

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**SECUELAS NEUROLOGICAS EN RECIEN NACIDOS
CON MENINGITIS POR GRAM NEGATIVOS
TRATADOS CON AMPICILINA MAS AMIKACINA VS
AMPICILINA MAS CEFOTAXIME O CEFTRIAXONE**

TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA
DRA. IRMA VIRGINIA DIAZ JIMENEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA



INP

MEXICO, D.F. 200

4



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central




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.

**SECUELAS NEUROLOGICAS EN RECIEN NACIDOS CON MENINGITIS POR
GRAM NEGATIVOS TRATADOS CON AMPICILINA MAS AMIKACINA VS
AMPICILINA MAS CEFOTAXIME O CEFTRIAZONE.**


Dr. Pedro A. Sanchez Marquez
Director de Enseñanza y profesor
titular de curso de especializacion en Pediatria.


Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe del departamento de Pre y Posgrado


SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.


Dra. Mercedes Macias Parra
Tutor de Trabajo de fin de curso.



TABLA DE CONTENIDO

	PAGINA
Material y método	1
Introducción	2
Etiología	3
Manifestaciones clínicas	6
Tratamiento antimicrobiano	8
Complicaciones	11
Factores de riesgo para el desarrollo de secuelas neurológicas	12
Conclusiones	14
Lista de Tablas	15
Bibliografía	17

MATERIAL Y METODO

Se realizó una revisión de artículos referentes a tratamiento de meningitis bacteriana neonatal así como secuelas neurológicas en los últimos 20 años. Las fuentes de obtención fueron por medio del servicio de búsqueda medline, md consult.

INTRODUCCION.

La incidencia de la meningitis purulenta neonatal (MPN) se estima entre el 0.22 y 2.66 por 1000 nacidos vivos ¹, no obstante, ésta puede ser mayor en países menos industrializados ², con una mortalidad que si bien ha disminuido en las últimas décadas el número de secuelas neurológicas se ha mantenido inaceptablemente elevado con cifras que varían entre el 21 y 56% de los sobrevivientes.³

Es indudable que las condiciones del hospedero y la virulencia del microorganismo juegan un papel importante en la evolución clínica de la enfermedad ², no obstante se ha descrito la asociación significativa de otros factores para el desarrollo de secuelas neurológicas como son: convulsiones por más de 12hrs, estado de coma, esterilización tardía del LCR ⁴, uso de inotrópicos, proteinorraquia elevada hipogluorraquia marcada, leucopenia trombocitopenia,³ exploración neurológica anormal al egreso y tiempo oportuno entre el diagnóstico e inicio del tratamiento antimicrobiano.^{5,6}

No obstante que todos estos factores de riesgo evalúan en forma bastante certera el curso clínico de los niños con ésta enfermedad, en prácticamente todos los estudios, las alteraciones del estado de alerta al momento del ingreso es uno de los factores más importantes para predecir sobrevida o secuelas neurológicas.^{2,5,7,9,10}

De los factores de riesgo reconocidos como clásicos para el desarrollo de meningitis neonatal como: hospitalización prolongada, uso de catéteres intravasculares, medicamentos que afectan la colonización gástrica (bloqueadores H₂), antimicrobianos de amplio espectro ⁶, ventilación asistida, alimentación parenteral, catéter umbilical.^{7,8,10,14,15} El bajo peso es el factor mas frecuentemente relacionado con sepsis neonatal y meningitis desde 1970.¹⁰ Esto se ha demostrado en los estudios realizados en los Estados Unidos, Israel, Panamá y Costa Rica.^{5,3}

Posiblemente en relación a una mayor inmadurez de las células T, con la consecuente disminución de la citotoxicidad y la producción de linfocinas. Aunado a una actividad opsónica deficiente y reducción en la actividad del

complemento, lo que impide la destrucción de antígenos polisacáridos componentes capsulares de los patógenos involucrados.^{7,11,12}

Otros factores de riesgo menos claros son : la raza negra probablemente en relación a una mayor frecuencia de ruptura prematura de membranas¹⁰, e infecciones puerperales¹³.

La invasión bacteriana del sistema nervioso central probablemente ocurre a partir de los plexos coroides¹⁶. Se ha considerado como probable mecanismo de invasión de la microvasculatura cerebral, el paso a través del endotelio celular meníngeo y la interrupción de las uniones intercelulares^{5,17}.

Una vez que la bacteria alcanza el espacio subaracnoideo, el proceso inflamatorio se encuentra mediado por una serie de factores inducidos por un lado por los productos de degradación de la pared bacteriana que en el caso de los gram negativos corresponde a la molécula de lipopolisacárido o de ácido teicoico en los gram positivos, que estimulan por el hospedero la liberación de citocinas como interleucina 1 beta (IL 1beta),¹⁸ y factor de necrosis tumoral-alfa (FNT-alfa), enzimas proteolíticas derivadas de los neutrófilos entre otras alteraciones¹², los cuales juegan un papel fundamental en el proceso de inflamación meníngeo, en la alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y perfusión cerebral^{3,16} con los consecuentes eventos fisiopatogénicos que se traducen en daño cerebral, con cambios neuropatológicos tanto agudos como crónicos²⁰ con un espectro diverso de alteraciones que incluyen aracnoiditis, ventriculitis, vasculitis, edema cerebral, infarto.

Con infiltración de polimorfonucleares y macrófagos durante la primera semana con substitución posterior por mononucleares asociada a gliosis subyacente al proceso inflamatorio con pérdida neuronal cortical y leucomalacia periventricular predominantes^{10,13,20,21}.

ETIOLOGIA

El patrón cambiante de los agentes etiológicos de la meningitis neonatal en las últimas décadas se ha hecho evidente en los reportes de la Universidad de Yale en EEUU de 1932-1989^{10,21}, en donde se señala que el *S. agalactie* en la actualidad constituye la principal causa de meningitis y sepsis neonatal, en contraste con lo encontrado en décadas previas en donde los gérmenes gram negativos principalmente *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* eran los principales agentes etiológicos,^{5,22,26} y los cuales en la actualidad en países menos industrializados son los responsables de la mayoría de los casos de meningitis neonatal^{17,27}.

En la actualidad en países industrializados como los Estados Unidos y en el Reino Unido el estreptococo del grupo B constituyen el 30- 40% de los casos mientras que los gram negativos son los responsables del 30-50% y *Listeria monocitogenes* el 10%, esta última con variaciones regionales significativas^{8,24,28,29}.

Así mismo deberá de considerarse los agentes nosocomiales asociados a hospitalización prolongada, así como a la utilización de métodos invasivos.

Pseudomonas sp., principalmente en niños de muy bajo peso al nacimiento o uso prolongado de antimicrobianos.

Otros gérmenes incluyen *Enterobacter sakazasii*, *Serratia marscesen* y los microorganismos gram positivos como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* y *Staphylococcus coagulasa* negativos, no obstante de ser menos frecuentes son una causa importante de esta entidad, los cuales también habitualmente se asocian a factores de riesgo como prematuridad, bajo peso al nacimiento o uso de catéteres intravasculares^{20,25,31}.

La *Listeria monocitogenes*^{24,25,26} este gram positivo pleomórfico es una causa poco frecuente de meningitis, se ha asociado a la convivencia con animales domésticos, también se ha documentado como colonizante en el tracto genitourinario materno y habitualmente se manifiesta clínicamente después de la primera semana de vida^{4,27}.

En nuestro medio si bien, la información es limitada, se reporta un franco predominio de gérmenes gram negativos^{13,32}. En el Instituto Nacional de

Pediatría, estos microorganismos representan el 44.9% de los casos de meningitis documentada microbiológicamente, de los cuales *Klebsiella pneumoniae* representa el 21.6%⁴, similar a lo reportado por otros autores quienes señalan a las diferentes clases de *Klebsiella* como causas frecuentes de meningitis en este grupo de edad⁹.

Se ha sugerido que la menor incidencia del Estreptococo del grupo B en infecciones neonatales en México, se podría explicar por las bajas tasas de colonización vaginal^{4,8,10}. En mujeres mexicanas dos encuestas reportan colonización vaginal por estreptococo del grupo B entre el 1.5 a 10.9% que contrasta con el 30-40% encontrando en caucásicas no hispanas de los Estados Unidos de Norteamérica.⁵⁰

MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO

Las manifestaciones clínicas en el recién nacido son indistinguibles de aquellas encontradas en septicemia o inclusive alteraciones metabólicas.^{23,30}

Los datos más frecuentes son distermias (60%), irritabilidad (60%), rechazo a la vía oral (48%), dificultad respiratoria (33%), apnea (31%) vómito, distensión abdominal, crisis convulsivas focalizadas o generalizadas (20-50%), deterioro del estado de alerta.^{27,32,33,36}

La presencia de fontanela hipertensa (25%), rigidez de nuca (13%) u otro signo meníngeo, son datos inconsistentes, que habitualmente están ausentes y cuando éstos se presentan son en fase tardía y generalmente son de mal pronóstico^{8,9,10,22,35}. El recién nacido puede presentar espasticidad generalizada, que en ocasiones es tan severa que puede confundirse con tétanos neonatal^{23,24,27,30,32}

La punción lumbar constituye la piedra angular para el diagnóstico de meningitis neonatal^{4,5,10,36,37} y debe de realizarse en todo recién nacido en quien se sospeche sepsis y /o meningitis el análisis del líquido cefalorraquídeo, tinción de Gram y cultivo . Los valores en la punción lumbar en pacientes de termino de acuerdo con la edad muestran variaciones en relación a las proteínas y leucocitos . Tabla 1.³⁸

La tinción de Gram positiva nos indica la participación bacteriana, por lo que se deberá de indicar antimicrobiano de acuerdo a microorganismos más frecuentes.

Se debe realizar una nueva punción lumbar a las 24 horas posteriores en aquellos neonatos en los que el cultivo inicial es positivo, para evaluar el tiempo de negativización, que es el parámetro más importante para evaluar mejoría..⁴³

Cuando la punción lumbar es traumática la concentración de glucosa parece no afectarse por la presencia de eritrocitos, por lo que una baja concentración de glucosa debe tomarse en cuenta, ya que sugiere una participación microbiana¹³

La coagulación o látex en el líquido cefalorraquídeo es útil solo para la detección de antígenos para streptococcus del grupo B ya que en el caso de Haemophilus influenzae tipo B y Estreptococo Pneumoniae además de que son poco frecuentes en el periodo neonatal cruzan antigenicamente con Klebsiella sp.¹⁰

Tratamiento antimicrobiano.

La terapia antimicrobiana empírica inicial de meningitis neonatal, tradicionalmente se ha basado en el uso de ampicilina más un aminoglucósido⁷, con el advenimiento de las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona)^{5,9,13, 30,40,41} éste abordaje ha variado significativamente en los últimos decenios considerándose desde 1986 como tratamiento alternativo en meningitis neonatal, en aquellas situaciones en donde no se puede monitorizar los niveles de aminoglucósidos⁴¹ y a finales de la década de los 90s son consideradas por algunos autores como de primera elección en meningitis por gérmenes gram negativos.⁴²

Este cambio en el manejo de la meningitis bacteriana en los últimos años de alguna manera ha sido determinado en base a lo reportado en la literatura en donde se indica que la meningitis asociada a gérmenes gram negativos habitualmente tiene un curso más grave⁴², con un mayor tiempo de esterilización del líquido cefalorraquídeo y por consiguiente un mayor número de secuelas neurológicas, por lo que un antimicrobiano con mayores concentraciones en el LCR inducirá una esterilización mas temprana y probablemente esto reducirá el número de secuelas,^{4,34,38} no obstante se desconoce la relevancia clínica en la severidad y número de secuelas neurológicas de esta negativización más temprana del LCR, por lo que no existe uniformidad en el tratamiento de ésta entidad.³⁷

Jacobs documentó una esterilización en el líquido cefalorraquídeo significativamente más rápida con cefalosporinas de tercera generación cuando se comparó con el esquema antimicrobiano que incluía el uso de un aminoglucósido.⁴² Así como en el estudio realizado por Rábago y Saltigeral se observó una esterilización significativamente más rápida del líquido cefalorraquídeo.

La elección de un antimicrobiano depende:

1. Prevalencia de los diferentes patógenos.
2. Patrón de resistencias.
3. Penetración del antimicrobiano a sistema nervioso central.

Las cefalosporinas en comparación con los aminoglucósidos tienen una mayor actividad *in vitro* contra aeróbicos gram negativos y mayor penetración a sistema nervioso central ²⁵⁻²⁷, en contraste con lo que se reporta para los aminoglucósidos, con los cuales las concentraciones mínimas inhibitorias en el líquido cefalorraquídeo, pueden no ser suficientes para la esterilización del mismo ²⁵.

Estas cefalosporinas tienen un amplio espectro antimicrobiano que incluye a los gérmenes gram negativos (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia Coli*, etc) que causan meningitis neonatal con mayor frecuencia en México ⁴ con una deficiente actividad contra *Estafilococo aureus* con una penetración adecuada al sistema nervioso central con niveles de 10 o más veces superiores a las concentraciones mínimas bactericidas para microorganismos susceptibles ⁵. Tabla 2.

La penetración de la amikacina al líquido cefalorraquídeo es variado entre 15 a 25% en relación a los niveles séricos. ⁵ Para obtener una adecuada actividad bacteriana se requieren concentraciones de amikacina en el LCR que superen 5 a 30 veces la concentración bactericida mínima, dependiendo este último punto del microorganismo de que se trate, niveles que podrían acercarse a los niveles tóxicos.

Los esteroides como tratamiento coadyuvante han probado su efecto benéfico en meningitis experimental, al modular la producción tanto de interleucina 1, como de factor de necrosis tumoral, estos mediadores afectan el metabolismo del ácido araquidónico, disminuyen el flujo sanguíneo cerebral y alteran la función de las células endoteliales capilares, no obstante no existe información de su potencial efecto benéfico en infecciones por enterobacterias. ⁵¹

Las recaídas en ésta entidad no son poco frecuentes fundamentalmente las asociadas a aquellos procesos causados por gérmenes gram negativos. Unhanand reporta una incidencia de recaídas del 12% ²⁶ que pueden inclusive llegar a ser del 43% en los casos de infecciones por *Salmonella spp.* las causas de recaída no están bien documentadas ¹⁰, sin embargo es probable que se deban a un tratamiento incompleto o a la detección tardía de complicaciones supurativas tanto en sistema nervioso central (absceso cerebral) o extraneurológicas como en el caso de artritis, osteomielitis o neumonía.^{3,4}

COMPLICACIONES.

Las complicaciones de la meningitis neonatal incluyen crisis convulsivas (19%), ventriculitis (20%), absceso cerebral (13%) hígroma subdural (11%) hidrocefalia (24%)^{9,6,29}.

Las complicaciones tempranas en el curso de la enfermedad se observan menos frecuentemente con estreptococo del grupo B que con bacterias gram negativas.⁴²

La hidrocefalia en estudios postmortem se ha documentado hasta en el 50% de los casos.^{8,9} Con la obstrucción a nivel del cuarto ventrículo más frecuentemente en meningitis causada por estreptococo del grupo B tipo 3.^{43,44,45} El absceso cerebral se presenta en aproximadamente en el 13% de los casos pero esta complicación se ha documentado hasta en el 75% de los niños con meningitis por *Citrobacter diversus*.³⁷

Factores de riesgo para el desarrollo de secuelas neurológicas.

La información en la literatura acerca de los factores de riesgo asociados al desarrollo de secuelas neurológicas en MBN, si bien señalan: el bajo peso, estado de coma o crisis convulsivas por más de 12hrs, hipotensión, ventilación asistida, uso de inotrópicos, proteinorraquia elevada, hipogluorraquia marcada, leucopenia, trombocitopenia, exploración neurológica anormal al egreso y tiempo oportuno entre el diagnóstico e inicio de tratamiento antimicrobiano, también se ha reportado un mayor número de secuelas neurológicas asociadas a proteinorraquia mayor de 200mg/dl⁴, retraso en la negativización del cultivo del líquido cefalorraquídeo por más de 48hrs^{26,33,38,39}, la información es claramente insuficiente, debido al número de pacientes³⁷, espectro de patógenos^{35,36} y fallas en el seguimiento.³⁸

Las secuelas neurológicas se han reportado en el 15% de los pacientes con neuroinfección por *S. agalactiae* siendo hasta del 58% en los casos de gérmenes gram negativos^{14,39} las que incluyen: Hidrocefalia (27%), convulsiones (36%) parálisis cerebral (31%), e hipoacusia (17%).^{3,6,45,47}

Klinger en su estudio de casos que incluyó 101 neonatos con diagnóstico de meningitis bacteriana³⁶, encontraron una mortalidad del 13% y 17% tuvieron secuelas de moderado a severo. Se encontró que los predictores de importancia a las 32 horas después de su admisión hospitalaria fueron la presencia de crisis convulsivas, coma, el uso de inotrópicos, y leucopenia con una sensibilidad del 68% y especificidad de 100%. Así como la persistencia de crisis convulsivas incrementaron la sensibilidad a un 88% y una especificidad similar⁸ Tabla 3.

La meningitis bacteriana constituye una de las principales causas de sordera adquirida en la infancia y ocurre entre el 5 y 30% de los niños^{35,44}. Jornada, et.al, encontró de 32 niños con meningitis bacterianas 9 desarrollaron pérdida auditiva sensorial (28.1%) en grado variable.⁴⁷

Fraçois y cols en 19 neonatos con meningitis purulenta neonatal reportaron la pérdida auditiva en 11% de los casos a 7 años de seguimiento⁶.

Unhanand y cols analizaron las secuelas de la MPN por enterobacterias en 32 recién nacidos de término con edad media de 8.8 días, con compromiso auditivo en 16% los casos.²⁶

La lesión parece estar determinada por la diseminación de bacterias o sus toxinas a través del ducto coclear o conducto auditivo interno, y lleva a laberintitis supurativa y/o neuritis del octavo par craneal.

Estudios recientes han demostrado que la pérdida auditiva neurosensorial en la meningitis está ligada a la acción de varias sustancias liberadas a partir de componentes bacterianos, que desencadenan y hacen perpetuar la respuesta inflamatoria, entre ellas la interleucina – 1 beta con degeneración de las células aferentes y pérdida auditiva progresiva.^{18,47}

Sin embargo también pueden estar involucradas en el proceso la tromboflebitis séptica o embolia de los pequeños vasos que suplen al oído interno y la lesión hipóxica del octavo par o de las vías auditivas centrales debido a la infección y al aumento de la presión intracraneana.¹⁵

Las convulsiones ocurren en aproximadamente el 20% al 30% de los casos con meningitis bacteriana, antes de la admisión o durante el curso de su hospitalización.³

Las causas de esta pueden ser múltiples : cerebritis, edema cerebral, trastornos hidroelectrolíticos como hiponatremia, hipocalcemia , hipoglucemia, colección subdural, absceso cerebral y trombosis vascular.⁷

Las convulsiones, especialmente las prolongadas o recurrentes pueden, por sí mismas producir daño neurológico, aumentando la presión intracraneana que conduce a cambios isquémicos en el cerebro.²⁵

La mortalidad por meningitis neonatal en países industrializados ha disminuido significativamente en los últimos años de 43% aproximadamente reportada en 1974 a 8% en 1997³⁴, si bien la información en países menos industrializados es limitada, todo indica que existe una mortalidad significativamente mayor.

CONCLUSIONES

La información en la literatura acerca de los factores de riesgo asociados al desarrollo de secuelas neurológicas en meningitis bacteriana neonatal si bien señalan: el bajo peso, estado de coma o crisis convulsivas por más de 12hrs, hipotensión, ventilación asistida, uso de inotrópicos, proteinorraquia elevada, hipogluorraquia marcada, leucopenia, trombocitopenia, exploración neurológica anormal al egreso y tiempo oportuno entre el diagnóstico e inicio de tratamiento antimicrobiano, la información es claramente insuficiente, debido al número de pacientes , espectro de patógenos y fallas en el seguimiento.

Por otro lado se ha documentado un mayor numero de secuelas en niños con esterilización tardía del líquido cefalorraquídeo. El uso de cefalosporinas de tercera generación han evidenciado una negativización de cultivo del líquido cefalorraquídeo mas temprana lo que posiblemente disminuirá el número de secuelas neurológicas sin embargo la información disponible en la actualidad no permite tener alguna conclusión contundente.

LISTA DE TABLAS.

Tabla 1. Valores normales del citoquímico del líquido ceforraquideo en neonatos de término de acuerdo a la edad.

	Pacientes 0-4 semanas	Pacientes de 4-8 semanas
Leucocitos (mm ³)	11.0 ± 10.43	7.1 ± 9.23
Proteínas (mg/dl)	84 ± 45.1	59 ± 25.3
Glucosa (mg/dl)	46 ± 10.3	46 ± 10.7

Tabla 2. Actividad in vitro de la cefalosporinas en contra de los agentes patógenos que causan sepsis y meningitis en neonatos:

Concentración para inhibir el 90% del agente aislado (mcg/ml)

Organismo	Cefotaxime	Ceftriaxone	Ceftazidime
Estreptococo del grupo B	0.12	0.12	0.25
Estafilococo aureus	4	4	8
Escherichia Coli	0.12	0.25	0.25
Klebsiella sp	0.12	0.12	0.25
Enterobacter sp	4	8	2
Pseudomonas aureoginosa	>128	>128	16
Listeria Monocytogenes	>64	>64	>64

Tabla 3. Factores de riesgo asociado con desarrollo de secuelas neurológicas

Variable	Sin secuelas n=76	Con secuelas n=25	P
Hipotensión	4/74 (5)	13/23 (57)	<0.001
Coma	1 (1)	10 (40)	<0.001
Inotrópicos	2 (3)	13 (52)	<0.001
Convulsiones 12hrs	32 (43)	23 (92)	<0.001
Convulsiones 24hrs	11 (15)	16/20 (80)	<0.001
Convulsiones 48hrs	6 (8)	12/16 (75)	<0.001
Convulsiones >72hrs	2 (3)	10/16 (62)	<0.001
Glucosa LCR/suero <0.5	14/56 (25)	23/24 (96)	0.031
<5000 leucocitos/mm ³	13 (17)	14 (56)	<0.001
Exploración neurológica anormal al egreso.	9 (12)	10 (83)	<0.001
Estado epiléptico	2 (3)	4 (16)	0.032

Bibliografía

1. La Gamma EF, Drusin LM. Neonatal infections. *Am J Dis Child* 1983; 137 :833-841.
2. Moreno MT, Vargas S, Poveda R, Saez-Llorenz X: Neonatal sepsis and meningitis in a developing Latin American country *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:516-20
3. Harvey D, Holt DE and Bedford H. Bacterial meningitis in the new born: A prospective study of mortality and morbidity *Seminars Perinatol* 1999;23: 218-225
4. Rábago SM, Saltigeral SP, Macías PM Tesis Meningitis neonatal experiencia de 6 años en el Instituto Nacional de Pediatría 1990
5. Odio MC. Cefotaxime for treatment of neonatal sepsis and meningitis *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;22: 111-117
6. Fracois M, Bonfils P. Screening for neonatal and infant deafness in Europe in 1992. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;31:175-82
7. Bell AH, Brown D, Halliday HL, McClure G, and Mc Reid M Meningitis In the new born- a 14 years review .*Arch Dis Child* 1989;64:873-874
8. Mancilla RJ, Sánchez SL: Septicemia neonatal, diferencias entre recién nacidos de término y pretérmino. *Bol Med Hosp Infant. Mex.* 1990; 47:227-33
9. Goldacre MJ Acute bacterial meningitis in childhood. *Lancet* 1976;i: 28-31.
10. Klein JO, Marcy SM: Bacterial sepsis and meningitis. In Remington JS, Klein JO(eds):*Infectious Diseases of the fetus and newborn infant.* Philadelphia, WB Saunders, 1995: 835-90
11. Starf L.D., Platt L.H, McCracken G.H,Jr. Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: Comparison of high-risk infants with and without meningitis *J Pediatr* 1976;88:473.
12. Wilson CB. Developmental immunology and role fo host defenses in neonatal susceptibility. En: Remington JS, Klein JO, editores. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* Philadelphia :WB Saunder. Co; 1990. P 17-67
13. Murguía T, Villa M. Meningitis neonatal. *Bol Med Hosp. Infant Mex.*1999;56(1):47-57
14. De Louvois J. Acute bacterial meningitis in the newborn. *J Antimicrob Chemother* . 1994; 34:61-73 (suppl)
15. BedfordH, LouvoisJ. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. *BMJ* 2001;323: 1-5

16. Quagliarello VJ, Long WJ, Scheld WM: Morphologic alterations of the blood-brain barrier with experimental meningitis in rat. *J Clin Invest* 1986;77:1084-1095
17. Saez-Llorenz X, Ramilo O, Mustafa MM: Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: Current concepts and therapeutic implications *J Pediatr* 1990;116:671-684
18. Mustafa MM, Lebel MH. Correlation of interleukin – 1 beta and cadherin concentration in cerebrospinal fluid and outcome from bacterial meningitis. *J Pediatr* 1989; 115: 208-13
19. De Louvois J. Acute bacterial meningitis in the newborn. *J Antimicrob Chemother* 1994;34 (suppl) 61-73
20. Volpe J. *Neurology of the newborn*. 3ed. 1994. W. B. Saunders 1994, 733-735
21. Quagliarello VJ, Long WJ, Scheld WM: Morphologic alterations of the blood-brain barrier with experimental meningitis in rat. *J Clin Invest* 1986;77:1084-1095
22. Baker DJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections: perinatal impact and prevention methods. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 549:193-202.
23. Adhikari M, Coovadia YM, Singh D: A 4 year study neonatal meningitis: Clinical and microbiological findings. *J Trop Pediatr* 1995; 41:81-85
24. Rothrock G, Mukerjee N, Daily P et al. Decreasing incidence of perinatal group B streptococcal disease-United States 1993-1995 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46: 473-477
25. Rios-Reátegui E, Ruiz González L, Murguía-de-Sierra T Meningitis bacteriana neonatal en una institución de tercer nivel de atención *Rev. Invest Clin* 1998;50:31-6.
26. Unhanand M, Mustafa MM, McCracken GH Jr et al: Gram negative enteric bacillary meningitis: A twenty-one year experience *J Pediatr* 1993;122:15-21
27. Dunham EC Septicemia in the newborn. *Am J Dis Child* 1993; 45:229
28. Kessler SL, Dajani AS: *Listeria meningitis in infants and children* *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:61-63
29. Visintine AM, Oleske JM, Nahmias AJ: *Listeria monocytogenes* infections in infants and children *AM J Dis Child* 1977;131:393-397
30. Chotpitayasunondh T: Bacterial meningitis in children: Etiology and clinical features, an 11-year review of 618 cases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1994;25:107-115

31. Leigh L, Stoll BJ, Rahman M et al: *Pseudomonas aeruginosa* infection in very low birthweight infants: A case control study. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:367-371
32. Tessin I, Trollfors B, Thiringer K. Incidence and etiology of neonatal septicaemia and meningitis in Western Sweden 1975-1986 *Acta Paediatr* 1991; 80:911-916
33. Yogev R: Advances in diagnosis and treatment of childhood meningitis *Pediatr Infect Dis* 1985;4:321-325
34. Klinger G, Chin Ch-N, Beyene J Perlman M Predicting outcome of neonatal bacterial meningitis *Pediatr* 2000;106:477-82
35. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Relationship between perinatal factors and neurologic outcome. In: Poland RL, Freeman RK, eds. *Guidelines for Perinatal Care* 3rd ed. EIK Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 1992; 221-24
36. Pong A, Bradley JS. Bacterial Meningitis and the new born infant *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:711-30
37. Harvey D, Holt DE, Bedford H Bacterial meningitis in the newborn: a prospective study of mortality and morbidity *Semin Perinatol* 1999; 23: 218-25
38. Bonadio W:A., Stanco L., Bruce R., et al Reference values of normal cerebrospinal fluid composition in infants ages 0 to 8 weeks. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 589
39. Klugman DP, Dagan R, and the Meropenem Meningitis study group; Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1140-1146.
40. Tullus K, Olsson-Liljequist B, Lundstrom G et al: Antibiotic susceptibility of 629 bacterial blood and CSF isolates from Swedish infants and the therapeutic implications. *Acta Paediatr* 1991;80:295-212
41. Casellas J. Enfoque Critico del uso de ampicilina más cefotaxima como tratamiento empirico inicial para sepsis neonatal precoz. *Rev.HospMat Inf.*1997;16(3):127-132.
42. Jacobs R.F. Cefotaxime treatment of Gram- negative enteric meningitis in Infants and children. *Drugs* 1988; 35: 185-189.
43. Wald ER, Berman I, Taylos BG et al. Long term outcome of group B streptococcal meningitis *Pediatrics* 1986;77:217-221

44. Edwards MS, Rench MA, Haffar AA, Murphy MA, Desmond MM, Baker CJ Long term sequela of group B streptococcal meningitis in infants J Pediatr 1985; 106: 717-22
45. Chin KC, Fitzhardinge PM. Sequela of early onset group B hemolytic streptococcal neonatal meningitis J Pediatr 1985; 106:819-22
46. Anderson SG, Gilbert GL: Neonatal gram negative meningitis. A 10 year review with reference to outcome and relapse of infection J Paediatr Child Health 1990;26:212-216
47. Jornada Vera, et.al. Secuelas auditivas de meningitis bacteriana neonatal: estudio de 32 recién nacidos de término. Bol Med Hosp Infant Mex. 1997 54 (8) :369-372
48. Raju VS, Rao MN. Cranial sonography in pyrogenic meningitis in neonates and infants. J Trop Pediatr 1995; 41: 68-73..
49. Chin KC, Fitzhardinge PM: Sequelae of early-onset group B hemolytic streptococcal neonatal meningitis J Pediatr 1985;106: 819-822.
50. Collado ML, Kretschmer RR. Colonization in Mexican pregnant woman with group B Streptococcus. J. Infec Dis 1981;143: 134-136
51. Sánchez LU, Gonzalez A. Meningitis neonatal: observaciones sobre etiología, mortalidad y secuelas. Bol. Med Hosp. Infant Mex. 1990;47:772-776.