



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**MENINGITIS NEONATAL: ESTUDIO
MULTICÉNTRICO EN LIMA, PERÚ**

**NEONATAL MENINGITIS: MULTICENTER STUDY IN
LIMA, PERU**

ALUMNAS:

**BÁRBARA XIMENA MÁLAGA ESPINOZA
JOSELYN MELISA YE TAY**

ASESOR:

DR. DANIEL GUILLÉN PINTO

2019

JURADO DE TESIS

Dra. Yolanda Prevost Ruíz

Dra. Sicilia Bellomo Montalvo de Arévalo

Dr. Iván Espinoza Quinteros

ASESOR DE TESIS

Dr. Daniel Guillen Pinto

Neurólogo pediatra
Hospital Cayetano Heredia
Profesor principal
Universidad Peruana Cayetano Heredia

DEDICATORIA

A nuestros queridos padres
Elmer y Wilma, Juan y Elsa, que
con su amor hacen este proceso
de aprendizaje más sencillo

AGRADECIMIENTO

Nuestro profundo agradecimiento al Dr. Daniel Guillén Pinto por su apoyo y guía constante en el desarrollo de esta investigación. Agradecimientos a la Dra. María Luz Rospigliosi y Dra. Andrea Montenegro (Hospital Cayetano Heredia), a la Dra. María Rivas y Dra. María Luisa Stiglich (Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé), a la Dra. Pilar Medina (Instituto Nacional Materno Perinatal), a la Dra. Lizzeth Cuba (Hospital Nacional Arzobispo Loayza), al Dr. Oscar Eguiluz y a Dra. Leidy Vilchez (Hospital Daniel Alcides Carrión), y a la Dra. Olga Lizama y Dr. Alfredo Tori (Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen) por su imprescindible apoyo en la recolección de datos y por brindarnos todas las facilidades para desarrollar la presente investigación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
MATERIALES Y MÉTODOS.....	3
RESULTADOS.....	6
DISCUSIÓN	10
CONCLUSIONES.....	15
CONFLICTOS DE INTERÉS	16
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

RESUMEN

Antecedentes: La meningitis es una causa importante de morbimortalidad neonatal. Sin embargo, no se conoce bien el comportamiento epidemiológico y clínico de la enfermedad en nuestra población. **Objetivo:** Determinar la incidencia, características clínicas y del LCR, etiología y complicaciones de la enfermedad.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio multicéntrico prospectivo en 6 hospitales en la ciudad de Lima durante un año. **Resultados:** La incidencia hospitalaria fue de 1.4 casos por mil nacidos vivos. Fueron incluidos 60 casos, 30% (18/60) fueron tempranos y 70% (42/60) tardíos. Los factores de riesgo maternos asociados fueron líquido amniótico meconial e infección de tracto urinario. El 58.8% (30/51) presentó controles prenatales insuficientes. El factor neonatal más asociado fue sepsis (50%). Los síntomas principales fueron fiebre, irritabilidad, hipoactividad y dificultad respiratoria. En el LCR destacó la pleocitosis, sin predominio de PMN, hipoglicorraquia y proteinorraquia. Los patógenos aislados con mayor frecuencia fueron *E. coli* y *L. monocytogenes*. Del total de casos que desarrollaron complicaciones, el 73.3% corresponde a pretérminos. **Conclusiones:** La incidencia hospitalaria fue 1.4 por mil nacidos vivos, siendo diez veces superior la ocurrencia en prematuros. La dificultad respiratoria fue el síntoma más frecuente en la forma temprana, mientras que fiebre e irritabilidad en los casos tardíos. El LCR mostró pleocitosis sin predominio de PMN. Los gérmenes más frecuentes fueron *E. coli* y *L. monocytogenes*. La ventriculitis e hidrocefalia fueron las complicaciones neurológicas más comunes.

Palabras clave: meningitis, neonato, prematuro, líquido cefalorraquídeo, Perú.

(Fuente: DeCs BIREME)

ABSTRACT

NEONATAL MENINGITIS: MULTICENTER STUDY IN LIMA, PERU

Background: Meningitis is one of the main causes of neonatal morbidity and mortality. However, the epidemiological and clinical behavior of the disease in our population is not well known. The aim of this study was to determine the incidence, clinical and CSF characteristics, etiology and common complications of the disease.

Materials and methods: A prospective multicenter study was conducted in 6 hospitals in Lima for one year. **Results:** The hospital incidence was 1.4 cases per thousand live births. Sixty cases were analyzed, from which 30% (18/60) were early and 70% (42/60) were late meningitis. The most frequently associated maternal risk factors were meconium-stained amniotic fluid and urinary tract infection, and 58.8% (30/51) had insufficient prenatal controls. The main neonatal risk factor found was sepsis (50%). The most common symptoms were fever, irritability, hypoactivity and respiratory distress. In both groups, CSF showed leukocytosis, without predominance of PMN, hypoglycorrhachia and proteinorraquia. The most frequently isolated pathogens were *E. coli* and *L. monocytogenes*. Most sequelae were found in premature patients (73.3%). **Conclusions:** The hospital incidence was 1.4 per thousand live births, being ten times higher in premature infants. Respiratory distress was the most common clinical finding in early meningitis, while fever and irritability was most likely found in late meningitis. CSF showed pleocytosis with low glucose and elevated proteins. The most frequent germs were *E. coli* and *L. monocytogenes*. The most common CNS complications were ventriculitis and hydrocephalus.

Key words: meningitis, newborn, premature, cerebrospinal fluid, Peru.

INTRODUCCIÓN

La meningitis es una enfermedad devastadora en la etapa neonatal. Los primeros reportes datan de hace más de un siglo, en los que resaltaban su rareza clínica y engorroso diagnóstico en etapas avanzadas de la enfermedad (1). Con el transcurso del tiempo, a pesar de los avances científicos y tecnológicos, no se ha logrado reducir significativamente la tasa de secuelas en los supervivientes (2,3).

De acuerdo a la localización geográfica, la incidencia varía considerablemente. En los países desarrollados se estima que es 0.3 casos por mil nacidos vivos (2,4); mientras que, en los países en vías de desarrollo las cifras ascienden hasta 6.1 casos por mil nacidos vivos (2).

En el Perú, se reportó la incidencia de 0.47 casos por mil nacidos vivos hace treinta años (5); sin embargo, según los últimos reportes se observa una tendencia ascendente que oscila entre 0.9 y 1.5 casos por mil nacidos vivos (6,7). Resulta inquietante que los verdaderos valores pueden ser más altos debido al subregistro en zonas con limitados recursos, pruebas diagnósticas, así como difícil acceso a la atención médica.

La meningitis neonatal (MN) de acuerdo a su patogenia se clasifica en temprana y tardía (7). La MN temprana, ocurre dentro de las primeras 72 horas y el mecanismo de transmisión es vertical a través de microorganismos del canal vaginal como *Escherichia coli*, *Streptococcus* grupo B y *Listeria monocytogenes* (8–10). La MN tardía se relaciona con gérmenes de ambientes hospitalarios donde el estafilococo

y los bacilos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp.) son los principales agentes (11).

Tan pronto se sospeche un caso de MN, se debe dar inicio al tratamiento antibiótico empírico, tomando en cuenta el escenario clínico de la enfermedad (12). No obstante, el diagnóstico resulta complejo debido a la baja especificidad de los signos y síntomas, difícil aislamiento del germen y aunado a la carencia de protocolos sistemáticos de detección en nuestro país. En consecuencia, si bien la mortalidad ha disminuido, la morbilidad se mantiene elevada (20-60%) (6).

De esta manera, resulta de suma importancia tener un mejor conocimiento del impacto, comportamiento epidemiológico y clínico de la meningitis neonatal en nuestra población. Hasta el momento, existe una línea de investigación sobre el tema y diversas publicaciones al respecto; sin embargo, la mayoría son estudios retrospectivos, con limitado número de pacientes y cobertura territorial.

Por tanto, presentamos la experiencia de un estudio multicéntrico prospectivo que incluye seis principales centros hospitalarios de Lima, con el objetivo de determinar la incidencia, características clínicas y del LCR, etiología y complicaciones de la enfermedad. Asimismo, se espera que el presente promueva mayor investigación sobre el tema y facilite las intervenciones de futuros programas para combatir dicha patología.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio multicéntrico, longitudinal, prospectivo, tipo serie de casos durante un año. Se eligieron por conveniencia los hospitales de Lima Metropolitana que contaran con unidades neonatales, laboratorio de apoyo implementado para el procesamiento del estudio citoquímico y bacteriológico del líquido cefalorraquídeo (LCR), médicos neonatólogos en programación continua, personal de enfermería especializados y especialistas en neurología o neuropediatría.

De un total de 12 hospitales, se seleccionaron seis, el Hospital Cayetano Heredia (HCH), Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé (HNDMNSB), Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL), Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP), Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), y Hospital Daniel Alcides Carrión (HDAC). En todos los hospitales el estudio fue aceptado a través de sus comités de Ética y se invitaron a diez médicos especialistas como investigadores locales.

Se trata de un estudio observacional de vigilancia epidemiológica sin injerencia en los procedimientos de diagnóstico y tratamiento de los casos de MN de cada hospital. Previo al inicio del estudio se uniformizó el procedimiento de registro con los representantes de los distintos hospitales participantes, que consistió en alertar a los investigadores principales, registrar la identificación de los pacientes, tomar los datos clínicos y continuar con el seguimiento hospitalario hasta su egreso. Los datos clínicos, de laboratorio, exámenes de diagnóstico, tratamiento y eventos especiales fueron consignados en la ficha clínica.

Como estrategia de identificación se realizó una vigilancia activa de todos los pacientes con sospecha de infección sistémica. Ingresaron al estudio todos los neonatos a término < 28 días o hasta las 44 semanas de edad de edad corregida; y que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: 1) neonatos con signos y síntomas compatibles con un proceso infeccioso; 2) pleocitosis ≥ 30 leucocitos/ μL en al menos un estudio de LCR, tanto en neonatos a término como pretérmino; 3) neonatos atendidos en los hospitales participantes. Se excluyeron a todos los neonatos con malformaciones cerebrales severas y disrafias espinales. Se siguió a cada paciente durante toda su estancia hospitalaria hasta su egreso. Se terminó la recolección de datos el 1 de diciembre del 2018.

La meningitis se categorizó en confirmada, probable y posible. Se definió como meningitis bacteriana confirmada cuando se identificó el patógeno, ya sea por cultivo, reacción en cadena de polimerasa o coaglutinaciones en el LCR y/o hemocultivo positivo. Mientras que meningitis bacteriana probable, cuando se encontraba pleocitosis en LCR mayor de 30 células, o pleocitosis en ascenso con hipogluorraquia (glucosa del LCR sobre la sérica 50% o glucosa absoluta en LCR <40) e hiperproteorraquia (proteínas en LCR >60) (4,13). Meningitis bacteriana posible cuando contaba con pleocitosis en LCR mayor de 30 células, pero sin cumplir con los criterios bioquímicos.

Se consideró como meningitis temprana a aquellos casos confirmados, probables o posibles en los cuales el diagnóstico se estableció en los primeros tres días de edad. Mientras que la meningitis tardía como aquellos casos en los cuales el diagnóstico se estableció pasadas las 72 horas de edad.

La meningitis viral se definió como aquella patología en la cual se identificó el virus por reacción en cadena de polimerasa (PCR) o inmunofluorescencia indirecta viral (IFI viral) en el LCR.

Las complicaciones neurológicas se clasificaron según su tiempo de aparición. Se definió como complicaciones mediatas cuando aparecían en los primeros 7 días de detectada la enfermedad. Posterior a este periodo, se definió como complicaciones tardías.

La información recolectada en una ficha clínica, fue almacenada en una base datos virtual del programa Excel Microsoft 2016 ©. Posteriormente, fue exportada al programa STATA© versión 13. Para el análisis, los pacientes se clasificaron en meningitis temprana y meningitis tardía. Para las variables continuas y de distribución normal se presentan las medias y desviaciones estándares. Para las variables continuas y de distribución no normal se presentan las medianas y rangos intercuartiles.

La identidad de los pacientes se protegió mediante códigos numéricos. Asimismo, el proyecto fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y los comités de ética de cada uno de los hospitales que participaron en el estudio.

RESULTADOS

Durante el periodo del estudio nacieron 38 513 neonatos, de los cuales fueron identificados 51 pacientes que desarrollaron 53 casos de MN. El 41.5% (22/53) de estos casos correspondieron a pacientes que salieron de alta y fueron rehospitalizados por sospecha de un proceso infeccioso. Además, durante el periodo de estudio fueron admitidos 7 casos extrahospitalarios (Gráfico 1).

La incidencia hospitalaria fue de 1.4 casos por mil nacidos vivos, que alcanzó el valor de 3.2 casos por mil nacidos vivos. El HCH y HNDMNSB tuvieron la mayor incidencia (Tabla 1). En adelante, para el análisis clínico-demográfico incluimos a los 7 casos extrahospitalarios. La razón varón / mujer fue 1.4. El 42% (25/60) de los pacientes procedieron de Lima Norte, destacando los distritos de San Martín de Porres y Los Olivos. En segundo lugar, fueron de Lima Este 15% (9/60) (Tabla 2). En la figura 1 se observa la distribución de casos en relación con la cercanía de los hospitales y la procedencia.

Respecto a las características maternas, la edad promedio fue 27.2 años, con 2.3 gestaciones y controles prenatales insuficientes 58.8% (30/51). Los factores de riesgo materno más frecuentemente asociados fueron líquido amniótico meconial e infección de tracto urinario. La fiebre materna fue más común en los casos de meningitis temprana. El 53.3% (32/60) de las madres fueron sometidas a parto por vía abdominal (Tabla 3).

Los casos de MN confirmada fueron 58.3% (35/60), de los cuales 15% (9/60) fueron tempranos y 43% (26/60) fueron tardíos; de MN probable fueron 23.3%

(14/60) y de MN posible 18.3% (11/60). Con respecto a los pacientes extrahospitalarios, 3 tuvieron MN confirmada, 2 probables y 2 posibles.

En total, se registraron 30% (18/60) casos de meningitis temprana y 70% (42/60) casos de meningitis tardía. El 53.3% (32/60) de los casos fueron prematuros. La incidencia de MN en prematuros fue de 8.40 casos por mil nacidos vivos; mientras que en a término fue de 0.8 casos por mil nacidos vivos. La edad de inicio de los síntomas en los casos tempranos fue a los 0.9 días y en los casos tardíos a los 17.5 días (Tabla 4).

El factor de riesgo neonatal conocido más frecuente fue sepsis, con un 50% (9/18) de casos en meningitis temprana y 23.8% (10/42) en meningitis tardía. Los síntomas con mayor frecuencia fueron fiebre, irritabilidad, hipoactividad y dificultad respiratoria (Tabla 4).

En la MN temprana se realizó en promedio 2.5 punciones lumbares y 2 en la forma tardía. En la mayoría de los casos de MN temprana, la PL se realizó durante el primer día de hospitalización; y en los casos de MN tardía, pudo demorar hasta el tercer día (Tabla 5).

En la tabla 5 se presentan las características citoquímicas del LCR. La mediana de la pleocitosis fue 225 leucocitos/ μ L para MN temprana y 176 leucocitos/ μ L para MN tardía, con una mediana de polimorfonucleares (PMN) de 57% y 35% respectivamente. La hipogluorraquia fue similar en ambas formas de meningitis y la hiperproteorraquia fue mayor en la MN temprana. En ambas formas de MN, los gérmenes aislados con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*.

En 10% (6/60) de los casos se aisló el germen tanto en hemocultivo como en el LCR, un caso de MN temprana por *Escherichia coli* y 5 casos de MN tardía, tres por *Escherichia coli*, uno por *Streptococcus grupo B* y uno por *Staphylococcus coagulasa negativo*. Se realizó IFI viral en cinco pacientes, el cual fue positivo para tres casos (Influenza B, coronavirus y adenovirus). En un solo caso se realizó PCR aislando Herpes virus VI (Tabla 6).

La duración del tratamiento en los casos de meningitis temprana tuvo una media de 21 días y en meningitis tardía fue de 19.5 días. El 62% de niños recibieron antibióticos antes que la PL fuera realizada. Los medicamentos usados con mayor frecuencia fueron ampicilina (60%), cefotaxima (38%), vancomicina (28%), meropenem (33%) y gentamicina (22%).

El 25% (15/60) de los casos desarrollaron al menos una complicación neurológica. De estos, 73.3% (11/15) fueron pretérminos y 26.7% (4/15) fueron a término. Las secuelas neurológicas mediata y tardía más frecuente fueron ventriculitis e hidrocefalia respectivamente. (Tabla 7).

Los casos tardíos egresaron con evolución favorable en un 95.2% (40/42), mientras que los casos tempranos en un 77.8% (14/18). Cuatro casos fueron referidos a otro centro hospitalario de mayor complejidad. Fallecieron 2 neonatos (3.33%), uno en la forma temprana y uno en la forma tardía.

Con respecto a la meningitis tardía, se diferenciaron dos grupos (Gráfico 1). Los 7 pacientes extrahospitalarios no se incluyeron en este análisis. En el primer grupo 86.7% (13/15) fueron pretérmino y de bajo peso al nacer, 46.6% (7/15) cursaron con dificultad respiratoria a la mayoría se les realizó la PL diagnóstica dentro de los

7.5 días de hospitalización y en el LCR se evidenció mayor pleocitosis. En el segundo grupo, 75% (15/20) fueron a término, los síntomas de fiebre e irritabilidad fueron los más frecuentes y la PL se realizó dentro de los dos primeros días de hospitalización.

DISCUSIÓN

La meningitis neonatal es una enfermedad prevalente que se encuentra subdiagnosticada y subregistrada en nuestro país (6). Estudios realizados en países desarrollados estiman que la incidencia se encuentra entre 0.3-0.6 casos por mil nacidos vivos (4,11,14,15), mientras que en países en vías de desarrollo puede llegar a 6.1 por mil nacidos vivos (12,16). En nuestro estudio, la incidencia hospitalaria fue de 1.4 casos por mil nacidos vivos, la cual es similar a los últimos reportes nacionales y se encuentra dentro de los rangos esperados a nivel mundial.

La incidencia por hospital varió notablemente (con el máximo valor de 3.2 casos por mil nacidos vivos). Este hecho puede relacionarse con la falta de homogeneidad en la vigilancia de la MN y la variabilidad en el criterio diagnóstico. En nuestro estudio solo dos de los seis hospitales contaban con una guía o protocolo para MN.

Los distritos con mayor número de casos fueron San Martín de Porres y Los Olivos. Si bien no es posible hablar acerca de una incidencia distrital, se puede observar que la mayoría procedían de Lima Norte y Lima Este, zonas que representan más de la mitad de la población limeña y que en un gran porcentaje pertenecen a la clase media baja. Además, notamos que cuanto más alejado es el distrito de los hospitales, hay menor número de casos, por lo que probablemente estos estarían siendo tratados en otras instituciones de salud.

Existen diferentes factores maternos asociados al desarrollo de MN (6,20); en este estudio fue más frecuente la fiebre periparto en la forma temprana. Además, se pudo observar que un gran porcentaje de las madres tuvieron insuficientes controles prenatales. Este hecho abre la posibilidad de una línea de infección materno-fetal,

la cual comienza intraútero con la activación de la respuesta inflamatoria del feto. Luego, se produce un aumento del paso de productos microbianos y citoquinas a través de la barrera hematoencefálica, y como consecuencia la inflamación de las meninges (21,22).

La inmadurez del sistema inmune del prematuro con respecto al neonato a término, lo hace más susceptible a infecciones. Esto no difiere de nuestros resultados, en donde se observó que la incidencia de MN en prematuros fue mayor. Concordante con una revisión sistemática donde se demostró que la MN fue 30 veces más frecuente entre los recién nacidos pretérmino en comparación a los a término y con una menor sobrevida (23).

La proporción varón/mujer fue de 1.4:1, la predominancia del sexo masculino es esperable con respecto a la bibliografía. Esto se atribuye a la inmadurez pulmonar y el mayor riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas en los varones (6,7). El mayor factor de riesgo neonatal para desarrollar MN fue sepsis; sin embargo, el uso de la PL como parte de su evaluación no es uniforme en los hospitales participantes (14,17–19).

Cuando nos referimos a la MN, usualmente se correlaciona con algún agente bacteriano. No obstante, en un estudio se reportó que la meningitis vírica puede llegar a representar un 15% del total de los neonatos que reingresan por síndrome febril sin foco (24), por lo que es importante sospechar y diagnosticar estos agentes etiológicos.

Clásicamente la MN se divide en temprana y tardía según su mecanismo de infección. (11,15). Sin embargo, la MN no tiene un solo comportamiento, se debe

de tener en cuenta varios escenarios. Se puede clasificar los casos por su mecanismo de transmisión: en vertical, nosocomial y de la comunidad, que son infecciones de epidemiología y etiología diferente. La transmisión vertical se produce por el ascenso de las bacterias de la vía vaginal e ingresan a la cavidad amniótica causando infección. La transmisión nosocomial tiene lugar en neonatos con estancia prolongada en unidades neonatales. La transmisión de la comunidad es generada por patógenos propios del entorno o localidad donde residen los pacientes.

En el estudio el 80% (4/5) de los pacientes quienes se aislaron virus pertenecen al grupo que fue rehospitalizado al comenzar sintomatología (MN de la comunidad). Si bien puede coexistir la etiología bacteriana y viral en la meningitis, es posible que estos últimos jueguen un rol importante en el escenario de transmisión comunitaria. Por ende, implica que se individualice la toma de decisiones con respecto al manejo, tratamiento y medidas de prevención, para así evitar el uso innecesario de antibióticos y exámenes auxiliares.

El inicio de los síntomas fue a los 0.9 días en los casos tempranos y a los 17.5 días en los casos tardíos. En el estudio no hubo diferencia con respecto a la sintomatología en ambos grupos, a excepción de la dificultad respiratoria, el cual suele observarse en la forma temprana por la dominancia de signos no neurológicos (5,7). A diferencia de niños mayores, los signos y síntomas de MN pueden ser vagos o hasta ausentes, por tanto, la PL es fundamental para diagnosticar la enfermedad (17–19,25,26).

A la mayoría de los casos en este estudio se les realizó más de una PL. Las guías internacionales de MN recomiendan tomarla previo al uso de antibióticos y realizar

una PL control dentro 48-72 horas, especialmente si no se evidencia mejoría clínica (18). Sin embargo, esta recomendación no se siguió en todos los casos. Poniendo en evidencia la gran variabilidad del criterio de los médicos para indicar la PL (27).

En lo que concierna al análisis del citoquímico del LCR, en ambas formas se destaca la leucocitosis, sin predominio de polimorfonuclears, hipoglicorraquia y proteinorraquia. No obstante, la MN puede presentarse con parámetros normales de LCR, por lo que el cultivo es fundamental para el diagnóstico (25).

Los patógenos aislados con mayor frecuencia fueron *E. coli* y *L. monocytogenes* en ambas formas de MN. Esto es similar a otros estudios, en donde *E. coli* es uno de los gérmenes más frecuentes a nivel internacional (8,28,29); mientras que la *L. monocytogenes* es un patógeno que ha cobrado mayor importancia en nuestro medio en los últimos años, alcanzando un 5-20% de los casos (6,30). Posiblemente se trate de una infección transmitida intra-útero o durante el paso por el canal del parto (10).

El 25% de los casos incluidos en el estudio, tuvieron al menos una complicación neurológica. La ventriculitis e hidrocefalia fueron las más frecuentes. Resulta complicado compararlos con otras series nacionales, debido al carácter retrospectivo de las mismas (5,6). Sin embargo, estos resultados no fueron diferentes a los reportados en otros países (11,20). Cabe destacar que el seguimiento de los pacientes fue hasta el alta hospitalaria, por lo que no se pudo pesquisar aquellas complicaciones que estuvieran fuera de ese periodo. Empero, se describe que los trastornos auditivos, de aprendizaje y epilepsia encabezan las complicaciones a largo plazo (20,31).

A diferencia de lo que se esperaba (1,23,32), no hubo asociación alguna entre las complicaciones y la prematuridad. Sin embargo, el porcentaje de complicaciones en los pretérminos (73.3%) fue mayor que en a términos.

La tasa de letalidad en nuestro país ha disminuido con el trascurso del tiempo. En el año 1993, se reportó 20% de fallecidos en una serie de 24 casos de MN (5), la cual se encuentra dentro de los valores estimados para países en vías de desarrollo. Reportes más recientes describen una letalidad de 3.8% (6), muy similar a nuestro trabajo. Si bien dicha disminución puede ser explicada por las mejoras diagnósticas y tratamiento adecuado, también puede estar sesgado por el manejo indiferenciado de las sepsis y meningitis neonatales.

Respecto a la meningitis tardía, se observó que el grupo que se quedó hospitalizado desde su nacimiento, fueron en su mayoría pretérminos y de bajo peso al nacer, lo cual se correlaciona con el síntoma de dificultad respiratoria. Asimismo, la pleocitosis fue mayor en este grupo. Esto concuerda con lo descrito por algunos estudios los cuales sugieren que podría atribuirse a una mayor carga bacteriana en los prematuros. Mientras que en el grupo que fue rehospitalizado, presentó sintomatología más específica relacionada al sistema nervioso central (SNC), predominando la irritabilidad y la fiebre.

Las limitaciones del estudio estuvieron dadas por la heterogeneidad del criterio clínico y de laboratorio para el diagnóstico, incluyendo la variabilidad al indicar la PL; la deficiente de la búsqueda sistemática de MN en los hospitales participantes, y la ausencia de hospitales del Seguro Social. Se plantea tener una mayor cobertura territorial y uniformizar los criterios para el manejo de esta patología para los

siguientes estudios. Los hallazgos en este trabajo aportan una nueva clasificación que permite identificar y tratar al agente etiológico con mayor certeza. Asimismo, se enfatiza la identificación de los factores de riesgo, el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado para disminuir las complicaciones y aumentar la supervivencia.

CONCLUSIONES

La incidencia hospitalaria de MN en el estudio fue de 1.4 casos por mil nacidos vivos, siendo la ocurrencia en prematuros mayor que en neonatos a término. La dificultad respiratoria fue el síntoma más frecuente de la meningitis temprana, mientras que la fiebre y la irritabilidad fue en la forma tardía. En el LCR destacó la pleocitosis moderada, hipoglicorraquia y proteinorraquia. Los patógenos aislados con mayor frecuencia fueron *E. coli* y *L. monocytogenes*. Las complicaciones neurológicas más comunes fueron ventriculitis e hidrocefalia.

Se plantea un nuevo escenario patogénico de la MN, de contaminación vertical a través del canal vaginal, nosocomial por contaminación en las unidades neonatales y de la comunidad por contaminación con gérmenes comunes.

Se recomienda realizar un estudio de vigilancia epidemiológico multicéntrico a nivel nacional, que permita determinar las características clínico demográficas y comportamiento epidemiológico. Con el fin de crear una guía o protocolo para el manejo uniforme de esta patología en nuestro país.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaramos no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bell WE, McCormick WF, Murillo PL. Infecciones neurológicas en el niño. 2a ed. Salvat; 1979.
2. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial Meningitis in the Infant. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):29–45.
3. Medina, María del Pilar. Frecuencia de enfermedad neurológica en recién nacidos. *Rev Peru Pediatr*. 2007;60(1):11–9.
4. Holt DE. Neonatal meningitis in England and Wales: 10 years on. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2001;84(2):85F – 89.
5. Oliveros Donohue MA, Ramos Pianezzi R, León Cueto JL, Mazzini Pérez-Reyes J, Van Oordt, Bellido J, Livia Becerra C. Meningitis neonatal en la UCI del Hospital Edgardo Rebagliati Martins (IPSS) 1986-88. *Diagnóstico Perú*. 1993;32(4/6):73–7.
6. Lewis G, Schweig M, Guillén-Pinto D, Rospigliosi ML. Meningitis neonatal en un hospital general de Lima, Perú, 2008 al 2015. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2017;34:233–8.
7. Lazo E, Pinto DG, Dueñas JZ. Meningitis neonatal en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Peru Pediatr*. 2008;61(3):157-164.
8. Zhu M-L, Mai J-Y, Zhu J-H, Lin Z-L. Clinical analysis of 31 cases of neonatal purulent meningitis caused by *Escherichia coli*. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi Chin J Contemp Pediatr*. 2012;14(12):910–912.

9. The Collaborative Group For Neonatal Meningitis Study TCGFNMS, Liu C-Q. Epidemiology of neonatal purulent meningitis in Hebei Province, China: a multicenter study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi Chin J Contemp Pediatr.* 2015;17(5):419–4124.
10. Tortajada C, Porta R, Riba M, Santoma MJ, Palacín E, Español M. Brote nosocomial por *Listeria monocytogenes* en una Unidad de Neonatos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2012;30(3):143–46.
11. Coto Cotallo GD, López Sastre JB, Fernández Colomer B, Fraga Bermúdez JM, Fernández Lorenzo JR, Reparaz Vidal R, et al. Meningitis neonatal. Estudio epidemiológico del Grupo de Hospitales Castrillo. *An Pediatría.* 2002;56(6):556–63.
12. Zhao Z, Yu J-L, Zhang H-B, Li J-H, Li Z-K. Five-Year Multicenter Study of Clinical Tests of Neonatal Purulent Meningitis. *Clin Pediatr (Phila).* 2018;57(4):389–97.
13. Ramos-Martínez A, Escamilla-Fernández N, Sánchez-Romero I. Meningitis postquirúrgica. Características diferenciales de la meningitis aséptica postquirúrgica. *Neurocirugía.* 2009;20:103–9.
14. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *The Lancet.* 2017;390(10104):1770–80.
15. Bentlin MR, Ferreira GL, Rugolo LMS de S, Silva GHS, Mondelli AL, Rugolo Júnior A. Neonatal meningitis according to the microbiological diagnosis: a decade of experience in a tertiary center. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(6):882–887.

16. Pérez RO, Lona JC, Quiles M, Verdugo MÁ, Ascencio EP, Benítez EA. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. *Rev Chil Infectol.* 2015;32(4):447–452.
17. Dapaah-Siakwan F, Mehra S, Lodhi S, Mikhno A, Cameron G. White Cell Indices and CRP: Predictors of Meningitis in Neonatal Sepsis? *Int J Pediatr.* 2016;4:1355–1364.
18. Zea-Vera A, Turín CG, Rueda MS, Guillén-Pinto D. Uso de la punción lumbar en la evaluación de sepsis neonatal tardía en recién nacidos de bajo peso. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2016;33(2):278-282.
19. Zea-Vera A, Turin CG, Ochoa TJ. Unificando los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2014;31(2):358–63.
20. Barbarrosa EP, Dorta MP, Bequer JJM. Meningoencefalitis bacteriana aguda en el Hospital Pediátrico de Centro Habana: 2000–2007. *Rev Cubana Neurol Neurocir.* 2013;3(2):101–110.
21. López MA, Falcón LF, Armas KSE, Raymond GL, Rivera NG. Síndrome de respuesta inflamatoria fetal y morbilidad neonatal. *Rev Inf Científica.* 2017;96(1):138–48.
22. López-Osma FA, Ordoñez-Sánchez SA. Ruptura prematura de membranas fetales: de la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la enfermedad. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2016;57(4):279–90.

23. Teune M, Bakhuizen S. Una revisión sistemática de la morbilidad grave en los recién nacidos prematuros tardíos. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2013;78(1):72–75.
24. Marcilla C, Martínez A, Carrascosa M, Baquero M, Alfaro B. Meningitis víricas neonatales. Importancia de la reacción en cadena de la polimerasa en su diagnóstico. *Rev Neurol.* 2018;67:484-490
25. Garges HP. Neonatal Meningitis: What Is the Correlation Among Cerebrospinal Fluid Cultures, Blood Cultures, and Cerebrospinal Fluid Parameters? *Pediatrics.* 2006;117(4):1094–1100.
26. Greenberg RG, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, Clark RH, Cotten CM, Laughon M, et al. Repeat lumbar punctures in infants with meningitis in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2011;31(6):425–429.
27. Vera E. Variabilidad del criterio para indicar la punción lumbar en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Tesis de bachiller en Medicina 2018.
28. Ouchenir L, Renaud C, Khan S, Bitnun A, Boisvert A-A, McDonald J, et al. The Epidemiology, Management, and Outcomes of Bacterial Meningitis in Infants. *Pediatrics.* 2017;140(1):1-8. }
29. Lin M-C, Chiu N-C, Chi H, Ho C-S, Huang F-Y. Evolving trends of neonatal and childhood bacterial meningitis in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(3):296–301.
30. Collaborative Study Group for Neonatal Bacterial Meningitis. A multicenter epidemiological study of neonatal bacterial meningitis in parts of South China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr.* 2018;56(6):421–428.

31. Krebs VLJ, Costa GAM. Clinical outcome of neonatal bacterial meningitis according to birth weight. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(4b):1149–1153.
32. Guillén D. Incidencia, factores asociados y pronóstico de las lesiones cerebrales en prematuros menores de 34 semanas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia - Lima. *Rev Peru Ped.* 2005;8: 4-11.
33. Díaz M, Cárdenas L. Meningitis aséptica concurrente con infección del tracto urinario en recién nacidos. *Rev Cubana Pediatr.* 2011; 83(1):130-141
34. Kliegman R, Nelson W. *Nelson textbook of pediatrics.* 20a ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
35. Morgenstern A, Bach A, Martínez S, Martín A, et al. Meningitis recurrente por defectos anatómicos: la bacteria indica su origen. *AnPediatr(Barc).*2015; 82(6):388-396.
36. Chavez A, Bahamondes D, David P, I AM. Meningitis bacteriana recurrente. *Rev Chll Pediatr.* 1994; 65 (4): 205-209.

TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Gráfico 1. Flujograma de los pacientes incluidos en el estudio multicéntrico de meningitis neonatal en Lima, Perú.

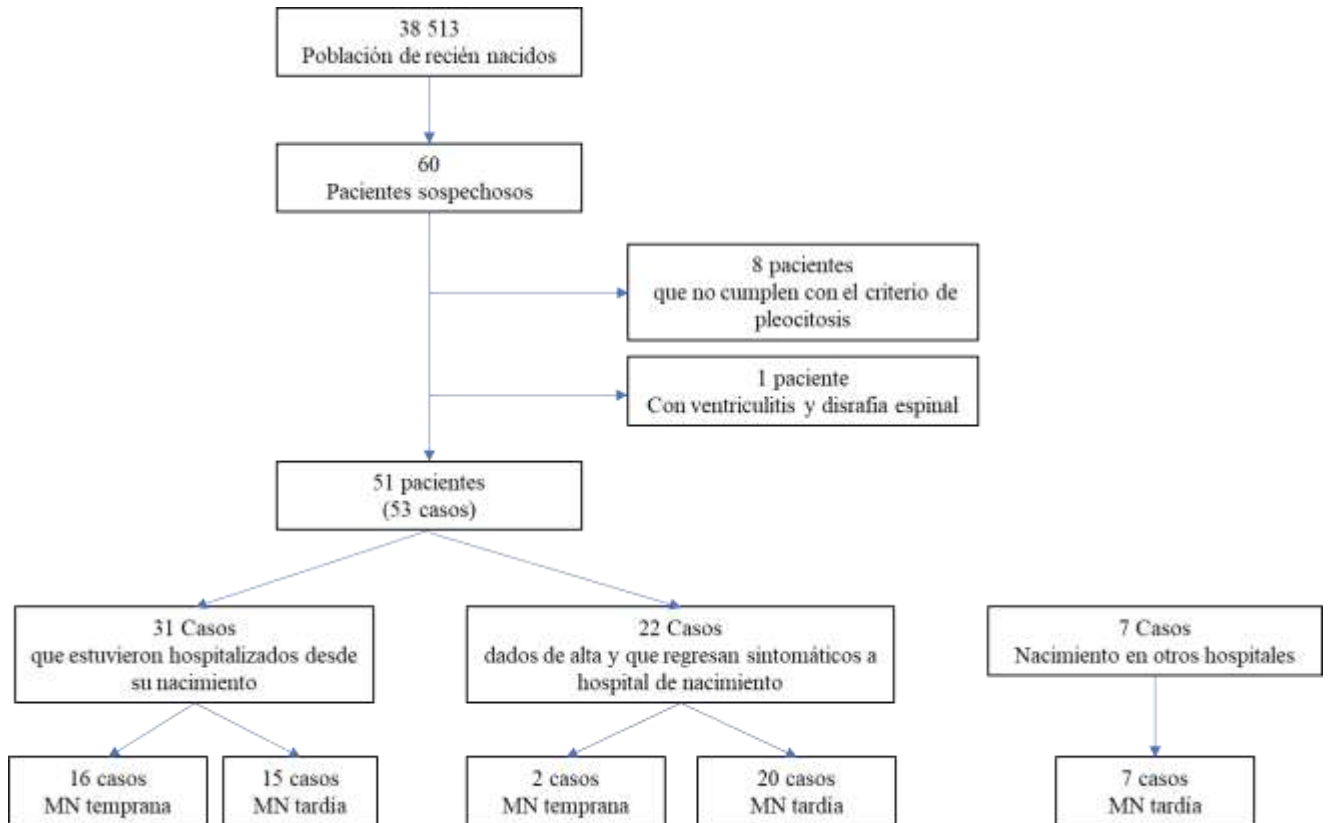


Tabla 1. Incidencia (x1000) de meningitis neonatal por hospital en el estudio multicéntrico de meningitis neonatal en Lima, Perú

	Nacidos vivos	Casos	Incidencia
Hospital Nacional Cayetano Heredia	4,436	14	3.2
Hospital Madre Niño San Bartolomé	6,155	20	3.2
Instituto Nacional Materno Perinatal	18,138	17	0.9
Hospital Nacional Arzobispo Loayza	2,765	1	0.4
Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión	3,915	1	0.3
Hospital Guillermo Almenara Irigoyen	3104	0	0
Total	35,409	53	1.5

Tabla 2. Casos según zonas de Lima Metropolitana en el estudio multicéntrico de meningitis neonatal en Lima, Perú.

	HCH	HSB	INMP	HNAL	HDAC	Total	
Lima Norte	10	10	4	1	0	25	42%
Lima Este	0	3	5	1	0	9	15%
Lima Centro	1	3	3	0	0	7	12%
Lima Sur	0	4	1	0	0	5	8%
Callao	0	0	0	0	1	1	2%
Otros	5	2	4	1	1	13	22%
Total	16	22	17	3	2	60	100%

Figura 1. Casos según zonas de Lima Metropolitana en el estudio multicéntrico de meningitis neonatal en Lima, Perú.

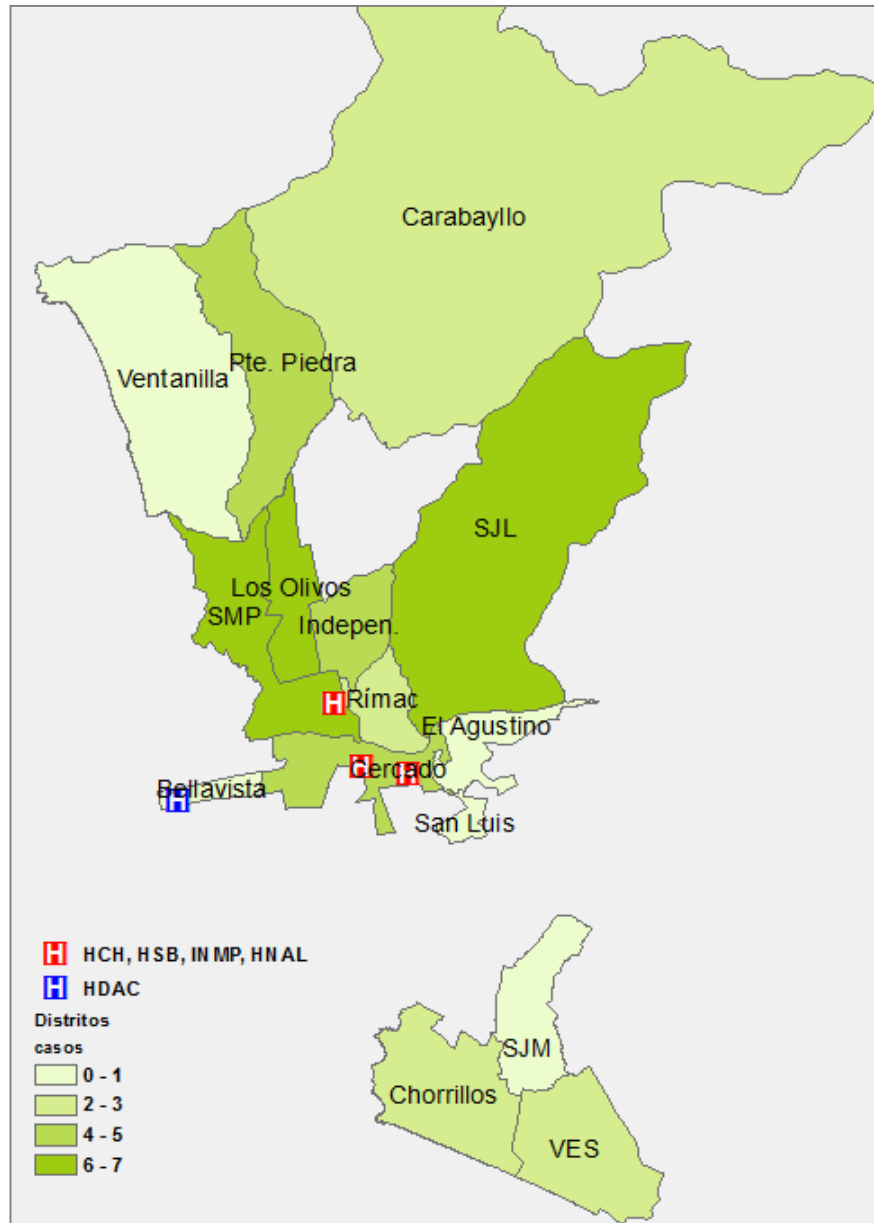


Tabla 3. Características clínicas y factores de riesgo materno asociados en la población del estudio multicéntrico de meningitis neonatal en Lima, Perú.

Característica n (%)	MN temprana (n=18)	MN tardía (n=42)
Parto Cesárea	11 (61.1)	21 (50.0)
Controles prenatales		
<6	10 (55.5)	20 (47.60)
6 o mas	4(22.3)	17 (40.4)
Factores de riesgo n (%)		
Medicamentos en embarazo	0 (0.0)	2 (4.8)
Fiebre periparto	5 (27.8)	1 (2.4)
Ruptura prematura de membranas >18h	3 (16.7)	9 (21.4)
Infección del tracto urinario	6 (33.3)	9 (21.4)
Infección vaginal	0 (0.0)	3 (7.1)
Cirugía pélvica-uterina	1 (5.6)	0 (0.0)
Líquido amniótico meconial	7 (38.9)	10 (23.8)
Corioamnionitis	4 (22.2)	5 (11.9)
Parto prolongado	2 (11.1)	1 (2.4)
Preeclampsia/eclampsia	2 (11.1)	6 (14.3)
Restricción de crecimiento intrauterino	0 (0.0)	2 (4.8)

Tabla 4. Características clínicas de la población del estudio multicéntrico de meningitis neonatal en Lima, Perú.

Característica n (%)	MN temprana (n=18)	MN tardía (n=42)
Sexo Masculino	11 (61.1)	24 (57.1)
Edad gestacional (sem)		
<37	11 (61.1)	21 (50.0)
>=37	7 (38.9)	21 (50.0)
Peso		
<1500gr	4 (22.2)	11 (26.2)
1500 a 2499gr	7 (38.9)	11 (26.2)
>=2500gr	7 (38.9)	20 (47.6)
Edad de inicio de síntomas (días)	0.9(1.8)	17.5(19.0)
Factores de riesgo n (%)		
Sepsis	9 (50.0)	10 (23.8)
Asfixia	1 (5.6)	2 (4.8)
Aspiración meconial	0 (0.0)	2 (4.8)
Hemorragia intraventricular	4 (22.2)	3 (7.1)
Anemia	0 (0.0)	1 (2.4)
Neumonía connatal	1 (5.6)	0 (0.0)
Ictericia patológica	0 (0.0)	1 (2.4)
Síntomas		
Fiebre	7 (38.9)	24 (57.1)
Irritabilidad	7 (38.9)	23 (54.8)
Rechazo de la comida	4 (22.2)	15 (35.7)
Vómitos	1 (5.6)	6 (14.3)
Dificultad respiratoria	13 (72.2)	13 (31.0)
Fontanela abombada	3 (16.7)	5 (11.9)
Convulsiones	2 (11.1)	7 (16.7)
Hipotonía	5 (27.8)	9 (21.4)
Hipertonía	3 (16.7)	4 (9.5)
Ictericia	4 (22.2)	9 (21.4)
Hiperreflexia	1 (5.6)	4 (9.5)
Hiporreflexia	2 (11.1)	3 (7.1)
Hipoactividad	7 (38.9)	21 (50.0)
Apnea	5 (27.8)	8 (19.0)

Tabla 5. Resultados de los exámenes en líquido cefalorraquídeo en la población del estudio multicéntrico de meningitis neonatal en Lima, Perú.

	Temprana			Tardía		
	Mediana	Media	Rango	Mediana	Media	Rango
Leucocitos	225	2235.2	32 - 18156	176	682.6	20 - 8280
PMN (%)	57	50.1	0 - 100	35	37.7	0 - 95
Glucosa	36	41.6	4 - 210	34.5	36.2	3 - 77
Proteínas	188.4	298	68 - 828	124.5	161	12 - 566
Hematíes	100	829.1	1 - 8000	7.5	5446.6	0 - 95000

Tabla 6. Aislamiento del patógeno en la población del estudio multicéntrico de meningitis neonatal en Lima, Perú.

	Medio	Temprana	Tardía	Total
Germen aislado				
<i>Listeria monocytogenes</i>	LCR	1/18	2/42	8/60
	Sangre	3/18	2/42	
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	LCR	0/18	2/42	4/60
	Sangre	1/18	1/18	
<i>Streptococcus grupo B</i>	LCR	0/18	2/42	3/60
	Sangre	0/18	1/42	
<i>Escherichia coli</i>	LCR	3/18	2/42	14/60
	Sangre	2/18	7/42	
<i>Enterococcus faecium</i>	LCR	0/18	0/42	2/60
	Sangre	1/18	1/42	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	LCR	0/18	0/42	2/60
	Sangre	0/18	2/42	
<i>Serratia marcescens</i>	LCR	0/18	0/42	1/60
	Sangre	0/18	1/42	
<i>Enterococo faecium</i>	LCR	0/18	0/42	2/60
	Sangre	1/18	1/42	
<i>Candida albicans</i>	LCR	0/18	0/42	1/60
	Sangre	0/18	1/42	
<i>Serratia liquefaciens</i>	LCR	0/18	0/42	1/60
	Sangre	0/18	1/42	
<i>Staphilococcus hominis</i>	LCR	0/18	0/42	1/60
	Sangre	0/18	1/42	
Influenza B	IFI	0/5	1/5	1/5
Adenovirus	IFI	0/5	1/5	1/5
Coronavirus	IFI	0/5	1/5	1/5
Herpes virus VI	PCR	0/1	1/1	1/1

Tabla 7. Complicaciones intrahospitalarias en la población del estudio multicéntrico de meningitis neonatal en Lima, Perú.

Complicaciones n (%)	MN temprana (n=18)	MN tardía (n=40)
Mediatas		
Ventriculitis	5 (27.8)	1 (2.4)
Hidrocefalia	4 (22.2)	2 (4.8)
Infarto cerebral	1 (5.6)	1 (2.4)
Encefalomalacia	0 (0.0)	2 (4.8)
Tardías		
Hidrocefalia	3 (16.7)	2 (4.8)
Absceso cerebral	2 (11.1)	1 (2.4)
Acusia/hipoacusia	2 (11.1)	1 (2.4)
Meningitis recurrente	0 (0.0)	3 (7.1)
Neumonía	0 (0.0)	1 (2.4)
Encefalopatía	0 (0.0)	1 (2.4)
Efusión cerebral	0 (0.0)	1 (2.4)

*Exacta de Fisher, MN=Meningitis neonatal