



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

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

**“Frecuencia de meningitis en sepsis neonatal temprana en la Unidad de
Cuidados Intensivos e Intermedios en un Hospital público de tercer nivel de
atención en Lima, Perú”**

*Frequency of meningitis in early onset neonatal sepsis in the Intensive and
Intermediate Care Unit in a third level public Hospital in Lima, Peru*

Autores:

Cáceres Ráez, Ana-Lucía

Celis Albuja, Carlos Roberto

Asesores:

Dr. Roger Hernández Díaz

Dra. María Lazo Porras

LIMA, PERÚ

2020

JURADOS

Dra. María del Pilar Medina Alva

Dr. Elmer Zapata Yarleque

Dr. Jesús Díaz Matos

ASESORES DE TESIS

Dr. Roger Hernández Díaz

Dra. María Lazo Porras

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dedicamos el presente trabajo de investigación a nuestra principal fuente de motivación: nuestra familia. Agradecemos a nuestros mentores por habernos guiado en este camino y brindado las herramientas necesarias para ejecutar el proyecto, haciéndolo con mucha dedicación y responsabilidad, especialmente al Dr. Iván Espinoza por su gran contribución. Asimismo, agradecemos a nuestra alma máter, la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

DECLARACIÓN DEL AUTOR

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Declaramos que el presente trabajo de investigación no ha sido utilizado para obtener previamente algún grado o título académico ni ha sido publicado ni se encuentra en vía de publicación. Asimismo, declaramos autenticidad y originalidad del trabajo de investigación.

Declaramos que hemos respetado los principios éticos de la investigación.

El trabajo de investigación fue autofinanciado por los autores.

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN.....	1
MATERIALES Y MÉTODOS.....	3
Diseño.....	3
Población.....	3
Variables.....	3
Procedimientos.....	5
Plan de Análisis.....	6
Limitaciones.....	6
RESULTADOS.....	7
DISCUSIÓN.....	12
CONCLUSIONES	18
RECOMENDACIONNES.....	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19
TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS.....	22

RESUMEN

Antecedentes. Una de las principales causas de muerte neonatal son las infecciones. Debido a su inmadurez inmune, cualquier recién nacido con sepsis se encuentra en riesgo de presentar meningitis. De los neonatos evaluados por sepsis temprana entre 0%-3.3% son diagnosticados de meningitis. No existe consenso sobre la realización de la punción lumbar en sepsis temprana e incluso hay estudios que desestiman su uso. Es importante conocer la pertinencia de ésta en el diagnóstico, por lo que es necesario determinar la frecuencia de meningitis en sepsis temprana. **Objetivo.** Describir la frecuencia de meningitis en neonatos con sepsis neonatal temprana. **Materiales y Métodos.** Estudio retrospectivo de tipo descriptivo que busca describir la frecuencia de meningitis en neonatos con sepsis temprana. Se realizó la recolección de datos mediante revisión de historias clínicas, seleccionándose 55 historias clínicas en el periodo entre enero del 2017 hasta diciembre del 2019. Se estimó la frecuencia de meningitis en la muestra estudiada. **Resultados.** Se encontró una frecuencia de meningitis confirmada de 21.8%. Los gérmenes más comunes fueron *Listeria monocytogenes* en el 83% de los casos, *Escherichia coli* y *Streptococcus* del Grupo B en 8% de los pacientes. **Conclusiones.** La frecuencia de meningitis confirmada en sepsis temprana en el presente trabajo fue hasta de 7 veces mayor que en otros estudios en países desarrollados.

Palabras Clave: Sepsis temprana, meningitis, neonatos, punción lumbar.

SUMMARY

Background. Infections are one of the leading cause of death in newborns. Due to their immune immaturity, any newborn experiencing sepsis is at risk of developing meningitis. Out of all infants evaluated due to early sepsis, between 0%-3.3% were diagnosed with meningitis. There is no consensus on performing lumbar puncture in patients with early onset sepsis. There are multiple studies that underestimate or oppose to the use of it. Therefore, it is important to know relevance of this procedure in the diagnosis, whereby it is necessary to determine the frequency of meningitis in early onset sepsis. **Objective.** To describe the frequency of meningitis in neonates with early neonatal sepsis. **Materials and methods.** A retrospective descriptive study that seeks to describe the frequency of meningitis in neonates with early onset sepsis. Data collection was performed by reviewing medical records, selecting 55 medical records in the period from January 2017 to December 2019. The frequency of meningitis was estimated in the sample studied. **Results.** A confirmed meningitis frequency of 21.8% was found. The most common germs isolated were *Listeria monocytogenes* in 83% and, *Escherichia coli* and Group B *Streptococcus* in 8% of the subjects. **Conclusions.** The frequency of confirmed meningitis in early onset sepsis in the present study was up to 7 times higher than in other studies completed in developed countries.

Keywords: Early onset sepsis, meningitis, neonates, lumbar puncture.

INTRODUCCIÓN

La UNICEF y la OMS estiman que entre los años 2016-2018 hubo alrededor de 2.5 a 4 millones de muertes neonatales al año en el mundo, ocurriendo el 98% en países en desarrollo(1,2). En estos, la mortalidad neonatal es de aproximadamente 34 por cada 1000 nacidos vivos en países desarrollados y alrededor de 17 por cada 1000 nacidos vivos en Latinoamérica y el Caribe(2,3). Las infecciones constituyen una de las principales causas de muerte con 30-50% del total de muertes neonatales en los países en desarrollo(4).

En el Perú, la tasa de mortalidad neonatal descrita para el año 2016 fue de 13 por cada 1000 nacidos vivos, teniendo como causas principales prematuridad 27.5%, infecciones 22.7%, entre otras(5). Los datos muestran que la mortalidad neonatal precoz (muertes que ocurren dentro de los primeros 7 días de vida) representa aproximadamente el 80% de las muertes(5,6).

El término sepsis neonatal se ha definido como un síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica con o sin bacteriemia acompañada por compromiso hemodinámico. La sepsis neonatal se puede clasificar en sepsis de inicio temprano o tardío tomando 72 horas como el punto de corte (7). Se ha reportado una incidencia de sepsis neonatal temprana confirmada con cultivo en América Latina que varió de 2.2 a 9.8 por 1000 nacidos vivos. Un estudio en multicéntrico en USA y Pakistán encontró una incidencia tan alta como de 20.7 por 1000 nacimientos(3). En nuestro país, se han encontrado estudios donde se aprecia una incidencia que varía desde 2.9 hasta 4.4 por 1000 nacimientos(7,8).

En países desarrollados la frecuencia de meningitis en neonatos evaluados por sepsis temprana es de 1.1%-3.3% (9,10), con una tasa de letalidad de 15-25% y tasas de morbilidad del 25% o más. En países en desarrollo, como India y Nigeria, la tasa de morbilidad es mayor y alcanza hasta 58% (4,11,12)

Pese a esto, en sepsis temprana no existe un consenso sobre la realización punción lumbar debido a que la incidencia de meningitis en la sepsis neonatal temprana es menor(13,14). Algunos trabajos refieren que la incidencia es tan baja como 0 casos, por lo que se sostiene que no es necesario realizar punción lumbar (PL) en estos pacientes(10,15). Sin embargo, estos trabajos han sido realizados en diferentes contextos epidemiológicos, por lo que extrapolar los resultados a nuestra población podría no ser adecuado, ya que de existir meningitis en sepsis temprana, el no realizar un diagnóstico precoz empeora el pronóstico. Es importante recalcar el rol diagnóstico de la punción lumbar en la meningitis debido a que del 12% al 54% de los pacientes con meningitis y cultivo positivo en líquido cefalorraquídeo presentan hemocultivo negativo(16).

El presente trabajo tiene como objetivo describir la frecuencia de meningitis en sepsis neonatal temprana en la UCI y UCIN de un hospital de tercer nivel, para conocer la magnitud del problema y así poder valorar la realización de la PL en forma rutinaria los pacientes en este contexto. Esto ayudaría a iniciar de forma temprana y eficaz el tratamiento adecuado y así poder disminuir el riesgo de complicaciones neonatales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio retrospectivo de tipo descriptivo en el que se tomó todos los pacientes con diagnóstico con sepsis temprana para la recolección de datos mediante revisión de historias clínicas de las Unidades de Cuidados Intensivos e Intermedios del Hospital Cayetano Heredia (HCH) en el periodo entre enero 2017 hasta diciembre del 2019 en Lima, Perú.

Población

La población de estudio fueron los neonatos con diagnóstico de sepsis temprana en las unidades de cuidados críticos e intermedios neonatales durante el periodo 2017-2019. Se incluyó en el estudio todos los neonatos que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: 1) neonatos con 72 o menos horas de vida; 2) neonatos con edad gestacional ≥ 30 semanas; 3) neonatos con sepsis probable según criterios de Haque modificado o sepsis confirmada según cultivo. Se excluyeron a todos los neonatos con diagnóstico de malformaciones cerebrales, encefalopatía hipóxico-isquémica o mielomeningocele o sin diagnóstico de sepsis.

Variables

Se definió sepsis temprana como cualquier episodio caracterizado por un cambio clínico y de laboratorio sugerente de infección en el torrente sanguíneo del neonato, según los criterios de Haque modificados(17), antes de las 72 horas de vida. Se categorizó como sepsis probable los casos en los que solo existiera presencia de clínica de sepsis asociada a 2 o más alteraciones laboratoriales, mientras que sepsis confirmada cuando se identificó al patógeno mediante la

presencia de cultivo positivo. Si se aisló un germen como *S. epidermidis* u otro contaminante, se tomó como sepsis confirmada sólo si se encontraban 2 o más cultivos positivos. De la misma forma, se categorizó meningitis en confirmada y probable. Se definió meningitis confirmada cuando se aisló al patógeno ya sea por cultivo de líquido cefalorraquídeo, reacción en cadena de polimerasa o hemocultivo positivo asociado a LCR patológico. Meningitis probable se definió como la presencia de LCR patológico con al menos uno de los 3 criterios presentes alterado (leucocitos, proteínas, glucosa), tomando como punto de corte valores dependientes a la edad gestacional o que el paciente haya recibido tratamiento antibiótico por 21 días o más(18,19). Para los neonatos pre término se consideró pleocitosis $>18\text{cel}/\mu\text{L}$, hiperproteínorraquia $>213\text{ mg/dL}$, hipoglucorraquia $<33\text{ mg/dL}$; para los neonatos a término se tomó $>23\text{cel}/\mu\text{L}$, $>137\text{ mg/dL}$, $<33\text{ mg/dL}$ respectivamente(20,21). Se consideraron las punciones lumbares para el diagnóstico de meningitis que hayan sido tomadas dentro de los 7 primeros días después del diagnóstico de sepsis temprana.

Se tomaron otras variables como sexo, vía de parto, edad gestacional, peso al nacer, puntaje de Apgar, número de controles prenatales. Se categorizó sexo como femenino y masculino. Se definió vía de parto considerándose las categorías vaginal y cesárea. Para edad gestacional se tomó las categorías post término, cuando el neonato tenía más de 42 semanas; a término, cuando se encontraba entre las 37 y 42 semanas; prematuro, cuando era menor de 37 semanas. Se consideró peso al nacer como pequeño para edad gestacional (PEG) a los pacientes que estuvieran debajo del 10 percentil según las tablas de Fenton; adecuado para edad gestacional (AEG), los que estuvieran entre el 10 y 90

percentil según las tablas de Fenton; grande para edad gestacional (GEG), los que estuvieran por encima del 90 percentil según las tablas de Fenton(22). La variable Apgar se definió como el puntaje obtenido en la escala de valoración de viabilidad del recién nacido en el minuto 1 y 5 de vida, considerándose como puntaje mayor o igual a 7 puntaje entre 4-6 y puntaje menor o igual a 3 puntos(23). Por último, el número de controles se categorizó e en 6 o más controles y menos de 6 controles.

Procedimientos

Se revisaron las epicrisis de las Unidades de Cuidados Intensivos e Intermedios del servicio de neonatología del Hospital Cayetano Heredia (HCH), seleccionándose las que tuvieron diagnóstico de sepsis temprana en el periodo entre enero del 2017 hasta diciembre del 2019, apuntándose el número de registro correspondiente. Posteriormente, se revisaron los registros de hemocultivos de los años 2017-2019, y se tomó el número de historia clínica de los pacientes quienes cumplían con el tiempo de vida para el diagnóstico de sepsis temprana y que presentaran hemocultivos positivos dentro del rango de los primeros días de vida. Se revisaron todas las historias clínicas disponibles previamente seleccionadas, incluyéndose en el estudio las que presentaran diagnóstico de sepsis antes de las 72 horas, cumplieran con los criterios de Haque modificados(17) y/o presentarán sepsis confirmada con hemocultivo positivo, exceptuando contaminantes. La información fue recolectada en una ficha previamente uniformizada para el registro de los mismos en la que se incorporaron datos clínicos, de laboratorio, exámenes de diagnóstico y tratamiento. La información fue almacenada en una base de datos virtual mediante el programa Excel Microsoft 2016. Posteriormente, fue exportada al programa STATA versión 15. La identidad de los pacientes se

protegió mediante códigos numéricos. El trabajo de investigación fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Nacional Cayetano Heredia, donde se aplicó el protocolo.

Plan de Análisis

Por ser un estudio de tipo descriptivo, no requiere un diseño muestral. Se incluyeron en el análisis todas las historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión en el periodo de estudio y que se encontraban disponibles. Se describió las variables categóricas como frecuencias absolutas y relativas. Se evaluó distribución de las variables cuantitativas, describiéndolas mediante medidas de tendencia central y dispersión según corresponda. Las variables con distribución normal con la media aritmética y desviación estándar, las de distribución no normal con la mediana y rango intercuartílico. Se evaluó la asociación mediante prueba de χ^2 y prueba exacta de Fisher. Se usó la prueba de hipótesis χ^2 solo para el análisis de la variable género, el resto de variables se analizó con la prueba exacta de Fisher por presentar frecuencias esperadas menores a 5. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Los datos fueron evaluados utilizando STATA versión 15 y Excel Microsoft 2016.

Limitaciones

Al ser una revisión de historias clínicas, algunos de los datos pueden no haber sido consignados, estar confusos o ser omitidos. La disponibilidad de las historias varía, pudiéndose perder o no ser encontradas en el archivo correspondiente. Este estudio fue realizado en sólo un centro hospitalario.

RESULTADOS

Se revisaron 2488 epicrisis en la UCI/UCIN del servicio de neonatología del período 2017 - 2019, de las cuales se identificó 288 pacientes con diagnóstico de egreso de sepsis temprana. Posteriormente, se comparó el listado con los libros de hemocultivos proporcionados por el laboratorio de microbiología del periodo del 2017 al 2019, de los cuales no se encontró los libros de los meses de julio a octubre del 2017, hallándose finalmente 44 pacientes con hemocultivo positivo. Se revisaron 332 historias identificadas de las cuales 58 no estaban disponibles para revisión. Se obtuvo un total de 72 pacientes que cumplían criterios de inclusión. Se excluyeron 17 pacientes por presentar criterios de exclusión, resultando 55 pacientes incluidos en el estudio (*ver Figura 1*).

Se encontró que el 61.8% (34/55) de los sujetos presentaron sepsis probable y 38.2% (21/55) presentaron sepsis confirmada. El sexo masculino fue predominante 54.6% (30/55). La vía de parto más frecuente fue la abdominal con 64.8% (35/55). Con respecto a la edad gestacional según las curvas de Fenton, se obtuvo que el 78.2% (43/55) de pacientes eran adecuados para edad gestacional, mientras que para pequeño y grande para edad gestacional se alcanzó 10.9% (6/55) en ambos grupos. Por otro lado, el 48.9% (22/55) de las gestantes acudieron a seis o más controles prenatales, considerándose gestantes controladas, mientras que el 51.1% (23/55) tuvo menos de seis controles. Con respecto al puntaje de Apgar al minuto 1 se encontró que 74% (40/55) no presentaba depresión, mientras que 20.4% (11/55) y 5.6% (3/55) presentaban depresión moderada y severa respectivamente. En el puntaje los 5 minutos, se halló que el

90.7% (49/55) no mostraba depresión mientras que el 5.6% (3/55) depresión moderada y el 3.7%(2/55) presentó depresión severa. Por último, el 3.6% (2/55) de los pacientes incluidos en el estudio presentó algún grado de hemorragia intraventricular (*ver Tabla 1*).

Se obtuvo también la frecuencia de las manifestaciones clínicas de aquellos pacientes con sepsis temprana, obteniendo que el sistema con mayor afectación fue el respiratorio, encontrándose que 76.4% (42/55) de los sujetos presentaron manifestaciones respiratorias, el 61.8% (34/55) manifestaciones sistémicas, 21.82% (12/55) alteraciones neurológicas y el 20% (11/55) alteraciones digestivas. En los pacientes con meningitis confirmada se encontró que el mayor sistema afectado fue el respiratorio en 91.66% (11/12), seguido por manifestaciones sistémicas en 75% (9/12). Los síntomas neurológicos sólo se presentaron en un 25% (3/12) de los pacientes (*ver Tabla 2*).

Se utilizó prueba exacta t student para el análisis de variables categóricas, encontrándose sólo el puntaje de Apgar en el primer minuto ($p = 0.0308$) tiene diferencia estadística en frecuencia entre pacientes con y sin meningitis.

Se calculó la frecuencia de meningitis confirmada en sepsis temprana, siendo esta 21.8%. Se encontró también que 36.4% del total de participantes presentó meningitis probable (*ver Gráfico 1*).

Se diferenció la frecuencia de meningitis según la edad gestacional, encontrándose que en el grupo de meningitis confirmada 66% fueron pretérmino. En contraste, en el grupo de meningitis probable, 80% fueron a término (*ver Tabla 3*).

Del total de participantes se obtuvo un resultado de hemocultivo positivo en el 40% de los casos y negativo en el 54.6%. En 5.5% de los pacientes no se encontró el resultado en los registros de microbiología ni en la historia clínica. Se aislaron 11 tipos de gérmenes diferentes en los hemocultivos, identificando como más frecuentes *Listeria monocytogenes* y *Escherichia coli*, encontrándose presentes en el 18.2% y 5.5% de los sujetos con hemocultivo positivo respectivamente. Del total de 54 líquidos cefalorraquídeos enviados a microbiología, el 88.9% de ellos resultaron negativos. No se encontró ningún paciente con resultado de reacción en cadena de polimerasa positivo. (ver Tabla 4)

De los 13 pacientes con diagnóstico de meningitis, se encontró que los gérmenes aislados fueron *Listeria monocytogenes* en el 83.3% (n=10) de los casos, *Escherichia coli* y *Streptococcus* del Grupo B en 8.3% (n=1) respectivamente (ver Gráfico 2). Se observó que 100% de los pacientes con meningitis confirmada presentaron hemocultivo positivo. Sin embargo, solo en el 33.3% (4/12) se aisló germen en el LCR.

El germen aislado con más frecuencia en los cultivos de LCR fue *Listeria monocytogenes* en el 50% de los cultivos positivos, seguido de *Escherichia coli* y *Streptococcus* del grupo B, ambos con 25% (ver Gráfico 3). No se encontró resultados en 3.7% de los cultivos de líquidos iniciales. Asimismo, no se logró aislar gérmenes en ninguna de las punciones lumbares control, encontrándose hasta 78.9% de cultivos negativos y 21% sin resultados (ver Tabla 4).

El estudio citoquímico y bioquímico de los líquidos cefalorraquídeos halló en pacientes con meningitis confirmada una media de 167 leucocitos/ μL ,

41.42mg/dL de glucosa y 330.16mg/dL de proteínas y mediana de 1 leucocitos/ μ L, 47mg/dL de glucosa y 158mg/dL de proteínas en la primera punción lumbar. En contraste, en la segunda punción lumbar se encontró una media de 9875 leucocitos/ μ L, 37.38mg/dL de glucosa y 306.75mg/dL de proteínas y mediana de 3 leucocitos/ μ L, 40mg/dL de glucosa y 142mg/dL de proteínas. En los pacientes en los que se realizó una tercera punción lumbar se observó una media y mediana de 1420 leucocitos/ μ L y 22.5mg/dL de glucosa. No se disponen de los datos de proteínas en esas punciones lumbares al no haberse consignado en la historia clínica. Por otro lado, en los pacientes con meningitis probable, la media fue de 21 leucocitos/ μ L, 46.72mg/dL de glucosa y 767.75mg/dL de proteína; la mediana fue de 0 leucocitos/ μ L, 45.5mg/dL de glucosa y 178mg/dL de proteínas en la primera punción lumbar. En la segunda punción lumbar se obtuvo la media de 23 leucocitos/ μ L, 46.37mg/dL de glucosa y 123mg/dL de proteína y la mediana fue de 3 leucocitos/ μ L, 42.5mg/dL de glucosa y 114.5mg/dL de proteínas. Finalmente en la tercera punción lumbar la media y mediana fueron iguales con 78 leucocitos/ μ L, 38mg/dL de glucosa y 215mg/dL de proteínas. En los pacientes que no tuvieron meningitis, la media fue de 2 leucocitos/ μ L, 57.33mg/dL de glucosa y 10567mg/dL de proteína y la mediana fue de 1 leucocitos/ μ L, 48mg/dL de glucosa y 100mg/dL de proteínas en la primera punción lumbar. Asimismo, en la segunda punción lumbar la media fue de 5 leucocitos/ μ L con una mediana de 3 leucocitos/ μ L. La glucosa y proteínas tuvieron el mismo valor de media y mediana con 65.5mg/dL y 117.5mg/dL respectivamente. A ninguno de estos pacientes se le realizó una tercera punción

lumbar (*ver Tabla 5*). Sólo se realizó punción lumbar control a 35.19% de los pacientes.

Se encontró que, de los 12 pacientes con meningitis confirmada, 8 presentaban alteraciones en el recuento celular y alguno de los parámetros bioquímicos del LCR; 4 pacientes solo presentaron alteración en el recuento de proteínas.

Se puede observar en a los pacientes con meningitis confirmada que el valor de inicio de la pleocitosis es bajo, ascendiendo drásticamente en la segunda punción lumbar y volvió a descender en la tercera punción lumbar, persistiendo anormalmente elevado. Respecto a la proteinorraquia observamos que los valores van en descenso. En cambio, para la glucorraquia el valor se mantiene casi al mismo nivel durante las diferentes punciones lumbares, con una leve tendencia a disminuir. En los pacientes con meningitis probable los valores de pleocitosis se mantienen bajos en las tres intervenciones, pero dentro de rangos patológicos. La proteinorraquia y la glucorraquia tienen tendencia descendente. Por el contrario, en los pacientes sin meningitis, los valores de pleocitosis no superan más de 5 leucocitos, manteniéndose constantes. La proteinorraquia se encuentra en valores mayores a 100, observándose una tendencia ascendente. Los valores de la glucosa en LCR son mayores que en los pacientes anteriores, encontrándose por encima de 50mg/dL, manteniéndose estable (*ver Gráficos 4,5,6*).

No se pudo determinar el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de sepsis y la realización de la punción lumbar debido a un ineficiente registro de la fecha y hora de realización del procedimiento e inicio de antibióticos en las historias clínicas.

DISCUSIÓN

El hallazgo más relevante del estudio fue la alta frecuencia de meningitis encontrada en pacientes con sepsis temprana en 21.8% de los sujetos, llegando a ser hasta 7 veces más alta que la reportada en estudios reportados en Estados Unidos, Europa, Asia y Australia(9,10,24,25). En países desarrollados, ya que en estos la frecuencia de meningitis en sepsis temprana es tan baja como 0%-3.3% por lo que se considera no realizar punción lumbar de forma rutinaria en pacientes que presentan un cuadro clínico compatible con sepsis(10,24,25). Nuestra alta frecuencia de meningitis en sepsis temprana puede deberse a diferencias en la flora microbiana en las gestantes, diferencias socio-económicas y condiciones de salubridad, diferencias en los hábitos de higiene y cuidado de la gestante y por supuesto a diferencias metodológicas y a la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio pues se pudieron omitir casos de sepsis temprana que tuvieron meningitis.

Se comparó la frecuencia de meningitis según la edad gestacional, encontrándose que en el grupo de sepsis confirmada el mayor número de pacientes fue pretérmino, llegando a ser el doble que los pacientes a término. Esto concuerda con la literatura, reforzando que los pacientes pretérmino tienen mayor riesgo de desarrollar meningitis(26). Sin embargo en el grupo de sepsis probable los pacientes a término tuvieron predominancia. Esta diferencia podría deberse al número pequeño de casos.

A todos los neonatos del estudio se les realizó punción lumbar, exceptuando un caso de inestabilidad hemodinámica por shock séptico. En el Perú, Zea-Vera et.al en el 2016 encontró que solo el 21,0% de las sospechas de sepsis y 27% de los

pacientes con sepsis confirmada tuvieron una PL en comparación a otros países se realiza punción lumbar a 50-66% de los bebés con sepsis. Esto un pobre diagnóstico de meningitis en una proporción significativa de neonatos con sepsis(27–29). Se debe de tener en consideración que puede existir un grupo de neonatos con sepsis temprana con cultivos negativos, siendo necesario realizar una punción lumbar inicial en un bebé con estas características. En nuestro estudio se encontró que hasta 54.4% de los hemocultivos fueron negativos en comparación a otros estudios en Australia y Estados Unidos donde se encontró que varía entre 8% hasta 30%(3,29).

Sólo se encontró una diferencia estadísticamente significativa en frecuencias en el puntaje de Apgar en el primer minuto y el grupo de meningitis. En un estudio en Suecia se halló que los pacientes con sepsis temprana tenían bajo puntaje de Apgar relacionados a los no infectados y que en ese grupo 3.8% de los pacientes presentaron meningitis(30), sin embargo no se tiene muy clara esta relación y necesita mayor estudio.

En la mayoría de países desarrollados, se toma como principal patógeno causante de sepsis temprana al *Streptococcus del grupo B* asociado a una gran cantidad de casos de coexistencia con meningitis en neonatos debido a la gran cantidad de gestantes colonizadas por este germen. Sin embargo, múltiples reportes han encontrado la disminución de la incidencia de este patógeno y con esto, la disminución de realización de punciones lumbares en neonatos considerados asintomáticos o con factores de riesgo maternos por la baja incidencia de meningitis, reservándose este procedimiento sólo para pacientes con síntomas neurológicos o cultivos positivos(19,31). En este estudio se encontró que la

mayoría de los pacientes con meningitis confirmada presentan clínica sistémica inespecífica o síntomas respiratorios, esto se ha descrito previamente teniendo en consideración que los pacientes con sepsis temprana desarrollan bacteriemia generándose infecciones concomitantes, principalmente respiratorias(32). Por otro lado, estudios en el Perú han demostrado que la prevalencia de colonización por *Streptococcus* del grupo B es del 10%, comparada a países desarrollados en las que llega hasta 36%(33,34). Además, se ha encontrado que en países en desarrollo como el nuestro los principales gérmenes causantes de meningitis neonatal son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* y *Listeria monocytogenes*(35).

En el presente estudio *Listeria monocytogenes* fue el germen más frecuente los pacientes con meningitis confirmada llegando hasta 83.3% (11/12) de los casos, seguido de *Escherichia coli* y *Streptococcus* del grupo B en una baja proporción, cada uno en 8.3% (1/12) de los sujetos. En un estudio realizado en el Hospital Cayetano Heredia en el 2017 se halló que la frecuencia de *Listeria monocytogenes* fue de 20% en pacientes con sepsis temprana(36), lo que podría sugerir que la incidencia ha incrementado. Sin embargo hay que analizar este valor teniendo en cuenta la reducida cantidad de sujetos incluidos en este trabajo y el diseño de ambos estudios.

Se observó también que existe una variación marcada entre los líquidos de la primera punción lumbar y las siguientes realizadas, con un marcado aumento de la pleocitosis en la segunda y tercera punción lumbar. Esto se explica debido a que un paciente de nuestro estudio del que se pudo aislar *Escherichia coli* no presentó pleocitosis en la primera punción hasta después de tres días que los leucocitos en

el líquido cefalorraquídeo se elevaron a 76800/ μ L. El recién nacido posee un sistema inmune inmaduro: presentan un sistema del complemento, una deficiente habilidad de migración de los neutrófilos y habilidad fagocitaria en comparación con los adultos, llegando a la maduración completa de estas funciones al tercer día de vida(37). Estas variaciones inmunológicas podrían explicar el retraso de la respuesta inmune y por qué esto no demuestra cambios celulares específicos en los primeros días de vida debiéndose realizar punciones lumbares control si se sospecha de meningitis. Por otro lado, se observa que en los pacientes con diagnóstico de meningitis en comparación a los pacientes que no tienen meningitis, los valores de glucosa son ligeramente más bajos en las tres punciones lumbares. En contraste, los valores de proteínas en líquido cefalorraquídeo en pacientes con o sin meningitis se mantienen en rangos elevados similares en los tres grupos pese al paso de los días.

De los 12 pacientes diagnosticados con meningitis confirmada solo 8 presentan pleocitosis asociada a alguna alteración bioquímica como criterio de LCR patológico. Kotzbauer *et al.* en el año 2017, encontró que el 11% de pacientes incluidos en su estudio presentaban meningitis sin alteración citoquímica en el líquido cefalorraquídeo, concluyendo que una parte de las meningitis puede permanecer infradiagnosticada si solo se toma en cuenta la alteración del recuento de leucocitos como único parámetro para el diagnóstico de esta patología(38). Asimismo se ha encontrado que entre el 10-15% de los neonatos pueden presentar meningitis con ausencia de pleocitosis, siendo este porcentaje mayor en la primera punción lumbar, encontrándose que el recuento celular puede estar ausente o

puede ser muy discreta en el primer estudio de LCR(39,40). Esto se observa en el caso del paciente con *E.coli* descrito previamente.

Se encontró 4 pacientes con meningitis confirmada que sólo presentaron proteinorraquia sin presencia de alteración citológica en el LCR. Esto es debido a que el recién nacido posee una barrera hematoencefálica que continúa desarrollándose después del nacimiento, probablemente persistiendo mayor permeabilidad los primeros días de vida. Además se sabe que los paciente pretérmino presentan un líquido con mayor número de proteínas. También se ha visto que en todos los pacientes los valores de proteínas y glucosa varían mucho llegándose a sobreponerse en muchos casos. No se puede hacer diagnostico con sólo un parámetro de LCR, basado principalmente en pleocitosis, por la baja sensibilidad y por la gran variación de los otros parámetros por lo que la interpretación del líquido cefalorraquídeo no debe basarse sólo en la pleocitosis si no la valoración de todos los resultados en conjunto(41,42).

En el caso de este estudio, de los diez pacientes en los que se aisló *Listeria monocytogenes* en los hemocultivos, solo siete presentaron pleocitosis en el estudio del LCR. Estudios sugieren que puede existir una relación entre el tipo de alteración en el LCR y el agente etiológico causante de meningitis. Esto se puede explicar debido a que *Listeria monocytogenes* utiliza mecanismos de supervivencia infectando fagocitos y retrasando así la respuesta inmune, funcionando como un “caballo de Troya” para escapar del sistema inmune(43).

Consideramos que no se debería extrapolar conclusiones de literatura internacional en relación a meningitis en sepsis temprana por la gran variación en frecuencia y microbiología encontrada en este estudio.

CONCLUSIONES

1. Se encontró que la frecuencia de meningitis confirmada en sepsis temprana en el presente trabajo fue de 21.8%, siendo esta hasta 7 veces mayor que en otros estudios en países desarrollados. Si se suman los casos de meningitis confirmada y probable la frecuencia alcanza el 58.2%
2. El germen más frecuentemente aislado en meningitis confirmada fue *Listeria monocytogenes*.
3. Las alteraciones más frecuentes en el líquido cefalorraquídeo fueron en el recuento de células y proteínas.

RECOMENDACIONES

1. Es necesario considerar la interpretación del LCR es un reto y debe ser valorada en un contexto integral, tomando en cuenta todos los componentes clínicos y laboratoriales.
2. Se recomienda realizar punción lumbar a todos los neonatos con sospecha de sepsis temprana debido a la alta frecuencia de meningitis encontrada en este trabajo.
3. Este es un estudio realizado en un solo centro con una muestra pequeña por lo que se sugiere la realización de un estudio prospectivo con un mayor número de pacientes. Se espera que esta investigación sirva como base para futuros trabajos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNICEF. Levels & Trends in Child Mortality: Report 2013-Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Unicef/Who/Wb/Un. 2013;1–32.
2. Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: An international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(3).
3. Ganatra HA, Stoll BJ, Zaidi AKM. International perspective on early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol [Internet]*. 2010;37(2):501–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2010.02.004>
4. Bundy M L. Neonatal Meningitis. In *Treasure Island (FL): Stat Pearls*; 2019. Available from: *Treasure Island (FL)*
5. Dirección General de Epidemiología (DGE). Boletín Epidemiológico del Perú . Volumen 26 - Semana epidemiológica N° 1. Minist Salud, Peru [Internet]. 2016;1:1218–22. Available from: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2017/01.pdf>
6. Avila Vargas-Machuca J, Tavera Salazar M, Carrasco Gamarra M. Mortalidad Neonatal en el Perú y sus departamentos en 2011-2012. *Dir Epidemiol Minist Salud, Perú.* 2013;188.
7. Llatas Vega C. Sepsis Neonatal de Inicio Temprano en un Hospital público de Lima-Perú 2017: Un estudio Descriptivo [Tesis]. Universidad Nacional Federico Villarreal. 2018. 45 p.
8. Hermoza Aguirre J. Prevalencia de sepsis neonatal temprana y factores asociados en el Hospital III EsSalud Puno, Agosto del 2016 a Julio del 2017 [Tesis]. Universidad Del Altiplano. 2018.36 p.
9. Patrick SW, Schumacher RE, Davis MM. Variation in lumbar punctures for early onset neonatal sepsis: a nationally representative serial cross-sectional analysis, 2003-2009. *BMC Pediatr.* 2012;12:1–6.
10. Ajayi OA, Mokuolu OA. Evaluation of neonates with risk for infection/suspected sepsis: Is routine lumbar puncture necessary in the first 72 hours of life? *Trop Med Int Heal.* 1997;2(3):284–8.
11. Bhagat R, Hussain S, Gattoo I, Wani S. Incidence of meningitis in late onset sepsis. *Int J Contemp Pediatr.* 2015;2(2):96-102.
12. Khurshid A, Muhammad AK, Fareeha F. Frequency of meningitis in newborns presenting with sepsis to Nishitar Hospital, Multan. *Med Forum.* 2014;25(9).10-12.
13. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(9):1267–84.
14. Joshi P, Barr P. The use of lumbar puncture and laboratory tests for sepsis by Australian neonatologists. *J Paediatr Child Health.* 1998;34(1):74–8.
15. Johnson CE, Whitwell JK, Pethe K, Saxena K, Super DM. Term newborns who are at risk for sepsis: Are Lumbar punctures necessary? *Pediatrics.* 1997;99(4):595–6.
16. El-sayed SAM, Ali YF, Ahmady MM, Hashish MMAA, Baraka AM. Prevalence of Meningitis Among Infants with Neonatal Sepsis. 2017;16(9):73–6.
17. Zea-Vera A, Turin CG, Ochoa TJ. Unificar los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2014;31(2):358–63.
18. Berardi A, Lugli L, Rossi C, China MC, Vellani G, Contiero R, et al. Neonatal bacterial meningitis. *Minerva Pediatr.* 2010;62(3 Suppl 1):51–4.
19. Aleem S, Greenberg RG. When to include a lumbar puncture in the evaluation for neonatal sepsis. *Neoreviews.* 2019;20(3):e124–34.

20. Polin RA, Papile LA, Baley JE, Benitz W, Carlo WA, Cummings J, et al. Management of Neonates with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006–15.
21. Srinivasan L, Shah SS, Padula MA, Abbasi S, McGowan KL, Harris MC. Cerebrospinal fluid reference ranges in term and preterm infants in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr* [Internet]. 2012;161(4):729–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.03.051>
22. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr*. 2003;3:1–10.
23. Pearce JMS. Virginia Apgar (1909-1974): Neurological evaluation of the newborn infant. *Eur Neurol*. 2005;54(3):132–4.
24. Okike IO, Johnson AP, Henderson KL, Blackburn RM, Muller-Pebody B, Ladhani SN, et al. Incidence, etiology, and outcome of bacterial meningitis in infants aged <90 days in the United Kingdom and Republic of Ireland: prospective, enhanced, national population-based surveillance. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Nov 15;59(10):e150-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24997051>
25. May M, Daley AJ, Donath S, Isaacs D. Early onset neonatal meningitis in Australia and New Zealand, 1992-2002. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(4):324–7.
26. Şah İpek M. Neonatal Bacterial Meningitis. In: *Neonatal Medicine* [Internet]. IntechOpen; 2019. Available from: <https://www.intechopen.com/books/neonatal-medicine/neonatal-bacterial-meningitis>
27. Paul VK, Jeeva Sankar M, Agarwal R, Deorari AK. Symposium on AIIMS Protocols in Neonatology – III Sepsis in the Newborn. *Indian J Pediatr J Pediatr*. 2008;75(753):261–6.
28. Ray B, Mangalore J, Harikumar C, Tuladhar A. Is lumbar puncture necessary for evaluation of early neonatal sepsis? *Arch Dis Child*. 2006;91(12):1033–5.
29. Zea-Vera A, Turín CG, Rueda MS, Guillén-Pinto D, Medina-Alva P, Tori A, et al. Use of lumbar puncture in the evaluation of late-onset sepsis in low birth weight neonates. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016;33(2):278–82.
30. Tafari N, Ljungh-Wadstrom A. Consequences of amniotic fluid infections: early neonatal septicaemia. *Ciba Found Symp* [Internet]. 1980;This study(77):55–67. Available from: <https://books.google.com.pe/books?id=YWGyGfAk9Z0C&pg=PA283&lpg=PA283&dq=Ljungh-Wadstrom+A.&source=bl&ots=7MZoSTnDxn&sig=ACfU3U3v8MeLzRs130NMHq8Fs-J06kQuZw&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwiJg6nnn5DoAhVYJrkGHazfCXYQ6AEwBXoECAoQAQ#v=onepage&q=Ljungh-Wadstrom A.&f=fals>
31. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. To Tap or Not to Tap: High Likelihood of Meningitis Without Sepsis among Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2004;113(5 I):1181–6.
32. Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, Remington JS, Klein JO. Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant. [Internet]. Elsevier Health Sciences.; 2015. Available from: https://books.google.com.pe/books?hl=es&lr=&id=VuZ1BwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Remington+and+Klein%27s+Infectious+Diseases+of+the+Fetus&ots=dsf5-2RchL&sig=IKjCwGbbEy5gE6-d5n967frLuhQ&redir_esc=y#v=onepage&q=Remington and Klein's Infectious Diseases of the F
33. TAMARIZ ORTIZ JH, OBREGON CALERO M, JARA AGUIRRE JC, DIAZ HERRERA J, JEFFERSON CORTEZ L, GUERRA ALLISON H. Colonización vaginal y anorrectal por *Streptococcus agalactiae* en gestantes de los Hospitales Nacionales Cayetano Heredia y Arzobispo Loayza. *Rev Medica Hered*. 2013;15(3):144-150.
34. Campo CH, Martínez MF, Otero JC, Rincón G. Prevalencia de colonización vaginorrectal por *Streptococcus agalactiae* y su perfil de sensibilidad en mujeres embarazadas atendidas en un hospital

de tercer nivel. *Biomedica*. 2019;39(4):689–98.

35. Furyk JS, Swann O, Molyneux E. Systematic review: Neonatal meningitis in the developing world. *Trop Med Int Heal*. 2011;16(6):672–9.
36. Lewis G, Schweig M, Guillén-Pinto D, Rospigliosi ML. Neonatal meningitis in a general hospital in Lima, Peru, 2008 to 2015. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(2):233–8.
37. Philip AGS. Neonatal bacterial meningitis. *Fetal Neonatal Brain Inj*. 2017;481–500.
38. Kotzbauer D, Travers C, Shapiro C, Charbonnet M, Cooley A, Andresen D, et al. Etiology and laboratory abnormalities in bacterial meningitis in neonates and young infants. *Clin Pract*. 2017;7(2):28–31.
39. Zamani ALI, Zamani F. Cerebrospinal Fluid Findings in Neonatal Bacterial Meningitis. *Med Journ Islam Repub Iran*. 2005;19(3):241–6.
40. Srinivasan L, Harris MC, Shah SS. Lumbar Puncture in the Neonate: Challenges in Decision Making and Interpretation. *Semin Perinatol* [Internet]. 2012;36(6):445–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2012.06.007>
41. 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):1–9.
42. Smith PB, Garges HP, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH, Benjamin DK. Meningitis in preterm neonates: Importance of cerebrospinal fluid parameters. *Am J Perinatol*. 2008;25(7):421–6.
43. Barichello T, Fagundes GD, Generoso JS, Elias SG, Simões LR, Teixeira AL. Pathophysiology of neonatal acute bacterial meningitis. *J Med Microbiol*. 2013;62(PART 12):1781–9.

ANEXOS: TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Figura 1. Flujograma de pacientes incluidos en el estudio.

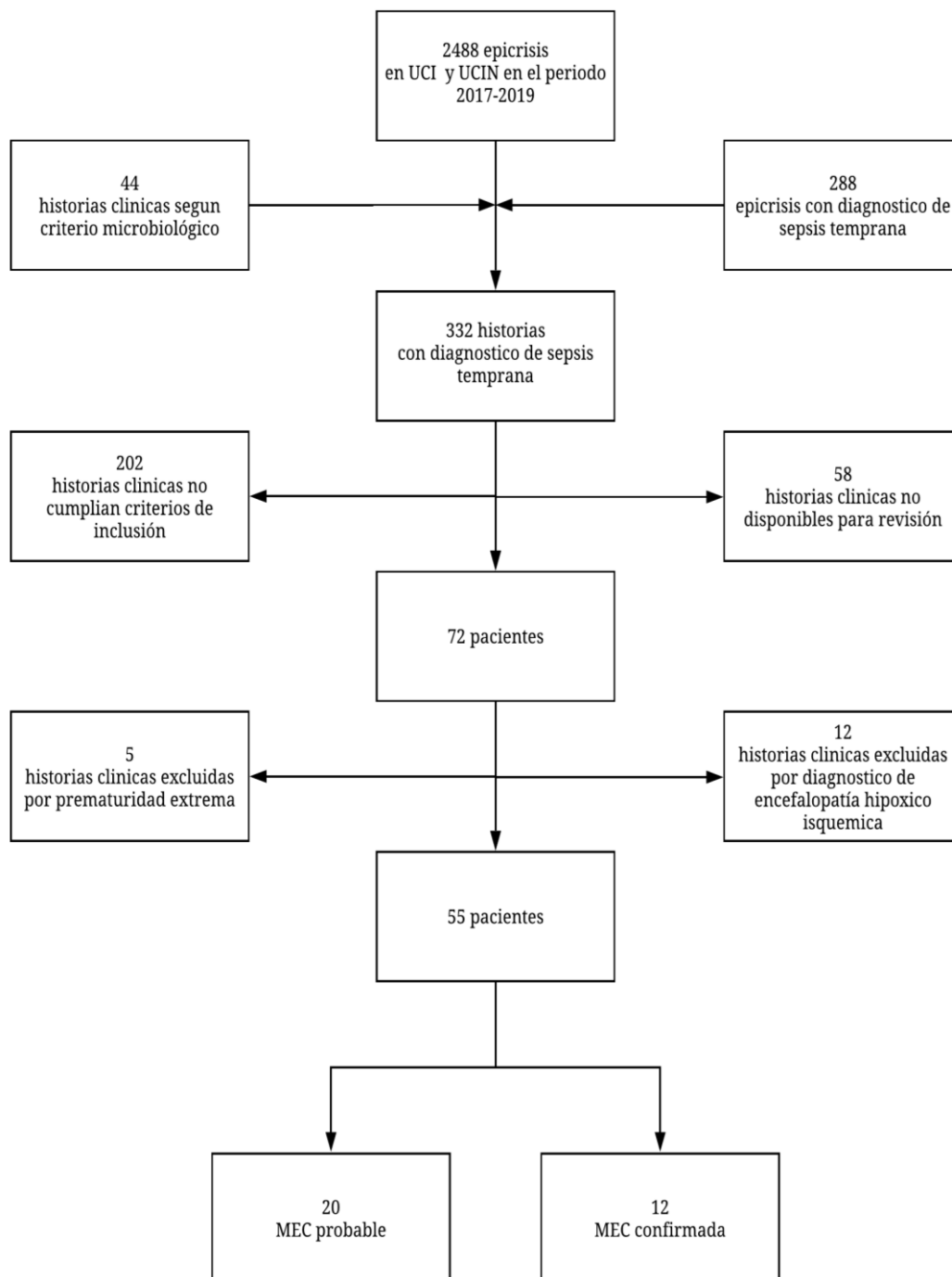


Tabla 1. Características de la población de estudio.

Característica	Total n = 55		Meningitis confirmada n = 12	No meningitis n = 23	p (<0.05)
	n	%			
Género					
Femenino	25	45.45%	6 (50.00%)	9 (39.13%)	0.5374
Masculino	30	54.55%	6 (50.00%)	14 (60.87%)	
Vía de parto[△]					
Vaginal	19	35.19%	6(50.00%)	6 (26.09%)	0.1495
Abdominal	35	64.81%	6(50.00%)	17 (73.91%)	
Edad Gestacional					
A término	30	54.55%	4 (33.33%)	10 (43.48%)	0.4171
Pre-término	25	45.45%	8 (66.67%)	13 (56.52%)	
Peso al nacer[□]					
AEG	43	78.18%	10 (83.33%)	16 (69.57%)	0.3241
PEG	6	10.91%	2 (16.67%)	3 (13.04%)	
GEG	6	10.91%	0	4 (17.39%)	
Puntaje Apgar 1 minuto^{△□}					
≤3	3	5.56%	1 (8.33%)	0	0.0308
4-6	11	20.37%	5 (41.67%)	3 (13.64%)	
≥7	40	74.04%	6 (50%)	19 (83.36%)	
Puntaje Apgar 5 minutos^{△□}					
≤3	2	3.70%	0	0	0.2794
4-6	3	5.56%	2 (16.67%)	1 (4.35%)	
≥7	49	90.74%	10(83.33%)	21 (91.30%)	
CPN[△]	N				
≥6	22	48.89%	4 (33.33%)	9 (39.13%)	0.4171
<6	33	51.11%	7 (58.33%)	11 (47.83%)	

[△] Algunas variables tienen datos incompletos.

[□] Se dicotomizó las variables para uso de prueba de hipótesis.

AEG, Adecuado para edad gestacional; PEG, pequeño para edad gestacional; GEG, grande para edad gestacional. CPN, Controles pre natales.

Tabla 2. Características clínicas en los pacientes con sepsis temprana.

Características clínicas	n	%	Meningitis confirmada n = 12	No meningitis n = 23
Alteraciones sistémicas	34	61.82%	9 (75.00%)	14 (60.87%)
Neurológico	12	21.82%	3 (25.00%)	5 (21.74%)
Pulmonar	42	76.36%	11 (91.66%)	17 (73.91%)
Digestivo	11	20.00%	2 (16.67%)	6 (26.09%)
Hematológico	0	0.00%	0	0

Gráfico 1. Frecuencia (en porcentajes) de meningitis confirmada en sepsis neonatal temprana en el periodo de enero del 2017 a diciembre de 2019, Lima-Perú.

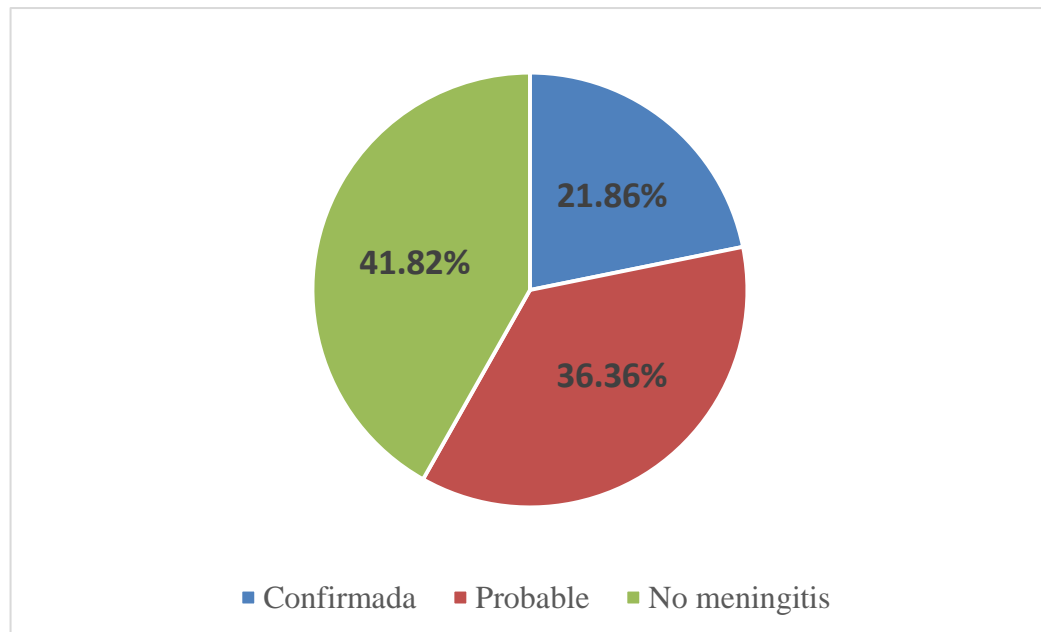


Tabla 3. Frecuencia de meningitis según edad gestacional.

Edad Gestacional	Meningitis Confirmada n = 12		Meningitis Probable n = 20	
	n	%	n	%
Pretérmino				
<37 semanas	2	66.67%	4	20.00%
A término				
≥37 semanas	4	33.30%	16	80.00%

Tabla 4. Resultados de hemocultivos y cultivos de LCR en la población de estudio.

CULTIVO	n	n(%)
HEMOCULTIVO		
Negativo	30	54.55%
<i>Listeria monocytogenes</i>	10	18.18%
<i>Escherichia coli</i>	3	5.45%
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1.82%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1.82%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1.82%
<i>Streptococcus grupo B</i>	1	1.82%
Otros	5	9.09%
Cultivo no definido	3	5.45%
PUNCIÓN LUMBAR 1		
Negativo	48	88.89%
<i>Listeria monocytogenes</i>	2	3.70%
<i>E. Coli</i>	1	1.85%
<i>Streptococcus grupo B</i>	1	1.85%
Cultivo no definido	2	3.70%
PUNCIÓN LUMBAR 2		
Negativo	15	78.95%
Cultivo no definido	4	21.05%
PUNCIÓN LUMBAR 3		
Negativo	4	100%

Gráfico 2. Gérmenes más frecuentes en pacientes con meningitis confirmada aislados en hemocultivo en el periodo de enero del 2017 a diciembre de 2019, Lima-Perú

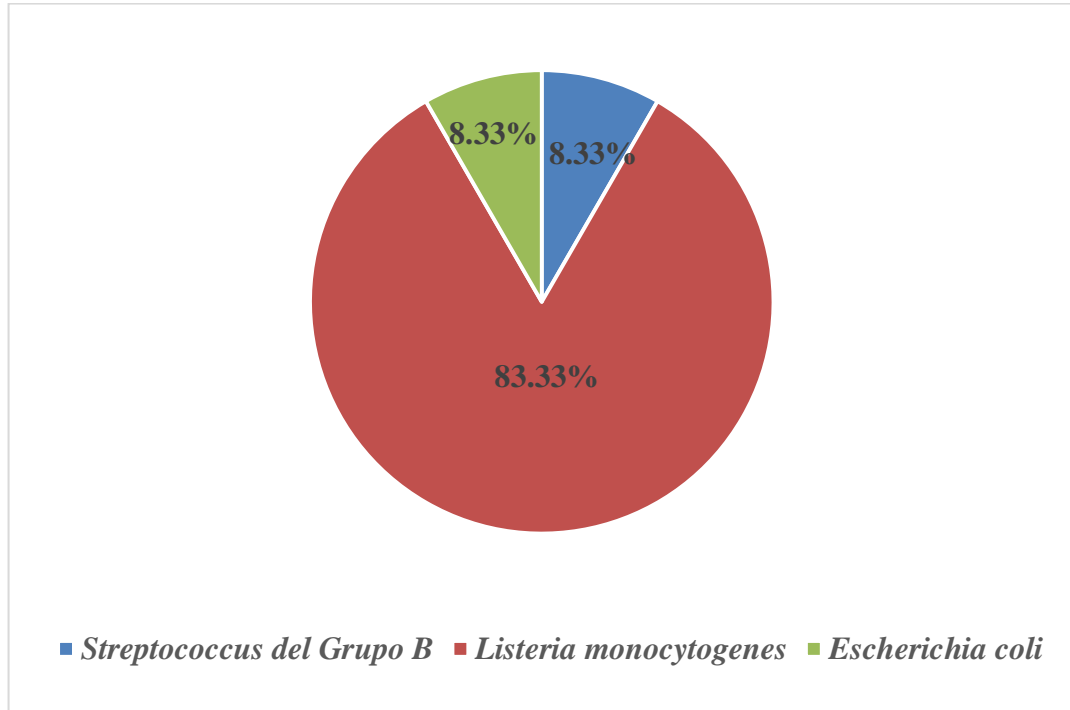


Gráfico 3. Gérmenes más frecuentes en pacientes con meningitis confirmada aislados en líquido cefalorraquídeo (LCR) en el periodo de enero del 2017 a diciembre de 2019, Lima-Perú.

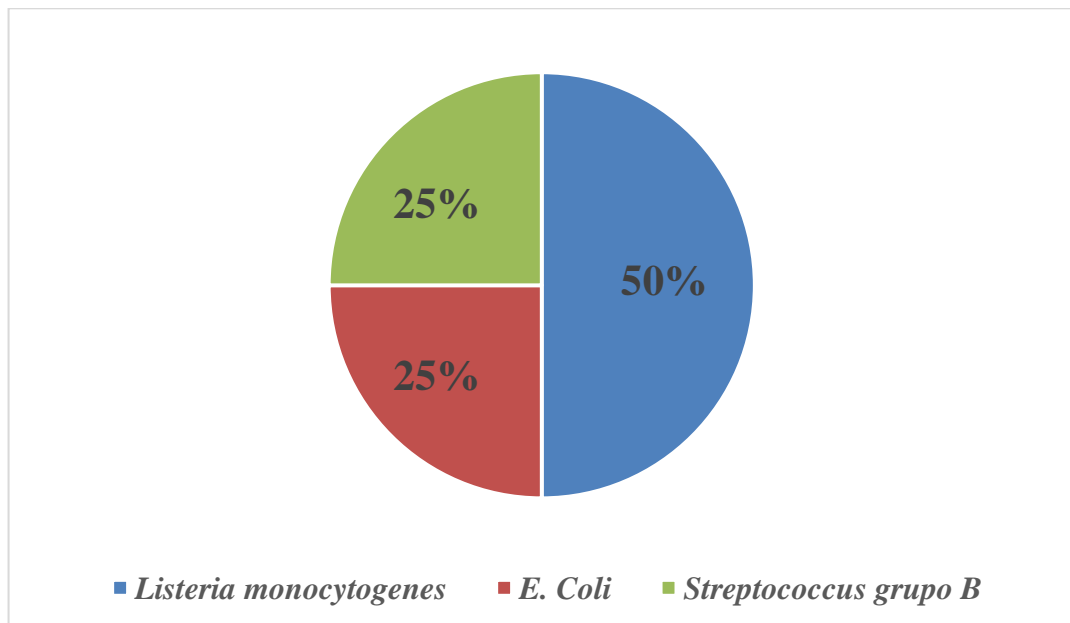


Tabla 4. Resultados de los exámenes de líquido cefalorraquídeo en la población de estudio.

	PL 1			PL 2			PL 3		
	Leucocitos	Glucosa	Proteínas	Leucocitos	Glucosa	Proteínas	Leucocitos	Glucosa	Proteínas
Meningitis Confirmada	n = 12			n = 7			n = 2		
Media	167.25	41.42	330.16	9875.13	37.87	306.75	1420	22.5	NO DATOS
Mediana	1	47	158	3	40	142	1420	22.5	NO DATOS
Rango	0 - 603	0 - 103	10 - 8960	0 - 7680	10 - 97	60 - 562	40-2800	10-35	NO DATOS
Meningitis Probable	n = 20			n = 8			n = 2		
Media	20.5	46.72	767.75	23.13	46.37	123	78	38	215
Mediana	0	45.5	178	3	42.50	114.50	78	38	215
Rango	0-270	0-72	64-8960	0-140	27-85	22-267	40-116	35-41	215
No meningitis	n = 23			n = 3			n = 0		
Media	2.18	57.33	105.67	5.3	66.5	117.5	NO HAY DATOS		
Mediana	1	48	100	3	66.5	117.5			
Rango	0-15	35-105	10-180	2-11	36-97	10-180			

Gráfico 4. Promedio de variación de leucocitos (en cel/ μ L) en líquido cefalorraquídeo respecto a punciones lumbares realizadas y diagnóstico de meningitis en el periodo de enero del 2017 a diciembre de 2019, Lima-Perú.

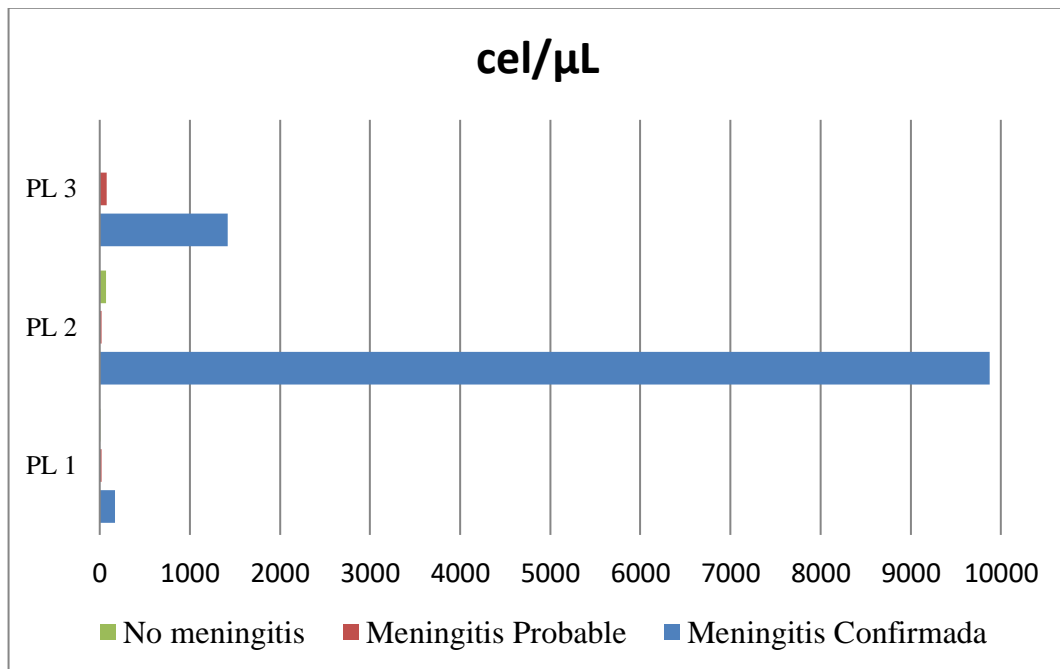


Gráfico 5. Promedio de variación de glucosa (en mg/dL) en líquido cefalorraquídeo respecto a punciones lumbares realizadas y diagnóstico de meningitis en el periodo de enero del 2017 a diciembre de 2019, Lima-Perú.

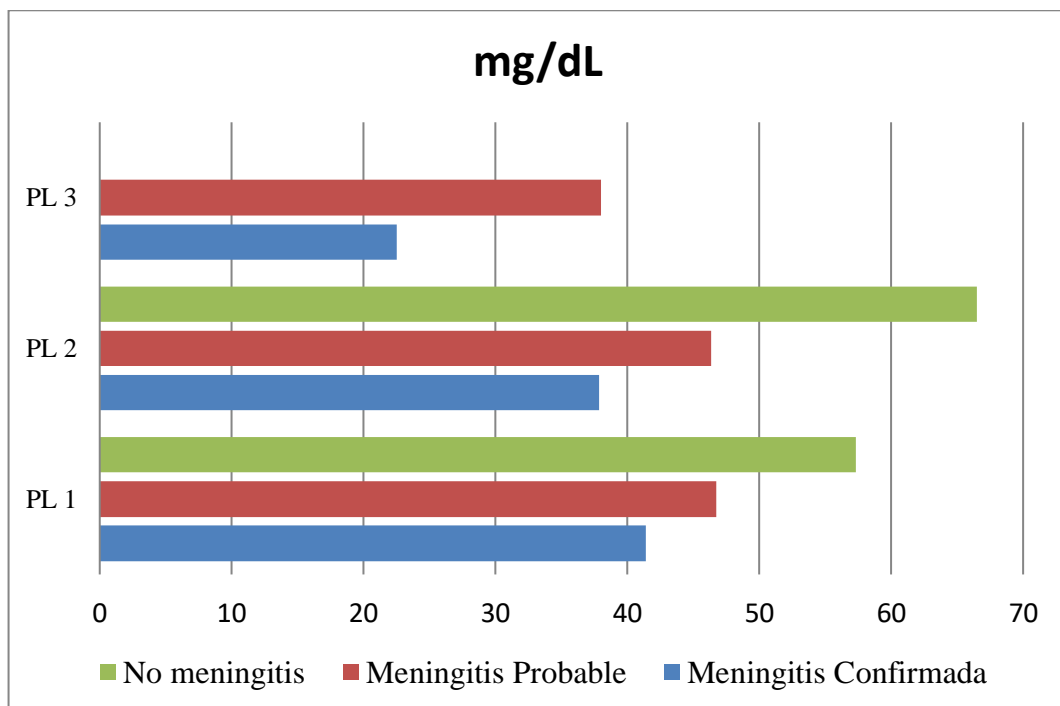


Gráfico 6. Promedio de variación de proteínas (en mg/dL) en líquido cefalorraquídeo respecto a punciones lumbares realizadas y diagnóstico de meningitis en el periodo de enero del 2017 a diciembre de 2019, Lima-Perú.

