

ARTÍCULO ORIGINAL

MENINGITIS NEONATAL: ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN LIMA, PERÚ

Daniel Guillén-Pinto ^{1,2,a}, Bárbara Málaga-Espinoza ^{1,b}, Joselyn Ye-Tay ^{1,b},
 María Luz Rospigliosi-López ^{1,2,c}, Andrea Montenegro-Rivera ^{1,d}, María Rivas ^{4,a},
 María Luisa Stiglich ^{4,a}, Sonia Villasante-Valera ^{4,c}, Olga Lizama-Olaya ^{7,c},
 Alfredo Tori ^{7,a}, Lizet Cuba ^{5,b}, Luis Florián ^{5,c}, Leidi Vilchez-Fernández ^{6,e},
 Oscar Eguiluz-Loaiza ^{6,c}, Carmen Rosa Dávila-Aliaga ^{3,c}, Pilar Medina-Alva ^{1,3,a}

¹ Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

² Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú.

³ Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Perú.

⁴ Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé, Lima, Perú.

⁵ Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.

⁶ Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Lima, Perú.

⁷ Hospital Nacional Guillermo Almendra Irigoyen, Lima, Perú.

^a Neurologo/a pediatra; ^b médica general; ^c neonatólogo/a; ^d pediatra; ^e neuróloga

RESUMEN

Objetivo: Determinar la incidencia y las características clínicas, bacteriológicas y del líquido cefalorraquídeo de la meningitis neonatal en hospitales de Lima. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional, multicéntrico en seis hospitales de la ciudad de Lima, con una vigilancia epidemiológica durante un año. **Resultados:** La incidencia acumulada hospitalaria fue de 1,4 casos por mil nacidos vivos. Fueron incluidos 53 casos de meningitis neonatal, 34% (18/53) fueron tempranos y 66% (35/53) tardíos. Los factores 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. Los principales síntomas fueron fiebre, irritabilidad, hipoactividad y dificultad respiratoria. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) se destacó la pleocitosis, sin predominio de polimorfonucleares (PMN), hipoglicorraquia y proteinorraquia. Los patógenos aislados con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*. **Conclusiones:** La incidencia hospitalaria de meningitis neonatal fue de 1,4 por mil nacidos vivos, siendo diez veces mayor en prematuros. La dificultad respiratoria fue el síntoma más frecuente en la forma temprana, mientras que la fiebre e irritabilidad en la forma tardía. El LCR mostró pleocitosis sin predominio de PMN. Los gérmenes más frecuentes fueron *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*. La ventriculitis e hidrocefalia fueron las complicaciones neurológicas más comunes.

Palabras clave: Meningitis; Neonato; Prematuro; Líquido Cefalorraquídeo; Perú (fuente: DeCs BIREME).

NEONATAL MENINGITIS: A MULTICENTER STUDY IN LIMA, PERU

ABSTRACT

Objective: To determine the incidence and the clinical, bacteriological and cerebrospinal fluid characteristics of neonatal meningitis in Lima hospitals. **Materials and methods:** An observational, multicenter study was conducted in six hospitals in the city of Lima during 1 year of epidemiological surveillance. **Results:** The cumulative hospital incidence was 1.4 cases per 1000 live births. A total of 53 cases of neonatal meningitis were included, 34% (18/53) were early and 66% (35/53) late. The associated maternal factors were meconium-stained amniotic fluid and urinary tract infection. Insufficient prenatal check-ups were found in 58.8% (30/51). The most associated neonatal factor was sepsis. The main symptoms were fever, irritability, hypoactivity and respiratory distress. Pleocytosis in cerebrospinal fluid (CSF) was significant, without predominance of polymorphonuclear lymphocytes (PMN), hypoglycorrhagia and proteinorrhagia. The most frequent pathogens isolated were *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes*. **Conclusions:** The hospital incidence of neonatal meningitis was 1.4 per 1000 live births, being ten times higher in preterm infants. Breathing difficulty was the most frequent symptom in the early stage, while fever and irritability in the late stage. CSF showed pleocytosis without predominance of PMN. The most frequent germs were *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes*. Ventriculitis and hydrocephalus were the most common neurological complications.

Keywords: Meningitis; Newborn; Premature; Cerebrospinal Fluid; Peru (source: MeSH NLM).

Citar como: Guillén-Pinto D, Málaga-Espinoza B, Ye-Tay J, Rospigliosi-López ML, Montenegro-Rivera A, Rivas M, et al. Meningitis neonatal: estudio multicéntrico en Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2020;37(2):210-9. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.4772>

Correspondencia: Daniel Guillén Pinto; Av. Honorio Delgado 430, Urb. Ingeniería, San Martín de Porres, Lima, Perú; dguillenpinto@gmail.com

Recibido: 30/08/2019
Aprobado: 29/04/2020
En línea: 15/06/2020

INTRODUCCIÓN

La meningitis neonatal (MN) es una enfermedad devastadora conocida desde hace más de un siglo. En las primeras publicaciones se destacaba su rareza clínica y engorroso proceso diagnóstico^(1,2). Sin embargo, con el tiempo se ha reportado en todos los continentes, y a pesar de los avances científicos y tecnológicos, sigue siendo un problema de salud pública⁽³⁾.

La incidencia varía considerablemente. En los países desarrollados, se estima alrededor de 0,3 casos por mil nacidos vivos; mientras que, en los países en desarrollo esta incidencia puede llegar hasta 6,1 casos por mil nacidos vivos⁽³⁾. Con los nuevos métodos la detección ha mejorado y la mortalidad ha disminuido; no obstante la morbilidad se mantiene elevada (20-60%)⁽⁴⁾.

En el Perú, Oliveros informó 0,47 casos por mil nacidos vivos en 1993⁽⁶⁾. No obstante, en los últimos años se viene observando una tendencia ascendente que oscila entre 0,9 y 1,5 casos por mil nacidos vivos⁽⁵⁻⁷⁾. Incidencia que podría ser mayor en nuestra población por la gran frecuencia de factores materno-perinatales, tales como control prenatal insuficiente, sepsis, inmadurez por prematuridad y factores inherentes al cuidado intensivo neonatal⁽⁵⁾.

La MN se clasifica en temprana y tardía⁽⁸⁾. La MN temprana inicia dentro de las primeras 72 horas y se relaciona con la contaminación a través del canal del parto con bacterias tales como *Escherichia coli*, *Streptococcus* grupo B y *Listeria monocytogenes*^(9,10). Después de las 72 horas, la MN tardía se relaciona con gérmenes del ambiente hospitalario, como el *Staphylococcus coagulasa negativo* y bacilos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp.)⁽⁹⁻¹¹⁾.

La MN constituye una emergencia de salud, y tan pronto se sospeche, debe indicarse tratamiento antibiótico empírico⁽¹²⁾. Sin embargo, el diagnóstico resulta complejo debido a la baja especificidad de los signos y síntomas y la dificultad para aislar los gérmenes por cultivo, quedando como único recurso la sospecha clínica ante la presencia de los factores de riesgo^(2,8).

Dada la escasa información sobre MN en nuestro país, como su frecuencia, impacto en la morbimortalidad y la prevalencia de los patógenos involucrados^(9,12), resulta de suma importancia conocer el perfil epidemiológico y clínico de la enfermedad. Por tal razón, el objetivo del estudio fue estimar la incidencia, factores asociados, características clínicas y del líquido cefalorraquídeo (LCR), etiología y complicaciones de la MN en hospitales de la ciudad de Lima.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población

Se realizó un estudio de serie de casos, multicéntrico, entre el 2017 y el 2018, con el objetivo de hacer una vigilancia epidemiológica hospitalaria de MN por 12 meses

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio: La frecuencia de meningitis neonatal en algunos hospitales y la ausencia de un protocolo de manejo motivaron un estudio de vigilancia epidemiológica en Lima.

Principales hallazgos: Se encontró una incidencia de 1,4 casos por mil nacidos vivos, con mayor proporción en prematuros. Los síntomas fueron inespecíficos, destacando la dificultad respiratoria en la forma temprana, y la fiebre e irritabilidad en la tardía. El líquido cefalorraquídeo mostró pleocitosis moderada con hipoglucoorraquia e hiperproteinoorraquia. Predominaron *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*.

Implicancias: Se requiere uniformizar los criterios diagnósticos y de manejo de MN. Asimismo, continuar la vigilancia epidemiológica en las unidades neonatales de nuestro país.

consecutivos en hospitales de Lima, sin intervenir en los procesos de diagnóstico y tratamiento.

Para ser incluidos en el estudio, los hospitales debían contar con unidades neonatales, médicos neonatólogos, personal de enfermería especializado, especialistas en neurología o neuropediatría, recursos de neuroimagen y laboratorio clínico apto para el procesamiento de análisis generales y examen citoquímico y bacteriológico del LCR. Con este propósito, se seleccionaron 12 hospitales, de los cuales se incluyeron seis que cumplieron los criterios de inclusión: 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 el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC). Todos fueron establecimientos de salud nivel III.

Se organizó un equipo de investigación con médicos representantes de los seis hospitales, que se capacitaron en el proceso de inclusión, seguimiento y toma de datos clínicos y laboratoriales. Todos los centros contaron con un neonatólogo y un neurólogo. Se desarrolló un sistema de alerta de caso nuevo. Los responsables de cada hospital, confirmaron la posibilidad de caso, se registró, comunicó y se realizó el seguimiento y recolección de datos hasta el egreso. Se creó una ficha clínica *ad hoc*, donde se registraron los datos de filiación, sexo, edad, edad gestacional, datos prenatales, natales y posnatales, del LCR y bacteriológicos. No hubo interferencia en las decisiones de manejo. En todos los hospitales se presentaron los objetivos del proyecto al equipo médico pediátrico.

Con la finalidad de estimar las incidencias hospitalarias, se registraron el número de nacimientos durante el periodo de observación, según el registro perinatal y oficina de

estadística de cada hospital. Finalmente, se registraron los nacimientos prematuros por edad gestacional y sexo.

Variables

Ingresaron al estudio todos los neonatos a término menores de 28 días o prematuros menores de 44 semanas de edad corregida. Los criterios de inclusión para todos los casos de MN fueron neonatos sintomáticos o con riesgo de infección; pleocitosis ≥ 30 leucocitos/ μL en LCR, diagnóstico y atención en el hospital donde nació. El seguimiento hospitalario concluyó con el egreso del paciente. Fueron excluidos los neonatos con malformaciones cerebrales severas y disrafias espinales.

La MN se categorizó como confirmada (germen identificado), probable (gran sospecha bacteriana) y posible (baja sospecha bacteriana) ^(5,11). Se definió como MN confirmada cuando se identificó el germen en el LCR, por cultivo, reacción en cadena de polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), coaglutinaciones o por hemocultivo. La MN probable se definió con hipoglucorraquia (glucorraquia $\leq 50\%$ de la sérica o glucorraquia absoluta de ≤ 40 mg/dL) e hiperproteíorraquia (proteíorraquia ≥ 60 mg/dL) ^(5,8). Los casos de MN posibles tuvieron cualquier nivel de glucorraquia o proteíorraquia o bioquímica normal. Los virus se identificaron por reacción en cadena de polimerasa (PCR) o inmunofluorescencia indirecta viral (IFI viral) en el LCR. Los hongos se identificaron por cultivo/PCR del LCR. Para las punciones lumbares (PL) traumáticas se descontó un leucocito por cada 500 hematíes en LCR.

Se consideró MN temprana cuando los casos confirmados, probables o posibles, se diagnosticaron antes de las 72 horas de edad. Mientras que MN tardía, a aquellos casos cuyo diagnóstico fue a partir de las 72 horas de edad ^(5,8). Las complicaciones neurológicas tempranas se definieron dentro de los siete primeros días de detectada la enfermedad. Las complicaciones consideradas fueron hidrocefalia, ventriculitis, efusión subdural e infarto cerebral, identificadas por ecografía cerebral o resonancia magnética cerebral.

Con la finalidad de medir la carga de enfermedad, se registraron los casos extrahospitalarios, definidos como casos de MN nacidos en otros hospitales y admitidos durante el periodo de estudio.

Se registraron y analizaron un conjunto de variables prenatales, natales y posnatales. Numéricas (edad materna, control prenatal, edad gestacional, peso de nacimiento) y categóricas (infección urinaria materna, fiebre materna, corioamnionitis, presencia de líquido amniótico meconial, preeclampsia / eclampsia, asfixia, hemorragia intraventricular, sepsis, anemia, aspiración meconial, fiebre, dificultad respiratoria, hipoactividad, irritabilidad, vómitos). Asimismo, características del LCR y frecuencias de los gérmenes, tratamiento, complicaciones y letalidad.

Consideraciones éticas

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 por los comités de ética de cada uno de los hospitales participantes.

Análisis estadístico

La información fue recolectada y almacenada en una base de datos en el programa Excel Microsoft 2016 ©. Posteriormente, fue exportada al programa STATA© versión 13. Se determinó la incidencia acumulada durante un año de observación en cada hospital, el inicio del proyecto fue en varios meses sucesivos en el 2017 y concluyó secuencialmente en el 2018. La incidencia acumulada fue estimada con la suma de los casos confirmados, casos probables y posibles entre el número de nacidos vivos. Para el cálculo de la incidencia no se consideraron los casos extrahospitalarios.

Se muestran las frecuencias de las variables clínicas y de laboratorio para MN temprana, tardía y extrahospitalaria. Las variables numéricas se resumieron con medianas y su rango intercuartílico. Se realizó regresión logística para determinar la influencia de algunos factores sobre la meningitis temprana respecto a la meningitis tardía analizado con todos los casos. La homogeneidad se determinó con las pruebas de Levene y de Forsythe-Browne. Solo hubo datos perdidos en la variable controles prenatales, por lo que no fue necesario ninguna técnica de reemplazo.

RESULTADOS

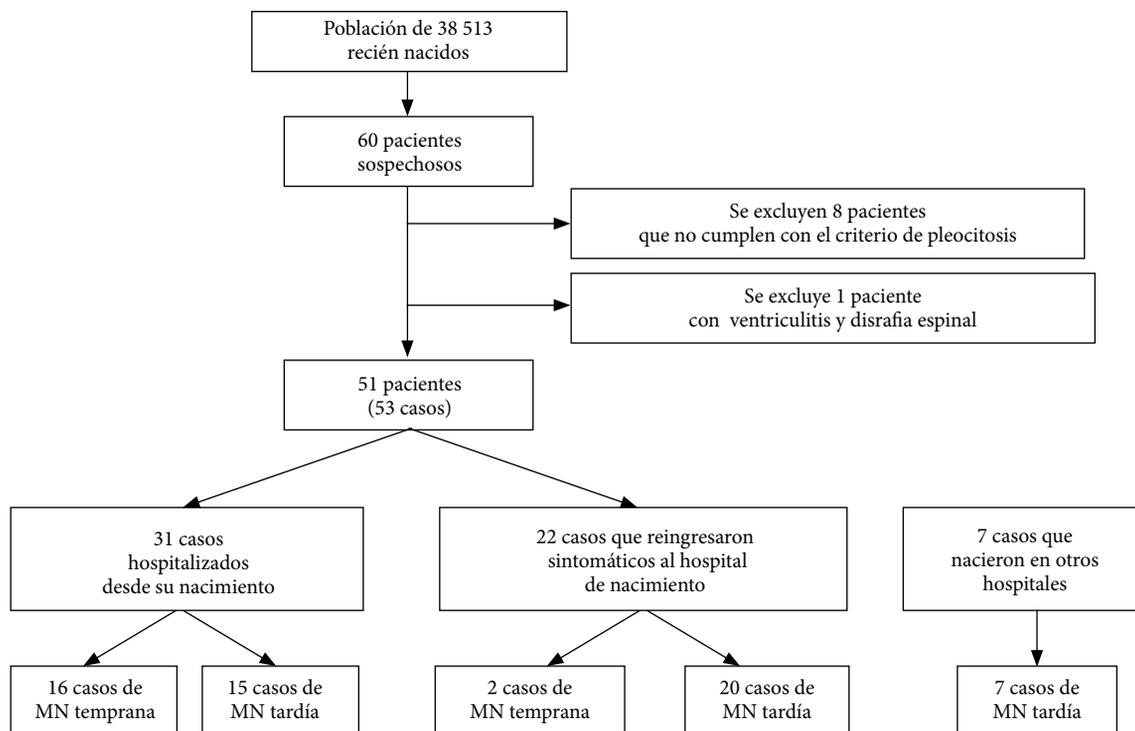
Enrolamiento de pacientes

El proyecto se inició en el 2017. Dado que el enrolamiento de los hospitales fue sucesivo, el estudio concluyó en el 2018. Durante este periodo se registraron un total de 38 513 neonatos vivos en los seis hospitales, de los cuales fueron incluidos 51 pacientes que desarrollaron 53 casos de MN, un paciente presentó tres episodios de MN. El 41,5% (22/53) fueron neonatos que habiendo egresado del mismo hospital en buenas condiciones reingresaron por sospecha de un proceso infeccioso. Durante el periodo de estudio fueron admitidos siete casos extrahospitalarios (Figura 1), considerados solo para el perfil de análisis clínico, etiológico y de laboratorio.

El promedio de la edad materna fue 27,2 años y la paridad fue de 2,3 gestaciones por mujer. Asimismo, los controles prenatales fueron insuficientes en 58,8% (30/51) de las madres. El 54,7% (29/53) nacieron prematuros menores de 37 semanas. La población estudiada fue homogénea entre los hospitales incluidos.

Características epidemiológicas

La incidencia hospitalaria fue de 1,4 casos por mil nacidos vivos, con una amplia variación entre los hospitales, de 0 a



MN: meningitis neonatal

Figura 1. Flujograma de los pacientes.

3,2 casos por mil nacidos vivos. El HCH y el HNDMNSB tuvieron la mayor incidencia. En prematuros menores de 37 semanas, la incidencia de MN fue de 7,5 casos por mil nacidos vivos, y de 0,7 casos por mil nacidos vivos a término (Tabla 1).

La razón varón/mujer fue de 1,4. Los varones fueron 58,3% (35/60) y las mujeres 41,7% (25/60). La mayoría de los pacientes eran de Lima Norte con 42% (25/60), destacando los distritos de San Martín de Porres y Los Olivos; luego siguieron los distritos de Lima Este con 15% (9/60). En la Figura 2, se observa que los casos procedían de zonas aledañas a los hospitales.

Se registró un 34% (18/53) de casos de la forma temprana y un 66% (35/53) de casos de la tardía. Los casos de MN

confirmada fueron 58,5% (31/53), de los cuales 25,8% (8/31) fueron tempranos y 74,2% (23/31) tardíos. La MN bacteriana se dio en el 87,1% (27/31) y la MN viral, en el 12,9% (4/31), la MN probable fue 22,6% (12/53) y de MN posible 18,9% (10/53). Con respecto a los pacientes extrahospitalarios, cuatro tuvieron MN confirmada, dos MN probable y una posible.

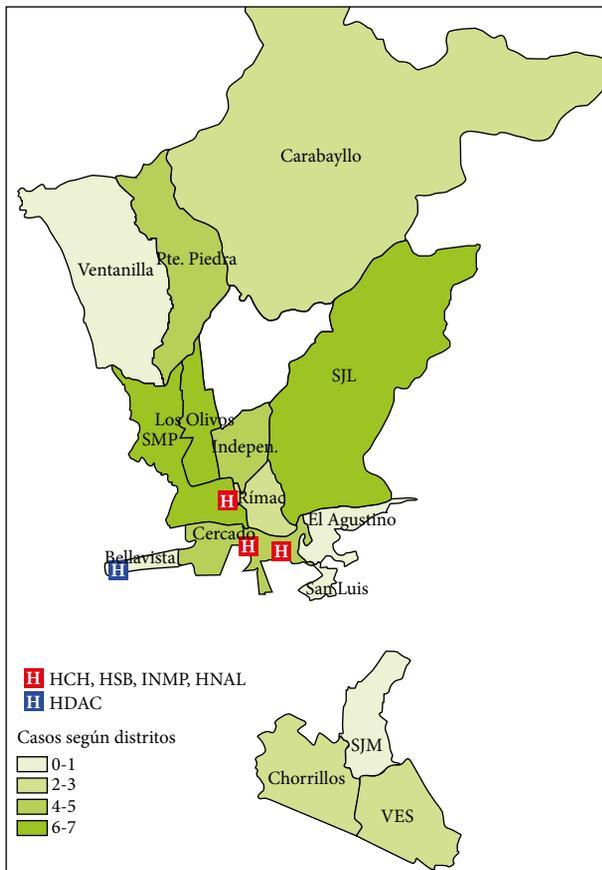
Características clínicas

Para la MN temprana, los factores prenatales asociados fueron el líquido amniótico meconial (38,9%), la infección de tracto urinario (33,3%), fiebre materna (27,8) y corioamnionitis (22,2%). Sin embargo, en la forma tardía estos factores no parecieron tener mayor influencia (Tabla 2).

Tabla 1. Incidencia acumulada de meningitis neonatal por mil nacidos vivos según sede hospitalaria.

Institución	Total			Prematuros		
	Nacidos vivos	Casos	Incidencia acumulada (por mil nacidos vivos)	Nacidos vivos	Casos	Incidencia acumulada (por mil nacidos vivos)
Hospital Nacional Cayetano Heredia	4436	14	3,2	826	7	8,5
Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé	6155	20	3,2	395	8	20,3
Instituto Nacional Materno Perinatal	18 138	17	0,9	1634	13	8,0
Hospital Nacional Arzobispo Loayza	2765	1	0,4	226	0	0,0
Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión	3915	1	0,3	481	1	2,1
Hospital Guillermo Almenara Irigoyen	3104	0	0,0	280	0	0,0
Total	38 513	53	1,4	3842	29	7,5

Vigilancia por el periodo de un año



HCH: Hospital Cayetano Heredia
 HSB: Hospital San Bartolomé
 HNAL: Hospital Nacional Arzobispo Loayza
 HDAC: Hospital Daniel Alcides Carrión
 INMP: Instituto Nacional Materno Perinatal

Figura 2. Distribución de casos de meningitis neonatal según distrito de procedencia (Lima Metropolitana)

La sepsis fue el factor más importante con relación a la MN, siendo 50% (9/18) en meningitis temprana, 20% (7/35) en meningitis tardía y 42,9 (3/7) en meningitis extrahospitalaria. La edad de inicio de los síntomas en los casos tempranos fue a los 0,9 días; en la forma tardía, a los 18,6 días; y en los casos extrahospitalarios, a los 11,9 días. Los síntomas fueron más frecuentes en la forma temprana, con mayor frecuencia de la dificultad respiratoria. En la forma tardía predominaron la fiebre, irritabilidad e hipoactividad (Tabla 2). En la Tabla 5, se observan los factores asociados con el riesgo de meningitis temprana respecto a la MN tardía.

Características citoquímicas y bacteriológicas del LCR

En promedio, para los casos de MN temprana y tardía se realizaron 2,5 y 2 PL, respectivamente. 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 de enfermedad.

En la Tabla 3, se presentan las características citoquímicas del LCR. La mediana de la pleocitosis fue de 225 leucocitos/μL para la MN temprana y de 202 leucocitos/μL para la MN tardía, con una mediana de polimorfonucleares (PMN) de 57% y 30%, respectivamente. La hipoglucorraquia fue similar en ambas formas de meningitis y la hiperproteorraquia fue mayor en la MN temprana. En la forma extrahospitalaria se observa menor pleocitosis y mayor glucorraquia (Tabla 3).

Se identificaron 35 gérmenes, entre bacterias, virus y un caso de *Candida albicans*. En todas las formas clínicas predominaron *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*. En el 17,1% (6/35) de los casos se aisló el germen tanto en hemocultivo como en el LCR, *Escherichia coli* en cuatro casos, *Streptococcus grupo B* y *Staphylococcus coagulasa negativo*, un caso cada una. Por inmunofluorescencia indirecta (IFI) se identificaron casos de influenza B, coronavirus y adenovirus. En un solo caso se realizó reacción en cadena a la polimerasa (PCR) aislando Herpes virus VI (Tabla 4).

Tratamiento y condiciones especiales

Los esquemas de tratamiento fueron muy variables. La duración media en los casos de MN temprana fue de 21 días y de meningitis tardía fue de 19,5 días. El 62% de niños recibieron antibióticos antes que la primera PL fuera realizada. En general, los medicamentos más usados fueron ampicilina (60%), cefotaxima (38%), vancomicina (28%), meropenem (33%) y gentamicina (22%), en diferentes esquemas.

En el análisis específico de la meningitis tardía, sin incluir los pacientes extrahospitalarios, se diferenciaron dos grupos (Figura 1). En el primer grupo, el 86,7% (13/15) de los pacientes fueron pretérmino, 46,6% (7/15) cursaron con dificultad respiratoria, a la mayoría se diagnosticó a los siete días de edad, y su LCR se caracterizó por una mayor pleocitosis. En el segundo grupo, el 75% (15/20) fue a término, fiebre e irritabilidad fueron los síntomas más frecuentes y el diagnóstico se realizó dentro de los dos primeros días de hospitalización.

Tres pacientes tuvieron presentaciones especiales: uno con pleocitosis menor y bacteremia de foco urinario por *Escherichia coli*; otro con citoquímica inicial normal, pero con cultivo de LCR positivo a *Escherichia coli* que posteriormente desarrolla pleocitosis; y otro que presenta tres episodios de meningitis (recurrente) por *Escherichia coli* betalactamasa de espectro extendido.

Complicaciones y letalidad

El 25% (15/60) de los casos desarrollaron al menos una complicación neurológica. De estos, el 73,3% (11/15) fueron en pretérminos. Las complicaciones neurológicas mediatas y tardías fueron ventriculitis e hidrocefalia respectivamente.

La mayoría de los casos tardíos egresaron con evolución favorable con 95,2% (40/42), con menor expectativa

Tabla 2. Características prenatales, natales y posnatales, según tipo de meningitis

Característica	MN temprana (n = 18)	MN tardía (n = 35)	MN extrahospitalaria (n = 7)
	n (%)	n (%)	n (%)
Parto por cesárea	11 (61,1)	18 (51,4)	3 (42,9)
Controles prenatales			
<6	10 (55,5)	17 (54,8)	3 (42,9)
6 o más	4 (22,3)	14 (45,2)	3 (42,9)
Factores prenatales y natales			
Medicamentos en el embarazo	0 (0,0)	1 (2,9)	1 (14,3)
Fiebre materna	5 (27,8)	1 (2,9)	0 (0,0)
Ruptura prematura de membranas >18 h	3 (16,7)	9 (25,7)	0 (0,0)
Infección del tracto urinario	6 (33,3)	7 (20,0)	2 (28,6)
Infección vaginal	0 (0,0)	2 (5,7)	1 (14,3)
Cirugía pélvica-uterina	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Líquido amniótico meconial	7 (38,9)	9 (25,7)	1 (14,3)
Corioamnionitis	4 (22,2)	5 (14,3)	0 (0,0)
Parto prolongado	2 (11,1)	1 (2,9)	0 (0,0)
Preeclampsia/eclampsia	2 (11,1)	5 (14,3)	1 (14,3)
Restricción de crecimiento intrauterino	0 (0,0)	2 (5,7)	0 (0,0)
Sexo masculino	11 (61,1)	20 (57,1)	4 (57,1)
Edad gestacional (semanas)			
<37	11 (61,1)	18 (51,4)	3 (42,9)
≥37	7 (38,9)	17 (48,6)	4 (57,1)
Peso (gramos)			
<1500	4 (22,2)	9 (25,7)	2 (28,6)
1500 a 2499	7 (38,9)	10 (28,6)	1 (14,3)
≥2500	7 (38,9)	16 (45,7)	4 (57,1)
Edad de inicio de síntomas (días) ^a	0,9 (1,8)	18,6 (20,1)	11,9 (11,6)
Factores posnatales			
Sepsis	9 (50,0)	7 (20,0)	3 (42,9)
Asfixia	1 (5,6)	0 (0,0)	2 (28,6)
Aspiración meconial	0 (0,0)	1 (2,9)	1 (14,3)
Hemorragia intraventricular	4 (22,2)	2 (5,7)	1 (14,3)
Anemia	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)
Neumonía connatal	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ictericia patológica	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)
Síntomas			
Fiebre	7 (38,9)	19 (54,3)	5 (71,4)
Irritabilidad	7 (38,9)	20 (57,1)	3 (42,9)
Hipoactividad	7 (38,9)	17 (48,6)	4 (57,1)
Dificultad respiratoria	13 (72,2)	10 (28,6)	3 (42,9)
Succión débil	4 (22,2)	12 (34,3)	3 (42,9)
Vómitos	1 (5,6)	2 (5,7)	4 (57,1)
Ictericia	4 (22,2)	4 (11,4)	5 (71,4)
Apnea	5 (27,8)	7 (20,0)	1 (14,3)
Convulsiones	2 (11,1)	6 (17,1)	1 (14,3)
Fontanela abombada	3 (16,7)	2 (5,7)	3 (42,9)
Hipotonía	5 (27,8)	6 (17,1)	3 (42,9)
Hipertonía	3 (16,7)	2 (5,7)	2 (28,6)
Hiperreflexia	1 (5,6)	3 (8,6)	1 (14,3)
Hiporreflexia	2 (11,1)	1 (2,9)	2 (28,6)
Letalidad	1 (5,6)	1 (2,9)	0 (0,0)

MN: meningitis neonatal

^a Media (DE)

Tabla 3. Características del líquido cefalorraquídeo, según tipo de meningitis

	MN temprana (n = 18)		MN tardía (n = 35)		MN extrahospitalaria (n = 7)	
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC
Leucocitos (células/ μ L)	225	130-1912	202	45-530	150	32-866
PMN (%)	57	30-70	30	10-52	60	35-60
Glucosa (mg/dL)	36	24-42	32	25-44	43	34-46
Proteínas (mg/dL)	188	115-499	125	81-201	139	62-266
Hematías (células/ μ L)	100	10-500	3	0-100	32	5-50

MN: meningitis neonatal, RIC: rango intercuartil (percentiles 25 y 75), PMN: polimorfonucleares

los casos tempranos con 77,8% (14/18). Cuatro casos fueron referidos a otro centro hospitalario de mayor complejidad. Fallecieron dos neonatos (3,3%), uno en la forma temprana y otro en la forma tardía.

DISCUSIÓN

La MN tuvo una incidencia hospitalaria de 1,4 casos por mil nacidos vivos, con mayor riesgo en prematuros que en neonatos a término. La amplia variabilidad de incidencias hace sospechar que los protocolos de diagnóstico de MN no

fueron uniformes en los diferentes hospitales. Asimismo, se identificó una variedad de gérmenes causales, mayoritariamente bacterias, llamando la atención la frecuencia de *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*.

Presentamos un mayor escenario clínico de la MN a las conocidas: forma temprana relacionada con las condiciones de nacimiento y la forma tardía relacionada con la estancia prolongada de los prematuros en las unidades neonatales⁽⁹⁾. Aportamos la visión de una nueva forma, derivada de la comunidad, la que ocurre más en neonatos a término, hacia la segunda semana, relacionada con mayor proporción de agentes virales.

Tabla 4. Aislamiento del agente infeccioso según tipo de meningitis

Agente infeccioso	Fluido cultivado	MN temprana	MN tardía	MN extrahospitalaria	Total
<i>Escherichia coli</i>	LCR	3/18	2/35	0/7	10/60 ^a
	Sangre	2/18	7/35	0/7	
<i>Listeria monocytogenes</i>	LCR	1/18	2/35	0/7	8/60
	Sangre	3/18	2/35	0/7	
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	LCR	0/18	1/35	1/7	3/60 ^a
	Sangre	1/18	1/35	0/7	
<i>Streptococcus grupo B</i>	LCR	0/18	1/35	1/7	2/60 ^a
	Sangre	0/18	0/35	1/7	
<i>Enterococo faecium</i>	LCR	0/18	0/35	0/7	2/60
	Sangre	1/18	1/35	0/7	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	LCR	0/18	0/35	0/7	2/60
	Sangre	0/18	2/35	0/7	
<i>Serratia marcescens</i>	LCR	0/18	0/35	0/7	1/60
	Sangre	0/18	1/35	0/7	
<i>Serratia liquefaciens</i>	LCR	0/18	0/35	0/7	1/60
	Sangre	0/18	1/35	0/7	
<i>Staphylococcus hominis</i>	LCR	0/18	0/35	0/7	1/60
	Sangre	0/18	0/35	1/7	
Influenza B (IFI)	LCR	0/18	1/35	0/7	1/60
Adenovirus (IFI)	LCR	0/18	1/35	0/7	1/60
Coronavirus (IFI)	LCR	0/18	1/35	0/7	1/60
Herpes virus VI (PCR)	LCR	0/18	1/35	0/7	1/60
<i>Candida albicans</i> (PCR)	LCR	0/18	0/35	0/7	1/60
	Sangre	0/18	0/35	1/7	

MN: meningitis neonatal, LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena a la polimerasa; IFI: inmunofluorescencia indirecta

^a Aislamiento del germen tanto en sangre como LCR

El total representa la carga de enfermedad atendida entre todos los hospitales.

Tabla 5. Factores asociados a la meningitis neonatal temprana respecto a la meningitis neonatal tardía

Factor	OR	Valor de p	IC 95%
Fiebre materna	18,51	0,021	1,56-219,87
Sepsis	5,10	0,040	1,08-24,07
Dificultad respiratoria	4,59	0,043	1,05-20,11
Parto por cesárea	4,12	0,079	0,85-20,01

OR: Odds Ratio, IC 95%: intervalo de confianza al 95%

La meningitis neonatal es una enfermedad prevalente que se encuentra subdiagnosticada y subregistrada en nuestro país ^(5,13). En el 2016, Zea *et al.*, hicieron notar que la PL se difiere con frecuencia en sepsis confirmada ⁽¹⁴⁾. Asimismo, en una población semejante se ha observado que el criterio médico puede variar dependiendo del nivel de especialización médica ⁽¹⁵⁾.

Presentamos un estudio de vigilancia epidemiológica respetando los protocolos de manejo de cada hospital. La incidencia de 1,4 por mil nacidos vivos se encuentra en rangos intermedios a nivel mundial ⁽³⁾, y de momento constituye una cifra referencial, que deberá ajustarse en el futuro cuando se uniformicen los criterios de diagnóstico. No obstante, la gran incidencia en los prematuros, alerta sobre su vigilancia en las unidades neonatales ^(2,16).

Este estudio se caracterizó por incluir casos con definida pleocitosis a fin de asegurar el criterio inflamatorio de la meningitis clasificada en casos confirmados, probables y posibles, según la definición de sepsis neonatal. De esta forma, se observó mayor aislamiento en hemocultivo, luego tanto en hemocultivo como en cultivo de LCR y pocos casos solo en LCR. Consideramos que con la PCR se hubiera podido disminuir los casos probables y posibles, y tal vez identificar casos de pleocitosis como solo un fenómeno inflamatorio ^(8,9,17).

Todos los factores de riesgo conocidos para sepsis neonatal, se relacionan con la MN ^(12,18). Para la forma temprana se encontraron los factores fiebre periparto y controles prenatales incompletos, que sugieren el riesgo de invasión microbiana procedente de la flora vaginal, la subsecuente respuesta inflamatoria placentaria, inicio de labor de parto y por consecuencia sepsis y meningitis ⁽⁸⁾. No obstante, es posible haya otros factores clínicos y socioculturales no considerados.

Clásicamente la MN se divide en temprana y tardía según su mecanismo de contaminación ^(12,16,19). Sin embargo, hemos identificado un tercer grupo de pacientes, que proceden de sus hogares, del propio ambiente de la comunidad, son neonatos a término, febriles e irritables con menor pleocitosis, contaminados con agentes comunes de las vías respiratorias, tanto bacterianos como virales, y otros casos por gérmenes que colonizan las secreciones maternas.

La edad de inicio de los síntomas para ambas formas de MN se encontró entre los rangos esperados, 0,9 días para los casos tempranos y 18,6 días en los casos tardíos, de acuerdo

con otras series, y que claramente se asociaron con el nacimiento y la estancia en la unidad neonatal ^(12,16,20). El grupo de niños de origen extrahospitalario se comportó también como MN tardía con 11,9 días.

La sintomatología fue más frecuente en la forma temprana que tardía, siendo los síntomas muy inespecíficos y relacionados con la sepsis. Entre ellos, la dificultad respiratoria destacó en el 70% de casos tempranos, tal vez por la inmadurez pulmonar del grupo prematuro o por acidosis respiratoria ^(3,12,16). En la forma tardía se observaron más síntomas de localización cerebral ^(1,3). Sin embargo, su identificación depende de la experiencia del examinador ^(14,21). Se pudo determinar que tres factores tuvieron un mayor riesgo para desarrollar MN temprana respecto a la MN tardía, estos fueron la fiebre materna, la sepsis y la dificultad respiratoria. Probablemente, generados por las infecciones maternas, infecciones urinarias y corioamnionitis ^(1,8). Quedará para futuros estudios asegurar el diagnóstico de corioamnionitis por examen patológico de la placenta.

En la mayoría de los casos, se realizó más de una PL, siguiendo los lineamientos internacionales. Dado que la MN es una enfermedad de difícil diagnóstico, plurisintomática y causada por muchos gérmenes agresivos, las guías recomiendan realizar la PL previo al uso de antibióticos y hacer un nuevo control dentro de las 48-72 horas, especialmente si no hay mejoría clínica y con la finalidad de asegurar la reducción de la carga bacteriana o la esterilización del LCR ^(14,21,22).

En ambas formas clínicas, se destacó la pleocitosis moderada sin predominio de PMN, con hipoglucoorraquia y proteínorraquia. Esta característica particular ya ha sido observada en otros estudios nacionales ^(6,7), tal vez, puedan mediar factores bacteriológicos, procesamiento de la muestra y condiciones inmunológicas del paciente. En las MN bacterianas, la hipoglucoorraquia y proteínorraquia son hallazgos habituales explicados por el consumo de glucosa y aumento del detritus, su persistencia por más de dos semanas se ha asociado con mal pronóstico ⁽²³⁾. No obstante, estos indicadores pudieran agravarse por la presencia de hemorragia intracraneal. Asimismo, en raras ocasiones, puede que la primera PL no demuestre pleocitosis, siendo necesario una segunda muestra entre 12 a 24 horas siguientes ⁽²¹⁾.

El comportamiento microbiológico de las MN ha variado con respecto al tiempo y a las diferentes zonas geográficas ^(2,3,16,24-26), en general en los países desarrollados destaca el *Streptococo agalactie* y en los países no desarrollados los gramnegativos ^(3,24). En esta serie la *Eschericha coli* y la *Listeria monocytogenes* fueron los gérmenes prevalentes en ambas formas de MN, seguidos de una miscelánea de gramnegativos y grampositivos, y menos casos por virus y uno por *Candida albicans*, todos descritos en diferentes series de casos.

La MN por *Eschericha coli* es una enfermedad conocida desde hace muchas décadas ^(1,2) como parte de una sep-

sis neonatal temprana, también puede ser causa de la forma tardía, generalmente asociada a severas complicaciones agudas y mediatas, como la hidrocefalia, efusiones subdurales, infartos cerebrales y abscesos^(2,27). En los últimos años ha llamado la atención la mayor frecuencia de cepas de betalactamasas y su resistencia antimicrobiana^(24,26). Por tanto, su presencia en esta serie alerta sobre la pronta identificación y tratamiento.

La *Listeria monocytogenes* es un patógeno que ha cobrado mayor importancia en las series peruanas de los últimos años^(5,7), concordante con algunos reportes internacionales, entre 5-20%⁽²⁶⁾, se ha observado en las formas tempranas y tardías, generalmente como enfermedad moderada a severa. Sin embargo, no está claramente identificado su mecanismo infeccioso, pero se entiende que la invasión es por vía genitourinaria y relacionado con la flora intestinal de la madre.

La tasa de letalidad por MN en los reportes nacionales ha ido disminuyendo con el tiempo. En 1993, Oliveros, *et al.* reportaron 20% de fallecidos en una serie de 24 casos⁽⁶⁾, y en el 2017, Lewis en una serie de 53 pacientes reportó 3,8%⁽⁵⁾, relacionado con el diagnóstico y tratamiento oportuno. No obstante, la frecuencia de complicaciones neurológicas fue del 25%, y destaca la gran morbilidad en prematuros (75%)^(28,29). En consecuencia, en los prematuros es muy importante el uso del ultrasonido cerebral como herramienta diagnóstica de la hidrocefalia, ventriculitis e infartos cerebrales⁽³⁰⁾.

Las limitaciones del estudio fueron no haber incluido ciertas variables como el uso de corticoides prenatales, infecciones intrauterinas, corioamnionitis histológica, procedimientos invasivos, registro de los casos de sepsis sin meningitis, sensibilidad y resistencia antimicrobiana, contactos en comunidad, y no haber contado con la participación de más hospitales. Sin embargo, las fortalezas fueron demostrar que la MN es frecuente, que los prematuros tienen mayor riesgo, que la enfermedad puede tener varias formas de presenta-

ción y que existe un amplio espectro de agentes infecciosos. Con estas consideraciones, contribuimos al conocimiento nacional de la enfermedad.

En conclusión, la incidencia hospitalaria de MN fue 1,4 casos por mil nacidos vivos, siendo mayor en prematuros. La dificultad respiratoria fue el síntoma más frecuente de la meningitis temprana, mientras que la fiebre y la irritabilidad lo fueron de la MN tardía. En el LCR se destacó la pleocitosis moderada, con hipoglucorraquia y proteinorraquia. Los patógenos aislados con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes* y las complicaciones neurológicas más comunes fueron ventriculitis e hidrocefalia. Se plantea un nuevo escenario patogénico de la MN, con tres formas: vertical por gérmenes de flora vaginal; nosocomial por contaminación en las unidades neonatales; y de la comunidad por gérmenes comunes.

Se recomienda realizar un estudio nacional de vigilancia epidemiológica estandarizado de MN, uniformizando los criterios de diagnóstico (clínico, citoquímico, cultivos, reacción cadena a la polimerasa), de neuroimagen (ultrasonido y resonancia) e identificación de los factores de riesgo perinatal.

Contribuciones de los autores: DGP participó en la concepción. DGP, BM y JY participaron en el diseño, la redacción y el análisis de datos del estudio. BM y JY participaron en el enrolamiento y la recolección de datos. MLR, AM, MR, MLS, SV, OL, AT, LC, LE, LV, OE, CD y PM participaron en la recolección de datos. Todos los autores revisaron y aprobaron el artículo.

Agradecimiento: A todos los médicos y las enfermeras de los servicios de neonatología de los hospitales participantes.

Financiamiento: Todos los costos de la investigación fueron autofinanciados.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bell WE, McCormick WF, Murillo PL. Meningitis neonatales. Infecciones neurológicas en el niño. 2a ed. Barcelona: Salvat; 1979.
- Ziai M, Haggerty RJ. Neonatal meningitis. *N Engl J Med.* 1958;259(7):314-20. doi: 10.1056/NEJM195808142590702.
- Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial Meningitis in the Infant. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):29-45. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.004.
- Holt DE. Neonatal meningitis in England and Wales: 10 years on. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2001;84(2):85F-89.
- 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. doi: 10.17843/rpmesp.2017.342.2297.
- 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.* 1993;32(4/6):73-7.
- Lazo E, Guillén D, Zegarra J. Meningitis neonatal en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Peru Pediatr.* 2008;61(3):157-164.
- Volpe J. Bacterial and Fungal Intracranial Infections. *Neurology of the Newborn.* Fifth Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013.
- Devi U, Bora R, Malik V, Deori R, Gogoi B, Das JK, Mahanta J. Bacterial aetiology of neonatal meningitis: A study from north-east India. *Indian J Med Res.* 2017 Jan;145(1):138-143. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_748_15.
- 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.
- 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.
- Perlman JM, Cilio M. Neonatal Meningitis: Current Treatment Options. *Neurology. Neonatology Questions and Controversies.* Third Edition. Philadelphia: Elsevier; 2019.
- Medina, María del Pilar. Frecuencia de enfermedad neurológica en recién nacidos. *Rev Peru Pediatr.* 2007;60(1):11-9.
- Zea-Vera A, Turin 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 Peru Med Exp Salud Pública.* 2016;33(2):278-282.
- Vera S. Variabilidad del criterio para indicar la punción lumbar en las unidades de cuidados intensivos neonatales [tesis de bachiller]. Lima: Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2018.

16. Coto GD, López JB, Fernández B, Fraga JM, Fernández JR, Reparaz R, *et al.* Meningitis neonatal. Estudio epidemiológico del Grupo de Hospitales Castrillo. *An Pediatr.* 2002;56(6):556-63.
17. 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.
18. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017;390(10104):1770-80. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4.
19. 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. doi: 10.1177/0009922817728699.
20. Olmedo I, Pallas CR, Miralles M, Simón de las Heras R, Rodríguez J, Chasco A. Meningitis neonatal: Estudio en 56 casos. *An Esp Pediatr.* 1997; 46:189-194.
21. Garges HP. Neonatal Meningitis: What Is the Correlation Among Cerebrospinal Fluid Cultures, Blood Cultures, and Cerebrospinal Fluid Parameters? *Pediatrics.* 2006;117(4):1094-100.
22. 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. doi: 10.1038/jp.2010.142.
23. Tan J, Kan J, Qiu G, Zhao D, Ren F, Luo Z, Zhang Y. Clinical Prognosis in Neonatal Bacterial Meningitis: The Role of Cerebrospinal Fluid Protein. *PLoS One.* 2015 Oct 28;10(10):e0141620. doi: 10.1371/journal.pone.0141620.
24. 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. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.06.004.
25. Berardi A, Lugli L, Rossi C, China MC, Vellani G, Contiero R, *et al.* Infezioni da Streptococco B Della Regione Emilia Romagna. Neonatal bacterial meningitis. *Minerva Pediatr.* 2010;62(3 Suppl 1):51-4.
26. 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.
27. 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.
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. *Pediatrics.* 2017 Jul;140(1). doi: 10.1542/peds.2017-0476.
29. Krebs VLJ, Costa GAM. Clinical outcome of neonatal bacterial meningitis according to birth weight. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(4b):1149-1153.
30. Gupta N, Grover H, Bansal I, Hooda K, Sapire JM, Anand R, Kumar Y. Neonatal cranial sonography: ultrasound findings in neonatal meningitis-a pictorial review. *Quant Imaging Med Surg.* 2017 Feb;7(1):123-131. doi: 10.21037/qims.2017.02.01.