



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “DR. ENRIQUE ORTEGA MOREIRA”  
ESCUELA DE MEDICINA

**TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN  
PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MENINGITIS BACTERIANA  
NEONATAL EN EL HOSPITAL DE NIÑOS ROBERTO GILBERT ELIZALDE  
EN EL PERÍODO 2013-2016**

TÍTULO ACADÉMICO: TRABAJO DE TITULACIÓN QUE SE PRESENTA  
COMO REQUISITO PREVIO A OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO

---

**AUTOR:** MARÍA BELÉN MATEO CHÁVEZ

**TUTOR:** DRA. ALICE NEGRETE ARGENZIO

SAMBORONDÓN, OCTUBRE DEL 2018

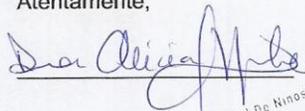
**PÁGINA DE APROBACIÓN DEL TUTOR**

**Samborondón, 5 de Octubre del 2018**

Yo Alice Negrete Argenzio, en calidad de tutora del trabajo de investigación sobre el tema "FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MENINGITIS BACTERIANA NEONATAL EN EL HOSPITAL DE NIÑOS ROBERTO GILBERT ELIZALDE EN EL PERÍODO 2013-2016" presentado por la alumna María Belén Mateo Chávez, egresada de la carrera de Medicina, certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de la Facultad de Medicina "Enrique Ortega Moreira", Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de Enero del 2017 a Septiembre del 2018 en el Hospital de Niños Roberto Gilbert Elizalde.

Atentamente,



Dra. Alice Negrete Argenzio

Hospital De Niños Dr. Roberto Gilbert E.  
Dra. Alice Negrete Argenzio  
MEDICO TRATANTE - SALA C2  
REG PROF. L.E.F.S No. 3 - REG SEN 10267

## **PÁGINA DE DEDICATORIA**

A Dios y la Mater, gracias su por bondad, por permitirme una vez más cumplir otro sueño.

A mis padres, por ser mi ejemplo, apoyarme en cada paso del camino y estar a mi lado siempre.

A mis hermanos y a mi familia por ser mis personas favoritas en el mundo y mi pilar incondicional.

A mis amigos, por las alegrías, risas y abrazos que hemos compartidos juntos a largo de todos estos años.

A Luli, por estar siempre a mi lado en las noches de estudio.

## **PÁGINA DE RECONOCIMIENTO**

Se da un reconocimiento especial a todas las personas que contribuyeron a la realización del trabajo de investigación por medio de asesoría, orientación y colaboración de información.

A la Dra. Alice Negrete, por su asesoramiento como tutora del proyecto; al Dr. Carlos Farhat, quien orientó el proceso estadístico y analítico; y por último al área de Estadística y Docencia del Hospital de niños Roberto Gilbert Elizalde, que permitió realizar el estudio con datos del área de Neonatología de su institución.

## ÍNDICE GENERAL

<u>PÁGINA DE APROBACIÓN DEL TUTOR</u>	<u>¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.</u>
<u>PÁGINA DE DEDICATORIA</u>	<u>II</u>
<u>PÁGINA DE RECONOCIMIENTO</u>	<u>III</u>
<u>ÍNDICE GENERAL</u>	<u>IV</u>
<u>RESUMEN</u>	<u>1</u>
<u>INTRODUCCIÓN</u>	<u>3</u>
<u>CAPÍTULO I</u>	<u>5</u>
1.1 ANTECEDENTES	5
1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	7
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	8
1.3.1 OBJETIVO GENERAL	8
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
1.4 JUSTIFICACIÓN	8
1.5 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS	9
<u>CAPÍTULO II</u>	<u>10</u>
<u>MARCO TEÓRICO</u>	<u>10</u>
2.1 ASPECTOS GENERALES	10
2.2 ETIOLOGÍA	11
2.3 EPIDEMIOLOGÍA	12
2.4 CLASIFICACIÓN DE MENINGITIS NEONATAL	12
2.4 FISIOPATOLOGÍA	14
2.5 FACTORES DE RIESGO	16
2.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	16
2.7 DIAGNÓSTICO	17
2.8 COMPLICACIONES Y SECUELAS	23
2.9 TRATAMIENTO	24
2.7 DEFINICIONES IMPORTANTES	26
2.8 DECLARACIÓN DE APROBACIÓN INSTITUCIONAL	28

<b>CAPÍTULO III</b>	<b>29</b>
<b>METODOLOGÍA</b>	<b>29</b>
<b>3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>29</b>
3.1.1 CONCEPTUALIZACIÓN DE VARIABLES	29
3.1.2 MATRIZ DE OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	31
<b>3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA</b>	<b>32</b>
3.2.2 POBLACIÓN	32
3.2.3 MUESTRA	33
<b>3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<b>33</b>
<b>3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	<b>33</b>
<b>3.5 DESCRIPCIÓN DE INSTRUMENTOS, HERRAMIENTAS Y PROCEDIMIENTOS DE LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>34</b>
<b>3.6 ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>35</b>
<b>CAPITULO IV</b>	<b>36</b>
<b>ANÁLISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS</b>	<b>36</b>
<b>4.1 ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	<b>36</b>
<b>CAPÍTULO V</b>	<b>46</b>
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>46</b>
<b>5.1 CONCLUSIONES</b>	<b>46</b>
<b>5.2 RECOMENDACIONES</b>	<b>48</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>49</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>56</b>

## RESUMEN

Los recién nacidos en edad neonatal poseen un alto riesgo de meningitis y de complicaciones neurológicas resultantes. El reconocimiento precoz de pacientes en riesgo de mal pronóstico será útil para proporcionar un manejo oportuno y ofrecer opciones terapéuticas apropiadas, así como para reconocer que pacientes requieren mayor observación al momento de su internación. El objetivo de este trabajo fue determinar los factores predictivos de mal pronóstico en pacientes con meningitis bacteriana neonatal en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde en el período 2013-2016.

Se realizó un estudio de carácter no experimental, transversal, retrospectivo, observacional, analítico de enfoque cuantitativo. Se analizaron a 146 pacientes recién nacidos a término con meningitis bacteriana admitidos a través del departamento de emergencia del hospital seleccionado, los cuales cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. El estado clínico de los pacientes fue analizado 48 horas posterior al ingreso. El estado funcional neurológico de los pacientes se analizó 2-3 meses después. Se evaluó mediante la escala de pronóstico de Glasgow (Glasgow Outcome Scale, GOS). Los pacientes fueron clasificados en dos grupos de acuerdo a sus pronósticos: bueno (104 casos, 72.23%, GOS = 5) o malo (42 casos, 28.76%, GOS = 1-4).

Los neonatos dentro del grupo de buen pronóstico tuvieron menor incidencia de irritabilidad, inestabilidad térmica, taquipnea, convulsiones y uso de inotrópicos. Además, hubo diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) entre los pacientes del grupo de buen pronóstico y los de mal pronóstico.

El análisis de regresión logística multivariable sugirió que las concentraciones de proteínas elevadas ( $>1700$  mg/dL) en LCR fueron predictivas de mal pronóstico. El contenido de proteínas en LCR fue significativamente mayor en pacientes con mal pronóstico. Por ende se concluyó que las concentraciones altas de proteínas en LCR pueden pronosticar resultados deficientes en neonatos con meningitis bacteriana.

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes en edad neonatal tienen un alto riesgo de meningitis y de complicaciones neurológicas resultantes. A pesar de la disponibilidad de antibióticos diseñados para tener mejor cobertura frente a las infecciones bacterianas, el resultado de la meningitis bacteriana neonatal sigue siendo insatisfactorio. Esta patología se asocia con un índice de mortalidad significativo y secuelas neurológicas a largo plazo, que incluyen pérdida auditiva neurosensorial, convulsiones, trastornos motores, retraso mental y problemas de conducta.

Los signos de la meningitis bacteriana a menudo son sutiles en los recién nacidos; por lo tanto, el diagnóstico debe acompañarse de un análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR). Actualmente, un cultivo de LCR positivo sigue siendo el “Gold Standard” para el diagnóstico de la meningitis bacteriana neonatal en la práctica clínica. Sin embargo, puede volverse negativo a las pocas horas de la administración de antibióticos. Además, se ha demostrado que el cultivo de LCR tiene poca sensibilidad para el diagnóstico de meningitis bacteriana. Por lo tanto, los parámetros de LCR tales como las concentraciones de glucosa, proteínas; y el conteo de glóbulos blancos, son de gran importancia al momento de realizar el diagnóstico.

El reconocimiento temprano de los recién nacidos que se encuentran dentro del grupo de riesgo de evolucionar hacia un mal pronóstico será útil para proporcionar el manejo y tratamiento adecuado de estos pacientes, así como para identificar cuáles son los pacientes que necesitan de mayor observación e intervención temprana para mejorar su pronóstico.

En estudios previos se han identificado varios factores de riesgo asociados con un resultado clínico deficiente en la meningitis bacteriana, tanto en niños como en adultos, que incluyen la presencia de convulsiones,

coma, hipotensión, dificultad respiratoria, hipoglucorraquia, leucopenia o trombocitopenia y retraso en la iniciación de la terapia con antibióticos. Sin embargo, existe aún déficit datos concluyentes acerca de los factores pronósticos en la meningitis bacteriana en recién nacidos.

El objetivo del presente estudio es identificar posibles factores de riesgo que puedan predecir el pronóstico en pacientes de edad neonatal que hayan sido diagnosticados de meningitis bacteriana. Además, se busca identificar cuáles son las características clínicas, epidemiológicas y hallazgos de laboratorio comúnmente encontrados en este grupo de pacientes; así como los antecedentes maternos de riesgo y los agentes microbiológicos causales mayormente prevalentes en esta población.

El marco teórico del trabajo a continuación describe antecedentes y conceptos relevantes a fin de una mejor comprensión del tema. Se expone además la problemática a ser estudiada y los objetivos que se espera cumplir al final de este trabajo. Se desglosa el diseño de investigación seleccionado y se realiza una discusión acerca de los resultados obtenidos, para finalmente exponer las conclusiones y limitaciones del estudio, así como para sugerir recomendaciones para investigaciones científicas futuras.

## CAPÍTULO I

### 1.1 Antecedentes

El período neonatal, correspondiente a los primeros 28 días después del nacimiento, es una etapa del desarrollo especialmente susceptible, cuyas altas tasas de mortalidad reflejan su vulnerabilidad a diversas patologías. Se estima que aproximadamente 40% de las muertes infantiles ocurren en este período(1).

La sepsis neonatal constituye la tercera causa de mortalidad neonatal a nivel global (1), y la primera en países en vías de desarrollo, siendo responsable del 30-50% de las muertes neonatales en las áreas previamente mencionadas. Se estima que alrededor de 20% de los neonatos a nivel mundial adquieren algún tipo de infección que desencadene un cuadro séptico, y de este grupo, 1% morirá de causas relacionadas a la sepsis, tales como la meningitis (2).

Los hallazgos previos no son sorprendidos, ya que las infecciones dentro del período neonatal han constituido la primera causa de mortalidad neonatal durante varias décadas. A pesar de los esfuerzos realizados para prevenir las infecciones dentro de esta etapa, patologías tales como la sepsis, meningitis, infecciones de vías respiratorias e infecciones gastrointestinales, siguen encabezando la lista de las causas de mortalidad en el período neonatal (3).

La severidad de las infecciones neonatales va más allá del cuadro inicial de presentación, ya que las secuelas de éstas suelen perdurar a lo largo de la vida. En un estudio prospectivo realizado por Bedford y asociados, se observó durante 5 años a 1717 niños en Inglaterra y Gales, que padecieron de meningitis neonatal, para describir las posibles secuelas que estos pudieran presentar a futuro. Se encontró que la población neonatal afectada tenía un riesgo considerablemente mayor de desarrollar pérdida

neurosensorial de la audición, siendo esta la secuela neurológica más común. Otras secuelas incluyen trastornos de origen motor y eventos convulsivos(4).

El diagnóstico precoz de la enfermedad es esencial para el tratamiento exitoso de la misma. El retraso en la administración de antibióticos constituye la mayor limitación en el tratamiento de la meningitis e influye de forma negativa en su pronóstico.

Un desafío frecuente en el manejo de estos pacientes proviene a la hora de decidir a quienes se les realizará una punción lumbar diagnóstica y a quienes no. En una revisión bibliográfica realizada por Health y asociados se encontró que varios estudios llegaron a conclusión de que es improbable que un paciente asintomático presente un cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo (LCR). Por otra parte, los pacientes que presentan hemocultivos negativos, debido principalmente a la administración precoz de terapia antibiótica empírica, pueden presentar cultivos de LCR positivos hasta en un 50% (5). Debido a lo anteriormente mencionado, la estrategia de realizar una punción lumbar sólo en pacientes con hemocultivos positivos resulta en un considerable retraso en el diagnóstico; sin embargo, para los médicos es aún un desafío poder identificar con certeza esta patología en pacientes neonatales.

Klinger y colaboradores construyeron modelos predictivos para determinar los factores asociados al mal pronóstico en neonatos con meningitis bacteriana, en los cuales se encontraron que las asociaciones más importantes correspondían a la aparición de convulsiones >72 horas, el uso de inotrópicos y leucopenia (6). Por otra parte Lin et al. seleccionó como predictores de severidad a las altas concentraciones de proteína en líquido cefalorraquídeo (LCR) , enfermedades cardíacas congénitas, sordera y convulsiones (7).

No obstante, los autores previamente mencionados concluyeron que, a pesar de que sus hallazgos fueron significativos, se necesitan más estudios para validar la relevancia de los factores de riesgo encontrados en los trabajos llevados a cabo.

## **1.2 Descripción del problema**

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el período neonatal constituye la etapa más vulnerable en la supervivencia de un niño. A pesar de los descensos en los índices de mortalidad neonatal, y los esfuerzos por combatir las enfermedades infecciosas como causa de muerte dentro de los primeros 28 días de vida, la sepsis, constituye todavía la tercera causa de muerte neonatal, con el 15% de los casos de distribución global hasta el año 2015. Estas cifras cambian al hablar de países en vías de desarrollo, en donde la sepsis se ubica en primer lugar como causa mortalidad neonatal, donde hasta 50% de las tasas de mortalidad son atribuibles la sepsis neonatal.

En el Ecuador, según el INEC, en el 2010 la sepsis en el periodo neonatal ocupó la sexta causa de morbilidad infantil y la quinta causa de mortalidad, reflejando así la relevancia de esta problemática en el país.

Debido a la relación que existe entre la sepsis neonatal y la meningitis neonatal, podemos relacionar las cifras previamente descritas entre las dos patologías, concluyendo que la meningitis neonatal es un problema que sigue vigente no sólo a nivel mundial, sino local; y que, al momento, no existe un consenso sobre los indicadores clínicos y parámetros de laboratorio que indicarían el pronóstico desfavorable de un paciente con meningitis bacteriana neonatal.

A pesar de que existen guías del manejo de sepsis en el país, al momento, no existen factores de riesgo establecidos que sean sugestivos de mal pronóstico entre los pacientes descritos.

### **1.3 Objetivos de la investigación**

#### **1.3.1 Objetivo general**

Determinar los factores de mal pronóstico en pacientes con meningitis bacteriana neonatal en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde en el período 2013-2016.

#### **1.3.2 Objetivos específicos**

- Establecer características clínicas, epidemiológicas y hallazgos de laboratorio de los neonatos con meningitis bacteriana del Hospital Roberto Gilbert.
- Establecer factores de riesgo maternos mayormente asociados al desarrollo de meningitis bacteriana neonatal
- Determinar los microorganismos mayormente asociados al desarrollo de meningitis bacteriana neonatal.

### **1.4 Justificación**

El diagnóstico precoz de la meningitis bacteriana neonatal supone un desafío para el personal médico ya que los parámetros clínicos y de laboratorio, así como los hallazgos de líquido cefalorraquídeo, son altamente variables de paciente a paciente. El retardo en el diagnóstico es la principal causa de mal pronóstico en pacientes con meningitis neonatal. Por lo tanto, el reconocimiento temprano de los neonatos susceptibles será útil no sólo para mejorar su pronóstico, sino también para proporcionar una pronta administración del tratamiento adecuado, así como para identificar a aquellos que justifican el seguimiento a largo plazo, reduciendo no solo las tasas de mortalidad sino también la morbilidad de estos pacientes.

La forma más eficiente de realizar lo anteriormente propuesto es mediante la estandarización de métodos de diagnóstico molecular tales como PCR, para la evaluación óptima de los pacientes en los cuales se sospeche esta patología, ya que se podrá reconocer de forma rápida y eficiente el

organismo causal y de esta forma ofrecer una terapéutica dirigida al microorganismo. Al momento, no existe un protocolo diagnóstico a nivel nacional en el cual se incluyan las pruebas anteriormente mencionadas.

Así mismo, al identificar precozmente a los pacientes que se encuentren dentro del grupo de riesgo propensos a evolucionar hacia un mal pronóstico, se podrá intervenir de forma adecuada y así reducir la prevalencia de secuelas neurológicas posterior a la infección, tales como espasticidad, debilidad muscular e inmovilidad en una o más extremidades; microcefalia; hidrocefalia; trastornos convulsivos y pérdida neurosensorial de la audición.

El impacto social y económico de las intervenciones oportunas al momento del diagnóstico y tratamiento de esta patología no deben ser subestimados, ya que el cuidado a largo plazo de un paciente discapacitado demanda a los familiares y al estado, no solo una fuerte inversión económica, sino también prestaciones adicionales para mantener una buena calidad de vida.

Al momento, no hay estudios publicados donde se pueda encontrar esta información en Ecuador, por lo tanto, será también de gran interés científico reunir a estos pacientes para conocer sobre la incidencia, etiología y factores pronósticos de la meningitis bacteriana neonatal a nivel local, generando una base de datos que pueda servir para futuras investigaciones.

### **1.5 Formulación de hipótesis**

Los factores mayormente asociados al mal pronóstico en pacientes con meningitis neonatal son convulsiones, hiperproteíorraquia, leucocitosis, niveles elevado de procalcitonina, retraso en el inicio de terapia empírica y el uso de inotrópicos.

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1 Aspectos generales

Se define como meningitis neonatal a la patología que se caracteriza por la inflamación de las meninges, espacio subaracnoideo y vasculatura cerebral dentro de los primeros 28 días vida(8) (9). Se caracteriza por la aparición de signos y síntomas sugestivos de inflamación sistémica, reactantes de fase aguda compatibles con inflamación, alteraciones en el análisis citoquímico del LCR y el aislamiento de un microorganismo causal en el cultivo de LCR(10).

Sin embargo, esta definición es controversial ya que, para diferentes autores, el concepto de meningitis incluye parámetros de líquido cefalorraquídeo. Un ejemplo de esto, es la definición presentada por Khalessi y colaboradores, en la cual indican que “un diagnóstico de meningitis neonatal está basado tanto manifestaciones clínicas como en la examinación de líquido cefalorraquídeo” (9). Tan et al. (11), por su parte, define a la meningitis como la presencia de uno o varios microorganismos en un cultivo positivo de LCR. Otros autores, por su parte toman en cuenta que el cultivo de LCR puede ser negativo en algunos neonatos con meningitis bacteriana cuya punción lumbar (PL) se realizó posterior a la administración de antibióticos o en neonatos hemodinámicamente inestables. En estos casos, se propone realizar el diagnóstico de meningitis bacteriana si existe crecimiento bacteriano en el hemocultivo inicial y el análisis de LCR obtenido 24 a 36 horas después del inicio del tratamiento antibiótico es anormal.

Para propósitos de este estudio, se utilizará la definición de meningitis considerada por Khalessi et al, en donde meningitis es la inflamación de las meninges, espacio subaracnoideo y vasculatura cerebral diagnosticada mediante manifestaciones clínicas y/o hallazgos en LCR sugestivas de la patología.

## 2.2 Etiología

En los países desarrollados, la etiología más frecuente de la meningitis neonatal es la bacteriana, siendo el *Streptococcus* del grupo B (SGB) o *Streptococcus agalactiae* el agente causal más común en el 50% de los casos, seguido de la *Escherichia coli K1* 20% y otros bacilos Gram-negativos, como la *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Serratia* en el porcentaje restante (9) (12).

Los recién nacidos muy bajo peso al nacer (<1500gr) son particularmente susceptibles a las infecciones por microorganismos Gram-positivos, como ejemplo especies de *Enterococcus*, *Staphilococcus* coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* y *Streptococcus* alfa hemolíticos. Sin embargo, ninguno de estos microorganismos abarcan más del 4% de los casos totales de esta enfermedad (13).

*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, y *Haemophilus influenzae* rara vez causan meningitis en los neonatos, siendo más comunes en niños de edades mayor edad (14).

En cuanto a la etiología viral, los enterovirus son una causa común de meningitis en el periodo neonatal (15), así como los parechovirus tipo 1 y 3 (16) y el virus herpes simplex tipo 2 (VHS-2), por transmisión vertical, sin embargo este último está más relacionado a la encefalitis de lóbulo temporal (17).

### **2.3 Epidemiología**

La incidencia de la meningitis neonatal ha decaído substancialmente en las últimas décadas, específicamente desde 1970, debido a la prevención realizada a través del tamizaje materno, la administración de antibióticos profilácticos intraparto y un adecuado manejo de los recién nacidos en las unidades de cuidados intensivos neonatales (18).

A pesar de lo anteriormente mencionado, la meningitis neonatal es una enfermedad infecciosa severa, cuyas tasas de mortalidad varían entre 10 al 15% (19). En términos generales, la incidencia se describe en 0.25- 6.21 por 1000 nacidos vivos, sin embargo esta varía según la ubicación geográfica: en países desarrollados 0.3; Asia 0.48-2.4 y América del Sur 0.81-6.1 (5).

En los países en vías de desarrollo, el panorama es completamente diferente. La OMS estima que existen aproximadamente 5 millones de muertes neonatales al año, de las cuales la vasta mayoría ocurre en países sub-desarrollados, alrededor del 98% (20) (21). Los valores reales de estas estadísticas podrían ser más altos, sino fuera por los casos no reportados consecuencia de recursos limitados como las técnicas diagnósticas y el acceso a sistemas de salud (21).

### **2.4 Clasificación de meningitis neonatal**

La definición de meningitis es importante para poder clasificar a esta entidad según su inicio en dos grupos: temprana o tardía. La meningitis de inicio temprano se define como la presencia de signos y síntomas de infección y el aislamiento de un microorganismo en LCR en menos de 72 horas de vida y reflejan un modo de transmisión vertical (22).

Por el contrario, la meningitis de inicio tardío es la presencia de los criterios anteriormente mencionados en un neonato mayor de 72 horas de vida, y sugieren una vía de transmisión nosocomial o adquirida en la

comunidad, aunque la flora materna, que ahora coloniza al neonato, puede ser también fuente de infección (23).

Estas definiciones no son únicas. Otros autores definen la meningitis de inicio temprano como la infección de las meninges que ocurre durante las primeras semanas de vida, mientras que la de inicio tardío se caracteriza por presentarse durante el octavo y vigésimo octavo día de vida (24) (25).

Así mismo, la etiología de la meningitis es un factor relevante a tener en cuenta al momento de clasificar esta patología. La meningitis de inicio temprano está más comúnmente asociada a la infección por SGB, siendo esta su etiología más frecuente desde inicios de 1980, actualmente siendo responsable de más del 40% de los casos de meningitis neonatal de inicio temprano (26).

La infección por SGB se presenta generalmente en las primeras 24 horas de vida, aunque se ha descrito que puede infectar a neonatos en el sexto día de vida (27). El segundo microorganismo mayormente aislado en la meningitis de inicio temprano es *E. coli* en el 30% de los casos (28), sin embargo existen autores que asocian este patógeno con la aparición de meningitis de inicio tardío, especialmente en países desarrollados (29)(30).

La meningitis de inicio tardío es predominante en recién nacidos pretérmino, y está directamente relacionada con retraso en el peso y la edad gestacional (31). En un estudio de vigilancia realizado a 6956 recién nacidos de muy bajo peso al nacer, se encontró que el patógeno más común son los *Staphilococcus* coagulasa negativos en el 48% de los casos, seguidos de los *Staphilococcus aureus* en 8% (23). *E. coli* (5%) y *Klebsiella spp* (4%) fueron los microorganismos Gram-negativos más comunes encontrados en este grupo de pacientes (23).

## 2.4 Fisiopatología

Se han descrito diversos mecanismos en el desarrollo de la meningitis neonatal, el más común siendo la infección primaria en el torrente sanguíneo con diseminación hematológica secundaria al SNC (32).

Las infecciones de inicio temprano descritas previamente son adquiridas de forma vertical, debido a la exposición al microorganismo a través del tracto genital materno (33). Las infecciones neonatales ocurren de forma primaria cuando el microorganismo asciende desde la vagina al líquido amniótico, después del inicio del trabajo de parto o de la ruptura de membranas, aunque el patógeno *Streptococcus agalactiae* puede invadir a través de membranas intactas (18). Organismos como la *Listeria monocytogenes* pueden ser transmitidos transplacentariamente (32).

A partir de allí, puede ser aspirado a través de los pulmones fetales y ser transferido hematógicamente al sistema nervioso central (SNC). El microorganismo puede atravesar la barrera hematoencefálica por diferentes mecanismos: Por vía transcelular, paracelular o a través de fagocitos infectados.

Los microorganismos también pueden colonizar la piel y mucosa de los recién nacidos durante su paso por el canal del parto, e invadir a través de disrupciones en la piel de los neonatos (34).

Los organismos presentes en las infecciones de inicio tardío pueden ser adquiridos por vía hematológica a través de una madre colonizada. También puede ocurrir por falta de higiene de cuidadores y personal de la salud, lo cual podría resultar en la transferencia de microorganismos patógenos entre pacientes infectados y no infectados (35).

La introducción de cuerpos extraños como dispositivos intracardíacos, tubos endotraqueales, sondas nasogástricas y catéteres venosos, arteriales

o urinarios pueden introducir patógenos al recién nacidos y ser causa de infección. Así la también la presencia de defectos anatómicos congénitos que supongan una puerta de entrada para posibles microorganismos, por ejemplo, el caso del mielomeningocele, constituyen un mecanismo de infección.

Se ha reconocido que los glóbulos blancos, las inmunoglobulinas y el sistema de complemento son normalmente escasos o ausentes en el LCR. En la etapa inicial de la meningitis neonatal, los microorganismos pueden cruzar la barrera hematoencefálica a través de interacciones microbianas con los receptores del huésped, y replicarse dentro del espacio subaracnoideo de forma concomitante. Posteriormente, las bacterias liberan endotoxinas, ácido teicoico y otras sustancias que desencadenan una respuesta inflamatoria con mediadores como los glóbulos blancos y el TNF, lo que aumenta los niveles de proteína en el líquido cefalorraquídeo. Además, la producción de citocinas conduce a la atracción y activación de leucocitos polimorfonucleares y a la producción de altas cantidades de especies reactivas de oxígeno. Estos radicales libres son altamente reactivos y pueden causar deterioro de los lípidos, proteínas, carbohidratos o ácidos nucleicos, lo que aumenta el riesgo de secuelas deficientes. Debido al alto contenido de lípidos en el cerebro y la baja defensa antioxidante cerebral, el sistema nervioso central es particularmente susceptible a las propiedades perjudiciales del estrés oxidativo (10) (36).

Adicionalmente, la exposición a cursos prolongados (> 5 días) de tratamientos empíricos con antibióticos, especialmente en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, puede aumentar el riesgo de desarrollar meningitis de inicio tardío. (37)

## **2.5 Factores de riesgo**

Los factores de riesgo de meningitis neonatal son similares a los de sepsis neonatal (38). Debido a que la mayoría de las inmunoglobulinas maternas no atraviesan la placenta antes de las 32 semanas de gestación, los recién nacidos prematuros extremos poseen un riesgo significativamente elevado de tener una infección del SNC en comparación a los recién nacidos a término.

Otros factores de riesgo comúnmente asociados a la meningitis neonatal incluyen: colonización rectovaginal materna por SGB, corioamnionitis o fiebre puerperal, ruptura prematura de membranas, ruptura prolongada de membrana >18 horas, monitorización fetal invasiva, recién nacidos de muy bajo peso al nacer (<1500 gramos), galactosemia, hipoxia fetal, hospitalización prolongada, presencia de dispositivos externos como catéteres, reservorios, entre otros (39) .

## **2.6 Manifestaciones clínicas**

Los signos clínicos de la meningitis neonatal pueden variar en intensidad, pudiendo presentarse inicialmente como leves e inespecíficos para luego progresar a un cuadro de severidad clínica con compromiso del sistema cardiorrespiratorio, deterioro cognitivo y colapso circulatorio que podría comprometer la vida del paciente (40) (41). Usualmente, la presentación la meningitis neonatal es indistinguible de la sepsis sin meningitis (42).

Típicamente, la meningitis neonatal se manifiesta como inestabilidad térmica, irritabilidad o letargia, y rechazo a la alimentación o vómito (43). La inestabilidad térmica es el hallazgo más común, y se presentar como fiebre (temperatura rectal >38<sup>o</sup>) o hipotermia (temperatura rectal <36<sup>o</sup>). Los recién nacidos a términos son más susceptibles a padecer de fiebre mientras que los recién nacidos pretérmino de hipotermia (44).

Las manifestaciones neurológicas incluyen irritabilidad, letargia, llanto tenue, tremor, espasmos y convulsiones. La irritabilidad es común, y se presenta en el 60% de los pacientes (45). Las convulsiones se han presentado en alrededor del 20 al 50% de los pacientes con meningitis neonatal; son focales y son más comunes en infecciones por patógenos Gram-negativos que Gram-positivos (43).

Al inicio de la enfermedad, es normal encontrar fontanelas tensas, mas no abultadas; y movilidad cervical conservada. El abultamiento de las fontanelas y la rigidez nuchal ocurren posteriormente en el curso de la enfermedad, y en menor porcentaje de los pacientes, 25 y 15% respectivamente (40)(45).

Las manifestaciones clínicas asociadas a mal pronóstico son: la presencia de convulsiones, convulsiones que duren >72 horas, coma, hipotensión y distrés respiratorio (6).

## **2.7 Diagnóstico**

El diagnóstico de la meningitis neonatal se basa en criterios clínicos y de laboratorio compatibles con esta patología, sin embargo, supone un verdadero reto ya que los signos y síntomas pueden ser inespecíficos en los estadios iniciales de la enfermedad, pudiendo simular cuadros encefalopatía hipóxico-isquémica o enfermedades metabólicas, como la hipoglicemia. Por lo tanto, se necesita un alto índice de sospecha para iniciar las evaluaciones pertinentes.

En la actualidad, la gravedad de la enfermedad en los recién nacidos y la mortalidad se puede evaluar mediante varios sistemas de puntuación, que se han validado en diferentes escenarios en donde se considere que exista riesgo de patologías neonatales.

El “Score for Neonatal Acute Physiology” (SNAP, por sus siglas en inglés) se desarrolló en 1993 para neonatos de todos los pesos al nacer y se definió

como un predictor de mortalidad. Es un puntaje basado en la fisiología neonatal, que utiliza 34 signos vitales disponibles de manera rutinaria y resultados de pruebas de laboratorio. Su extensión perinatal, llamada SNAPPE, por sus siglas en inglés; se validó en Estados Unidos.

La puntuación de riesgo clínico para bebés (CRIB) se desarrolló para neonatos cuyo peso al nacer fuera menor <1500 g, y consta de 3 variables fisiológicas más el peso al nacer, la edad gestacional y anomalías congénitas. El CRIB-II se calcula a partir de cinco ítems: sexo, peso al nacer, edad de gestación, peor exceso de base y temperatura al ingreso. Existen muchas limitaciones al momento de utilizar estas puntuaciones para predecir la mortalidad de los neonatos, debido a la complejidad de las puntuaciones, la variabilidad de los criterios y sobretodo, que hasta el momento no se han podido reproducir los resultados a través de las diferentes poblaciones donde se ha estudiado (46) (47) .

Debido a esto, el diagnóstico de la meningitis se puede volver un desafío que puede ocasionar no sólo el retardo en la identificación oportuna de la patología, sino tendencias a subdiagnosticar meningitis en los recién nacidos. Por las razones expuestas previamente, los exámenes de laboratorio son indispensables para el diagnóstico de la meningitis neonatal (42).

El panel de laboratorio completo incluye: Biometría hemática completa con conteo diferencial de leucocitos, hemocultivo, cultivo de orina, electrolitos y punción lumbar (PL) para examinación de LCR (48).

En la biometría se puede encontrar valores anormales en el conteo de leucocitos, pudiendo encontrarse leucocitosis o leucopenia, aumento en el porcentaje de cayados y plaquetopenia (48).

Dada la asociación que existe entre la meningitis neonatal y la sepsis neonatal, se han tomado en cuenta dos estudios multicéntricos que valoran el valor diagnóstico de la biometría hemática completa en la sepsis de inicio temprano, en los cuales se encontró que un conteo de glóbulos blancos (CGB) bajo ( $< 5000/\mu\text{L}$ ), neutropenia absoluta (NA) ( $<1000/\mu\text{L}$ ) y un ratio elevado entre neutrófilos inmaduros sobre neutrófilos totales (I/T Ratio, por sus siglas en inglés) están relacionados a la sepsis con cultivos positivos (49)(50). Sin embargo, se debe tener en cuenta que no siempre existe concordancia entre los hallazgos de hemocultivos y de LCR, ya que los hemocultivos pueden ser negativos en hasta 38% de los neonatos con meningitis (51).

Los reactantes de fase aguda, como la procalcitonina (PCT) la proteína C reactiva (CRP, por sus siglas en inglés) y la velocidad de eritrosedimentación (VES), también pueden encontrarse elevados en los pacientes con meningitis neonatal. En años recientes, se ha dado relevancia a la PCT como marcador precoz de infecciones neonatales, debida a su rápida elevación en procesos infecciosos. En un estudio comparativo realizado por Adib y asociados, se encontró que la PCT posee una mayor sensibilidad que la CRP en el diagnóstico precoz de la sepsis neonatal, 70% sobre 40% respectivamente (52).

Si existe la sospecha clínica de sepsis, está indicada la PL idealmente antes de iniciar terapia con antibióticos. Sin embargo, este procedimiento no debe retrasar la conducta terapéutica empírica con dosis suficientes de antibióticos en caso de que exista inestabilidad hemodinámica, en cuyo caso se pospondrá la PL hasta que la condición del paciente permita el análisis del LCR (48).

El correcto análisis del LCR en neonatos presenta mayor complejidad debido a que los valores de corte normales para los parámetros de LCR son

diferentes de acuerdo a la edad gestacional, edad cronológica y peso al nacer. (53) (54).

Adicionalmente, existe superposición entre los parámetros de LCR entre los neonatos con y sin meningitis, lo cual dificulta aún más la interpretación del LCR. Los exámenes de LCR que presenten CGB  $>21/\text{micro}$  presentan una sensibilidad y especificidad de aproximadamente 80% para predecir meningitis con cultivos positivos. Sin embargo, la meningitis neonatal puede cursar con LCR de parámetros normales (55).

Para los recién nacidos en los que el LCR inicial se obtiene tan temprano en el curso de la enfermedad que los hallazgos en el análisis del LCR no son concluyentes, repetir la PL a las 24 a 48 horas proporcionará resolución (48).

Generalmente, se considera que los valores normales de los parámetros de LCR en recién nacidos a término son:  $< 30$  leucocitos/ $\text{mm}^3$ ,  $<60\%$  de conteo absoluto de neutrófilos,  $<170$  proteínas (mg/dL),  $>40$  glucosa (mg/dL)  $>50\%$  en el ratio glucosa LCR/sangre. En recién nacidos prematuros los valores normales de los parámetros de LCR son los siguientes:  $< 40$  leucocitos/ $\text{mm}^3$ ,  $<70\%$  de conteo absoluto de neutrófilos,  $<250$  proteínas (mg/dL),  $>30$  glucosa (mg/dL)  $>50\%$  en el ratio glucosa LCR/sangre (56).

En un neonato, un LCR con un CGB  $> 30$  células/ $\text{microL}$  es consistente con inflamación meníngea, y la meningitis bacteriana debe ser parte del diagnóstico diferencial. El CGB en LCR generalmente es mayor en infecciones por microorganismos Gram-negativos que Gram-positivo (55)(57).

Los valores de glucosa en LCR  $<40$  mg/dL en recién nacidos a término o  $<30$  mg/dL en recién nacidos prematuros son compatibles con meningitis en neonatos. El ratio de glucosa en LCR/ suero no es de mucha fiabilidad en paciente gravemente enfermos debido a la hiperglicemia secundaria al estrés

o a la administración de soluciones glucosadas intravenosas (IV) al momento de la evaluación (58).

Las proteínas en LCR con valores > 100 mg/dL en recién nacidos a término, y > 150 mg/dL en recién nacidos prematuros son consistentes con meningitis neonatal bacteriana. Las causas de proteínas elevadas en LCR sin pleocitocis incluyen: infecciones parameningeas, infecciones congénitas, hemorragia intracraneal. (11)

La presencia de un organismo en la tinción de Gram de LCR puede sugerir el diagnóstico de meningitis bacteriana y tiene la ventaja de proporcionar un diagnóstico etiológico presuntivo antes de que los resultados de cultivo estén disponibles. Sin embargo, la ausencia de organismos en la tinción de Gram no excluye el diagnóstico.

Aproximadamente el 20% de los neonatos con meningitis bacteriana confirmada por cultivo tienen frotis negativos en la tinción de Gram de LCR, aquellos cuya enfermedad es causada por *L. monocytogenes*. Los neonatos con meningitis demostrada por cultivo pueden tener frotis negativos en la tinción de Gram de LCR si la concentración de organismos en el LCR es baja (48).

Las pruebas rápidas de diagnóstico molecular son de gran importancia para la identificación rápida y específica de los agentes causales y la decisión de la terapia óptima en el tratamiento de la meningitis bacteriana neonatal. El cultivo de LCR es una herramienta de laboratorio de rutina y el estándar de oro actual para el diagnóstico de la meningitis bacteriana neonatal en la práctica clínica. Sin embargo, el número de cultivos positivos muestras de LCR de pacientes diagnosticados de meningitis bacteriana neonatal es escaso. Otra desventaja del cultivo de LCR es que necesita hasta 72 horas para la identificación final del microorganismo. (59)

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha explorado como una herramienta de diagnóstico para la meningitis bacteriana. Además de una sensibilidad y especificidad mejoradas, la PCR también permite una detección más rápida de patógenos en comparación con los cultivos tradicionales (60).

Los métodos moleculares, tales como la PCR en tiempo real (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y la PCR múltiple/ hibridación reversa en línea (mPCR / RLB, por sus siglas en inglés) han sido los mayormente estudiados para el diagnóstico de meningitis bacteriana neonatal. Estos no dependen de la presencia de bacterias viables o en crecimiento, por lo que son adecuados para la detección de patógenos que no pueden cultivarse fácilmente con métodos de rutina, o que han eliminado parcialmente debido a la exposición a antibióticos (61). Un estudio realizado por Wang et al, demostró que la prueba de RT-PCR se puede completar en un tiempo estimado de dos a tres horas, mientras que la prueba mPCR / RLB, se tarda un estimado de 7 horas, lo cual supone una ventaja de gran proporción versus el cultivo tradicional (59).

Un ensayo de PCR en tiempo real diseñado para detectar múltiples patógenos simultáneamente, tuvo una mayor tasa de detección en comparación con el cultivo, 72% vs 48% respectivamente (60). Entre los pacientes expuestos a antibióticos antes de la recolección de LCR, la PCR tuvo una mayor tasa de detección en comparación con el cultivo (58% vs. 29% ) (60). Se necesitan más pruebas antes de que la PCR pueda ser utilizada rutinariamente en el diagnóstico de meningitis bacteriana.

La imagenología es necesaria para el diagnóstico las complicaciones de la meningitis, como abscesos intracerebrales, lesiones focales estructurales y dilatación ventricular. Estas características pueden afectar la respuesta al tratamiento antibiótico de la meningitis. Por lo tanto, una respuesta clínica

deficiente a pesar de una terapia adecuada, es indicación para un estudio neurológico por imágenes en la meningitis neonatal.

Los métodos más básicos de imagenología utilizados en la meningitis neonatal son la ecografía transfontanelar y la tomografía computarizada (TC) del cerebro. Desgraciadamente, la amplia variación en el tamaño de los ventrículos laterales normales hace que las tomografías computarizadas sean menos fiables en el diagnóstico de dilatación ventricular en el recién nacido. (42)

## **2.8 Complicaciones y secuelas**

Se debe sospechar complicaciones cuando el curso clínico se caracteriza por leucopenia (CGB <5000 células/microL en BHC) a la presentación, shock, insuficiencia respiratoria, déficits neurológicos focales, uso de inotrópicos o soporte ventilatorio, un cultivo positivo de LCR después de 72 horas de terapia antibiótica apropiada u hospitalización, o infección por ciertos organismos. La meningitis por *Citrobacter koseri* y *Enterobacter sakazakii*, por ejemplo, se asocia con frecuencia al desarrollo de abscesos cerebrales, incluso en los recién nacidos que tienen un curso clínico benigno (48)(55) (11).

La complicación más común es la formación de abscesos cerebrales, los cuales están asociados a secuelas neurológicas (62). En un estudio retrospectivo, el 22% de los pacientes sobrevivientes a un cuadro de meningitis neonatal por SGB, tuvieron secuelas neurológicas evidentes en el alta hospitalaria. Las secuelas más frecuentes fueron sordera, trastornos convulsivos persistentes, seguido de hipertonicidad y disfagia (63).

## 2.9 Tratamiento

El tratamiento debe incluir medidas de soporte inicial. Aunque no hay datos que cuantifiquen el impacto de las medidas de soporte, la oxigenación adecuada con uso de ventilación mecánica en caso de ser necesario, la prevención de la hipoglucemia, la terapia anticonvulsiva eficaz, el control de la hipertensión intracraneal y la prevención de las fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral son consideradas partes cruciales del tratamiento de neonatos con meningitis bacteriana (64).

La elección inicial de antimicrobianos al sospechar de meningitis bacteriana neonatal se basa en la edad del paciente, los posibles patógenos causales y los patrones de sensibilidad de los microorganismos Gram-negativos causantes de infecciones en infantes bajo cuidado constante en guarderías o dentro de su comunidad.

La terapia empírica inicial para meningitis bacteriana de inicio temprano en neonatos es ampicilina junto a un aminoglucósido, usualmente gentamicina, más una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima si está disponible). En caso de que la cefotaxima no se encuentre disponible, puede ser sustituido por ceftazidima. La ceftriaxona está relativamente contraindicada en los recién nacidos debido a que está fuertemente unida a proteínas plasmáticas y puede desplazar la bilirrubina, dando lugar a un riesgo de kernicterus (65).

Añadir una cefalosporina de tercera generación al régimen de ampicilina-gentamicina amplía la cobertura empírica para microorganismos Gram-negativos. Se han reportado un nexo entre la utilización de ampicilina intraparto y altas tasas de cepas de *E. coli* resistentes a la ampicilina en neonatos de muy bajo peso (<1500 g) pero no en neonatos pretérmino o a término (66).

Debido a la rápida aparición de microorganismos resistentes a las cefalosporinas, especialmente las especies *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Serratia*, no se recomienda el uso rutinario de una cefalosporina de tercera generación para tratar empíricamente un cuadro de sepsis neonatal, excepto en pacientes en los cuales se sospecha de meningitis bacteriana por microorganismos Gram negativos, tanto por hallazgos clínicos y parámetros de LCR (como por ejemplo, si se obtiene una tinción de Gram sugestiva de lo anteriormente mencionado) debido a su excelente penetración en el LCR. (67).

Existen diversos estudios en la actualidad que han logrado analizar la resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación en microorganismos Gram-negativos en América Latina. Pérez et al. observó en su estudio realizado en un centro de atención de mediana y alta complejidad en Colombia, una baja frecuencia de resistencia mediada por BLEE en las cepas de *E. coli* (7.1%) obtenidas de cultivos positivos; esto en contraste con otros países que reportan tasas de *E. coli* productoras de BLEE más elevadas. Sin embargo, un dato relevante que se encontró en el estudio es que existen servicios hospitalarios con mayor riesgo de presentar cepas de *E. coli* productoras BLEE, como la unidad de cuidados intensivos neonatal del centro estudiado, la cual presenta cepas de *E. coli* resistentes a la ceftazidima (68).

Por otra parte, González Osorio et al. En un estudio realizado en la Universidad Autónoma del Estado de México, demostró que existe gran variabilidad de resistencias en cepas de *Klebsiella pneumoniae* en el medio local, siendo el 40% de las mismas resistentes a cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima), el 24% resistentes a la única cefalosporina de cuarta generación ensayada (cefepime), y casi todas las cepas resistentes a cefepime también lo eran a las cefalosporinas de tercera generación analizadas en el estudio (69).

La terapia empírica antimicrobiana ante la sospecha clínica de meningitis neonatal después de la primera semana de vida depende de los hallazgos preliminares del LCR y si el paciente se ha mantenido hospitalizado desde el nacimiento o ha sido dado de alta y re-admitido, debido a que los potenciales organismos causales serían diferentes en cuanto a resistencias, y por ende, también la terapia empírica (63).

En los pacientes admitidos desde la comunidad en los que se tiene una alta sospecha de meningitis neonatal, el tratamiento empírico consiste en ampicilina más aminoglucósidos (usualmente gentamicina) más cefotaxima (45)(65).

Los neonatos hospitalizados desde el nacimiento que presentan clínica compatible con sepsis de inicio tardío son tratados inicialmente con vancomicina y aminoglucósidos. En el caso de que la PL sea sugestiva de meningitis, se debe agregar cefotaxima al esquema para aumentar el espectro a microorganismos Gram-negativos. También debe agregarse cefotaxima cuando la PL no se puede realizar debido a la inestabilidad clínica del paciente. Se debe añadir ampicilina a un régimen de vancomicina-aminoglucósido si se sospecha de *L. monocytogenes* (por ejemplo, en base a la tinción de Gram), porque las concentraciones de vancomicina en el LCR se consideran bactericidas para estos microorganismos (65).

## 2.7 Definiciones importantes

- **Meningitis neonatal** : Inflamación aguda de las membranas protectoras que cubren el cerebro y la médula espinal, conocidas colectivamente como las meninges, la cual aparece durante los primeros 28 días de vida (8).
- **Sepsis**: Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección (70).

- **Sepsis neonatal de inicio temprano:** En recién nacidos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), se define como bacteriemia o meningitis bacteriana a las 72 horas de ingreso a la unidad. En recién nacidos a término, se define como bacteremia a los 7 días de nacido. En los recién nacidos prematuros, la sepsis de inicio temprano se define como la que ocurre en los primeros 3 días de vida y es causada por patógenos bacterianos transmitidos verticalmente de madre a hijo antes o durante el parto (71).
- **Sepsis neonatal de inicio tardío:** Sepsis que ocurre después de las 72 horas en recién nacidos ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN); y después de 7 días de vida en recién nacidos a término. En los recién nacidos prematuros, la sepsis de inicio tardío se define como la que ocurre en los después de los 3 días de vida, y puede ser causado por patógenos adquiridos vertical u horizontalmente (71).
- **Irritabilidad:** Existe en el continuo de rabietas normales de desarrollo a conductas extremadamente agresivas, las cuales pueden variar con la edad cronológica y la edad del desarrollo, el estado físico y emocional, ambiente y apoyo (72).
- **Inestabilidad térmica:** se define como el incremento o decremento de la temperatura rectal de  $>1.5$  °C dentro de tres horas independientemente si se superaron o no los límites inferiores o superiores de la temperatura (73).
- **Hipoglucoorraquia:** Concentración de glucosa en líquido cefalorraquídeo  $< 40$  mg/dL (6).
- **Hiperproteinoorraquia:** Concentración de proteínas en líquido cefalorraquídeo  $>170$  mg/dL (6).
- **Glasgow Outcome Coma Scale:** Escala global que valora el estado funcional del paciente posterior a una injuria cerebral traumática,

clasificandolo en una de cinco categorías: 1= muerte, 2= estado vegetativo persistente, 3= discapacidad grave, 4= discapacidad moderada o 5= buena recuperación (74).

## **2.8 Declaración de aprobación institucional**

Este estudio se realizará con la aprobación del Hospital de Niños Roberto Gilbert Elizalde, con la autorización de la Doctor Luis Barrezueta Coordinadora de Docencia, tomando información de la base de datos del departamento de Estadísticas del Hospital de Niños Roberto Gilbert Elizalde.

## CAPÍTULO III

### METODOLOGÍA

#### 3.1 Diseño de la investigación

El estudio realizado es de carácter no experimental, transversal, retrospectivo, observacional, analítico de enfoque cuantitativo.

Se utilizaron medidas de frecuencia para describir asociaciones encontradas mediante cálculos estadísticos. Se describió la asociación entre los hallazgos clínicos y de laboratorio de los pacientes seleccionados y el estado funcional neurológico posterior a la infección según la puntuación del Glasgow Outcome Coma Scale a través del análisis de variables recopiladas mediante el levantamiento de historias clínicas a partir de una base de datos, sin realizar intervención alguna en los pacientes seleccionados.

La aprobación de la realización del estudio fue dada por la coordinación general de Docencia y Estadística del Hospital de Niños Roberto Gilbert Elizalde. No se realizó intervención en pacientes, razón por la cual no se necesitó consentimiento informado por parte de los mismos.

##### 3.1.1 Conceptualización de variables

**Variable independiente:** Factores de mal pronóstico en pacientes diagnosticados de meningitis bacteriana neonatal.

**Variable dependiente:** Presencia de meningitis bacteriana neonatal.

**Variables intervinientes:**

- Sepsis
- Edad

- Sexo
- Edad gestacional
- Bajo peso al nacer
- Antecedentes maternos de riesgo
- Taquipnea
- Inestabilidad térmica
- Irritabilidad
- Convulsiones neonatales
- Uso de inotrópicos
- Glasgow Outcome Coma Scale
- Leucocitosis neonatal
- Niveles elevados de procalcitonina
- Hipogluorraquia
- Hiperproteorraquia
- Cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo
- Retraso en el inicio de terapia empírica
- Mortalidad a las 48 horas

### 3.1.2 Matriz de operacionalización de las variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de medición	Instrumentos de medición de datos	Estadística
Meningitis	Inflamación aguda de las membranas protectoras que cubren el cerebro y la médula espinal.	Inflamación aguda de las membranas protectoras que cubren el cerebro y la médula espinal en pacientes con meningitis neonatal del Hospital Roberto Gilbert Elizalde	Si o No	Nominal	Historia clínica	Frecuencia y Porcentaje
Sepsis	Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.	Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, en pacientes con meningitis neonatal del Hospital Roberto Gilbert Elizalde.	Si o No	Nominal	Historia clínica	Frecuencia y Porcentaje
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Tiempo que han vivido los pacientes con meningitis neonatal del Hospital Roberto Gilbert Elizalde	1 a 28 días de edad	Ordinal	Historia clínica	Frecuencia y Porcentaje
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres en los pacientes con neonatal del Hospital Roberto Gilbert Elizalde	Masculino o femenino	Nominal	Historia clínica	Frecuencia y Porcentaje
Edad gestacional	Edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día del último ciclo menstrual.	Edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día del último ciclo menstrual, calculada a los pacientes con meningitis neonatal del Hospital Roberto Gilbert Elizalde.	Edad gestacional >35 semanas	Ordinal	Historia clínica	Frecuencia y Porcentaje
Bajo peso al nacer	Peso al nacer menor o igual a 2500 gramos, independiente de la edad gestacional.	Peso al nacer menor o igual a 2500 gramos, independiente de la edad gestacional en pacientes con meningitis neonatal del Hospital Roberto Gilbert Elizalde.	Si o No	Nominal	Historia clínica	Frecuencia y Porcentaje
Taquipnea neonatal	Frecuencia respiratoria superior a las 60 respiraciones por minuto	Frecuencia respiratoria superior a las 60 respiraciones por minuto en pacientes con meningitis neonatal del Hospital Roberto Gilbert Elizalde.	Si o No	Nominal	Historia clínica	Frecuencia y Porcentaje
Antecedentes maternos de riesgo	Antecedentes maternos infecciosos que constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de meningitis neonatal	Antecedentes maternos infecciosos que constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de meningitis neonatal en pacientes con meningitis neonatal del Hospital Roberto Gilbert Elizalde	Si o No	Ordinal	Historia clínica	Frecuencia y Porcentaje

Convulsiones neonatales	Expresión clínica de descargas anormales, excesivas y sincrónicas de neuronas que residen principalmente en la corteza cerebral neonatal.	Expresión clínica de descargas anormales, excesivas y sincrónicas de neuronas que residen principalmente en la corteza cerebral neonatal en pacientes con meningitis neonatal del Hospital Roberto Gilbert Elizalde.	Si o No	Nominal	Historia clínica	Frecuencia y Porcentaje
Glasgow Outcome Coma Scale	Escala global que valora el estado funcional del paciente posterior a una lesión cerebral traumática, clasificándolo en una de cinco categorías: estado muerto, estado vegetativo, discapacidad grave, discapacidad moderada o buena recuperación.	Escala global que valora el estado funcional del paciente posterior a una lesión cerebral traumática, clasificándolo en una de cinco categorías: estado muerto, estado vegetativo, discapacidad grave, discapacidad moderada o buena recuperación; utilizada en pacientes con meningitis neonatal del Hospital Roberto Gilbert Elizalde.	Si o No	Nominal	Historia Clínica	Frecuencia y Porcentaje
Uso de inotrópicos	Uso de fármacos que alteran la contractilidad del corazón aumentando la fuerza de la misma.	Uso de fármacos que alteran la contractilidad del corazón aumentando la fuerza de la misma en pacientes con meningitis neonatal del Hospital Roberto Gilbert Elizalde.	Si o No	Nominal	Historia clínica	Frecuencia y Porcentaje
Leucocitosis neonatal	Cuento total de células blancas mayor o igual a 10000/microl. por campo en sangre periférica	Cuento total de células blancas mayor o igual a 10000/microl. por campo en sangre periférica en pacientes con meningitis neonatal del Hospital Roberto Gilbert Elizalde.	Si o No	Nominal	Historia clínica	Frecuencia y Porcentaje
Niveles elevados de procalcitonina	Niveles de procalcitonina sérica > 0.5 ng/ml	Niveles de procalcitonina sérica > 0.5 ng/ml en pacientes con meningitis neonatal del Hospital Roberto Gilbert Elizalde.	Si o No	Nominal	Historia clínica	Frecuencia y porcentaje
Hipoglucorraquia	Concentración de glucosa en líquido cefalorraquídeo < 40 mg/dL	Concentración de glucosa en líquido cefalorraquídeo < 40 mg/dL en pacientes con meningitis neonatal del Hospital Roberto Gilbert Elizalde.	Si o No	Nominal	Historia clínica	Frecuencia y Porcentaje
Hiperproteinorraquia	Concentración de proteínas en líquido cefalorraquídeo >170 mg/dL	Concentración de proteínas en líquido cefalorraquídeo >170 mg/dL en pacientes con meningitis neonatal del Hospital Roberto Gilbert Elizalde.	Si o No	Nominal	Historia clínica	Frecuencia y Porcentaje
Cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo	Presencia de crecimiento de microorganismos en cultivo de líquido cefalorraquídeo	Presencia de crecimiento de microorganismos en cultivo de líquido cefalorraquídeo en pacientes con meningitis neonatal del Hospital Roberto Gilbert Elizalde.	Si o No	Nominal	Historia clínica	Frecuencia y Porcentaje
Hemocultivo positivo	Presencia de crecimiento de microorganismos en cultivo microbiológico de al menos 1.0 ml de sangre periférica	Presencia de crecimiento de microorganismos en cultivo microbiológico de al menos 1.0 ml de sangre periférica en pacientes con meningitis neonatal del Hospital Roberto Gilbert Elizalde.	Si o No	Nominal	Historia clínica	Frecuencia y Porcentaje
Retraso en el inicio de terapia empírica	Retraso de >6 horas en proveer terapia empírica desde la sospecha clínica de meningitis neonatal.	Retraso de >6 horas en proveer terapia empírica desde la sospecha clínica de meningitis neonatal.	Si o No	Nominal	Historia clínica	Frecuencia y Porcentaje
Mortalidad a las 48 horas	Cese irreversible de todas las funciones vitales, especialmente indicada por el paro permanente del corazón, la respiración y la actividad cerebral.	Cese irreversible de todas las funciones vitales, especialmente indicada por el paro permanente del corazón, la respiración y la actividad cerebral en pacientes con meningitis neonatal del Hospital Roberto Gilbert Elizalde.	Si o No	Nominal	Historia clínica	Frecuencia y Porcentaje

## 3.2 Población y muestra

### 3.2.1 Universo

Pacientes neonatos del Hospital Roberto Gilbert Elizalde, que recibieron el diagnóstico de meningitis neonatal en el período 2013-2016.

### 3.2.2 Población

Se incluyó a 261 pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión a través de un muestro no probabilístico discrecional.

### 3.2.3 Muestra

A partir de la población obtenida, por medio de la ecuación estadística para proporciones poblacionales, se calculó una muestra de 146 pacientes con un margen de error del 5% y un intervalo de confianza del 95%. La muestra del estudio fue calculada mediante la fórmula :

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

La técnica de muestreo empleada fue el muestreo aleatorio simple, mediante la herramienta online “Research Randomizer”.

### 3.3 Criterios de inclusión

- Pacientes ingresados a través del área de emergencias del Hospital Roberto Gilbert Elizalde o referidos desde otras instituciones en el período 2013-2016.
- Diagnóstico de meningitis confirmada por parámetros clínicos, análisis citoquímico de líquido cefalorraquídeo o cultivo de líquido cefalorraquídeo.
- Edad gestacional (EG)  $\geq 35$  semanas.
- Edad  $\leq 28$  días al momento del diagnóstico.

### 3.4 Criterios de exclusión

- Antecedentes de asfixia perinatal
- Antecedentes de anomalías congénitas mayores del sistema nervioso
- Síndromes asociados a anomalías genéticas y cromosómicas.
- Neonatos diagnosticados de meningitis con etiología viral
- Neonatos diagnosticados de meningitis con etiología micótica

- Neonatos diagnosticados de sífilis

### **3.5 Descripción de instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación**

En este estudio el método de recolección de datos fue el levantamiento de historias clínicas pertenecientes a la base de datos otorgada por el departamento de estadística del hospital seleccionado. La información fue recabada en base a determinadas variables de una matriz en Microsoft Excel para su análisis posterior.

Se estudiaron a pacientes de edad neonatal (0-28 días), que fueron admitidos al hospital mediante el servicio de Emergencias del mismo con un diagnóstico de ingreso de meningitis, obtenido mediante hallazgos clínicos y/o de laboratorio. La recolección de datos de interés para el estudio se realizó 48 horas posterior al ingreso de los pacientes, tanto de los hallazgos clínicos como resultados de laboratorio de interés para el estudio; debido a que en diversos estudios se ha demostrado que este intervalo de tiempo es el más óptimo para obtener resultados de laboratorio que reflejen el verdadero estado del paciente, así como para evaluar apropiadamente los parámetros clínicos (11) (55).

Los datos correspondientes al estado funcional neurológico de los pacientes posterior a la infección fueron recolectados al momento del alta hospitalaria y entre 2-3 meses posterior a la misma. El estado clínico se evaluó con la escala Glasgow Outcome Scale (GOS), que oscila entre 1 y 5: 1 = muerte; 2 = estado vegetativo persistente; 3 = discapacidad grave; 4 = discapacidad moderada; 5 = buena recuperación (74) . La discapacidad moderada o severa se definió como cualquiera de las siguientes condiciones: espasticidad, debilidad muscular e inmovilidad en una o más extremidades; microcefalia; hidrocefalia; trastorno convulsivo y pérdida neurosensorial de la audición. Para el propósito de este estudio, los pacientes con puntaje de 5 en

la escala de GOS fueron clasificados como pacientes con buena recuperación, mientras que los pacientes con una puntuación de 1 a 4 se clasificaron como mal pronóstico.

Todos los resultados de las variables fueron analizados con el software SPSS 16.0 y R 3.5.0. Para el análisis de prevalencia se emplearán pruebas de estadística descriptiva, porcentajes y frecuencias.

Se utilizó la prueba de regresión logística multivariada para evaluar las variables predictoras de mal pronóstico en meningitis neonatal. Los resultados se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar o n; y porcentaje. Los valores de  $P < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

### **3.6 Aspectos éticos**

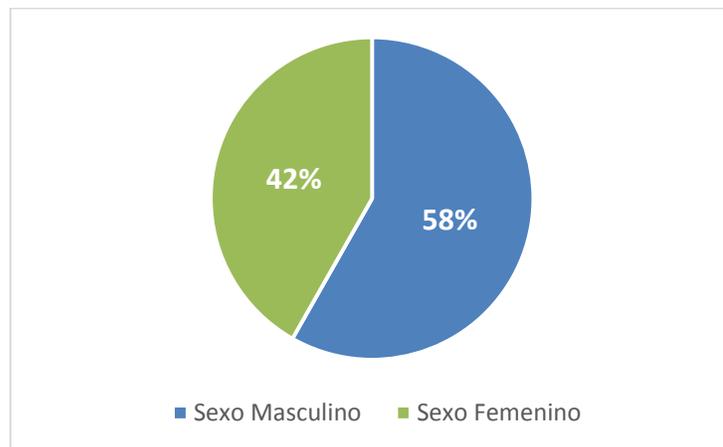
No se realizó intervención en los pacientes durante el estudio. No hubo intervención en la evolución de pacientes durante el estudio, por lo tanto no se realizaron consentimientos informados. No hay conflicto de intereses.

## CAPITULO IV

### ANÁLISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

#### 4.1 Análisis de resultados

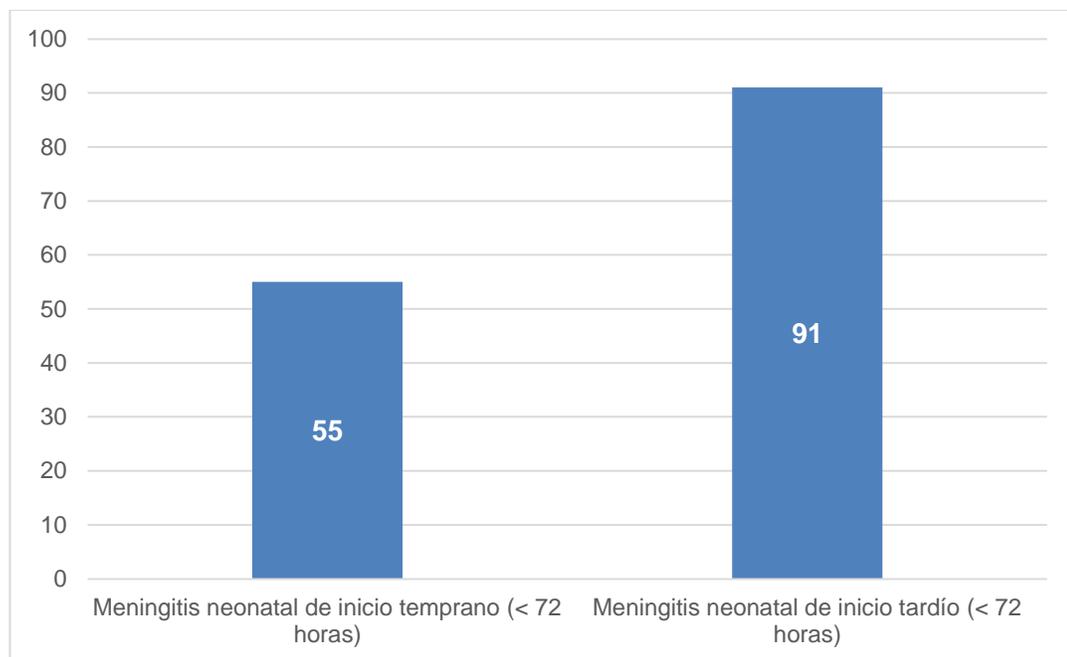
Un total de 146 pacientes se analizaron, de los cuales 85 (58.29%) fueron de sexo masculino y 61 (41.78%) sexo femenino, todos nacidos a término (Figura 1). La edad media del inicio del episodio de meningitis fue de  $9.7 \pm 8$  días. De los pacientes estudiados, 33 (22.06%) presentaron bajo peso al nacer, definido como  $<2500$  g.



**Figura 1. Prevalencia de meningitis neonatal de acuerdo al sexo.**

La infección fue observada en 55 (37.67%) neonatos durante los primeros 3 días de vida, correspondiendo este hallazgo a la categoría de meningitis de inicio temprano. Los 91 (62,32%) pacientes restantes desarrollaron la enfermedad posterior al tercer día de nacidos, los cuales se clasificaron en la categoría de meningitis de inicio tardío (Tabla 1) (Figura 2).

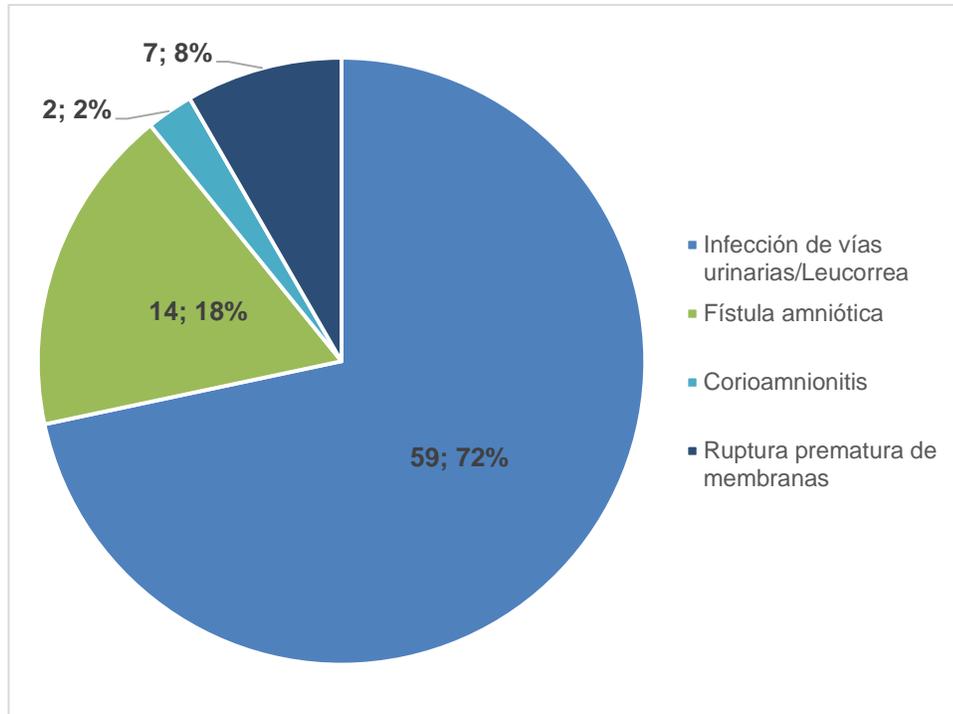
<b>Tabla 1. Relación entre la edad en días y el sexo de los pacientes con meningitis neonatal</b>			
<b>Edad (Días)</b>	<b>Sexo (F)</b>	<b>Sexo (M)</b>	<b>Total</b>
<b>1-3</b>	36	19	55
<b>4-7</b>	19	7	26
<b>8-28</b>	30	35	65
<b>Total</b>	<b>85</b>	<b>61</b>	<b>146</b>



**Figura 2. Prevalencia de meningitis neonatal de inicio temprano vs. Meningitis neonatal de inicio tardío.**

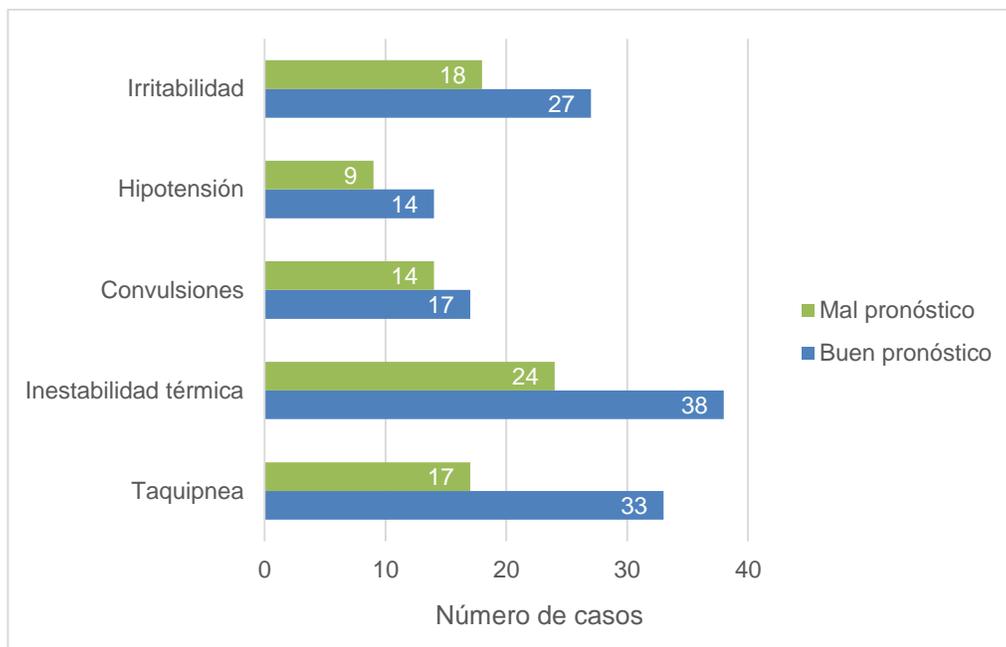
Los antecedentes infecciosos maternos predisponentes para el desarrollo de meningitis neonatal fueron: Infección de vía urinarias o leucorrea documentada en el último trimestre de embarazo en 86 (59, 72%), casos, fístula amniótica en 21 (14,17%) casos, ruptura prematura de membranas >

12 horas antes del parto o cesárea en 10 (7,8%) casos y por último corioamnionitis en 3 (2,3%) casos.



**Figura 3. Prevalencia de antecedentes maternos de riesgo en pacientes diagnosticados con meningitis neonatal.**

Las características clínicas de los neonatos diagnosticados con meningitis se resumen en la Tabla 4 y en la Figura 4. Los hallazgos clínicos más comunes entre los pacientes estudiados fueron: Inestabilidad térmica, 62 (42.46%) casos; taquipnea, 50 (34.24%) casos; irritabilidad, 45 (30.82%) casos; e hipotensión, 23 (15.75%) casos.



**Figura 4. Características clínicas de los pacientes diagnosticados de meningitis bacteriana neonatal asociados al pronóstico neurológico.**

Los resultados de los análisis citobioquímicos de sangre periférica y líquido cefalorraquídeo también se encuentran resumidos en la Tabla 4. Se encontraron 112 (76.71%) neonatos con leucocitosis. Los valores de glóbulos blancos oscilan entre  $10.00 \times 10^9/L$  a  $68.07 \times 10^9/L$ ; con una media de  $8.19 \times 10^9/L$ . Cabe mencionar que se reportarán 5 casos de pacientes con leucopenia menos a  $4.5 \times 10^9/L$ , sin embargo estos valores no se relacionaron con la mortalidad a las 48 horas. Se encontró que los niveles de procalcitonina en muestras de sangre periférica estaban elevados  $>0.5 \text{ ng/dL}$  en 70 (47.94%) neonatos; estos fluctuaron entre  $0.51 \text{ ng/dL}$  a  $43.0 \text{ ng/dL}$ , con un promedio de  $3.71 \text{ ng/dL}$ . Estos hallazgos no tuvieron relación con el mal pronóstico de los pacientes, y son resumidos en la Tabla 2.

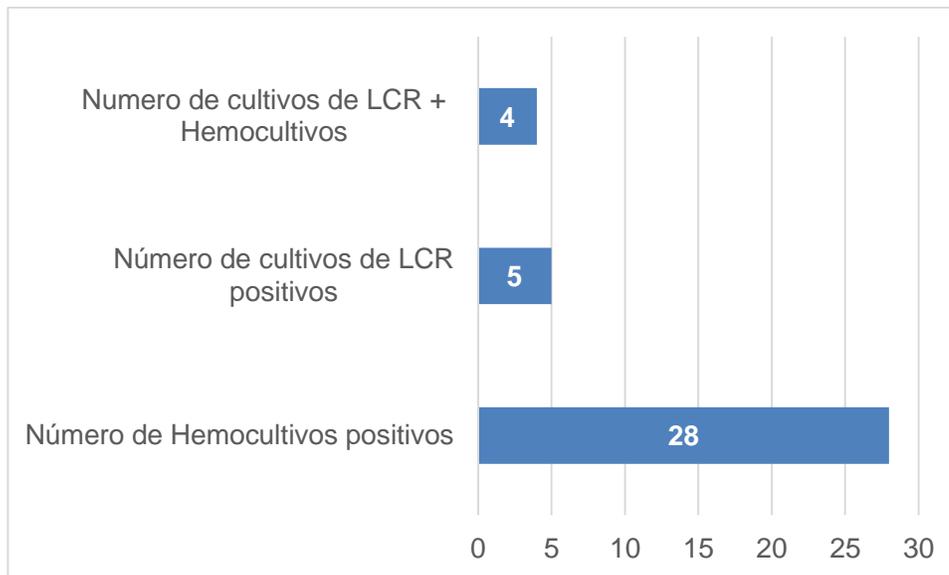
El análisis de LCR demostró que 51 pacientes presentaron niveles de glucosa en LCR  $<40 \text{ mg/dL}$ , compatible con hipoglucorraquia; y 44 pacientes presentaron niveles de proteínas en LCR  $> 170 \text{ mg/dL}$ . La concentración de

proteínas en LCR entre los pacientes que presentaron mal pronóstico varió entre 155 mg/dL a 1301 mg/dL.

<b>Tabla 2. Porcentajes de hallazgos encontrados en líquido cefalorraquídeo asociados a GOS*</b>			
<b>Parámetros LCR</b>	<b>Buen pronóstico según GOS (%)</b>	<b>Mal pronóstico según GOS (%)</b>	<b>Total (%)</b>
<b>Hipoglucorraquia</b>	21.23%	13.69%	34.92%
<b>Hiperproteíorraquia</b>	10.27%	19.86%	30.13%
<b>Cultivos positivos LCR</b>	2.05%	1.36%	3.42%

\*GOS: Glasgow Outcome Score

En cuanto al análisis de crecimiento bacteriano, se obtuvo cultivos positivos de sangre en 28 (19.17%) casos y líquido cefalorraquídeo en 5 (3.42%) casos, incluyendo 4 (2.05%) casos con un cultivo positivo en sangre y líquido cefalorraquídeo (Figura 4). Cabe mencionar que en los 4 casos en los cuales se obtuvo crecimiento bacteriano en ambas muestras, en 3 de ellas se aisló el mismo microorganismo tanto en los hemocultivos como en los cultivos de LCR (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*) mientras que en el caso restante, se aisló dos microorganismos diferentes (*Staphylococcus haemolyticus* en sangre y *Acinetobacter baumannii* en LCR).



**Figura 5. Número de resultados positivos obtenidos en muestras de LCR y sangre periférica.**

Las bacterias identificadas como el agente causal de la meningitis fueron: *Staphylococcus epidermidis* en 9 casos; *Staphylococcus haemolyticus*, 4 casos; *Escherichia coli*, 3 casos; *Klebsiella pneumoniae*, 3 casos; *Staphylococcus hominis*, 3 casos; *Acinetobacter baumannii*, 3 casos; *Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes* y *Streptococcus agalactiae* presentaron 1 caso respectivamente. Es importante recalcar que los 3 casos en los cuales se aisló *E. Coli* en sangre se asociaron a mal pronóstico (GOS <5). Los hallazgos microbiológicos de las muestras obtenidas, tanto en cultivos de LCR como en cultivos de sangre periférica, se resumen en la Tabla 2.

Tabla 3. Hallazgos microbiológicos encontrados en muestras de sangre periférica y líquido cefalorraquídeo en neonatos con diagnóstico de meningitis bacteriana		
Microorganismos hallados en muestras de pacientes seleccionados (LCR, sangre periférica)	Número de hemocultivos positivos	Número de LCR positivos
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1
<i>Escherichia coli</i>	3	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	3	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1
<i>Citrobacter koseri</i>	1	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	
<i>Enterococcus faecium</i>		1
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>5</b>

De acuerdo con la definición de la escala GOS, los pacientes fueron clasificados en dos grupos en base a los resultados: buen pronóstico (104 casos, 71.23%, GOS = 5) o mal pronóstico (42 casos, 28.76%, GOS = 1-4). El grupo de mal pronóstico incluyó la mortalidad en 5 pacientes, discapacidad grave en 4 pacientes y discapacidad moderada en 33 pacientes.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariable, el cual concluyó que las concentraciones elevadas de proteínas en LCR a las 48 horas posterior al diagnóstico de meningitis neonatal, estaban fuertemente asociadas a un mal pronóstico en la población estudiada [ $P = < 0.01$ , OR = 4.57 (95%CI: 0.68-1.82)]; siendo la única variable estudiada con un valor estadístico significativo  $p < 0.05$  (Tabla 4).

**Tabla 4. Características basales en 146 neonatos a término con meningitis bacteriana de acuerdo a la escala GOS\* (buen o mal pronóstico \*\*) y predictores de mal pronóstico.**

Variables	GOS: Buen Pronóstico (n=104)	GOS: Mal Pronóstico (n=42)	P Value	OR
Sexo (H) (n)	63 (43.15%)	23 (15.75%)	0.45	
Sexo (M)(n)	41 (28.08%)	19 (13.01%)	0.99	
Bajo peso al nacer < 2500 g(n)	23 (15.75%)	11 (7.53%)	0.74	
Antecedentes maternos de riesgo (n)	88 (60.27%)	36 (24.64%)	0.17	
Taquipnea neonatal (n)	33 (22.60%)	17 (11.64%)	0.50	
<b>Parámetros clínicos</b>				
Irritabilidad	27 (18.48%)	18 (12.32%)	0.45	
Inestabilidad térmica	38 (26.02%)	24 (16.43%)	0.73	
Convulsiones(n)	17 (11.64%)	14 (9.58%)	0.25	
Uso de inotrópicos (n)	14 (9.58%)	9 (6.16%)	0.18	
<b>Parámetros en sangre</b>				
Leucocitosis neonatal ( $\times 10^9/L$ ) (n)	78 (53.42%)	33 (22.60%)	0.10	
Niveles elevados de procalcitonina en sangre (>0.05 ug/L) (n)	48 (32.87%)	21 (14.38%)	0.33	
Hemocultivo positivo (n)	28 (19.17%)	9 (6.16%)	0.36	
<b>Parámetros en LCR</b>				
Hipoglucorraquia (mmol/L) (n)	31 (21.23%)	20 (13.69%)	0.85	
Hiperproteinorraquia (mg/L) (n)	15 (10.27%)	29 (19.86%)	<0.001	4.57 (95%CI: 0.68-1.82)
Cultivo positivo de LCR (n)	3 (2.05%)	2 (1.36%)	0.15	

\*GOS: Glasgow Outcome Score

\*\* El resultado del pronóstico se definió por el estado clínico al alta hospitalaria o en la edad postnatal de aproximadamente 2,5 a 3 meses, de acuerdo a la clasificación según la escala GOS.

## 4.2 Discusión

Como ha sido expuesto en múltiples ocasiones en la literatura, los recién nacidos son especialmente vulnerables a las infecciones. Los sistemas inmunes celular y humoral son inmaduros, incluida la función fagocítica. La incidencia de meningitis oscila entre 0,2 y 6,1 casos por cada 1.000 nacidos vivos (75).

Los signos y síntomas clínicos de la meningitis neonatal son en gran parte sutiles, debido a la inmadurez del sistema nervioso central y periférico. En el presente estudio, la inestabilidad térmica (42.46%), y la taquipnea (34.24%) y fueron los síntomas comunes, lo cual refleja hallazgos similares a estudios previos de meningitis neonatal (53) (55). Sin embargo, estas características no pudieron ayudar a establecer un diagnóstico temprano de meningitis, ya que como se ha mencionado previamente, los hallazgos clínicos en pacientes neonatales son extremadamente variables, por lo cual no deben considerarse aisladamente como un parámetro certero de infección meníngea. Así mismo, ninguna de las características clínicas estudiadas se asoció a un mal pronóstico en estos pacientes.

La incidencia de meningitis confirmada por cultivo en el LCR no fue alta (3.42% de los casos), sin embargo de los 146 pacientes considerados dentro del estudio, 65.05% de ellos presentaron alguna alteración en el análisis citoquímico de LCR (hipoglucorraquia o hiperproteinorraquia). Como se mencionó previamente, para propósitos del estudio se consideró una definición de meningitis en la cual el diagnóstico de la misma se lograra mediante manifestaciones clínicas y/o hallazgos en LCR sugestivos de la patología, más no únicamente mediante el cultivo positivo de LCR (9).

Cabe destacar que las concentraciones elevadas de proteínas en LCR fueron altas en los pacientes pertenecientes al grupo de mal pronóstico dentro del estudio (19.86%). En un estudio realizado en Shanghai en 232 pacientes, se encontró que el rechazo a la succión, la neumonía y la hiperproteínorraquia fueron los factores predictivos de mal pronóstico en los neonatos estudiados (11). Esto puede correlacionarse con el nivel de inflamación meníngea e intracraneal, que se ha demostrado en estudios previos es directamente proporcional a los niveles de proteínas en el LCR (36).

## **CAPÍTULO V**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **5.1 Conclusiones**

La hipótesis del estudio fue corroborada, ya que una de las variables que se creía estaba asociada al mal pronóstico en los pacientes estudiados, la hiperproteïnoraquia, demostró ser estadísticamente significativa mediante la prueba de regresión logarítmica. Así mismo, los objetivos tanto generales como específicos fueron cumplidos, ya que se determinaron los hallazgos clínicos comúnmente asociados a meningitis neonatal, así como la prevalencia de los antecedentes maternos de riesgo entre los pacientes estudiados; y la frecuencia de los microorganismos causantes de la infección en el Hospital seleccionado.

El reconocimiento precoz de los neonatos con meningitis en riesgo de mal pronóstico sería útil para proporcionar un manejo rápido y apropiado, así como para identificar a aquellos pacientes que justifican el seguimiento a largo plazo y la intervención temprana.

En la neonatología, es difícil llegar a un consenso respecto a los predictores de mortalidad en los pacientes; debido a la alta variabilidad que existe no sólo entre pacientes individuales, sino entre poblaciones, etnias etc. Es por esto que se deben realizar más estudios de este tipo, para investigar cuáles son los factores que se asocian mayoritariamente a un pronóstico desfavorable, y verificar si los hallazgos encontrados pueden ser reproducidos en otros ámbitos.

Si bien la hiperproteinorraquia es una alteración comunmente estudiada y reportada dentro de los análisis patológicos de LCR, su significancia va más allá de sólo ser una alteración que demuestra un proceso infeccioso presente. Este estudio demuestra que las concentraciones elevadas de proteínas en LCR pueden ser un biomarcador de infección grave del SNC, con un pronóstico precario para identificar pacientes para el tratamiento oportuno e intensivo. Este hallazgo es de gran importancia ya que localmente, no hay estudios sobre el tema propuesto, por lo cual es necesario realizar investigaciones subsecuentes para corroborar los resultados del mismo a mayor escala. Así mismo, al ser el primer estudio en su clase a nivel local, sirve como referencia científica para la literatura medica.

Una de las limitaciones encontradas en la realización de este estudio fue que no se pudo incluir la variable de análisis de LCR por medio de pruebas diagnósticas de biología molecular, como PCR, debido a que en los años que se realizó el estudio no se contaba con las pruebas mencionadas en el hospital en el cual se realizó la investigación. Esto supuso una gran barrera al momento de analizar integralmente a los pacientes, ya que los actuales estudios consideran el diagnóstico por PCR en muestras de LCR como parte fundamental de la evaluación de pacientes con sospecha de meningitis bacteriana neonatal.

Finalmente, la falta de información correctamente documentada en el sistema operativo del hospital seleccionado fue otra limitación a considerar. Para poder optimizar la calidad de investigaciones científicas a futuro, se recomienda estandarizar la información escrita en las historias clínicas y evoluciones de los pacientes admitidos al hospital, a fin de promover la correcta documentación de datos relevantes.

## **5.2 Recomendaciones**

Para superar las limitaciones de este estudio se recomienda que, en base a los resultados de esta investigación, se realicen estudios similares multicéntricos, para obtener una visión integral de los determinantes de esta patología en poblaciones neonatales de diferentes características. Esto permitiría comparar los hallazgos clínicos encontrados en los diversos pacientes, así como identificar si la hipótesis corroborada en este estudio es reproducible en diversos escenarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet*. 2012;379(9832):2151–2161.
2. Verma P, Berwal P, Nagaraj N, Swami S, Jivaji P, Narayan S. Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern. *Int J Contemp Pediatr*. 2015;176–80.
3. Costello A, Francis V, Byrne A. The state of the world's newborns. Wash Save Child Fund. 2001;
4. Bedford H, de Louvois J, Halket S, Peckham C, Hurley R, Harvey D. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. *BMJ*. 2001;
5. Heath PT, Okike IO, Oeser C. Neonatal Meningitis: Can We Do Better? In: Curtis N, Finn A, Pollard AJ, editors. *Hot Topics in Infection and Immunity in Children VIII* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2012 [cited 2017 Jun 20]. p. 11–24. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-0204-6\\_2](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-0204-6_2)
6. Klinger G, Chin C-N, Beyene J, Perlman M. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis. *Pediatrics*. 2000;106(3):477–482.
7. Lin M-C, Chi H, Chiu N-C, Huang F-Y, Ho C-S. Factors for poor prognosis of neonatal bacterial meningitis in a medical center in Northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2012 Dec;45(6):442–7.
8. Kliegman R. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Twentieth Edition. Elsevier; 2016. 2936 p.
9. KHALESSI N, AFSHARKHAS L. Neonatal meningitis: risk factors, causes, and neurologic complications. *Iran J Child Neurol*. 2014;8(4):46.
10. Barichello T, Fagundes GD, Generoso JS, Elias SG, Simoes LR, Teixeira AL. Pathophysiology of neonatal acute bacterial meningitis. *J Med Microbiol*. 2013 Dec 1;62(Pt\_12):1781–9.

11. Tan J, Kan J, Qiu G, Zhao D, Ren F, Luo Z, et al. Clinical Prognosis in Neonatal Bacterial Meningitis: The Role of Cerebrospinal Fluid Protein. *PloS One*. 2015;10(10):e0141620.
12. Heath PT, Yusoff NN, Baker CJ. Neonatal meningitis. *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(3):F173–F178.
13. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2):285–291.
14. Shepard C, Rosenstein N, Fischer M. Neonatal meningococcal disease in the United States, 1990 to 1999. *Pediatr Infect J*. 2003;
15. Ghabouli Shahroodi MJ, Ghazvini K, Sadeghi R, Sasan MS. Enteroviral Meningitis in Neonates and Children of Mashhad, Iran. *Jundishapur J Microbiol* [Internet]. 2016 Mar 7 [cited 2017 Jun 22];Inpress(Inpress). Available from: [http://www.jjmicrobiol.com/?page=article&article\\_id=19955](http://www.jjmicrobiol.com/?page=article&article_id=19955)
16. Wolthers K, Benschop K M., Schinkel J, Molenkamp R, Bergevoet R, Spijkerman I B., et al. Human Parechoviruses as an Important Viral Cause of Sepsislike Illness and Meningitis in Young Children. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug;47(3):358–63.
17. Caviness AC, Demmler GJ, Almendarez Y, Selwyn BJ. The Prevalence of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection Compared with Serious Bacterial Illness in Hospitalized Neonates. *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2):164–9.
18. Verani J, McGee L, Schrag S, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC. *Cent Dis Control Prev*. 2010;
19. Gaschignard J, Levy C, Romain O, Cohen R, Bingen E, Aujard Y, et al. Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Mar;30(3):212–7.
20. Furyk JS, Swann O, Molyneux E. Systematic review: neonatal meningitis in the developing world: Neonatal meningitis in the developing world. *Trop Med Int Health*. 2011 Jun;16(6):672–9.

21. Weber MW, Carlin JB, Gatchalian S, Lehmann D, Muhe L, Mulholland EK, et al. Predictors of neonatal sepsis in developing countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(8):711–717.
22. May M. Early onset neonatal meningitis in Australia and New Zealand, 1992-2002. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2005 Jul 1;90(4):F324-f327.
23. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002;110(2):285–291.
24. Aletayeb M, Farajzadeh S, Dehdashtian M. Eleven-year study of causes of neonatal bacterial meningitis in Ahvaz, Iran *Pediatrics International.* Iran *Pediatr Int.* 2010;(52).
25. Edwards M, Baker CJ. *Sepsis in the newborn.* 11th edition. Philadelphia: Mosby; 2004. 545–561 p.
26. Galiza EP, Heath PT. Improving the outcome of neonatal meningitis: *Curr Opin Infect Dis.* 2009 Jun;22(3):229–34.
27. Puopolo KM, Baker CJ. *Group B Streptococcal Infection in Neonates and Young Infants.* Elk Grove Village. 2012;(29th Edition).
28. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues. *PEDIATRICS.* 2011 May 1;127(5):817–26.
29. Tiskumara R, Fakharee S, Liu C-Q, Nuntnarumit P, Lui K-M. Neonatal Infections in Asia. *Arch Child Fetal Neonatal.* 2009 Mar;(94).
30. Zaidi A, Thaver D, Ali S, Khan T. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect J.* 2009;
31. Fanaroff A, Konores S, Wright L, Verter J, Oh W. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect J.* 1998 Jul;
32. Edwards M. *Postnatal Bacterial Infections.* 9th edition. Saunders/Elsevier; 2011. 793-830. p.

33. Remington JS. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 7th Edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2011.
34. Polin R, Harris M. Neonatal bacterial meningitis. *Semin Neonatol*. 2001;
35. P Ng, H Wong, D Lyon, K So, F Liu, R Lam, E Wong, A Cheng, and T Fok. Combined use of alcohol hand rub and gloves reduces the incidence of late onset infection in very low birthweight infants. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2004 Jul 1;89(4):F336–40.
36. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(1):32–42.
37. Cotten CM, Smith PB. Duration of empirical antibiotic therapy for infants suspected of early-onset sepsis: *Curr Opin Pediatr*. 2013 Apr;25(2):167–71.
38. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin Jr DK, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(12):1052.
39. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial Meningitis in Infants. *Clin Perinatol*. 2015 Mar;42(1):29–45.
40. Nizet V, Klein J. *Bacterial sepsis and meningitis*. 7th edition. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2011. 222–275 p.
41. Sahni M, Jain S. Hypotension in Neonates. *NeoReviews*. 2016;17(10):e579–e589.
42. Ogunlesi T. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis in the newborn. *Niger J Paediatr [Internet]*. 2012 Dec 4 [cited 2017 Mar 17];40(1). Available from: <http://www.ajol.info/index.php/njp/article/view/83400>
43. Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Clin North Am*. 1999;13(3):711–733.
44. Weisman CLE, Stoll BJ, Cruess DF, Hall RT, Merenstein GB, Hemming VG, et al. Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment. *J Pediatr*. 1992;121(3):428–433.

45. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infant. *Pediatrics*. 2004;
46. Jain S, Bansal A. SNAPPE II score for predicting mortality in a level II neonatal intensive care unit. *36(4):3*.
47. Morse S, Groer M, Shelton MM, Maguire D, Ashmeade T. A Systematic Review: The Utility of the Revised Version of the Score for Neonatal Acute Physiology Among Critically Ill Neonates. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2015;29(4):315–44.
48. Morven S Edwards, MD, Carol J Baker, MD. Bacterial meningitis in the neonate: Clinical features and diagnosis. *UpToDate*. 2017;
49. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. 2010;
50. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK Jr, Li J, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, Smith PB. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect J*. 2012.
51. Beam KS, Laughon MM, Hornik CP, Cohen-Wolkowicz M, Clark RH, Benjamin DK, et al. Predictors of Positive Cerebrospinal Fluid Cultures in Infants With Bacteremia: *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Apr;33(4):360–5.
52. Adib M, Bakhshiani Z, Navaei F, Saheb Fosoul F, Fouladi S, Kazemzadeh H. Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis. *Iran J Basic Med Sci*. 2012;15(2):777–782.
53. Doctor BA, Newman N, Minich NM, Taylor HG, Fanaroff AA, Hack M. Clinical outcomes of neonatal meningitis in very-low birth-weight infants. *Pediatr Infect J*. 2001;
54. Bonadio WA, Stanco L, Bruce R, Barry D, Smith D. Reference values of normal cerebrospinal fluid composition in infants ages 0 to 8 weeks.
55. Garges HP. Neonatal Meningitis: What Is the Correlation Among Cerebrospinal Fluid Cultures, Blood Cultures, and Cerebrospinal Fluid Parameters? *PEDIATRICS*. 2006 Apr 1;117(4):1094–100.

56. Colomer BF, Sastre JL, Cotallo GC, Aparicio AR, Fernández AI. Meningitis neonatal. [cited 2017 Mar 17]; Available from: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/22\\_0.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/22_0.pdf)
57. Byington CL, Kendrick J, Sheng X. Normative cerebrospinal fluid profiles in febrile infants. *J Pediatr*. 2011;
58. Chadwick SL, Wilson JW, Levin JE, Martin JM. Cerebrospinal fluid characteristics of infants who present to the emergency department with fever: establishing normal values by week of age. *Pediatr Infect J*. 2011;
59. Wang Y, Guo G, Wang H, Yang X, Shao F, Yang C, et al. Comparative study of bacteriological culture and real-time fluorescence quantitative PCR (RT-PCR) and multiplex PCR-based reverse line blot (mPCR/RLB) hybridization assay in the diagnosis of bacterial neonatal meningitis. *BMC Pediatr* [Internet]. 2014 Dec [cited 2018 Oct 3];14(1). Available from: <http://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-14-224>
60. Chiba N, Murayama SY, Morozumi M. Rapid detection of eight causative pathogens for the diagnosis of bacterial meningitis by real-time PCR. *J Infect Chemother*. 2009;
61. World Health Organization Young Infants Study Group. Clinical Prediction of Serious Bacterial Infections in Young Infants in Developing Countries. *Pediatr Infect Dis*. 1999;
62. Yikilmaz A, Taylor GA. Sonographic findings in bacterial meningitis in neonates and young infants. *Pediatr Radiol*. 2008;
63. Levent F, Baker CJ, Rench MA, Edwards MS. Early Outcomes of Group B Streptococcal Meningitis in the 21st Century: *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jun;1.
64. Saez-Llorens X, McCracken GH Jr. *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th Edition. Mosby; 2004.
65. Polin RA, the COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *PEDIATRICS*. 2012 May 1;129(5):1006–15.
66. Alarcon A, Peña P, Salas S, Sancha M, Omeñaca F. Neonatal early onset *Escherichia coli* sepsis: trends in incidence and antimicrobial resistance in the era of intrapartum antimicrobial prophylaxis. 2014;

67. Kimberlin DW. *Escherichia coli* and Other Gram-negative Bacilli (Septicemia and Meningitis in Neonates). Am Acad Pediatr. 30th Edition.
68. Pérez N, Pavas N, Rodríguez EI. Resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* con beta-lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana. :8.
69. María del Carmen González Osorio, Aurelio Mendoza-Medellín\*, Sergio Pavón Romero\*\*, Roberto Becerril Plata\*\*\* y Andrea Vilchis Quiroz. Resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación en enterobacterias productoras de infecciones nosocomiales y caracterización preliminar de los plásmidos involucrados. Cienc Sum Univ Autónoma Estado México. :83–90.
70. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801.
71. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. Clin Microbiol Rev. 2014 Jan 1;27(1):21–47.
72. Hameed, U., & Dellasega, C. A. Irritability in Pediatric Patients: Normal or Not? Prim Care Companion CNS Disord [Internet]. 2016; Available from: <http://doi.org/10.4088/PCC.15br01893>
73. Hofer N, Müller W, Resch B. Neonates presenting with temperature symptoms: Role in the diagnosis of early onset sepsis: Temperature symptoms in the neonate. Pediatr Int. 2012 Aug;54(4):486–90.
74. McMillan T, Wilson L, Ponsford J, Levin H, Teasdale G, Bond M. The Glasgow Outcome Scale — 40 years of application and refinement. Nat Rev Neurol. 2016 Jul 15;12:477.
75. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. Lancet Respir Med. 2018;6(3):223–230.

## ANEXOS

### ANEXO 1.

**Table 2**  
Bacterial/fungal/viral meningitis.

LEVEL 1	LEVEL 2	LEVEL 3a	LEVEL 3b
<p>Recognised pathogen<sup>a</sup> identified using a validated method from cerebrospinal fluid (CSF)</p> <p>If an organism normally considered non-pathogenic is identified from the CSF, LEVEL 1 of evidence additionally requires all LEVEL 2 criteria: i.e. CSF pleocytosis AND temperature criteria AND 1 or more clinical criteria</p>	<p>CSF pleocytosis<sup>d</sup> OR positive IgM antibodies to a specific pathogen in the CSF</p> <p><b>AND</b></p> <p>Recognised pathogen<sup>a</sup> identified using a validated method from a normally sterile site<sup>b</sup> (other than CSF)</p> <p><b>AND</b></p> <p>Temperature <math>\geq 37.5^{\circ}\text{C}</math> or <math>&lt; 35.5^{\circ}\text{C}</math></p> <p><b>AND</b></p> <p>1 or more criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• History of convulsions</li> <li>• Lethargy or irritability</li> <li>• Coma</li> <li>• Apnea<sup>d</sup></li> <li>• Bulging fontanel</li> <li>• Neck stiffness</li> </ul>	<p>CSF pleocytosis<sup>d</sup></p> <p><b>AND</b></p> <p>NO <sup>d</sup> pathogen<sup>a</sup> identified using a validated method from a normally sterile site<sup>b</sup></p> <p><b>AND</b></p> <p>Temperature <math>\geq 37.5^{\circ}\text{C}</math> or <math>&lt; 35.5^{\circ}\text{C}</math></p> <p><b>AND</b></p> <p>3 or more criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• History of convulsions</li> <li>• Lethargy or irritability</li> <li>• Coma</li> <li>• Apnea<sup>d</sup></li> <li>• Bulging fontanel</li> <li>• Neck stiffness</li> </ul>	<p>No lumbar puncture done or no sample available</p> <p><b>AND</b></p> <p>Temperature <math>\geq 37.5^{\circ}\text{C}</math> or <math>&lt; 35.5^{\circ}\text{C}</math></p> <p><b>AND</b></p> <p>4 or more criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• History of convulsions</li> <li>• Lethargy or irritability</li> <li>• Coma</li> <li>• Apnea<sup>d</sup></li> <li>• Bulging fontanel</li> <li>• Neck stiffness</li> </ul>

<sup>a</sup> See list of pathogens and non-pathogens in Appendix 1.

<sup>b</sup> Sterile site: blood, sterile urine (catheter urine or supra-pubic aspirate), pleural fluid, ascitic fluid, broncho-alveolar lavage, bone biopsy, synovial fluid.

<sup>c</sup> Also refer to Brighton collaboration case definition for fever [23].

<sup>d</sup> CSF pleocytosis:  $\geq 20$  cells/mm<sup>3</sup> for  $< 28$  day-olds and  $\geq 10$  cells/mm<sup>3</sup> for 29–89 day-olds. # 1–89 day-olds.

**Definiciones de meningitis bacteriana, viral y micótica en relación al nivel de evidencia. Neonatal infections: Case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation of immunization safety data. S. Vergnano et al., Vaccine 34 (2016).**

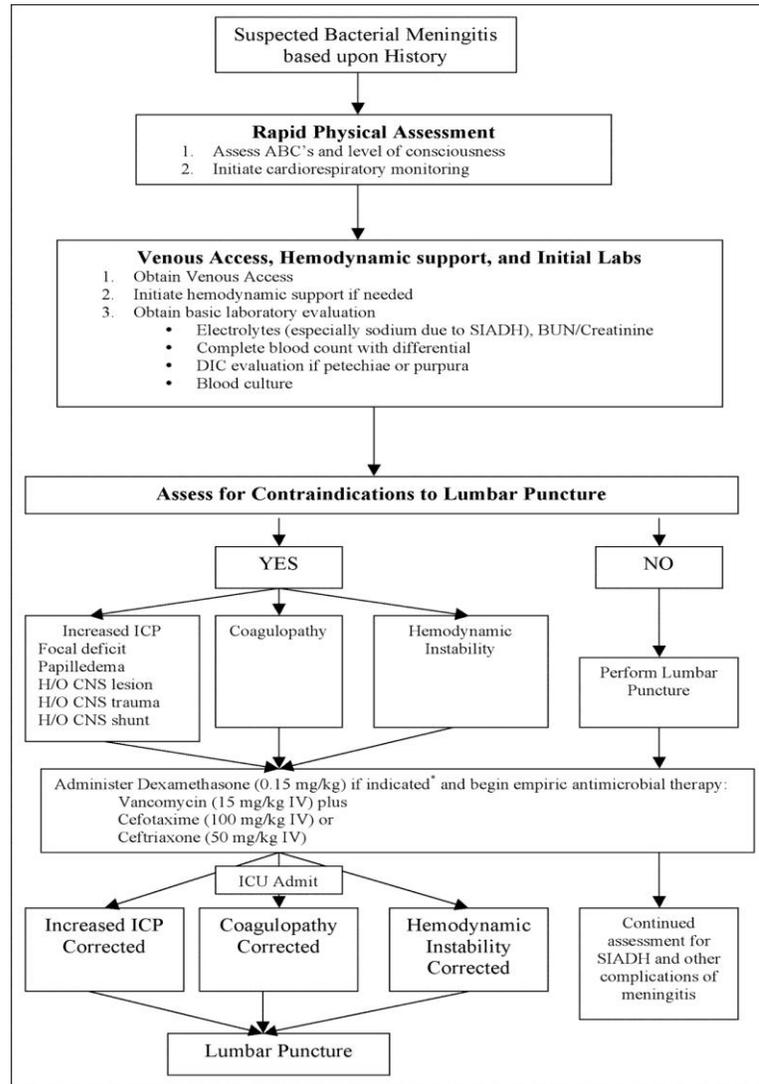
## ANEXO 2.

Category	Classification	Description
1	Death	<b>Patient is certified dead.</b>
2	Vegetative state	<b>Patient is unable to interact with the environment.</b> Patients who show no evidence of meaningful responsiveness. This non-sentient state must be distinguished from other conditions of wakeful, reduced responsiveness—such as the locked-in syndrome, akinetic mutism and total global aphasia. Vegetative patients breathe spontaneously, have periods of spontaneous eye-opening, may follow moving objects with their eyes, show reflex responses in their limbs (to postural or painful stimuli), and they may swallow food placed in their mouths.
3	Severe disability	<b>Patient is unable to live independently but can follow commands.</b> This indicates that a patient is conscious but needs the assistance of another person for some activities of daily living every day. This may range from continuous total dependency to the need for assistance with only one activity.
4	Moderate disability	<b>Patient is capable of living independently but unable to return to work or school.</b> Such a patient is able to look after himself at home, to get out and about to the shops and to travel by public transport. However, some previous activities, either at work or in social life, are now no longer possible by reason of either physical or mental deficit.
5	Mild or no disability	<b>Patient is able to return to work or school.</b> This indicates the capacity to resume normal occupational and social activities, although there may be minor physical or mental deficits. However, for various reasons, the patient may not have resumed all his previous activities, and in particular may not be working.

(Adapted from Jennett B, Teasdale G, Braakman R, Minderhoud J, Knill-Jones R. Predicting outcome in individual patients after severe head injury. *Lancet* 1976;1:1031–1034.)  
doi:10.1371/journal.pone.0044534.t001

**Glasgow Outcome Scale.** *The Glasgow Outcome Scale — 40 years of application and refinement. McMillan et al., Nature Reviews Neurology (2018).*

### ANEXO 3.



### Algoritmo para el diagnóstico de meningitis bacteriana neonatal.

*Meningitis. Mann, K; Jackson, MA. Pediatrics in Review (2008).*

**ANEXO 4.**

**CARTA DE AUTORIZACION POR PARTE DE HOSPITAL DE NIÑOS  
ROBERTO GILBERT ELIZALDE**

0089966

**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPIRITU SANTO**

Guayaquil, 4 de Abril de 2017

Sr. Dr.  
Luis Barreuzeta  
Coordinador de Docencia  
Hospital de Niños Roberto Gilbert

De mis consideraciones:

Yo **María Belén Mateo Chávez**, portador de la cédula de identidad **0923863286**, estudiante de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, del 6to año de la carrera de medicina de la Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Ciencias Médicas, solicito a usted la autorización respectiva para el desarrollo de mi trabajo de titulación en las instalaciones del Hospital de Niños Roberto Gilbert, cuyo tema es: "Factores predictivos de mal pronóstico en pacientes con meningitis neonatal del Hospital de Niños Roberto Gilbert en el periodo 2013-2016" en el área de neurología pediátrica, con el propósito de: determinar los factores predictivos de peor pronóstico en pacientes con meningitis neonatal en Hospital de niños Roberto Gilbert en periodo 2013-2016.

El presente trabajo va a permitir:

- Establecer características clínicas, epidemiológicas y de hallazgos de laboratorio de los neonatos con meningitis del hospital seleccionado
- Establecer factores de riesgo de mal pronostico en pacientes con meningitis neonatal del hospital seleccionado
- Proponer una escala de puntuacion que determine el mal pronostico de los pacientes seleccionados

Adicionalmente adjunto la carta de aceptación de tutor por parte de la Dra. Alice Negrete Argenzio, actual medico del Hospital de niños Roberto Gilbert Elizalde.

De usted muy atentamente,

De usted atentamente,  
**MARIA BELEN MATEO CHAVEZ**  
*Maria Belén Mateo Chávez*

Respecto al Hospital de Niños Roberto Gilbert E.  
SECRETARIA DE DOCENCIA  
Dr. Luis Barreuzeta Santos

Hospital de Niños  
Dr. Roberto Gilbert E.  
SECRETARIA DE DOCENCIA  
**RECIBIDO**  
- 4 ABR 2017  
FOLIO *Luis*  
NORA *15:49*

## ANEXO 5.

### CARTA APROBACION DEL TUTOR

Guayaquil, 23 de junio del 2017

Estimado Doctor  
Pedro Barberán Torres  
Decano de la Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Enrique Ortega  
Moreira"

De mis consideraciones:

Por medio de la presente comunico a usted que yo, Dra. Alicia Negrete, especializada en el área de Pediatría en Hospital de Niños Roberto Gilbert E., he llevado el control del Anteproyecto de tesis de MARIA BELEN MATEO CHAVEZ, con código estudiantil 2011380024, estudiante de la Facultad de Ciencias Médicas, con el título "Factores Predictivos De Mal Pronóstico En Pacientes Con Meningitis Neonatal Del Hospital De Niños Roberto Gilbert En El Período 2013-2016"

Atentamente,

  
Dra. Alicia Negrete

## ANEXO 6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

### ANEXO 6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Responsable	MESES 2017												MESES 2018									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Elaboración de ficha técnica.	Maria Belen Mateo		X	X	X																		
2. Solicitud de permiso por escrito para realización de tesis.	Maria Belen Mateo				X																		
3. Solicitud de permiso por escrito del hospital.	Maria Belen Mateo				X																		
4. Elaboración de anteproyecto.	Maria Belen Mateo					X	X																
5. Entrega del primer borrador	Maria Belen Mateo							X															
6. Aprobación del anteproyecto.	Maria Belen Mateo							X															
7. Recolección de datos.	Maria Belen Mateo							X	X	X													
8. Procesamiento de datos.	Maria Belen Mateo										X	X	X	X	X	X							
9. Elaboración final del trabajo de titulación.	Maria Belen Mateo																		X				
10. Entrega final de tesis.	Maria Belen Mateo																						X
11. Entrega de documentos habilitantes para sustentación.	Maria Belen Mateo																						X
12. Sustentación de tesis.	Maria Belen Mateo																						X

Hospital de Niños Dr. Roberto Gilberti S.C.  
 Dra. Alicia Negrete Argonzo  
 MEDICO TRATANTE - SALA C2  
 REG PROF. L. E F S No. 13 - REG SAN. 12722



