesta inmune del recién nacido específicamente, los factores socioeconómicos, obstétricos y prácticas de enfermería y la salud y nutrición materna, siendo todos éstos factores considerados por ser importantes en la patogénesis de la sepsis y neuroinfección.

Entre los factores de riesgo asociados, y más importantes, se encuentran el parto pretérmino, el bajo peso al nacer, la ruptura de membranas, infecciones maternas periparto, parto séptico o traumático, e hipoxia fetal, siendo entre éstos el más significativo para el desarrollo de sepsis y neuroinfección neonatal, el bajo peso al nacer, siendo raro que se presente en el recién nacido de término y después de un embarazo y parto sin antecedentes.

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES HISTORICOS

En 1925 refiere Robertz, que el contenido celular en el L.C.R. es de 2 a 17/mm³, en las primeras 24 hrs. de vida; al respecto Samson en 1931, refiere que el contenido celular del L.C.R. es de 6 a 10/mm³ en las primeras 2 semanas de vida, y que éstas van disminuyendo progresivamente, encontrándose un rango de 0 a 5 células/mm³ al finalizar el primer mes de vida.

En 1948 Otila, realizó una revisión de las características del L.C. en recién nacidos pretérmino, reportando que el contenido celular es de 1-4/mm³, y el rango de los niveles de proteínas encontrados fué de 19 a 38, con un promedio de 30mg/dl. En contraposición a lo anterior, Arnhold en 1958 nos reporta que el contenido proteínico en el LCR, en los primeros 4 días de vida, está en el rango de 33 a 162 mg/dl, y está exento de células.

En 1970 Jasso, nos refiere que el nivel promedio de glucosa en el LCR es de 53.5 hasta 63.1mg% en la etapa neonatal, y valores menores de 40mg% deben considerarse como patológico, en cualquier momento de la etapa neonatal.

En 1976 Naidoo J. y Mac Cracken, refieren que los niveles de proteínas se encuentran en el rango de 20-170mg/dl con DE 90 y 65-150mg/dl con DE 115, en los recién nacidos de término y pretérmino respectivamente, así mismo, la cuenta celular es de 0 a 32 y 0 a 29/mm³ en los recién nacidos de término y pretérmino respectivamente.

En 1975 Overall, reportó que la incidencia de meningitis bacteriana es de 0.2 a 0.5/1000 nacidos vivos; Mac Cracken en 1977 reporta que ésta es del 0.4-1/1000 nacidos vivos.

En 1980 Gordon, refiere que la mortalidad en meningitis bacteriana por gram negativos es del 77%, en relación a la reportada por Mac Cracken en 1980 que es del 20-30% de los neonatos, y que, entre el 10a 20% de los sobrevivientes presentan secuelas neurológicas.

En 1989 Arredondo García y cols, reportan una mortalidad de 4.9/1000 nacidos vivos en el Instituto Nacional de Perinatología.

En 1990 Sheldon, refiere que, una alternativa terapéutica, es la asociación de cefotaxime y un Aminoglucósido, cuando el microorganismo aislado es un gram negativo, con buenos resultados, según un estudio prospectivo realizado en el Hospital de Texas.

En 1991 Salazar F. y cols, reportan una mortalidad del 10-30% de los pacientes afectados por meningitis bacteriana en la edad pediátrica, y refiere

que el esquema antimicrobiano más aceptado en los Estados Unidos y Canadá, es la asociación de Ampicilina y amikacina, lográndose una cobertura amplia, tanto para gérmenes gram positivos y gram negativos, en la etapa neonatal.

En 1992 Arredondo García del INPER, propone el uso de Cefotaxime más un aminoglucósido, en el tratamiento específico de meningitis bacteriana neonatal por gram negativos.(18)

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia y las causas de meningitis purulenta varía con la localización geográfica, la edad del paciente y el estado inmunológico del huesped. La meningitis bacteriana representa un verdadero problema de salud por su elevada letalidad 10 a 30%, y porque los pacientes que sobreviven, con frecuencia sufren secuelas neurológicas severas. Los microorganismos causales de ésta entidad clínica, varían según el país o la institución analizada. Así vemos que en la edad pediátrica, en general, en un estudio realizado en los E.U. por Wenger et al (1990) reveló que la causa más común de meningitis purulenta fué *H. influenzae* 2.9/100000 (45%), seguido por *S. pneumoniae* con 1.1/100000 (18%) y *N. meningitides* ocurrió en 0.9/100000 (14%) con una mortalidad de 3, 19 y 13% respectivamente. *Listeria monocytogenes* y *S del grupo B* afectaron a 0.2 y 0.4/100000 respectivamente. Sin embargo la mortalidad por *L. monocytogenes* fué tan alta como el 22%. La meningitis bacteriana es de 4 veces más frecuente en la raza negra.

En un estudio, realizado por Solórzano-Santos, en el Hospital de infectología del Centro Médico la Raza, durante el período de 1985 a 1988, reporta que la meningoencefalitis purulenta es la segunda causa de hospitalización de Pediatría, con letalidad del 14.2% en los últimos 6 años, dato que es similar a otras casuísticas, y que el agente etiológico más común fué *H. influenzae* (70%), siendo las enterobacterias predominantes en la etapa neonatal (68%) seguidas de los gram positivos (26%). No se reportan casos de listeriosis.

Uno de los aspectos más llamativos de la infección neonatal es la fluctuación etiológica de una década a la siguiente, de los microorganismos causales de sepsis y meningitis. Algunas de éstas fluctuaciones son indudablemente, el resultado de la introducción de nuevos antibióticos (ejem. meticilina), y agentes antisépticos (hexaclorofeno).

En los últimos 50 años, el estudio del New Haven Yale nos muestra éste fenómeno. En la década de los 30 el *Streptococcus Beta hemolítico* grupo A, *E. coli* en los 40, *Staphylococcus aureus* en los 50, *E. coli* en los 60 y *Streptococcus beta hemolítico* grupo B en los 70. Los 80 puede ser la década en que retorna el *Staphylococcus* o cuando emerge el *streptococcus* no hemolítico grupo D como un patógeno neonatal importante.

Es importante recordar que durante determinado período, cuando un cierto microorganismo predominaba, otros microorganismos no desaparecían, igualmente es importante tener en mente que una experiencia local puede no

reflejar la tendencia nacional y, que otras naciones pueden tener experiencias distintas.

La incidencia de sepsis varía de menos de 1 a 8.1 casos/1000 RN vivos, siendo la incidencia de meningitis usualmente una fracción del número de pacientes con sepsis. La incidencia de neuroinfección aproximadamente uno por cada cuatro casos de sepsis neonatal (25%).(12)

La incidencia de meningitis reportada, varia de serie a serie, pero hay una relación inversa marcada con el peso al nacer del neonato, así en los RN de termino es de 0.37/1000 pero, es de 1.36/1000 en RN con peso menor de 2500gr y, en menores de 1000gr fue de 18/1000 RNV.

En México no existe un registro nacional de los casos de meningitis bacteriana, debido a lo cual, no es posible elaborar estadísticas al respecto; sin embargo existen estudios nacionales que reportan una morbilidad de 1.55/100 egresos en los RN pretérmino, y de 1.15/100 egresos en los de término; éstos datos corresponden a una sala de Neonatología en la que se asistía a RN referidos de otras unidades, y con diversos trastornos, por lo cual las tasas se incrementan.

La meningitis neonatal continua siendo un significativo problema, con una mortalidad estimada del 20 al 40%y una permanencia de secuelas neurológicas complicadas del 30 al 50% en los pacientes afectados. (1)

Otros estudios mencionan que la mortalidad de las meningitis neonatales oscila paralelamente entre un 20 a 50% siendo significativamente mayor en niños prematuros y de muy bajo peso (2,3). Asimismo es relativamente frecuente la presencia de secuelas en los supervivientes, las que pueden ser leves y no interferir de manera importante en el desarrollo del niño, o las graves que conllevan a importantes limitaciones para su futuro, (4) dentro de estas se incluyen a la hipoacusia, alteraciones en el lenguaje, crisis convulsivas, alteraciones motoras y retraso psicomotor de grado variable.

La prevalencia real de la meningitis bacteriana neonatal (MBN) en nuestro país es desconocida; no obstante el Instituto Nacional de Perinatología informa una frecuencia de 4.9 casos de meningitis por cada 1000 recién nacidos vivos, mayor que lo informado en la bibliografía médica, en donde la frecuencia es estimada en 0.13 por nacidos vivos de término y 2.4 por 1000 nacidos prematuros. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) el 2.7% de los ingresos de RN correspondió a meningitis neonatal.(5)

La MBN es generalmente la complicación de una bacteremia. En una revisión que se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría, la MBN representó el 7.8% de los recién nacidos que ingresaron con diagnóstico de septicemia, información similar al 6.7% que ha sido reportada por el Hospital Infantil de México. (16)

La incidencia de meningitis neonatal según la serie consultada , oscila desde dos a cuatro casos por 10,000 recién nacidos hasta un caso por 1,000

(2,6). Los gérmenes que son referidos en la literatura como más frecuentes son el *Estreptococo hemolítico del grupo B*, *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*, todos ellos se adquieren fundamentalmente por vía vertical. Se refiere que del 20% al 35% de las mujeres en edad fértil están colonizadas rectal y vaginalmente por *Estreptococo del grupo B* y del 45% al 50% presenta colonización por *Escherichia coli* (6,7)

ETIOLOGIA

Los agentes causales de meningitis bacteriana durante el periodo neonatal, no son sustancialmente diferentes de los que se encuentran involucrados en la Septicemia. En la epidemiología nacional, internacional e inclusive en la interinstitucional, se advierten algunas diferencias, siendo los agentes etiológicos más frecuentemente reportados:

- E. coli*
- Klebsiella*
- Proteus*
- Pseudomonas*
- Staphylococcus aureus y epidermidis*
- Streptococcus A, B, D*
- Listeria monocytógenes.*

En un estudio retrospectivo realizado, en el Hospital Infantil Federico Gómez de la Ciudad de México, realizado de Enero de 1987, se revisaron 1049 casos con diagnóstico clínico y de laboratorio de meningitis bacteriana, siendo posible demostrar el agente causal sólo en el 20% de los casos,

porcentaje que está muy por debajo de lo que se reporta en la literatura Universal, que varía del 30 al 50%. Estas cifras bajas de identificación del germen causal, podría estar relacionadas al tratamiento temprano e identificación tardía. En éste estudio, no se reportó ningún caso de *Streptococcus* Grupo B en el periodo neonatal; al contrario de lo que se refiere en la literatura extranjera. Sin embargo, en otro estudio realizado en el INPer en el periodo de 1987 a 1989, sí se reportan casos de *Streptococcus* Grupo B y D, así como casos de *Listeria* y *Ureaplasma*.

En Estados Unidos de América y algunos países Europeos, la incidencia de meningitis por *Streptococcus* del Grupo B y *Listeria monocytógenes*, ocupan uno de los principales lugares; sin embargo, en México son las Enterobacterias las que ocupan los primeros lugares en la mayoría de las instituciones de salud. En el INPer, el *Streptococcus* Coagulasa negativa ha surgido, como un patógeno muy importante, en el área de las terapias neonatales.

Una posible explicación de que agentes bacterianos como el *Streptococcus* del Grupo B y N. meningitides no se registren, con gran frecuencia, en México, puede ser, debido al cruce antigénico que existe con otras cepas, especialmente *E. coli*; la cual cuenta en su superficie con un antígeno llamado K1, que es un factor de virulencia idéntico al polisacárido capsular del meningococo, situación que confiere protección para la infección causada por éste último microorganismo.

Han ocurrido cambios significativos y marcados respecto a los microorganismos productores de meningitis neonatal en los Estados Unidos de Norte América y el Canadá en los últimos 30 años. Alrededor de los años 50, el agente predominante en E:U: fué *E. Coli*, con una frecuencia del 50-75% de los casos, pero en la década siguiente, la mayor insidencia fué por *Streptococcus* del Grupo B, en muchos centros neonatales. De 1970 a 1983 el 33.4% de los casos de meningitis neonatal fué causado por *E. coli*, el 29% por SGB.

En el estudio retrospectivo, realizado en la Unidad de Cuidados intensivos del Hospital la Raza, sobre la epidemiología de la neuroinfección neonatal, se reporta que *Pseudomonas* ocupa el primer lugar, *E. coli* el segundo y *Klebsiella* el tercero, desplazando a las enterobacterias a un cuarto lugar, siendo ésta epidemiología representativa propia de dicha institución.

En un estudio colaborativo de Latinoamérica, reportan que los principales gérmenes causales de neuroinfección bacteriana neonatal fueron *Klebsiella*, *Enterobacterias citrobacter* y *Salmonella*.(18,20)

En México , y en la mayoría de los países en vías de desarrollo, los gérmenes que con mayor frecuencia causan meningitis bacteriana neonatal son las bacterias gram negativas, tales como *Klebsiella pneumonie*, *Escherichia coli*, y otras como *Pseudomonas aureginosa*, *Enterobacter* y algunas otras especies de *Proteus*. En una revisión que se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría, el germen predominante fué *Klebsiella* (21.6%),

seguidas de *Pseudomonas* (15%), *Escherichia coli* (8.3%) y sin embargo durante el periodo de revisión no se encontró ningún caso relacionado con el *Estreptococo* del grupo B y solo dos casos con *Listeria monocytogenes*.(18)

En el anexo 1 se observan los agentes etiológicos más frecuentes en tres de las instituciones mexicanas que atienden población infantil. (7,8,16). En Estados Unidos de America y Europa el *Estreptococo* del grupo B y la *Escherichia coli* K1 son los gérmenes más predominantes.(9)

Anexo 1. Agentes etiológicos más frecuentes de la meningitis neonatal.

	Instituto Nacional de Pediatría n=167	Hospital Infantil n=50	Instituto Nacional de Perinatología n=54
<i>E. coli</i>	14(8.3%)	12(24%)	12
<i>K. pneumonie</i>	36(21.6%)	7(14%)	7
<i>Enterobacter sp</i>		2(4%)	
<i>Estretococo del grupo B</i>			3
<i>Listeria monocytogenes</i>	2(3.2%)		3
<i>Proteus mirabilis</i>	4(6.6%)	1(2%)	2
<i>Pseudomonas sp</i>	25(15%)	1(2%)	2
<i>S. aureus</i>	4(6.6%)		25
Sin aislamiento	82(49.1%)	27(54%)	
Total	167	50	54

Fuente: Gonzalez-Saldaña N. y Saltigeral-Simental P. Infecciones perinatales. Ed. Trillas (1995).

En un estudio realizado por Olmedo Díaz y colaboradores del Hospital "Doce de Octubre" en el servicio de Neonatología, durante un lapso de 7 años, se diagnosticaron 56 niños con meningitis, lo que supone un 0.8% de los niños ingresados. El peso medio de los niños incluidos fue de 2.475 ± 987 gr. y la edad gestacional media 35 ± 5 semanas. De los niños seleccionados 25 eran RNPT. Se identificó el germen en un 82% de los casos apareciendo estos en el siguiente anexo.

Anexo 2. Agentes etiológicos en la meningitis neonatal en el Hospital "Doce de Octubre"

	RNT n=31	RNPT n=25	Total n=56
Estreptococo del grupo B	12	3	15(27%)
E. coli	---	6	6(11%)
Enterovirus	4	1	5(9%)
Staphylococcus epidermidis*	2	2	4(7%)
Candida albicans	---	4	4(7%)
Staphylococcus aureus	---	3	3(5%)
Enterobacter	---	3	3(5%)
Listeria monocytogenes	2	---	2(3%)
Otros	1	3	4(9%)
Desconocido	10	---	10(18%)

**Los casos observados tenían drenaje externo o válvula de derivación ventrículo-peritoneal.*

Fuente: Olmedo-Díaz y cols. (1997). Anales Españoles de Pediatría. 46, 2: 189-194.

Sin embargo estudios realizados por Anne Schuchat y colaboradores (1995) en ocho poblaciones de Georgia mostró que el principal agente patógeno asociado a meningitis en el período neonatal fué el Estreptococo del

grupo B en un 70% aproximadamente, 20% *Listeria monocytogenes* y 10% de *Streptococcus pneumoniae*. Con la correspondiente incidencia de 125 casos por 100,000 habitantes, 39.2 y 15.7 respectivamente. (10)

Otro estudio de tipo retrospectivo realizado por Luaces Cubells y colaboradores en el Hospital San Juan de Dios entre 1988 y 1992 en relación al primer dato clínico con terapia previa de antibiótico, se encontró una prevalencia de 36 casos en pacientes neonatales de 213 niños estudiados, correspondiente al 16.9% y como agente principal de manera general en pacientes pediátricos a la *Neisseria meningitidis* (11). Asimismo, un estudio prospectivo de dos años y medio en un Hospital del Norte de Jordán realizado por A.S. Daoud y colaboradores mostraron que una población aproximada de 47 669 nacimientos y 53 pacientes con meningitis neonatal la incidencia estimada fué de 1.1 por 1000 nacidos vivos. De estos 29 pacientes fueron masculinos y 24 femeninos con una proporción de 1.2:1. 24 pacientes fueron pretérminos y / o peso bajo y el resto de término. La edad media de presentación fué de 7 días con un rango entre 1 a 28. En relación a los microorganismos aislados se muestra en el anexo 3.

Anexo 3. Organismos aislados en relación a la edad gestacional

Organismo	No	Pretérmino /LBW	Término
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	9	10
<i>Enterobacter spp</i>	10	5	5
<i>Acinetobacter spp</i>	4	1	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	2	2
<i>Escherichia coli</i>	3	2	1
<i>Neisseria meningitidis</i>	3	1	2
<i>Streptococcus del grupo B</i>	2	—	1
<i>Especies de Salmonella</i>	2	1	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	—	1
<i>Pseudomonas aureginosa</i>	1	—	1
Total	53	24	29

LBW: Peso bajo

Fuente: Daoud y cols. (1996). Neonatal meningitis in Northern Jordan. J. Trop. Ped. 42.

Un estudio prospectivo realizado por Lidia Hristeva y colaboradores en la unidad de cuidados intensivos neonatales en el Hospital de Maternidad de Oxford, en un periodo comprendido de 7 años 8 meses con 52 970 nacimientos, mostró una incidencia de 20 casos de meningitis correspondiente a 0.38 por 1000 nacimientos. Con infección bacteriana en 15 infantes, 6 de tipo viral y 2 fúngica, siendo la incidencia de cada infección del 0.25, 0.11 y 0.2 por cada 1000 nacimientos respectivamente.

Una proporción de meningitis bacteriana de masculino, femenino de 2.8:1, y viral de 1:2. Se encontró una mayor incidencia de etiología bacteriana

con un 65%, viral 26% y fúngica de 9%, siendo la bacteria más común el *Streptococo* del grupo B seguido de bacterias gram negativas como a continuación se muestra:

Anexo 4. Meningitis neonatal, causas y edad de aparición

Organismo causal	No. de casos		Total
	Temprana	Tardía	
<u>Bacterias (total)</u>	8(2)	7(2)	15(4)
<i>Streptococcus</i> del grupo B	6(2)	1	7
Gram negativos		6(2)	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1(1)	
<i>Klebsiella oxytoca</i>		2	
<i>Serratia liquefaciens</i>		1(1)	
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>		1	
Indefinidos		1	
<i>Streptococcus mitis</i>	1		1
<i>Listeria monocytogenes</i>	1		1
<u>Viral (total)</u>		6	6
Echo		2	
Coxsackie		2	
Indefinidos		2	
<u>Fungicas</u>			
<i>Candida albicans</i>		2(2)	2(2)
Total	8(2)	15(4)	23(6)

* Casos fatales en parentesis

Fuente: Hristeva y cols. (1993). Prospective surveillance of neonatal meningitis. Arch. Disease Childh. 69: 14-18.

Del total de los casos 80% fueron prematuros , 20% de término de los cuales 47% fueron de peso bajo.

Se observó una mortalidad del 26%. Con un total de 11% de secuelas neurológicas en los sobrevivientes de meningitis bacteriana, las cuales aparecieron entre un rango de los tres meses a los tres años de edad. (13)

Como se menciona anteriormente en la mayoría de textos y publicaciones se consideran conjuntamente a la sepsis y la meningitis neonatales ya que la etiología, epidemiología, patogenia y manifestaciones clínicas son similares; sin embargo, el diagnóstico de meningitis tiene implicaciones sobre el pronóstico.

La meningitis en el recién nacido ha de descartarse siempre que se sospeche una infección, ya que habitualmente la clínica es muy poco específica. Aproximadamente una de cada 4 sepsis se acompaña de meningitis. (7)

FISIOPATOLOGIA

En los últimos cinco años, se han realizado importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la meningitis bacteriana aguda, mejorando el pronóstico para la vida y función de los neonatos afectados.

Hay que recordar que, las superficies mucosas de la nasofaringe son el lugar inicial de tres patógenos meníngeos comunes: *Hemofilus influenzae*, *S.*

pneumoniae y *N. meningitidis*. Por otra parte, en la etapa neonatal estos microorganismos pueden llegar al torrente sanguíneo, eludiendo la fagocitosis, gracias a la presencia de un polisacárido capsular y la ausencia de concentraciones protectoras de anticuerpos contra la cápsula. En el RN, dependiendo del número de bacterias circulantes, hay entrada en el sistema nerviosocentral a través de sitios vulnerables de la barrera hematoencefálica (plexos coroideos, o microvasculatura cerebral). Por la deficiencia de factores humorales y la actividad fagocitaria en el LCR, los microorganismos se multiplican rápidamente y liberan compuestos activos de la membrana o pared celular (endotoxinas, ac. teicoico). El tratamiento antibiótico inicial resulta en la lisis rápida de las bacterias con la liberación de altas concentraciones de éstos compuestos activos producidas por las bacterias dentro del LCR. Estos productos, potentes inflamatorios, estimulan las células endoteliales o las células cerebrales equivalentes a los macrófagos (astrícitos, microglia), y a la sangre produciéndose Factor de Necrosis Tumoral (TNF) e interleucina 1 Beta (IL-1B) así como otros mediadores, provocando mayor producción de IL-1B por el endotelio. Estas citocinas activan los receptores, promoviendo la adhesión en las células endoteliales, resultando en atracción y adherencia de leucocitos en sitios de estímulo.

Las endotoxinas también pueden actuar directamente sobre el endotelio. Una vez adheridas, los leucocitos atraviezan la unión intercélular como resultado de la acción enzimática por la liberación de productos proteolíticos. Concomitantemente, las citocinas activan la Fosfolipasa A2 con la consecuente formación de Factor Activador de Plaquetas (PAF) y ac.

araquidonico, metabolitos de los fosfolípidos de la membrana de las células endoteliales y de los polimorfonucleares.

Estos cambios inflamatorios resultan en lesión del endotelio vascular, con incremento de la Permeabilidad de la Barrera Hematoencefalica (PBHE). Dependiendo de la potencia y de la duración del estímulo inflamatorio, la PBHE es alterada en diferentes grados, y proteínas séricas y otras macromoléculas ingresan al LCR. El incremento de PBHE resulta en edema vasogénico. Guiado por el gradiente quimiotáctico, numerosos leucocitos entran al espacio subaracnoideo y liberan sustancias tóxicas, resultando en edema citotóxico, individual o colectivamente, todos éstos eventos inflamatorios, si no son modulados efectiva y rápidamente, causan alteración dinámica del LCR, metabólica, y de la autorregulación cerebral.

Las consecuencias de éstos cambios patológicos incluyen edema cerebral severo, incremento de la presión intracraneal, y reducen el flujo sanguíneo cerebral. El edema cerebral puede ser el resultado de numerosos factores que actúan en union: mediadores inflamatorios granulocitos y sus productos, aminoácidos excitatorios, obstrucción a la reabsorción del LCR, y secreción inapropiada de hormona antidiurética. El incremento de la presión intracraneana resulta de la suma de varios factores, del volumen cerebral, flujo intracraneal, y volumen del LCR, produciendose todos los tipos de edema (citotóxico, vasogénico e intersticial) más incremento de la viscosidad del LCR causado por bloqueo por el exudado de leucocitos PMN de la circulación libre y bloqueo de la reabsorción.

El flujo sanguíneo cerebral está muy relacionada con los cambios de la presión intracraneana, durante la fase aguda de la infección. Los aumentos significativos de Presión Intracraneana (PIC) resultan en una disminución de la presión de perfusión cerebral. La hipoxemia resultante causa metabolismo anaeróbico incrementando la producción de lactato, y el consumo de glucosa.

En los pacientes severamente afectados, la autorregulación vascular del sistema nervioso central puede ser abatido, causando disminución del flujo sanguíneo cerebral llegando a depender de la presión arterial sistémica. El flujo sanguíneo cerebral es constante; cuando la presión sistémica se encuentra entre 60 a 70 mmHg. Cuando la autorregulación se altera, resulta en hipotensión, existiendo isquemia del tejido cerebral; además pueden resultar fenómenos de vasculitis y trombosis, reduciendo el flujo sanguíneo cerebral.

La interacción de todos los eventos mencionados, resultan en daño neuronal y en un daño cerebral irreversible focal o difuso, el cual puede ocurrir comúnmente después de una meningitis bacteriana, y empeorándose el pronóstico de los pacientes afectados cuando en el diagnóstico es tardío y/o el tratamiento no es agresivo.(22)

PRESENTACION CLINICA

Los signos y síntomas de la meningitis bacteriana son variables, no existiendo signo patognomónico, ni específico, por lo que, ante la sospecha de septicemia se debe investigar la posibilidad de meningitis. Las mismas

manifestaciones pueden estar presentes en un proceso no infecciosos como hipoglicemia, hipotermia, hipoxia, etc.

Manifestaciones clínicas en meningitis bacteriana neonatal pueden dividirse:

1.-Manifestaciones generales:

- Distonias (hipo o hipertermia)
- Rechazo a los alimentos
- Dificultad respiratoria, Apnea, cianosis
- Irritabilidad, somnolencia o letargia
- Hipertonía muscular
- Ictericia
- Hepatoesplenomegalia
- Náuseas y vómitos
- Distensión abdominal
- Crisis convulsivas
- Temblores generalizados
- Abombamiento de la fontanela

2.-Trastornos no infecciosos que requieren diagnóstico diferencial con meningitis

bacterina:

- Síndrome de dificultad respiratoria
- Cardiopatías congénitas
- Hemorragia intracraneal
- Kernicterus
- Deshidratación severa
- Alteraciones electrolíticas
- Hipoglicemia hipocalcémica
- Síndrome de supresión de narcóticos

De las manifestaciones inespecíficas, las que se encuentran con mayor frecuencia, y que nos deben hacer sospechar del diagnóstico de neuroinfección, son la dificultad respiratoria y las crisis convulsivas.

La presentación clínica puede ser insidiosa, formando parte de septicemia tardía o, puede ser fulminante en el curso agudo de sepsis temprana.(17)

COMPLICACIONES

Pueden presentarse en los diferentes periodos de la evolución, algunas durante el período agudo de la enfermedad, y en otras ocasiones después de resuelto el proceso infeccioso.

1.-Complicaciones de la fase aguda:

- Estado epiléptico
- Hemorragia intracraneana
- Choque séptico
- Secresión inapropiada de hormona antidiurética
- Edema cerebral severo
- trombosis e infarto cerebral

2.-Complicaciones de la fase tardía:

- Higroma o empiema subdural
- Absceso cerebral
- Ventriculitis
- Hidrocefalia
- Afección de pares craneales
- Hemiparesias, monoparesias
- Retraso psicomotor

Las primeras cuatro complicaciones de la fase tardía, pueden observarse a partir del quinto día de evolución. La sospecha debe establecerse ante la evidencia de fiebre persistente, deterioro neurológico después de una mejoría, focalización abombamiento de fontanela, incremento del perímetro cefálico y crisis convulsivas.

El diagnóstico se corrobora mediante ultrasonografía o tomografía computarizada.

DIAGNOSTICO

Establecida la sospecha clínica de neuroinfección, el diagnóstico debe apoyarse en exámenes auxiliares de laboratorio ya que, no puede realizarse exclusivamente por signos y síntomas; ya que ningún signo clínico es patognomónico. Siendo los hallazgos clínicos mínimos y a menudo subjetivos en el neonato, se dificulta un diagnóstico temprano.

El estudio básico e inicial es el citoquímico del LCR obtenido mediante Punción Lumbar (P.L.), con tinción de Gram y cultivo. Existen otros exámenes de diagnóstico rápido como aglutinación del Látex, coaglutinación y contrainmunolectroforesis (CIE).

En el examen citoquímico del LCR, es fundamental saber que durante la primera semana de vida extrauterina la cuenta de células blancas es en promedio de 6-8/ml, pero el rango considerado normal es hasta 32 en los RN sanos. Aproximadamente el 60% son polimorfonucleares. La cuenta de células disminuye lentamente en los RN de término mientras que, en los RN de pretérmino ésta se incrementa durante la primera semana de vida. Al primer mes de edad, la cuenta celular está en el rango de 0 a 10/ml.

Se ha considerado que la concentración media de proteínas en el LCR en los RN de término es de 90mg/dl (con un rango de 20 a 170mg/dl) y, en los pretérmino es de 115mg/dl (con un rango de 65 a 150). Si los niveles de proteínas son elevados en el LCR en ausencia de pleocitosis, se puede

considerar otra posibilidad diagnóstica (infección parameningea, hemorragia intracraneana, infecciones congénitas, virales).

La concentración sérica de glucosa en el RN y particularmente en los prematuros puede ser baja (30 a 50mg/dl). En la mayoría de los RN, de término y pretérmino se encuentran entre 70 a 80mg/dl. Se debe obtener sangre para determinar los niveles de glucosa antes de realizar la punción lumbar.

En el anexo 5 se observan los valores en neonatos a término y pretérmino con meningitis bacteriana respecto a la cuenta de leucocitos, ésta es mayor de 32 células/ml con más del 60% de polimorfonucleares (PMN), con una concentración de proteínas mayor de 150-170mg/dl y un decremento en 40% de la glucosa respecto a la sérica.

Anexo 5. Valores normales del LCR

	<i>Leucocitos/mm3</i>	<i>Proteínas (g/dl)</i>	<i>Glucosa (g/dl)</i>
RNT	0-32	0.2-1.7	0.34-1.19
RNPT	0-44	0.65-1.5	0.3-1

Fuente: Olmedo-Díaz y cols. (1997). Anales Españoles de Pediatría. 46, 2: 189-194.

La detección de antígenos por aglutinación de látex o la prueba de coaglutinación representa una rápida y simple técnica para la identificación del agente etiológico, y hay equipos comerciales disponibles para la detección de

microorganismos más frecuentemente involucrados en la meningitis bacteriana.

Los reactantes de la fase aguda como velocidad de sedimentación globular tiene aplicación para evaluar la presencia de infección en el neonato; así mismo el fibrinogeno y la proteína C reactiva, sin embargo estos factores son inespecíficos. Los niveles de haptoglobina, una proteína sintetizada en el hígado y también un componente de los reactantes de la fase aguda, se encuentran incrementados en un proceso infeccioso. Actualmente la Glicoproteína ácida 1, otro reactante de la fase aguda, esta presente en niveles altos durante la primera semana de vida extrauterina, independientemente de la edad gestacional y va disminuyendo gradualmente hasta los 10 meses de edad. Se ha reportado, que durante la primera semana de vida extrauterina, independientemente de la edad gestacional disminuyendo gradualmente hasta los 10 meses de edad. Se ha reportado que durante el proceso séptico los niveles de la glicoproteína ácida 1 se incremento en el 85% de casos; además se ha visto que en los neonatos con sepsis y que no presentaros niveles incrementados de este reactante de la fase aguda fallecieron, por lo que también podría tener significancia pronóstica.

Los estudios de gabinete con imagenología, son requeridos cuando se sospecha de absceso cerebral en el neonato con probable ventriculitis, también la tomografía axial computarizada puede ser muy útil para establecer el diagnóstico y pronóstico (23).

TRATAMIENTO

El manejo de la meningitis bacteriana comprende dos facetas, que incluyen el control de las condiciones generales del paciente (líquidos, electrolitos, plasma o expansores de volumen, anticonvulsiantes, posiblemente esteroides, y apoyo ventilatorio para mantener una perfusión cerebral adecuada) y el tratamiento con antibiótico específico (1,14,15).

En la pasada década, hubieron muchos cambios importantes en los regímenes antibacterianos. En los 70 e inicios de los 80, una penicilina y un aminoglucósido, usualmente ampicilina y gentamicina eran usados en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos neonatales de los Estados Unidos. Como emergieron cepas resistentes a los aminoglucósidos en algunas unidades neonatales, además por la ototoxicidad y la inseguridad acerca de su penetración dentro del S.N.C; aproximadamente el 30% de estos centros utilizan ampicilina y una cefalosporina de tercera generación en el tratamiento inicial de la meningitis bacteriana neonatal (7,18,23).

La terapia antimicrobiana inicial en la meningitis bacteriana, comprende la selección más apropiada del, o de los antibióticos que son efectivos contra los agentes etiológicos más frecuentes involucrados con acción bactericida en el LCR ya que la experiencia es diferente tanto interinstitucional, nacional e internacional (3,7).

La terapia antibiótica subsecuente, es iniciada una vez que el agente de meningitis ha sido identificado, y la susceptibilidad del organismo definida, debiéndose seleccionar el o la combinación de antibióticos más apropiados.

Penicilina G o ampicilina es preferible para el tratamiento cuando la enfermedad es causada por *Streptococcus grupo B*. La ampicilina es la elección, cuando el agente etiológico es *Listeria monocitogenes*. Cuando se trata de una bacteria gram negativa como la *E. coli*, el fármaco de elección es la amikacina pero este es reemplazado en muchos centros por gentamicina debido al incremento de la resistencia por numerosos microorganismos desarrollada en los últimos años. Actualmente se recomienda a la amikacina en combinación con ampicilina, aunque se sabe que la penetración de los aminoglucósidos hacia el L.C.R. es relativamente pobre aún en presencia de inflamación meníngea, pero la ventaja de la asociación mencionada es, el sinergismo entre ambos antibióticos, requiriéndose el tratamiento mínimo por 21 días (22,23).

En los casos de neuroinfección por bacilos gram negativos diferentes a *Pseudomonas spp.*, la cefotaxima es una alternativa que puede ser usada sola o en combinación con un aminoglucósido (15, 23). En los casos de neuroinfección, por bacilos diferentes a *Pseudomonas aeruginosa*, ceftazidime es preferible, en combinación con algún aminoglucósido aproximadamente por 21 días (23).

Vancomicina y/o flucoxacilina pueden ser consideradas como una droga adicional, cuando la infección por *Staphylococcus* es potencial, por ejemplo en aquellos neonatos con múltiples procedimientos invasivos (como catéteres, líneas vasculares, con ventilación mecánica asistida) y con largos períodos de estancia en las unidades de cuidados intensivos neonatales (18,22).

Las cefalosporinas de tercera generación, han sido evaluadas en estudios prospectivos controlados. Se ha observado que a pesar de su actividad bactericida *in vitro* contra los agentes patógenos meníngeos más comunes, y debido a una mayor actividad bactericida en el LCR, éstas cefalosporinas no mejoran la proporción de casos fatales, aún cuando son comparados con los resultados de los esquemas convencionales, ya mencionados y más usados en neonatos (16,21,23).

Una potencial ventaja de las nuevas cefalosporinas para el tratamiento de la meningitis neonatal, es que evitan la monitorización de las concentraciones séricas, lo cual si es necesario, cuando se usa un aminoglucósido en neonatos, especialmente en aquellos que pesan menos de 1 500 gr al nacer. Además los aminoglucósidos deben evitarse en pacientes que presentan alteraciones de la función renal y/o hepática (18,23).

Desde el punto de vista empírico, el esquema de antibióticoterapia inicial en la meningitis neonatal, es satisfactorio e incluyen a la ampicilina

combinado con un aminoglucósido, o ampicilina combinado con cefalosporina (18).

Por otra parte, existen numerosas publicaciones acerca de la eficiencia de las cefalosporinas de tercera generación (cefuroxima, moxalaxctam, cefotaxima, ceftriazona, ceftazidima) usadas en el tratamiento antibiótico inicial empírico de meningitis bacteriana neonatal por su adecuada actividad bactericida en el LCR recomendables por el poco tiempo de tratamiento (18).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la literatura médica se considera con elevada incidencia a la sepsis y meningoencefalitis neonatales, ya que la etiología, epidemiología, patogenia y manifestaciones clínicas son similares, no obstante solo alrededor del 25-35% de los casos de infección sistémica se complica con neuroinfección; sin embargo en pocos estudios se separan estas patologías lo que dificulta la posibilidad de contar con un patrón específico del comportamiento de esta enfermedad.

En el Instituto en los últimos cinco años no se ha realizado el análisis de este problema, por tal motivo nace el interés por aportar información específica de la meningitis neonatal, pues se sabe que habrá de descartarse dicha patología siempre que se sospeche de una infección pues habitualmente cursa con un curso clínico inespecífico, en este grupo etario.

JUSTIFICACION

En el Instituto Nacional de Perinatología no existen estudios en relación a la frecuencia de meningoencefalitis en pacientes neonatales de los últimos años y dado que se han mencionado tasas de incidencia de meningitis neonatal de 2 a 4 casos por 10 000 recién nacidos vivos hasta un caso por 1 000.

Por otra parte la mortalidad de meningitis neonatal existente oscila entre 20 a 50%, siendo significativamente mayor en niños prematuros o en los recién nacidos de muy bajo peso.

El estudio permitirá comparar las diferencias y el peso específico que algunas de estas variables tenga en relación al comportamiento sindromático, así como la proporción de los casos de letalidad.

OBJETIVOS E HIPOTESIS:

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de neuroinfección neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología en un lapso de 5 años.

OBJETIVO ESPECIFICO.

- a) Establecer los potenciales factores de riesgo en pacientes con neuroinfección neonatal y cuales de estos se relacionan con la mortalidad.
- b) Determinar los agentes etiológicos más frecuentes de meningoencefalitis en nuestro medio.

HIPOTESIS

No requiere por ser un estudio epidemiológico descriptivo.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

TIPO DE INVESTIGACION:
OBSERVACIONAL

TIPO DE DISEÑO:
LONGITUDINAL

CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO:
EN RELACION AL METODO DE OBSERVACION
LONGITUDINAL

EN RELACION AL TIPO DE ANALISIS *DESCRIPTIVO*

EN RELACION A LA TEMPORALIDAD
RETROLECTIVO

UNIVERSO DE TRABAJO

Los pacientes recién nacidos a término y/o pretérmino admitidos a la unidad de cuidados intensivos e intermedios del Instituto Nacional de Perinatología que fueron sometidos a punción lumbar en un lapso de tiempo comprendido del 1/01/93 al 1/09/98.

UNIDADES DE OBSERVACION: Recién nacidos con diagnóstico de meningitis bacteriana.

METODOS DE MUESTREO: Se seleccionaron a todos los pacientes recién nacidos a término y pretérmino que fueron sometidos a punción lumbar en el INPer y que cumplieron con los criterios para el diagnóstico de neuroinfección en el que destaco el cultivo del líquido cefalorraquídeo.

TAMAÑO DE LA MUESTRA : Todos los casos sometidos a punción lumbar entre 1º de Enero de 1993 a 31 de Agosto de 1998.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION:

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes que dentro de la etapa neonatal sean sometidos a punción lumbar, con sospecha de neuroinfección.
- Pacientes neonatos con diagnóstico definitivo o probable de meningitis bacteriana, o fungica.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis después de los 28 días de nacimiento.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes con pérdida de la muestra o falla en la toma.
- Pacientes en los que no se localice expediente completo.

VARIABLES DE ESTUDIO:

DEPENDIENTE

- casos de meningoencefalitis

INDEPENDIENTES

- Agente etiológico involucrado
- Tipo de infección (nosocomial o congénita)
- Edad al diagnóstico
- Peso al diagnóstico
- Sexo
- Mortalidad
- Letalidad
- Patrón clínico de diagnóstico
- Factores de riesgo para sepsis:

- a) Cateterismo
- b) Punción lumbar
- Respuesta al tratamiento
- Complicaciones

MATERIAL Y METODOS.

Se incluyeron a todos los pacientes en etapa neonatal sometidos a punción lumbar obtenidos tanto en la unidad de cuidados intensivos como en la de intermedios del servicio de neonatología del Instituto Nacional de Perinatología en un lapso comprendido entre el 1º de enero de 1993 al 31 de agosto de 1998. Se identificaron 62 casos con cultivo positivo en líquido cefalorraquídeo. Se revisaron los expedientes clínicos y la libreta de fluorete del laboratorio de microbiología con el objeto de recabar la mayor información posible relacionada con el diagnóstico y los factores predisponentes de la meningitis. Se recolectó la información en la base de datos ENTER DATA del programa Epi-info ver. 6.1.4.

PLAN DE ANALISIS:

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables de estudio. Se determinaron los parámetros de tendencia central (Promedios y desviaciones estándar) para las variables numéricas continuas. Se realizaron distribuciones de frecuencias relativas y absolutas para las variables categóricas.

RESULTADOS

De un total de 29 960 nacimientos registrados entre 1993 al segundo semestre de 1998, se encontró que un 1.8% (62 casos) presentaron cultivos positivos de LCR de un total aproximado de 3 500 punciones lumbares.

La edad al momento del diagnóstico fue menor de 4 días en un 32.2% (20 casos) y el resto posterior a los cuatro días con un 67.8% (42 casos) observando un promedio de 13.9 ± 12.9 (EE.: 1.7). Un 43.5% de los pacientes correspondieron al sexo femenino (27 casos), y el resto 56.3% al sexo masculino (35 casos). En relación a la talla el promedio fue de 42.250 ± 6.0 cm (EE.: 0.764; Yimin=30, Yimax=57). En relación al peso promedio se maneja un promedio de $1.937 \text{ gr} \pm 0.981$. Más especificados en el cuadro No. 6.

En el cuadro 1 en cuanto a la edad gestacional el 50% (31 casos) correspondieron a pacientes pretérmino con edad gestacional menor de las 36 semanas.

Por otra parte, del total de los pacientes un 30.6% (20 casos) se catalogaron como hipotróficos, 66.1% (41 casos) como eutróficos y 3.2% (2 casos) como hipertróficos; además en un 58% (35 casos) recibieron maniobras de reanimación. La gran mayoría cursó con manifestaciones clínicas inespecíficas, tales como: fiebre en un 13%, dificultad respiratoria 58%, apneas 27.5%, convulsiones 4.8%, hepatomegalia 11.3%, piel marmórea 12.9%, con un mismo porcentaje en el caso de la cianosis;

distensión abdominal en un 30.6%, vómito 12.9%, ictericia 64.5% y pobre succión 1.6% (cuadro 2).

Existieron también factores predisponentes como la intubación endotraqueal con un 41.9%, catéter venoso central 21%, umbilical arterial 22.5 % y venoso de igual manera con un 22.5 %, ventilación mecánica 41.9%, exanguinotransfusión en un 1.6% y el uso de esteroides 11.3 %.

Cabe destacar que dentro de la patología materna un 37.0% no presento, y el resto 63.0% de ellas presentaron del tipo crónico degenerativas tales como: diabetes mellitus tipo I y II 1.6%, preeclampsia 11.4%, hipertensión arterial en un 1.6%, síndrome de Hellp 1.6%, cardiopatías 1.6% y dentro de las infecciosas como cervicovaginitis con el más alto porcentaje 29.1%, infección de vías urinarias 9.7%, datos sugestivos de corioamnioítis 3.2%, y varicela 3.2% (cuadro 3). Además un 58% (36 casos) llevaron control prenatal y el resto 42% (26 casos) sin atención médica durante el embarazo.

Dentro de las patologías neonatales asociadas (cuadro 4) se observó a la enfermedad de membrana hialina un total de 19 casos correspondientes a un 30.6%, hiperbilirrubinemia multifactorial (14 casos) 22.5%, sepsis neonatal tardía con germen aislado (13 casos) 20.9%, temprana sin germen aislada en un mismo porcentaje, neumonía congénita en un 19.3% (12 casos), apgar bajo recuperado sin repercusión 17.7% (11 casos) no recuperado sin repercusión 16.1% (10 casos), sepsis neonatal tardía sin germen aislado en un 14.5% (9 casos) el diagnóstico de neuroinfección en 8 de los casos correspondiente al 12.9%, así como insuficiencia renal en el mismo porcentaje, y apneas,

hidrocefalia hipertensiva, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, enfisema intersticial y otras en un 8.0% (5 casos de cada patología).

Del total de cultivos obtenidos en este lapso de tiempo , el hemocultivo representó un 43.0%, el líquido cefalorraquídeo representó el 45.3%, el cultivo de punta de cateter 3.8%, aspirado bronquial 2.3%, el cultivo de líquido pleural así como el urocultivo representaron el 1.5% respectivamente, y la secreción conjuntival, el líquido de ascitis y el coprocultivo el 0.76% por cada uno.

En el cuadro 5 se muestran a los gérmenes más frecuentes en el patrón de sepsis y neuroinfección conjuntas tenemos que el *S. epidermidis* representó el 23.2% (con 16 casos), el *S. aureus* 16.0% (con 11 casos), *Pseudomona aeruginosa* (10 casos) 14.5%, *Streptococcus del grupo D "Enterococo"* 11.6% con 8 casos, *E. coli*, 8.7% (6 casos), *Candida spp* (también con 6 casos) 8.7%, *Streptococo del grupo B* (3 casos) 4.4%, *Enterobacter cloacae* (3 casos) y mismo porcentaje. En cuanto a *Klebsiella pneumonie* 2.9% (2 casos) y *Streptococcus agalactie*, *Staphylococcus urealiticum* y *Enterobacter agglomerans* con un 1.4% (1 caso por cada uno respectivamente).

Del total de los pacientes un 79% vivió (49 casos) y 21% falleció (13 casos).

En cuanto a los antibióticos más frecuentemente utilizados se muestran el cuadro 6.

DISCUSION

Se habla de una mortalidad que oscila entre 20 y 50% promedio, siendo que el nuestro promedio se presenta en un 21%, practicamente dentro de los rangos preestablecidos

Olmedo reporta en su trabajo un peso promedio de 1,575+574 y en nuestro estudio se manejo un promedio de 1.937gr $\pm$ 0.981, se hace referencia que en su gran mayoría, la mortalidad se debe a la prematurez; y la edad gestacional reportada es del 50% (31 casos) que correspondió a pacientes pretérmino con edad gestacional menor de las 36 semanas..., dentro de los agentes consideran como los más frecuentes el *Streptococo* del grupo B, seguido de *E. coli* y *Listeria monocitogenes*, sin embargo en nuestra casuística los dos primeros agentes se refieren a cocos gram positivos, con un primer lugar para *Staphylococcus epidermidis*, seguido del *Staphylococcus aureus* y *Pseudomona aeruginosa*, lo que nos habla de que en la mayor parte de los procesos sépticos, los gérmenes aislados se refieren a flora nosocomial y no tanto de origen congénito, como se refiere en la mayoría de los estudios. Es importante mencionar que dentro de los recién nacidos pretérmino se reporta al *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *E. coli* y *Enterobacter cloacae*, situación similar en nuestro estudio en relacion a los dos primeros agentes, pues si recordamos el 50% de nuestra población fué representada por pacientes prematuros.

En relación a la incidencia la meningitis oscila desde un 2 a un 4 por 10,000 nacidos vivos hasta 1 por 1,000, dependiendo de la serie consultada; en el caso de Olmedo se reporta un 0.8% y en nuestros reportes suponen que de un total de 29 960 nacimientos registrados entre 1993 al segundo semestre de 1998, se encontró que un 1.8% (62 casos) presentaron cultivos positivos de LCR de un total aproximado de 3 500 punciones lumbares.

En relación a la edad al momento del diagnóstico fue menor de 4 días en un 32.2% (20 casos) y el resto posterior a los cuatro días con un 67.8% (42 casos) observando un promedio de 13.9 ± 12.9 (EE.: 1.7), comparada con el trabajo de Olmedo donde reportan de 8 ± 6 días.

CONCLUSIONES

Finalmente concluimos que los gérmenes más frecuentes fueron principalmente *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa* y *Enterococo*, entre otros; y asociados a infecciones nosocomiales; sin embargo un factor importante fué la prematuridad teniendo una población hasta de un 50% por lo que cabe mencionar que continúa siendo un punto muy importante sobre la adquisición de infecciones tempranas, como sepsis y meningoencefalitis conjuntamente.

Las condiciones prenatales como el control materno previo, parece ocupar un lugar importante en la aparición de procesos infecciosos, y la consiguiente culminación de embarazos pretérminos con una mayor susceptibilidad de adquisición de infecciones neonatales como las mencionadas en nuestro estudio.

23. Mc Creken GH, Nelson JD. *Antimicrobial therapy for newborn*. New York. Grunne and Straton. 1993: 44-65.

ANEXO NO. 1

Cuadro No. 1

EDAD GESTACIONAL	n	%
Menor 28 semanas	1	1.6
28-29.6 semanas	4	6.6
30-31.6 semanas	8	12.8
32-33.6 semanas	18	29.0
34-35.6 semanas	11	17.8
36-37.6 semanas	2	3.2
38-39.6 semanas	12	19.4
40-41.6 semanas	4	6.4
Mas 42 semanas	2	3.2
TOTAL	62	100.0

Cuadro No. 2

MANIFESTACIONES CLINICAS ASOCIADAS	N n	%	Present e n	%	TOTAL
Fiebre	54	87.0	8	13.0	100.0
Dificultad respiratoria	26	42.0	36	58.0	100.0
Apneas	45	72.5	17	27.5	100.0
Convulsiones	59	95.2	3	4.8	100.0
Hepatomegalia	55	88.7	7	11.3	100.0
Esplenomegalia	61	98.	1	1.6	100.0

		4			
Piel marmórea	54	87.1	8	12.9	100.0
Cianosis	54	87.1	8	12.9	100.0
Hipotermia	62	100	0	0	100.0
Distensión	43	69.4	19	30.6	100.0
Vómito	8	12.9	54	87.1	100.0
Ictericia	40	64.5	22	35.5	100.0
Pobre succión	1	1.6	61	98.4	100.0

Cuadro No.3

PATOLOGIA MATERNA ASOCIADA	n	%
Ninguna	23	37.0
DM Tipo I	1	1.6
Preeclampsia	7	11.4
Cervicovaginitis	18	29.1
IVU	6	9.7
Corioamnioitis	2	3.2
Hipertensión	1	1.6
Sx. Hellp	1	1.6
Cardiopatía	1	1.6
Varicela	2	3.2
TOTAL	62	100.0

Cuadro No. 4

PATOLOGIAS ASOCIADAS	n	%
En. de membrana hialina	19	30.6
Hiperbilirrubinemia MF	14	22.5
Sepsis Neo Tardía c/g ais	13	20.9
Sepsis Neo Temprana. s/g ais	13	20.9
Neumonía congénita	12	19.3
Apgar bajo rec s/r	11	17.7
Apgar bajo no rec s/r	10	16.1
Sepsis Neo Tardía c/g ais	9	14.5
Neuroinfección	8	12.9
Insuficiencia renal	8	12.9
Apneas	5	8
Hidrocefalia hipertensiva	5	8
HIV	5	8
ENC	5	8
Enfisema intersticial	5	8
Otras	5	8
TOTAL	147	100

Cuadro No. 5

GERMENES MAS FRECUENTES	n	%
Staphylococcus epidermidis	16	23.2
Staphylococcus aureus	11	16.0
Pseudomona aeruginosa	10	14.5
Streptococcus del grupo D (Enterococo)	8	11.6
E. coli	6	8.7
Candida spp	6	8.7
Streptococcus del grupo B	3	4.4

Enterobacter cloacaer	3	4.4
Klebsiella pneumonie	2	2.9
Streptococcus agalactie	1	1.4
Staphylococcus urealiticum	1	1.4
Enterobacter agolomerans	1	1.4
Propionibacterium	1	1.4
Total	69	100.0

Cuadro No. 6

ANTIBIOTICOS MAS FRECUEMENTE USADOS	%
Ampicilina	19.0
Vancomicina	16.0
Amikacina	15.0
Dicloxacilina	14.0
Cefotazima	10.0
Ceftazidima	9.0
Anfotericina	8.0
Fluconazol	3.0
TMP/SMZ	1.0.
Eritromicina	1.0
Gentamicina	1.0
Clindamicina	1.0
Metronidazol	1.0

Meropenen	1.0
Inmipenen	1.0
Sulfadiazina	1.0
Pirimetamida	1.0
Total	100.0

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.Klein JO. Recent advances in management of bacterial meningitis in neonates. *Infection* 1984; 12:S 44-8
- 2.Mc Cracken GH, Freij Bishara J. Perinatal bacterial diseases. En: Feigin RD, Cherry JD. Pediatric infectious disease. 2ª ed. Mc Graw Hill 1992; Págs 877-897
- 3.Cruz M. Jiménez R, Figueras J. Infecciones perinatales. En : Cruz M. Tratado de Pediatría , 7ª ed, Espax SA Barcelona 1994; págs 220-237.
- 4.Olmedo Díaz C.R. y cols. Meningitis neonatal:Estudio de 56 casos. *Anales españoles de Pediatría*, Vol 46,No 2, 1997; págs 189-194
- 5.González Saldaña Napoleón, Saltigeral Simental Patricia. Meningitis bacteriana. En González Saldaña Napoleón. Infecciones perinatales, 2a ed, Editorial Trillas 1995; págs 46-54
- 6.Volpe JJ. Bacterial and fungal intracranial infections. En Volpe JJ. Neurology of newborn. 3rd edt. WS Saunders. Co Philadelphia, 1995; págs 730-768.
- 7.Feigin RD, Mc Ckacken GH, Klein JD. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11 : 785-814
- 8.Klein J.O., Feigin R.D. y Mc Craken G:H., "Report of the task force on diagnosis and management of meningitis", *Pediatrics* ,1986,78: 969.
- 9.Shaad, U:B., Suter, S., Gianela-Borrador, A y cols.,A comparason of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children, *N. Engl. J. Med*, 1990,322; págs 141.

- 10.Schuchat Anne, M.D. Robinson Katherine y cols., Bacterial Meningitis in the United States in 1995, *The New Engl Journal Medicine*, 337, No. 14 ; págs 970-976.
11. Cubells Luaces C. García García JJ y cols. Clinical data in children with meningococcal meningitis in a Spanish hospital,*Acta Pediatr* , 1996,86, No. 26; págs. 26-29
- 12.Daoud S. A., Al-Sheyyab M. y cols . Neonatal meningitis in Northern Jordan,*J. of Tropical Pediatrics*, 1996,42; págs 267-270.
- 13.Hristeva Lidia, Booy Robert y cols, Prospective surveillance of neonatal meningitis, *Archives of Disease in Childhood* 1993, 69; Págs 14-18.
- 14.Rodríguez AF, Kaplan SL, Mason ED. Cerebrospinal fluid values in very low birth weight infant.*J. Pediatr* 1990; 116; 971-974.
- 15.Ahmed Amina, Sheila M. MD, Stuart Ehrett MD y cols. Cerebrospinal fluid values in the term neonate. *Pediatr Infect Dis J* ,1996; 15;Págs 298-303
- 16.Rábago, S. M., Santigeral, S.P. y Macías, P.M., Tesis: Meningitis Neonatal, Experiencia de 6 años en el Instituto Nacional de Pediatría, México, 1990.
- 17.Feigin RD, Mc Cracken GH, Klein JD. *Tratado de Infectología Pediátrica* 1998; Tomo 1 :8° edición: 785-814
- 18.López Roncal *Neuroinfección Bacteriana Neonatal*.Tesis. INPer, 1993:3-30
- 19.Saez-Lorenns, Ramilo O, Mc Craken G. *Bacterial meningitis in neonates and children*. Infect Dis Clin North Am 1990; 4:623-644
- 20.Manual de Infectología del Instituto Nacional de Perinatología. México, 1990 :20-55.
- 21.Arredondo García JL, Ortiz Ibarra FJ, Figueroa D. *Current concepts in acute purulent meningitis*. Drug Investigation 1992; 4 (Supl.2):18-25
- 22.Saez Llorenns et al *Molecular pathophysiology of bacterial meningitis*. J Pediatric, 1990; 116:672-682.