

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE BAJA
CALIFORNIA (ISESALUD)

**DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA**



TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

**“MENINGITIS NEONATAL, EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE
TIJUANA, BAJA CALIFORNIA”**

TRABAJO TERMINAL
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:
DR. FRANQUEZ CELEDON JOSE MANUEL

TIJUANA, B. C.

Febrero 2010.

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE BAJA
CALIFORNIA (ISESALUD)

DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**“MENINGITIS NEONATAL, EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE
TIJUANA, BAJA CALIFORNIA”**

Presenta

Dr. Fránquez Celedón José Manuel
Residente de Tercer año de Pediatría

Asesor

Dr. Enrique Chacón Cruz
Medico Adscrito, Infectólogo Pediatra
Departamento de Pediatría
Hospital General Tijuana

Departamento de Enseñanza
Departamento de Pediatría
Hospital General Tijuana

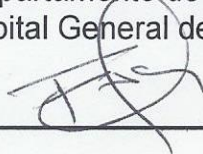
Jefe del Departamento de Pediatría
Dr. Graciano López Espinosa

TIJUANA, BAJA CALIFORNIA

FEBRERO 2010

FIRMAS

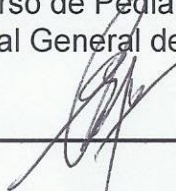
Dra. Leticia Falcón Noriega
Jefa del Departamento de Enseñanza
Del Hospital General de Tijuana



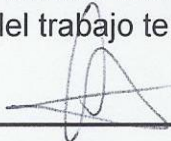
Dr. Graciano López Espinosa
Jefe del servicio de Pediatría medica
Del Hospital General de Tijuana



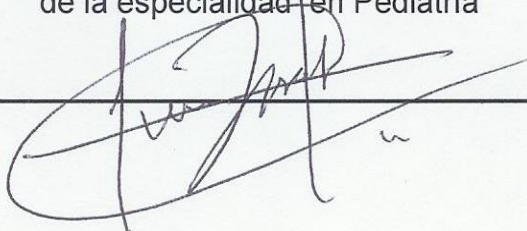
Dr. Jesús García Mora
Titular del curso de Pediatría Medica
Del Hospital General de Tijuana



Dr. Enrique Chacón Cruz
Infectólogo Pediatra, adscrito al Servicio de Pediatría
Asesor del trabajo terminal



Dr. Fránquez Celedón José Manuel
Médico Residente de tercer año
de la especialidad en Pediatría



ÍNDICE

	Pág.
• CONTRAPORTADA	I
• HOJA DE FIRMAS	III
• ÍNDICE	V
• RESUMEN	VI
• INTRODUCCIÓN	1
• ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO	2
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	65
• JUSTIFICACIÓN	66
• HIPÓTESIS	67
• OBJETIVO GENERAL	68
• OBJETIVOS ESPECÍFICOS	68
• MATERIAL Y MÉTODOS	69
• RESULTADOS	72
• DISCUSIÓN	82
• CONCLUSIONES	85
• BIBLIOGRAFÍA	87
• ANEXOS	90

RESUMEN

“Meningitis Neonatal Experiencia En El Hospital General De Tijuana Baja California”

INTRODUCCIÓN: La meningitis neonatal enfermedad infecciosa, su importancia se debe a la gravedad del cuadro, sus complicaciones, y la alta mortalidad en los pacientes. La incidencia, etiología y el tratamiento de las infecciones de sistema nervioso central en los últimos años han cambiado debido al desarrollo del uso de nuevos antimicrobianos, vacunas y maniobras invasivas (ventilación mecánica, catéteres y otros). La meningitis neonatal difiere en muchas formas de la que se presenta en otros grupos de edad, por las manifestaciones clínicas que se encuentran en el cuadro clínico, esto debido a lo inespecífico de la sintomatología en este grupo de edad. La punción lumbar, el análisis bioquímico, y el análisis bacteriológico del líquido cefalorraquídeo (LCR) siguen siendo el estándar de oro para el diagnóstico.

OBJETIVO: Describir la etiología, características y evolución clínica, así como laboratoriales encontrados en recién nacidos (RN) a los que se les diagnosticó meningitis neonatal en el Hospital General de Tijuana del 2005-2009 (5 años).

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, descriptivo, en el cual se analizaron todos los expedientes clínicos de pacientes RN diagnosticados con meningitis neonatal desde enero del 2005 a diciembre del 2009. Se investigaron datos como edad al momento del diagnóstico, edad gestacional, peso, características clínicas y valores de laboratorio básicos (citología o biometría hemática, glucosa sérica, citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR), así como resultados de aislamientos (cultivos).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Siendo un estudio retrospectivo, descriptivo y no comparativo, el análisis realizado se fundamentó en la realización de pruebas

básicas, tales como cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión, proporciones y, cuando se requiera, *prueba z* para comparación de proporciones, y solamente si es requerido, según resultados obtenidos, una *t de student*.

RESULTADOS: Se localizaron un total de 48 expedientes de los cuales 19 expedientes se retiraron del estudio ya que se descartó meningitis neonatal, 11 expedientes por ser incompletos, 6 expedientes no se encontraron. A un total de 12 paciente con diagnósticos confirmado de meningitis neonatal por LCR. 12 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de los cuales; 7 (58.3%) género femenino, 5 (41.6%) género masculino, antecedentes perinatales infección de vías urinarias en el ultimo trimestre: 4 (33.3%), enfermedad hipertensiva 3 (25%), RPM 18 horas (16.6%), condilomatosis vaginal (8.3%), ninguna patología asociada (16.6%), 9 pacientes (75%) fueron de término y 3 (25%) pretérmino, peso al nacimiento fué de 2645 gramos con una variación de 990gr – 4300 gr. Las manifestaciones clínicas, los signos y síntomas: síndrome de dificultad respiratoria en 10 pacientes (83.3%), fiebre en 9 pacientes (75%), irritabilidad en 6 pacientes (50%), apneas en 4 pacientes (33.3%), la hipotonía y la hipoactividad 3 pacientes (25%), cianosis, distensión abdominal, vómito, succión débil, crisis convulsivas, fontanela abombada, ictericia y piel marmórea, hipotermia (8.3%). Signos y síntomas de acuerdo a aparatos y sistemas, respiratorio (32%), manifestaciones cutáneas (25%), signos neurológicos (31%), signos cardiovasculares (2.2%), signos abdominales (9%). Aislamiento microbiológico, *Streptococcus* del grupo B o *Streptococcus agalactie* (16%), *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Cianobacterum meningoseptico* representan un 8.3%, y el 58% sin crecimiento. Valores de LCR y Citología hemática completa. LCR, recuento celular con una media de 1182, (15-2350 células por campo), polimorfonucleares (PMN) media 60.5% (29-92%), Monocitos 37.5% rango (4-71%), glucorraquia de 28 (1-55mg/dl), proteinorraquia media 358 rango (47-669mg/dl). Citología hemática una leucocitosis de 18 750 (2600-34900 células), neutrofilia 51.1% (27 – 87.3%), plaquetas 347,500

(variación 7,000 – 688,000). La estancia intrahospitalaria 27.5 (15 a 40 días), la media de la edad al momento del diagnóstico 14 días. La cobertura antimicrobiana que necesitó un segundo esquema por mala evolución fué en un porcentaje de 50%, del cual , el 25% concluyó en muerte. Complicaciones mas frecuentes :sepsis 25%, choque séptico 25%, enterocolitis 16%, hiponatremia, estatus epiléptico, síndrome colestásico, la coagulación intravascular diseminada (CID), plaquetopenia 0.12%, hallazgos tomográficos: hidrocefalia en 25%, higromas en 16.6%, hemorragia intraventricular en 0.12%.

La mortalidad fué de 3 pacientes. Se analizaron en estos pacientes los indicadores de mal pronóstico, tales como la edad gestacional máxima de 39.2 semanas de gestación (SDG) y mínima de 28 SDG, la edad de los síntomas fueron entre 14 y 18 días, recuento celular máxima de 11850, mínima de 170; glucosa en LCR 6 a 44, proteínas en LCR 67 a 669, cultivos positivos en 2 pacientes.

CONCLUSIÓN: En la actualidad, el organismo que se asocia más frecuentemente con meningitis neonatal en nuestra unidad hospitalaria sigue siendo *Streptococcus agalactiae*, los otros microorganismos que se encontraron son asociados a infecciones intrahospitalarias y sepsis neonatal tardía como *Serratia*, *Cyanobacterium sp.* y *Staphylococcus aureus*, esto se debe a que hoy en día, es mas elevada los procedimientos para invasión neonatal y monitoreo como el uso de catéteres centrales de larga estancia, ventilación mecánica convencional. Sin embargo, en la mayoría de los casos no se logró aislamiento, y siendo un estudio retrospectivo no podemos establecer como primer agente etiológico a *Streptococcus agalactiae*. Sin embargo, este estudio nos da la pauta para realizar posteriormente un estudio prospectivo para la identificación y seguimiento de casos de meningitis neonatal en nuestro nosocomio.

El diagnóstico oportuno es difícil para meningitis neonatal, como ya observamos las características clínicas son muy sutiles e inespecíficas y no se distinguen de las que se presentan en la sepsis neonatal. Las características perinatales

importantes destacadas en este estudio, es la relación de infección materna como infección de vías urinarias, ruptura prematura de membranas y enfermedad hipertensiva. Los indicadores de mal pronóstico y mortalidad en este estudio fueron prematurez, peso bajo al nacer, leucocitosis con neutrofilia, plaquetopenia severa, altas concentraciones de proteínas en LCR, además de hipogluorraquia.

Las complicaciones y secuelas detectadas: hidrocefalia, higroma, las asociadas a sepsis neonatal tardía como choque séptico, sepsis severa, CID.

La mortalidad e incidencia es muy baja, pero, insistimos, que un estudio prospectivo es fundamental para conocer la real incidencia de tan importante patología.

INTRODUCCIÓN

La meningitis neonatal es una enfermedad infecciosa, cuya importancia se debe a la gravedad del cuadro como a la seriedad de las complicaciones y elevado porcentaje de mortalidad. En los últimos 30 años, la incidencia, etiología y el tratamiento de las infecciones del sistema nervioso central han cambiado, junto con el desarrollo y uso de nuevos antimicrobianos, vacunas y maniobras invasivas (ventilación mecánica, uso de nuevos catéteres, invasión intensiva en las áreas de terapia neonatal).^{15, 23.}

La meningitis neonatal difiere en muchas formas de la que se presenta en otros grupos de edad, dada las características del huésped (el RN *per se* es un paciente inmunocomprometido), los agentes etiológicos son distintos, y las manifestaciones clínicas que se pueden encontrar pueden ser sutiles e inespecíficas, lo que complica de forma importante el Dx temprano. Además la punción lumbar para el análisis citoquímico del LCR es diferente en cuanto valores, siendo el cultivo el estándar de oro para el Dx definitivo.^{15, 23}

La etiología de la meningitis bacteriana neonatal varía considerablemente dependiendo de la zona geográfica, la edad del paciente (> ó < de 7 días de vida), así como de los agentes predominantes nosocomiales en el caso de meningitis neonatales intrahospitalarias. Así también, la susceptibilidad bacteriana a los diferentes antibacterianos varía considerablemente.^{15, 23.}

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

La etapa neonatal como concepto se extiende desde el nacimiento hasta los 28 días de vida extrauterina. Se divide en dos periodos muy importantes: el hebdomadario o neonatal inmediato, al que corresponden los primeros siete días de vida, y el pos hebdomadario o neonatal tardío que abarca de los 8 a los 28 días de edad.¹⁹

Un recién nacido normal, es aquel que tiene más de 37 semanas de gestación y que está libre de malformaciones congénitas u otra patología. De acuerdo a las recomendaciones de la organización mundial de la salud, se establece a las 37 semanas de gestación como la línea divisoria entre nacimientos de termino y de pre termino, de esta forma se puede distinguir los siguientes grupos de recién nacidos: Los recién nacido se deben de clasificar según su edad gestacional y según relación peso y edad gestacional. Los recién nacido de término son aquellos nacidos con 37 semanas de gestación y menor de 42 semanas de gestación, recién nacido pre termino aquellos nacidos con menos de 37 semanas de gestación, y los recién nacido pos término aquellos nacidos con más 42 semanas de gestación, la nomenclatura que se les da según el peso abarca peso adecuado para la edad gestacional, cuando el peso de nacimiento se encuentra entre los percentiles 10 y 90 de las curvas de crecimiento intrauterino, los de peso bajo para la edad gestacional cuando se encuentran menor de el percentil 10 de las curvas de crecimiento intrauterino, los de peso grande para la edad gestacional cuando se sobrepasa la percentil 90 en las tablas de crecimiento intrauterino.^{19,10.}

La meningitis neonatal es una enfermedad infecciosa frecuente durante el nacimiento y toda la etapa neonatal, como definición de meningitis *inflamación de las leptomeninges*, es de presentación aguda y fatal, su importancia radica en que las manifestaciones clínicas son vagas e inespecíficas, por lo que es muy difícil de diagnosticar. Tiene una tasa de incidencia que varía de 2 a 10 casos por cada 10,000 nacidos vivos y un índice de mortalidad de un 3%, en donde la

transmisión materno-fetal es la principal forma de contagio, además de infecciones nosocomiales entre prematuros de bajo peso. La relación hombre mujer es de 3:1, y sólo un 1% de los recién nacidos desarrolla meningitis a pesar de permanecer en contacto directo con múltiples agentes patógenos.

NEONATOLOGÍA Y SU HISTORIA.

Toda actividad humana y sobre todo la ciencia, deriva de un trabajo de generaciones anteriores, partiendo desde meras observaciones, falsas creencias y descubrimientos notables, todos ellos transmitidos de generación en generación y llegando a nosotros casi por arte de magia. Lo que hoy practicamos en nuestro trabajo diario tiene un origen remoto y el conocerlo nos permite comprender mejor nuestra labor y entender que debemos traspasar lo que hemos aprendido, a las generaciones futuras.⁴.

La neonatología, como todas las ciencias, no está exenta de un pasado y tiene una historia que se imbrica entre la pediatría y la obstetricia. Ésta subespecialidad pediátrica que se dedica al estudio y cuidado del recién nacido es una de las especialidades más nuevas dentro de la medicina y presenta cada día nuevos desafíos futuros, lo que permite, a quienes la practicamos con devoción, estar siempre descubriendo nuevos horizontes y encontrar áreas no exploradas por nuestros antecesores.⁴.

En la antigüedad, se veneraba al anciano y son escasos los legados y observaciones dedicadas a los aspectos de salud en niños. Si bien existen numerosos reportes de la era grecorromana dedicados al parto e incluso a la cesárea, poco hay dedicado al recién nacido. Hay que remontarse al siglo XVIII para ver por fin un gran número de escritos describiendo aspectos de patologías del niño. Fueron descritos en este siglo la primera atresia duodenal por Calder en 1733, en 1753 Roederer publica la primera curva de promedios de peso y talla. En 1780 Chaussier describe la primera utilización de oxígeno suplementario en niños y Beardsley describe lo que hoy conocemos como

estenosis hipertrófica del píloro, ese mismo año se hace la primera descripción de la Transposición de Grandes Vasos.⁴

Durante el siglo XVIII se fundaron en Francia e Inglaterra los orfanatos para acoger niños abandonados, destacando que no existían hospitales para niños hasta 1802 en que se inaugura en París “L’Hopital des Enfants Malades” que es el primer hospital de niños en la historia. Numerosas descripciones sobre patologías neonatales se deben a los inicios del siglo XIX como la descripción de la Hidrocefalia por Heberden y del Síndrome de Prune-Belly por Frolich junto a una serie de malformaciones que provocaron el interés de los investigadores de la época. Cincuenta años después de la inauguración del primer hospital pediátrico en París nace el segundo hospital destinado a niños es el “Great Osmond Street Hospital” en Londres en 1852. Dos años más tarde se fundan los primeros centros pediátricos en los Estados Unidos, el “New York Nursing and Child Hospital” y el “Children’s Hospital of Philadelphia”.

Inglaterra fue pionero en obligar a declarar el nacimiento de los niños recién nacidos en 1836.⁴

En el siglo XIX, la medicina era predominantemente descriptiva, sin embargo, se señalan en la literatura algunos avances tecnológicos a destacar, como la primera descripción de intubación de la tráquea en niños posterior al parto, el relato corresponde a Blundell en el año 1834. Así mismo Marchant en 1851 describe por primera vez la alimentación por caída libre y sonda en niños pequeños, lo que será un avance decisivo para la época. La primera descripción de la parálisis cerebral y su relación con el nacimiento traumático se debe a Little en 1861.⁴

Pese a todos estos avances, la opinión pública no era muy favorable a los desarrollos en esta área y en especial los referentes al recién nacido prematuro. Basta citar lo publicado por William Blackstone, referente a los prematuros a quienes considera en su libro “Commentaries on the Laws of England”:

*“monstruos, mitad humanos y mitad bestias, sin derechos a heredar a sus padres”*⁴.

Sin duda es la escuela francesa de obstetricia a la que debemos los primeros grandes avances de una incipiente neonatología y es en la cátedra del profesor Stephane Tarnier en Paris de donde emergen los grandes avances que sientan la base de la especialidad. Jean Louis Denucé en 1857 hace la primera descripción publicada de una incubadora rudimentaria en el “Journal de Medicine de Bordeaux” y en 1880 se patentó la primera incubadora cerrada en Paris, el modelo se denomina Tarnier-Martin seguida tres años después por la incubadora Tarnier-Auvard.⁴

La escuela francesa, liderada por Tarnier y su discípulo Pierre Budin quienes son hoy considerados los padres de la neonatología, sientan las bases de la alimentación del prematuro. Igualmente es a Tarnier a quien se debe la utilización de oxígeno en prematuros publicado por Bonnaire en 1891⁽⁹⁾. Pierre Budin en 1892 publica su libro referente a “lactantes con problemas nacidos de parto prematuro” y diferenció a los lactantes en pequeños y grandes para la edad gestacional. A Budin también se deben las observaciones referentes a la temperatura baja y la mortalidad del prematuro, siendo uno de los pioneros en transportar niños con botellas de vidrio con agua caliente para evitar que se enfriaran. A Budin se debe la publicación del libro “Le Nourrisson” en 1900 que abarca aspectos referentes a los cuidados de enfermería de los recién nacidos, este texto sería publicado en Inglaterra bajo el nombre de “The Nursling” en 1907^(10, 11,12). En estos años Fallot describe su célebre Tetralogía de Fallot e Hirschprung una serie de malformaciones del aparato digestivo hasta hoy vigentes. En 1908 se realizaría la primera transfusión en la enfermedad hemorrágica del recién nacido.⁴

Ya cerca de fin de siglo, Lion desarrolla la primera incubadora termo regulada, posteriormente industrializada por Paul Altmann en Berlín. Esto tendría una importancia clave en el desarrollo de equipos destinados al cuidado de

niños prematuros. Lion expone en París sus modelos de incubadoras con niños prematuros en su interior y en 1896, con ocasión de la exposición de Berlín, se exponen al público niños prematuros dentro de las incubadoras termoreguladas. Esta metodología se hará una rutina en época de grandes exposiciones mundiales llegando a Londres a la “Exhibición de la Era Victoriana” en Earl’s Court. Es Martin Couney quien en 1897 cruza el atlántico con la primera exhibición de prematuros en incubadoras en la exposición Trans-Mississippi, Omaha, Nebraska lo que es replicado años más tarde por De Lee en la exposición mundial de Chicago de 1933 con entrada de un dólar por visitar a los prematuros.^{4,14.}

El fin del siglo XIX y comienzos del siglo XX, se caracterizaron por el diseño de equipos y reportes de sobrevivencia de lactantes pequeños al nacer, lo que junto a la popularidad adquirida en las diversas exposiciones de la época lograron cambiar la perspectiva de la opinión pública referente a los cuidados neonatales. Ya los hospitales pediátricos eran una realidad y en ellos se dedicaban áreas especiales para el cuidado de los recién nacidos enfermos y en especial para prematuros. No debemos perder la perspectiva referente a que el parto ocurría en domicilio y era atendido por “comadronas” hasta bien entrado el siglo XX. Los albores de la neonatología se basan en una medicina descriptiva y empírica, las líneas de trabajo son exclusivamente morfológicas, prevención de infecciones y nutrición. En suma, una medicina basada en la intención y la experiencia. Prueba de ello es uno de los primeros reportes en Chile en el artículo titulado “Tratamiento de la asfixia de los recién nacidos con el método de la lengua” por el Dr. Peronne de Sedan y traducido al español y publicado en la Revista Médica de Chile en 1893.^{4,14.}

A inicios del siglo XX muchos avances fueron incorporados a la especialidad, el dispositivo de Blackfan para la toma de muestras de sangre de los neonatos fue un gran avance, en 1912 Ramstedt reporta el primer tratamiento exitoso de la Estenosis Hipertrofica del Píloro y al año siguiente Richter publica la primera ligadura de fístula traqueo esofágica exitosa. Para la

década de los años 20 en las grandes ciudades norteamericanas ya un 60% de los nacimientos ocurría en los hospitales.^{4, 14.}

La neonatología moderna nace con Jullius Hess en Chicago en 1914 quien tuvo el mérito de inaugurar la primera unidad dedicada al cuidado del recién nacido prematuro en el hospital Michael Reese. El Dr. Hess publica en 1922 su libro titulado “Premature and congenitally diseased infants” que sienta las bases de los cuidados neonatales modernos tanto en cuidados de enfermería como en el uso de tecnología a implementar. Se debe a Hess la primera cuna de radiación de calor y la primera incubadora de transporte.^{4,14,18.}

Los prematuros seguían llamando la atención y en las primeras décadas del siglo XX eran motivo de exposición al público en diversas grandes ciudades de los Estados Unidos. En 1930 se funda la Academia Americana de Pediatría y desde 1933 se reconoce la especialidad de pediatría previa acreditación. Será esta academia quien defina en 1935 al prematuro como todo niño menor de 2500 gramos al nacer. Se relaciona en esos años la isoimmunización Rh como causa de la eritroblastosis fetal y las cataratas congénitas con la rubéola. En 1938 se realiza la primera ligadura exitosa del Ductus Arterioso Persistente y en 1943 Blalock y Taussig realizan la primera operación exitosa en cardiopatía cianótica. A Diamond se debe el honor de la descripción de la primera exanguinotransfusión a través de la vena umbilical, lo que implicaría un gran avance en el tratamiento de la ictericia severa.^{4, 18}

En 1952 la Dra. Virginia Apgar, anestesióloga, describe el score de Apgar en la atención inmediata del neonato. Este aporte será relevante en el nacimiento de la especialidad de neonatología que será reconocida en 1960. En el nacimiento de la especialidad se considera al Dr. Julius Hess y a la Dra. Apgar como los padres de la neonatología moderna.^{3, 18.}

Durante las décadas del 60 al 90 un continuo avance de la especialidad fue desarrollado en base a múltiples esfuerzos e investigadores notables. Estos

avances implicaron un desarrollo y difusión acelerado de las técnicas de reanimación cardiopulmonar y del concepto de monitorización continua del neonato enfermo incluyendo la oximetría de pulso.¹⁸ La mortalidad en este período se asociaba al niño prematuro que cursaba con enfermedad de Membrana Hialina por déficit de surfactante pulmonar y el tratamiento de la época consistía en ventilación mecánica invasiva o CPAP y bicarbonato. Las secuelas de la ventilación mecánica eran severas con dependencia de oxígeno prolongada por Displasia Broncopulmonar. Igualmente las secuelas de la prematuridad incluyendo hemorragias cerebrales y la temida retinopatía del prematuro eran motivo de grandes esfuerzos por entender su fisiopatología y así prevenir las secuelas severas como la parálisis cerebral y ceguera asociadas a éstas. Los avances en las técnicas de ventilación mecánica permitieron reducir las complicaciones en forma significativa pero no sería hasta la aplicación de surfactante exógeno, en que se produce el momento clave en que se logra reducir la mortalidad por Enfermedad de Membrana Hialina.^{4, 18}

A medida que pasaban los años algunas enfermedades neonatales fueron siendo controladas e incluso casi erradicadas. La ictericia severa y en especial la eritroblastosis fetal fué tratada y prevenida de mejor forma, y ya en los años 90 dejó de ser una causa importante de secuelas incluyendo el temido Kernicterus y de procedimientos invasivos como la exanguineotransfusión neonatal. Ya desde fines de los años 80 las unidades de neonatología se caracterizarían por dedicarse principalmente al niño cada vez más prematuro y al tratamiento de los pacientes nacidos con malformaciones congénitas.⁴

La neonatología moderna nace con la introducción a inicios de los 90 del surfactante exógeno que va acompañado de una serie de avances que permiten entender el notable incremento de la sobrevivencia y reducción de la morbilidad asociada al prematuro. Se desarrollan los centros de seguimiento de prematuros a cargo de médicos neonatólogos y con la participación activa de otros especialistas incluidos neurólogos, broncopulmonares, oftalmólogos y otros. Se controla en forma eficiente la retinopatía del prematuro con la introducción de

técnicas de láser para evitar su progresión. Se desarrolla una línea de nutrición especial para el crecimiento del prematuro extremo con nutrición parenteral segura y adecuada a los requerimientos del paciente. Los accesos vasculares evolucionan hacia vías percutáneas garantizando menores complicaciones asociadas y erradicando procedimientos como las denudaciones vasculares. Se llega así a nuestros días, en pleno siglo XXI la neonatología se caracteriza por una alta tasa de sobrevivencia y una cada vez mejor calidad de vida. Hoy las terapias aplicadas se basan en medicina basada en evidencia científica con un fuerte concepto de racionalidad terapéutica. Los esfuerzos están centrados en la atención del prematuro extremo y del niño con malformaciones congénitas en quienes se ha desarrollado toda una terapia anticipatoria para minimizar secuelas que afecten su calidad de vida. En esta era los equipos médicos son cada vez más sofisticados y diseñados especialmente para neonatos, la farmacología disponible cuenta con estudios realizados en recién nacidos y ya no son una extrapolación de los niños mayores. La cirugía neonatal avanza hacia un concepto de mínima invasión con mejores resultados y recuperaciones casi milagrosas.^{4, 18.}

La neonatología moderna además ha desarrollado junto a los médicos obstetras una integración bajo el concepto de lo que hoy llamamos Medicina Perinatal, en el cual ambos profesionales se dedican en forma complementaria y conjunta al paciente prenatal, permitiendo así anticiparse y planificar de mejor forma las terapias a implementar tanto en los embarazos de riesgo como en embarazos con diagnóstico prenatal de anomalías.^{4, 18.}

La especialidad ha recorrido un largo camino hasta hoy y sin duda el conocer mejor el pasado nos permite entender hacia donde van dirigidos nuestros pasos y nos invita a entregar nuestro aporte diario al desarrollo de nuestra especialidad.^{4,18.}

LAS INFECCIONES NEONATALES

Las infecciones neonatales son un problema mundial de salud pública. En los países industrializados, su incidencia es de aproximadamente el 1%, de los nacimientos, siendo más elevada en los países en vías de desarrollo. En 1996 las infecciones surgidas durante el primer mes de vida causan cinco millones de muertes por año, la mayoría de los agentes patógenos (bacterias, hongos y virus) pueden producir una infección en el recién nacido. La epidemiología bacteriana varía según los periodos, los países e incluso las regiones, por lo que no es posible extrapolar protocolos terapéuticos, tanto curativos como preventivos, elaborados a partir de la experiencia de un solo centro.^{5, 16.}

Las infecciones neonatales se dividen en infecciones precoces y tardías. En realidad, esta clasificación simplificada agrupa un conjunto muy heterogéneo, cuyas características fisiopatológicas, cronológicas y epidemiológicas son muy diferentes. Las infecciones materno- fetales se incluyen entre las infecciones precoces. Son responsables del 12% de la mortalidad perinatal, del 9% de la mortalidad neonatal precoz y del 12% de la mortalidad neonatal tardía.^{5, 25.}

Inmunidad neonatal y medios de defensa antibacteriana del recién nacido:

El factor de riesgo más importante es la inmadurez inmunitaria, que es mayor cuando más prematuro es el recién nacido. En el recién nacido el desarrollo de las defensas inmunitarias, se caracteriza por una doble inmadurez: humoral y celular. En la sangre del cordón umbilical, las pruebas funcionales de los linfocitos T son normales, mientras que la producción de linfotoxinas de factores inhibidores de migración (MIF migration inhibitory factor), y de adenosinmonofosfato (AMP) cíclico, así como la fagocitosis, son deficientes.^{5,16,25.} La inmunidad humoral depende del estado inmunitario de la madre. Aunque el feto es capaz de producir pequeñas cantidades de inmunoglobulinas (Ig) a partir de la treceava semana, las IgG presentes al nacer son de origen fundamentalmente maternos, transmitidos por vía

transplacentaria. Su nivel aumenta durante el embarazo, alcanzando a término el 120% del nivel materno, gracias al paso activo al final de la gestación. En cambio ni las IgM ni las IgA atraviesan la placenta, por lo que la presencia de IgM en la sangre del cordón implica su origen fetal. Finalmente los niveles de complemento son bajos: 50% para el CH50 en el recién nacido a término. La falta de anticuerpos específicos en la madre y por lo tanto en el recién nacido contra un germen patógeno, favorece el desarrollo de una infección en un niño colonizado, ya que estos anticuerpos inducen la inmunidad pasiva en el feto. El nivel de anticuerpos específicos con efecto protector varía según los serotipos. La inmunidad celular neonatal es potencial ya que todavía no están almacenadas en su memoria las respuestas a los estímulos antigénicos bacterianos que van a ser inducida por la colonización bacteriana especialmente digestiva.^{5,16,25.}

Respuesta inmunitaria normal a la infección

De modo muy general, los elementos que participan en la defensa del hospedador ante la infección pueden clasificarse en dos grandes grupos:

1. Inespecíficos o innatos
2. Específicos o adaptativos

La respuesta inmunitaria inespecífica:

Innata, inespecífica, sin capacidad de generar memoria y no necesariamente dependiente del recién nacido (como la alimentación al seno materno), la respuesta inmunitaria inespecífica es la primera barrera que debe superar una infección.¹³

Los elementos que la componen son tantos mecánicos como físicos, bioquímicos y celulares, los cuales, como todos los elementos del sistema inmunitarios, son sinérgicos. Por fortuna, la mayor parte de los agentes infecciosos no puede traspasar estas primeras líneas de defensa del cuerpo

humano. Antes que nada, tanto la impermeabilidad de la piel, como la capa de moco que cubre las vías respiratorias, digestivas, urinarias y la paca ciliar de algunas de ellas, que atrapa y desplaza hacia el exterior un gran número de microorganismo nocivos, constituyen barreras físicas que impiden el paso de microorganismos hacia estructuras internas. (infección neonatal). La motilidad ciliar y la del tubo digestivo constituyen una barrear mecánica que protegen áreas que son sumamente vulnerables a infecciones por su extensión, como lo es la superficie del tubo digestivo.^{9,13}

Algunas barreras bioquímicas las constituyen las acciones germicida del ácido producido en el estómago y las secreciones pancreatobiliares. Estas secreciones tienen la función de disminuir la carga de microorganismos viables que llegan al intestino. Si consideramos al intestino como el mayor órgano inmunitario del organismo, veremos la importancia del mismo en los mecanismo de defensa del recién nacido. Las lisozima de las lágrimas y otras secreciones, así como los ácidos grasos de la superficie de la piel (incluyendo el vermis gaseoso), la espermina del semen, y de nuevo el moco de los epitelios ciliares, compuesto por mucina, glicoproteínas, inmunoglobulinas, glucolípidos y albúmina, el glucocaliz de las vellosidades intestinales y la flora comensal en el intestino y la vagina, que compiten eficientemente contra un gran número de patógenos, son ejemplos claros de inmuno elementos inespecíficos de tipo bioquímico.^{13, 24.}

Hay múltiples factores innatos humorales que se secretan hacia el moco, de los cuales ya mencionamos algunos, pero la lactoferrina posee actividades que la vuelven especialmente importante. Se le han descrito actividades bacteriostáticas, antimicóticas y antivíricas.^{13, 9.}

Otros sistemas bioquímicos inespecíficos mucho mas elaborados son los constituidos por los reactantes de fase aguda y el sistema del complemento. La proteína C reactiva es el ejemplo mejor conocido de los reactantes de fase aguda. Se incrementa rápidamente en los procesos infecciosos, y su unión a

bacterias facilita que estas sean fagocitadas (función conocida como opsonización), pues desencadena la activación del sistema del complemento. El sistema bioquímico de más de 20 proteínas, conocidas como sistema del complemento, es un componente clave de la respuesta inmunitaria innata. Los diferentes componentes del sistema se ha venido reclutando a lo largo del desarrollo filogenético de la inmunidad adaptativa, para participar en la muy compleja respuesta inmunitaria. Las proteínas del complemento consisten en glucoproteínas circulantes, receptores para unión a células y moléculas reguladoras, que son fundamentales para controlar las vías de activación y evitar daños hísticos (tisulares).¹³.

Las proteínas del complemento tienden a existir como precursoras inertes del plasma, pero hay varias formas de activar el sistema. El sistema del complemento puede activarse por tres vías, directamente y de manera inespecífica por los propios microorganismos a través de los procesos denominados vía alterna y vía de la lectina o bien por concurso de elementos específicos como los anticuerpos mediante la vía clásica. El sistema del complemento tiene, por si mismo, una función lítica sobre las membranas celulares de muchas bacterias; produce reacciones que atraen fagocitos al sitio de la infección (quimiotaxis); opsoniza las bacterias para facilitar su fagocitosis; amplifica la reacción inmunitaria, y contribuye a producir vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar local para facilitar la llegada de nuevos y más numerosos inmunoelementos al sitio de reacción.^{9,13}

La reacción inflamatoria así generada, se caracteriza por tres fenómenos mayores: un incremento en el aporte sanguíneo a la zona afectada, un aumento de la permeabilidad capilar con la finalidad de permitir el acceso a la región infectada de otras moléculas (como son algunos mediadores de la respuesta inmunitaria) y por último, produce la migración de células fagocitos (neutrófilos y macrófagos) estimuladas por la quimiotaxis. Una vez que son liberadas de la médula ósea hacia la circulación, las células fagocíticas atraídas al sitio de infección por factores quimiotácticos (citrinas), como la subfracción C5a del

sistema de complemento, inician el proceso de contacto con el endotelio inflamado a través de mecanismos de adherencia, que incluyen moléculas de adherencia como la L-selectina, la B-integrina y el determinante celular CD11b (receptor para C3bi). La interacción entre la L-selectina del neutrófilo y los ligandos específicos del endotelio inducen el fenómeno de rodamiento del neutrófilo sobre el endotelio. La liberación de L-selectina y la expresión en la superficie del CD11b, resulta en una firme adherencia de los neutrófilos al endotelio.⁹

Ya unidos, se inicia el proceso de migración transendotelial de los neutrófilos a través de las células de unión hasta alcanzar el espacio extravascular. Una vez en el, los neutrófilos, por fenómeno de diapedesis y atraídos por agentes quimiotácticos como la interleucina 8(IL8), elaborada por las células ubicadas en el sitio de infección, se dirigen al foco de la misma. Ahí, se adhieren a los microorganismos de manera inespecífica, en especial si estos han sido opsonizados previamente, como por ejemplo por la subfracción C3b del sistema del complemento, por inmunoglobulinas o fibronectina, pues la opsonización permite a los fagocitos reconocer sus objetivos. Después de adherirse a los microorganismos por receptores como el CD11b, estos son englobados por pseudópodos e internalizados formando una partícula intracelular llamada fagosoma, a la cual se fusionan los lisosomas para destruir al microorganismo fagocitado por acidificación, acción de enzimas catiónicas, defensinas, lactoferrina y mecanismos dependientes de oxígeno (anión superóxido, radical hidroxilo, peróxido de hidrógeno y oxígeno libre. Una vez muertos y degradados los microbios, los neutrófilos inician un proceso de muerte celular llamado apoptosis y son retirados del sitio por los macrófagos.^{9,13}

Respuesta inmunitaria específica

Anteriormente, la inmunidad específica se clasificaba en dos grandes grupos: la humoral y la mediada por células o inmunidad celular. En la

actualidad, este concepto que en términos estrictos no desaparece, se ha adaptado con un enfoque más funcional.

La misión de la inmunidad específica o adaptativa es reconocer antígenos (Ag) (moléculas expresadas en la superficie de los microorganismos que son capaces de ser reconocidas y de generar una respuesta específica, por ejemplo de tipo anticuerpo y establecer una respuesta inmunitaria que elimine la fuente de ese antígeno en particular.

Los patógenos tienen una gran multiplicidad de ciclos vitales y el organismo debe montar respuestas inmunitarias eficientes contra cada uno de ellos. Hay microorganismos esencialmente intracelulares (aunque, por lo menos en alguno de sus antígenos en la superficie de la célula afectada, y contra ellos se genera una respuesta de tipo celular, en tanto que se montará una respuesta de tipo humoral por anticuerpos contra los antígenos reconocidos en el espacio extracelular.¹³.

Respuesta inmunitaria específica

Las inmunoglobulinas o anticuerpos (Ig/Ac) tienen en su estructura dos porciones principales; cada una de ellas condiciona, además diferentes funciones de la molecular. La primera porción es la que identifica y se une a un antígeno específico (Fab), en tanto que la segunda fracción o fracción cristizable (Fc) va a interactuar con el sistema del complemento y con diferentes células del sistema inmunitario que poseen receptores para la fracción cristizable (Rfc), como son los polimorfonucleares, los mononucleares e incluso las células citotóxicas (fenómeno conocido como citotoxicidad mediada por Ac).

La unión de los anticuerpos con algunas toxinas las neutraliza, en tanto que su unión con los virus disminuyen la adherencia de éstos a las células del hospedador y por lo tanto produce su ineffectividad. Los anticuerpos son generados por los linfocitos de tipo B que, una vez estimulados, se diferencian

en células plasmáticas generadoras de inmunoglobulinas (en una respuesta primaria se produce primordialmente IgM, en tanto que en una respuesta secundaria predomina la IgG). Cuando el fenómeno ocurre por primera vez, se produce una respuesta de tipo primaria, en donde la cifra total de Ac es relativamente menor a la vista en respuestas posteriores al mismo Ag, con una menor afinidad y menor avidéz para reaccionar con el Ag. La respuesta secundaria es mucho más intensa, rápida y duradera.⁷

Estado del proceso inmunitario contra la infección en el recién nacido

Para establecerse una infección, los microorganismo deben franquear la barrera mucocutánea; con este fin deben adherirse a un epitelio y penetrar a través de él.

La piel actúa como una interfase entre el ambiente y el medio interno. La piel gruesa, impermeable, queratinizada y resistente del recién nacido a término, carece de estas características en el neonato pre término, quien tiene una piel mucho mas delgada, permeable y friable. La permeabilidad epidérmica reside en el estrato córneo y está mediada por láminas superpuestas compuestas por lípidos hidrófobos, localizados en los espacios extracelulares de las capas múltiples de la capa córnea de células enucleadas y fuertemente unidas que están cubiertos por una cubierta celular cornificada rica en proteínas y queratina. En el prematuro, hay inmadurez estructural, las fibras y los filamentos de anclaje y los hemidesmosomas son menores y más pequeños, lo que vuelve a la piel más susceptible a la rotura; la permeabilidad del estrato córneo está subdesarrollada con lo que hay mayor susceptibilidad a infecciones, el manto ácido está subdesarrollado o es casi inexistente. Es posible que también haya alteraciones en la función inmunorreguladora, cutáneo así como una alteración o disminución en la expresión de péptidos catiónicos antimicrobianos (antileucoproteasa derivada de la piel y B-defensina 2 humana). Debido a esto, la piel del prematuro es una barrera fácil de salvar, sobre todo cuando, además,

las lesionamos con cintas adhesivas, múltiples punciones, abrasiones y quemaduras.^{13,27.}

En el recién nacido, la secreción ácida gástrica y la pancreatobiliar es de menor cantidad que en niños mayores; hay además, menor actividad de las proteasas, mayor permeabilidad de la mucosa intestinal a las proteínas extrañas, disminución en la cantidad de los ácidos biliares intraluminales y presencia de dismotilidades que, junto con una escasa cantidad de IgA secretora en la mucosa del tubo digestivo y en general de todas las mucosas del recién nacido (pues la IgA) no cruza la barrera placentaria y aparece en el intestino alrededor de las cuatro semanas después del nacimiento), favorecen la adquisición de infecciones por vía digestiva.^{13.}

Lo anterior se agrava por la presencia de ayuno. La ausencia de estimulación enteral y gástrica favorece una mayor carga bacteriana y antigénica. La proteólisis destruye la estructura de los antígenos con lo que se destruyen los epítomos que permiten el reconocimiento de antígenos. El moco secretado por el recién nacido, incluyendo el del tubo digestivo, es diferente al del adulto. Tiene una menor concentración de fucosa y N-acetilcisteína y una mayor concentración de mucina. Estos cambios pueden condicionar una menor capacidad protectora del moco en el recién nacido.^{9,13.}

En el caso del estreptococo B-hemolítico del grupo B tipo III, se ha visto una mayor adherencia a la mucosa del recién nacido (especialmente si este se encuentra infectado) en comparación con el adulto. La deficiencia de IgA se ha mencionado como elemento clave para este hecho, pero también pudiera participar la deficiencia de fibronectina. Para que un microorganismo que ha penetrado sea eliminado, debe ser primero opsonizado y posteriormente fagocitado o destruido por su acción lítica una vez activado.

La proteína C reactiva, después de reaccionar con algunos ligando, como son los polisacáridos bacterianos, interactúa con la fracción Clq del sistema del

complemento y desencadena la vía clásica del sistema del complemento con actividad lítica bacteriana. Los lipopolisacáridos bacterianos pueden por si mismo activar al factor C3 del sistema del complemento y desencadenar la vía alterna de complemento con los mismos efectos. En el caso de que el Ag sea identificado por algún Ac. El complemento Ag/Ac formado precipitará la reacción de la vía clásica del sistema del complemento.^{9,13.}

En cualquiera de los tres casos anteriores, la integridad de las vías de activación del sistema del complemento resulta fundamental para obtener el efecto lítico final. En el recién nacido (especialmente en el muy prematuro), se han descrito múltiples defectos, sobre todo cuantitativos, pero también cualitativos en los elementos que forman el sistema del complemento. Se conocen defectos cuantitativos desde el factor C1 hasta el C9 y prácticamente en toda la cadena, y se sabe que los componente del sistema del complemento no cruzan la barrera placentaria, así, los niveles de los factores del complemento en el recién nacido son todos de síntesis propia.

Ahora bien, al tratarse del sistema del complemento de una cadena de proteínas que interactúan de modo secuencial y que requieren la formación de convertasas multimoleculares para su activación, la disminución en la concentración de múltiples componentes individuales resultará en un defecto funcional aun más grave del que se esperaría en el caso de una deficiencia de un componente aislado. Se ha estudiado la capacidad del neonato para activar tanto la vía clásica como la vía lectina y la vía alterna del complemento. No obstante que se ha demostrado que las tres vías tienen la capacidad de activarse, esta activación es deficiente.

Cuando se ha comparado la actividad promedio de la vía clásica del recién nacido con la del adulto sanos, ésta ha tenido el 74% de la actividad promedio de los adulto. La vía alterna es aun mas anormal, con un porcentaje de actividad equivalente al 56% de la del adulto y se sabe que los recién nacidos tienen frecuentemente defectos en la vía lectina. Como se ha señalado, la

deficiencia descritas en el sistema del complemento del recién nacido no han sido solamente cuantitativas, sino cualitativas. Hay estudios que sugieren, por ejemplo, que el neonato está limitado en su capacidad de generar suficientes sitios enzimáticos estables que contengan factor B para una adecuada fagocitosis.

El factor C3 es el punto de cruce de todas las vías y un defecto en la activación del mismo afectaría todo el sistema del complemento. La función de opsonización del recién nacido depende considerablemente del sistema del complemento ante la menor disponibilidad de anticuerpos específicos (anticuerpos de transmisión transplacentaria) para la activación del factor C3, se requiere la rotura de un enlace tioléster localizado en la cadena y que, una vez roto, permite a la subfracción C3b formar uniones covalentes con proteínas y carbohidrato. En este punto clave, se han descrito deficiencias en la reactividad del C3, con el consecuente defecto en la capacidad de opsonización.

Durante la activación del sistema del complemento, se liberan diversas subfracciones que actúan como poderosos agentes quimiotácticos. Tal es el caso de C3a, C4a y especialmente C5a. Se ha demostrado *in vitro* que, por lo menos en el caso de las infecciones por estreptococo B-hemolítico del tipo III, el suero del recién nacido tiene menor actividad quimiotáctica con una significativa deficiencia en la formación de C5a, tal vez acentuada por la ausencia también de anticuerpos específicos que inicien la activación de la vía clásica del complemento.

Los neutrófilos son una parte clave del sistema inmunitario de defensas. Lo anterior queda demostrado al analizar la morbilidad u mortalidad relacionada con una cifra baja de neutrófilos en otros tipos de pacientes. No solo el número es importante, la función es crítica, cualquier paciente con disfunción de los neutrófilos tiene un riesgo mayor de desarrollar procesos infecciosos graves tanto bacterianos como micóticos. Los recién nacidos tienen este riesgo debido

en gran parte a alteraciones funcionales de los neutrófilos relacionadas con la edad.

Al nacer, la cifra de neutrófilos se incrementa bruscamente y en el transcurso de las primeras 72 horas se estabiliza. Esta reacción no se observa en los prematuros e incluso la cifra inicial de neutrófilos puede ser baja. La relación entre formas maduras e inmaduras en un neonato se usa desde hace mucho tiempo como marcador de sepsis; sin embargo, esta relación depende de la capacidad mielopoyética del recién nacido. Se ha sugerido que esta relación también indica que hay una capacidad limitada para que los progenitores celulares del recién nacido respondan aumentando la producción de neutrófilos en respuesta a la infección. Se ha señalado que el factor específico de crecimiento mieloide endógeno se haya alto en neonatos infectados, lo que sugiere que en el recién nacido el problema parece estar más bien en el órgano efector final y que éste posee una capacidad mielopoyética limitada a pesar de su gran potencial proliferativo.

Así mismo, la fagocitosis ha sido descrita como deficiente en los recién nacidos. Dentro de los defectos descubiertos en los polimorfonucleares se encuentran:

1. Menor capacidad de unión de algunos factores quimiotácticos. Probablemente relacionada a un deficiente metabolismo del calcio y a una anormal polimerización de actina.
2. Menor capacidad de adherencia (bajos niveles de L-selectina en el recién nacido a término, y aun más bajos en los prematuros, defectos en la expresión de CD18/CD11b, niveles bajos de CD11b).
3. Agregación irreversible en respuesta a factores quimiotácticos.
4. Menor deformación celular que limita la capacidad de migración de los polimorfonucleares.

5. Menor movilización al sitio del estímulo, a pesar de una adecuada orientación. En la actualidad se sabe que la actividad fagocítica y la movilidad de los polimorfonucleares están interrelacionadas, cada vez que los receptores CR3 para la subfracción C3bi del sistema del complemento que funciona como opsonina son también unas de las principales proteínas de adherencia de los neutrófilos. Además, se ha demostrado que los polimorfonucleares del neonato son parcialmente deficientes en la expresión de este tipo de receptores, lo que condicionaría las deficiencias en la migración, la respuesta a estímulos quimiotácticos y la adherencia. Las alteraciones en la movilidad puede ser influida también por el hecho de que las funciones del citoesqueleto de los polimorfonucleares están alteradas por un exceso de polimerización de la actina en células en reposo y también por una disminución relativa de la polimerización de la misma en respuesta a factores quimiotácticos. Dado que se ha observado que la función de los polimorfonucleares del neonato puede alcanzar niveles de actividad similares a los del adulto cuando se han probado en condiciones de mayor concentración de suero, se piensa que la capacidad fagocítica del polimorfonuclear del recién nacido se altera por un defecto en la transmisión de señales o bien por un menor número de receptores para proteínas opsónicas.
6. Menor capacidad para matar intracelularmente al microorganismo una vez fagocitado. Esta actividad parece también estar afectada, ya que se ha descubierto que los polimorfonucleares del neonato son deficientes en la producción del radical hidroxilo, así como la existencia de defectos en la cantidad de elastasa, lactoferrina, y péptidos como las defensinas, incluidos en los gránulos secundarios que participan en el proceso de muerte de la fagocitosis.

7. Defectos en la apoptosis que pueden llegar a producir daño pulmonar crónico debido a procesos inflamatorios mal regulados con supervivencia prolongada de los neutrófilos.

En cuanto a la respuesta inmunitaria específica, es por todos conocido el hecho de que la madre transfiere al hijo inmunoglobulinas por vía transplacentaria (por el fenómeno de transcitosis medido por receptores FC de las células placentarias, en especial de IgG1 e IgG3), de manera particular durante el tercer trimestre del embarazo llegando en el recién nacido a término a tener niveles incluso superiores a los maternos.¹³ Sin embargo, casi todas las inmunoglobulinas transferidas son de los tipos IgG1 e IgG3. Las IgM e IgA casi no son transportadas y cuando se encuentran en el suero del recién nacido indican síntesis propia. El recién nacido de peso extremadamente bajo tiene como características una hipogammaglobulinemia del desarrollo. La transferencia de inmunoglobulinas se acelera después de las 30 semanas de gestación, lo que deja a los recién nacidos pre término de edades gestacionales menores a las 30 semanas con cantidades muy limitadas de inmunoglobulinas y con evidente susceptibilidad a infecciones.

La cantidad de anticuerpos tipo-específicos en el recién nacido es muy baja, especialmente en los menores de 34 semanas de edad gestacional, e incluso cuando están infectados o son vacunados, la síntesis de anticuerpos tipo-específicos es deficiente; producen IgM, pero casi ninguna IgG. Esta escasa respuesta es la traducción de defectos en la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas formadoras de anticuerpos y en la facilitación de síntesis de anticuerpos mediada por linfocitos T. hay una colaboración disminuida entre linfocitos T y B debido a una disminuida expresión de CD40L en las células T auxiliares CD4+.¹³

Las células mononucleares de sangre del cordón producen menos citocinas proinflamatorias, factor hematopoyético estimulante de colonias y citocinas inmunorreguladoras. La citotoxicidad mediada por células NK esta

disminuida en el recién nacido, debido a una pobre expresión de los determinantes celulares CD16 y CD56. La respuesta inmunitaria específica de tipo celular del neonato muestra también algunas alteraciones. La disminuida función de las células T del neonato se debe a un predominio del fenotipo CD45RA.

La relación dependiente de citocinas entre macrófagos y linfocitos T de recién nacido se ha mostrado afectada en pruebas in vitro de la misma forma que la producción de factor activador de macrófagos e interferón alfa se encuentran disminuidos. Los linfocitos T del neonato tienen una deficiencia significativa en la capacidad de producir factor inhibidor de la migración para macrófagos, así como en la capacidad para destruir células tumorales e infectadas por virus.

Factores de riesgo

Infecciones y Prematuridad

En los prematuros se encuentran factores de riesgo de infección primitiva, como el paso insuficiente de las IgG a través de la placenta, y sobre todo, la infección ovular primitiva (corioamnionitis) cuando ésta es la causa de la prematuridad. En los recién nacidos cuyo peso es inferior a 1500 gramos, la frecuencia de las infecciones primitivas septicémicas es inversamente proporcional al término: 26.6% nacimientos entre 25 y 28 semanas, 16.3% entre las semanas 29 y 32% y 11.2% entre las semanas 33 y 36%. Es difícil evaluar la tasa de infecciones probables, puesto que un niño prematuro presenta de por sí un elevado riesgo de infecciones. La frecuencia de las infecciones materno-fetales por estreptococo B es diez veces más elevada en el prematuro que en el recién nacido de término.⁵

Infecciones Materno fetales Bacterianas

La incidencia de las infecciones maternas fetales varía entre 4 y 10% nacidos vivos, según los países y la toma en consideración de las infecciones probables, no confirmadas por un análisis bacteriológico central. La incidencia de las infecciones sistémicas oscila entre el 2.2% nacimientos en Australia, el 3.5% en España y América latina y del 2 al 4% en Francia. Estas son mucho más frecuentes en los prematuros, alcanzando el 19% de los recién nacidos de menos de 1500 gramos, con gran variabilidad según los centros del 13 al 27%. Se constata igualmente un predominio masculino.⁵

En los países industrializados, la mortalidad por infecciones septicémicas es del 15% siendo más elevada en los prematuros, en los cuales alcanza el 26%.⁵

La patogenia puede producirse por contaminación por tres vías diferentes:

- La vía sistémica transplacentaria, como consecuencia de una bacteriemia materna.
- La vía ascendente, la más frecuente, consecuencia de la colonización del líquido amniótico por un germen patógeno procedente de la flora vaginal, en presencia o no de una rotura prematura de membranas;
- La ingestión, la inhalación y/o la lesión cutáneo-mucosa durante el paso por el canal genital que es la vía menor frecuente.

No siempre es fácil determinar el mecanismo de contaminación.⁵ Hay que distinguir entre la contaminación por vía transplacentaria, consecuencia o no a un foco infeccioso materno, y la amnioitis primitiva responsable a su vez de una bacteriemia materna de origen feto-anexial, especialmente por estreptococo B.

La rotura prematura de membranas implica un aumento de las infecciones fetales cuya frecuencia se multiplica por 10 o hasta por 100 después de 24 hrs.

No obstante una rotura de más de 48 horas no implica más riesgo de infecciones que cuando el tiempo de rotura es inferior a este plazo. La frecuencia de las infecciones puede elevarse cuando la rotura es consecuencia de una amnioitis bacteriana.

Infecciones Materno fetales y propiedades antibacterianas del líquido amniótico:

El líquido amniótico contiene varios factores que impiden el crecimiento bacteriano.⁵ Han identificado un inhibidor específico, un péptido de bajo peso molecular, que contiene zinc, cuya actividad es inhibida por el fosfato. En las mujeres que presentan una infección, esta actividad está menos presente que en los sujetos de control. Se ha demostrado que esta actividad antibacteriana es eficaz frente a Escherichia Coli, el Estreptococo del grupo b, Estafilococo, Streptococcus feacalis y Cándida. La actividad antibacteriana, bactericida, del líquido amniótico puede ser moderada o importante y aumenta en caso de fiebre y ante la presencia de meconio.

El riesgo de infección depende de la concentración bacteriana en el líquido amniótico. Una concentración inferior o igual a 10^2 gérmenes/ml permite descartar una infección.⁵ Las concentraciones intermedias no permiten concluir sobre la existencia de una infección. Una concentración superior o igual a 10^7 gérmenes/ ml refleja probablemente una infección, considerando en cambio que una concentración de un germen patógeno superior a 10^2 /ml es signo de infección amniótica.

No existe una correlación entre el recuento leucocitario o los niveles de deshidrogenasa láctica en el líquido amniótico y la concentración de gérmenes. En cambio, un nivel bajo de glucosa en el líquido amniótico inferior a 0.7ml - 1mmol es un signo característico de infección bacteriana. Este parámetro es más fácil de utilizar que el análisis bacteriológico cuantitativo.⁵

La colonización bacteriana vaginal varía a lo largo de la gestación. De los distintos gérmenes patógenos que pueden afectar al recién nacido, el estreptococo B se observa en el 20 – 30% de las mujeres al final del embarazo, y la *Escherichia Coli* en el 5 al 7%.⁵ La penetración transcervical provoca una contaminación del líquido amniótico que coloniza la piel tubo digestivo después de su deglución o los pulmones del feto. El paso del germen al líquido amniótico puede ser consecuencia de una fisuración microscópica de las membranas, sin pérdida de líquido clínicamente visible. Esta colonización del feto o del neonato es casi siempre asintomática: de los recién nacidos cuya madre esta colonizada por el estreptococo B, el 50% esta colonizado, pero sólo uno de cada 50 se infecta. La infección puede producirse apenas unas horas o incluso minutos antes del nacimiento, lo que explica que los parámetros biológicos, como la proteína C reactiva, pueden ser normales al nacer.

Cinco factores reflejan el paso de la simple contaminación a la infección:

- El nivel de las defensas inmunitarias del feto, mas inmaduras en el prematuro que en el recién nacido a término.
- El carácter patógeno del germen y su virulencia.
- La importancia cuantitativa de la contaminación.
- La existencia o no de anticuerpos específicos de origen materno que aportan una seroprotección pasiva.⁵
- La duración de la contaminación.

El riesgo de infección no es el mismo para todas las especies que con frecuencia colonizan la mucosa vaginal, es casi inexistente para las especies que con frecuencia colonizan la mucosa vaginal, como *Lactobacillus*, los estreptococos hemolíticos no clasificados y las corinebacterias. El riesgo es más importante con los estreptococo B, los enterococos, las enterobacterias como los colibacilos, los estafilococos coagulasa-negativa, los anaerobios, *Gardnerella vaginalis*, ciertas corinebacterias, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*, Es elevado con los neumococos, *Haemophilus*, estafilococos

dorados, estreptococos A y neisseria SP, La frecuencia de la presencia del germen parece ser inversamente proporcional al riesgo infecciosos.

La infección neonatal es más frecuente cuanto más elevada es la concentración vaginal del germen, especialmente en el caso de los colibacilus y de los estreptococos.

Bacteriología de las infecciones materno fetales:

La naturaleza y la frecuencia de los gérmenes causantes de infecciones materno fetales en el recién nacido varían en función de factores geográficos y temporales.^{5,16} Su análisis resulta difícil debido en primer lugar, a la inclusión de los datos epidemiológicos bacterianos tanto de las infecciones tempranas como de las tardías, y en segundo lugar, porque no siempre se incluyen los datos de las infecciones probables. Así, mientras en Francia el estafilococo dorado es poco común, en Finlandia causó en 1985 el 80% de las septicemias desarrolladas durante las primeras 24 horas de vida.^{5,16}

Dos de los gérmenes más comunes son el estreptococo B y Escherichia Coli. Según la experiencia de estos dos últimos años, Escherichia Coli es cada vez más frecuente, con respecto al estreptococo B 43 frente al 38%. Los estreptococos no B, como los enterococos, están presentes en el 8% de los casos; la frecuencia de listeria solo alcanza el 1%. Otros gérmenes son aún menos comunes: estafilococos dorados, haemophilus, pseudomonas, meningococos, neumococos, salmonellas, shigellas, micoplasma y Cándida.

La estimación de frecuencia de los anaerobios varía mucho,⁵ según la serie, de 0 a 23%. Esta diferencia contrasta con la experiencia cotidiana en la que estas infecciones materno fetales son excepcionales.

La escasez de las infecciones materno fetales reales (confirmadas por un cultivo de sangre o de líquido cefalorraquídeo) contrasta con la frecuencia de las infecciones materno fetales probables, en las que estas pruebas son negativas

por definición. Un cuadro clínico y biológico asociado o no al aislamiento de un germen en muestras periféricas (líquido gástrico o auricular, muestra vaginal, frotis placentario, líquido gástrico) permiten identificar el patógeno probablemente responsable de la infección.

Conociendo la epidemiología bacteriana regional y sus variaciones, y después de estudiar la sensibilidad, se puede proponer una antibioticoterapia revisable en función de las modificaciones bacteriológicas.⁵

Factores favorecedores

La falta de tratamiento de la infección materna o un tratamiento en la madre que altere sus defensas inmunitarias, aumenta el riesgo de infección fetal. El primer gemelo suele infectarse con más frecuencia que el segundo. El circlaje cervical ha sido relacionado con el desarrollo de infecciones por estafilococo. La galactosemia congénita se complica a menudo con infecciones, especialmente por bacilos gramnegativos (colibacilo). Ya se ha hecho referencia al papel de la inmadurez inmunológica, de la virulencia del germen y del poder antibacteriano del líquido amniótico. El nacimiento prematuro es el factor agravante más importante, tanto en término de mortalidad como de morbilidad.

SEPSIS NEONATAL

Diagnósticos y cuadro clínico de las infecciones neonatales.

La sepsis neonatal puede ser categorizada como temprana o tardía. de los recién nacidos con infección de aparición temprana aparece, dentro de las primeras 24 horas, 5% de 24-48 horas, y un porcentaje menor de los pacientes se presentan dentro de las 48-72 horas. El inicio es más rápido, en los recién nacidos prematuros, por los factores ya descritos en capítulos anteriores.

El síndrome de sepsis neonatal temprana se asocia con la adquisición de los microorganismos de la madre. La infección transplacentaria o una infección ascendente desde el cuello del útero, la causa más frecuente y ya antes comentada, microorganismos que colonizan el tracto genitourinario de la madre, adquisición del microorganismo por el paso a través de un canal del parto colonizado. Los microorganismos más frecuentemente asociados con la sepsis neonatal temprana incluyen *Streptococcus del grupo B (GBS)*, *Escherichia Coli*, *Staphylococcus coagulasa negativos*, *haemophilus influenzae* y la *listeria monocytogenes*.²

La sepsis neonatal tardía, su aparición se produce de 4-90 días de vida y se adquiere desde el medio ambiente. Los organismos que han sido implicados en la causa de sepsis neonatal tardía son los estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *pseudomonas*, *Enterobacter*, *Cándida*, *Serratia*, *Acinetobacter*, y anaerobios.²

La neumonía es más frecuente en la sepsis de inicio temprano, mientras que la meningitis y la bacteremia son más frecuentes en la sepsis de aparición tardía. La meningitis bacteriana neonatal se asocia con septicemia hasta en el 50% de los casos.²⁶ Es de suma importancia mencionar que las características de la meningitis bacteriana neonatal difieren de la de otras edades en varios aspectos:

- a) Cambios atípicos en las características del líquido cefalorraquídeo.
- b) La etiología predominante es por bacterias Gram negativas.
- c) Las manifestaciones clínicas son atípicas en comparación con las convencionales de otras edades.
- d) Pronóstico pobre.²⁶

Ningún signo es constante ni específico, ya que todas las complicaciones neonatales, independientemente de la causa, tienen una expresión clínica común. Los datos de la anamnesis que sugieren una infección materno sistémica (septicemia, infección materna) o una infección intrauterina (fiebre, útero doloroso, taquicardia fetal, líquido teñido) son factores de riesgo y signos evocadores de una infección fetal bacteriana. Los signos clínicos observados en el recién nacido infectado aparecen como distrés vital (hemodinámica, respiratorio), hepatoesplenomegalia, ictericia demasiado precoz o persistente, meteorismo abdominal, trastorno neurológicos, convulsiones, púrpura, aumento de peso incorrecto, anomalías térmicas. Los signos más frecuentes son: la disnea y la distensión abdominal injustificada.^{5,16}

Ninguno de estos signos son específicos, ya que se pueden observar en patología no infecciosas como complicaciones neurológicas incompatibilidad a grupo y Rh, trastornos del metabolismo. Debido a la dificultad para realizar un diagnóstico precoz, se han propuesto criterios diagnósticos que asocian parámetros clínicos y biológicos.⁵ La sensibilidad de estos criterios solo mejora cuando al combinar los parámetros se emplea la conjunción. La especificidad de un criterio es más importante que la de un solo parámetro. Algunos criterios proponen una ponderación de los parámetros sin que ningún estudio haya podido validar estos coeficientes. La combinación de estos parámetros y sobre todo su evolución durante las primeras 48 horas de vida, junto con los resultados bacteriológicos, permiten confirmar o descartar la sospecha diagnóstica inicial, y por lo tanto continuar a suspender la antibioticoterapia.

MENINGITIS NEONATAL

La meningitis bacteriana neonatal, representa un problema importante no solo por su alta mortalidad, que varía de un 20 a 40%, sino por las secuelas que se presentan hasta en el 50% de los sobrevivientes y que incluyen hipoacusia, alteraciones del lenguaje, crisis convulsivas, trastornos motores y retraso psicomotor de grado variable, entre otros.^{9,13.}

La frecuencia real de meningitis neonatal en México se desconoce; nos obstante, en el Instituto Nacional de Perinatología informa una frecuencia de 4.9 casos de meningitis por cada 1000 recién nacidos vivos, mayor que lo informado en la bibliografía médica, en donde la frecuencia es de 0.13 por 1000 recién nacidos vivos a término y 2.4 por 1000 recién nacidos vivos prematuros.¹³ En el Instituto Nacional de Pediatría, el 2.7% de los ingresos de recién nacidos correspondió a meningitis neonatal.

La meningitis neonatal difiere de la de otras edades pediátricas en varios aspectos que ya se han comentado y relatado en ésta tesis, como son el predominio de microorganismos gramnegativos, manifestaciones clínicas atípicas, cambios atípicos en el líquido cefalorraquídeo, asociación con septicemia en más del 50% de los casos, la fácil penetración de la barrera hematoencefálica y fácil rotura del aparato gastrointestinal a través de la barrera mucosa, una inmadurez del sistema inmunitario y, su mal pronóstico final.

La meningitis en el recién nacido:

La meningitis en el recién nacido puede ocurrir como parte de la sepsis de inicio temprano o tardío o como una infección focal. Se ha documentado que en los neonatos con sepsis bacteriana y hemocultivos positivos, más del 25% también presenta meningitis confirmada por cultivo en 7 a 15%.

El desarrollo de sepsis y meningitis en el neonato se ha relacionado con diversos factores de la madre y el producto. La infección perinatal e intrauterina

y la infección del aparato genitourinario han sido relacionadas con meningitis neonatal. Otros factores de riesgo que se han encontrado son la prematuridad, rotura de membranas prematura y bajo peso a nacer. Muchos de estos factores alteran la protección de las barreras naturales del niño durante el periodo perinatal favoreciendo la infección. La vía de infección en el neonato puede ser hematológica o por inoculación directa, por aspiración/inhalación de patógenos bacterianos. Posterior a la aparición de bacteremia, la bacteria llega al líquido cefalorraquídeo.

La mayor parte de los casos de sepsis y meningitis neonatal, especialmente aquellos de inicio temprano, se relaciona con la adquisición de la bacteria posterior a la rotura de membranas durante el trabajo de parto o el nacimiento. La adquisición principal es durante el paso a través del canal de parto, y con menos frecuencia por vía ascendente. Por tanto, son factores predisponentes de sepsis y meningitis una variedad de complicaciones durante el trabajo de parto, sufrimiento fetal agudo, traumatismo obstétrico y anomalías placentarias, la infección materna durante el parto, rotura prematura de membranas mayor de 24 hrs y corioamnionitis.⁹

La infección de vías urinarias en la madre, se vincula mucho con sepsis y meningitis por bacterias gramnegativas, en tanto que las infecciones genitales habitualmente se relacionan con infecciones causadas por estreptococo del grupo B. desafortunadamente, las infecciones genitales secundarias a estreptococo del grupo B por lo general son asintomáticas y solo se diagnostican en 5 a 30% de las mujeres. Alrededor del 40 a 70% de los niños nacidos de madres infectadas por este microorganismo son colonizados en una o más mucosas (faringe, recto, cordón umbilical); de estos niños colonizados, 2 a 4% presentan enfermedad invasora temprana. La incidencia se incrementa hasta un 8% en aquellos niños que se encuentran colonizados en tres o cuatro sitios diferentes.¹

La patogenia de la listeriosis neonatal también se encuentra ligada con factores de riesgo relacionados con el embarazo y el nacimiento. Por tanto, las complicaciones obstétricas se hallan presentes en casi la mitad de los casos, y en la mayoría los serotipos aislados, son idénticos en la madre y el producto. Es frecuente en los casos de listeriosis temprana encontrar en la madre el antecedente de un cuadro similar a la de la gripe, fiebre inexplicable o síntomas urinarios varios días o semanas antes del nacimiento del producto. Además, a diferencia de otros agentes causales, la transmisión al producto de *L. monocytogenes* se lleva a cabo por vía transplacentaria evidenciado por la presencia de corioamnionitis con aislamiento del microorganismo en cultivos placentarios.^{7,13.}

CAUSAS DE MENINGITIS NEONATAL

Los patógenos bacterianos causales de la meningitis neonatal son los mismos que ocasionan la bacteremia y la sepsis tanto temprana, como tardía. La epidemiología de las bacterias también van a variar según la región geográfica, la flora hospitalaria y la edad de gestación del recién nacido. Los agentes infecciosos más comunes son enterobacterias gramnegativas (*klebsiella pneumoniae*, *e. Coli*), estreptococo del grupo B, y la listeria *monocytogenes*. Todas estas bacterias pueden llegar a colonizar el aparato genital femenino.^{6,7.} En Estados Unidos y el Reino Unido, la meningitis neonatal es causada por el estreptococo del grupo B en 30 a 40% de los casos, las bacterias gramnegativas en 30 a 50% en particular *E. Coli*, y la listeria *monocytogenes* en un 10%. En neonatos mayores, estreptococos *pneumoniae* y *haemophilus influenzae* tipo b también pueden ser la causa de meningitis neonatal. La proporción de meningitis neonatal ocasionada por *haemophilus influenzae* tipo b en el decenio de 1990 ha disminuido de modo importante en todos los grupos de edad, debido a la introducción de la vacuna conjugada, pese a que la vacuna se inicie a las ocho semanas de vida.^{22.}

En países en vías de desarrollo, hay un alto porcentaje de meningitis causada por gramnegativos y son poco frecuentes estreptococo del grupo B o *L. monocytogenes*. La causa de esta variación en los agentes causales no es clara, pero se considera que puede ser secundario a los alcances de colonización materna, adquisición nosocomial de bacterias por la madre y el recién nacido, genética de la respuesta inmunitaria en ciertos grupos de la población, o diferencias en las técnicas de aislamiento de los patógenos.^{24,27}

Aunque la meningitis en el prematuro es causada por los mismo agentes bacterianos que en el recién nacido a término, también se deben considerar patógenos nosocomiales debido al prolongado tiempo de hospitalización y el uso de procedimientos cruentos en estos pacientes. En el prematuro, muchos microorganismos de baja virulencia, como los estafilococos coagulasa-negativos, también son agentes causales de sepsis neonatal y pueden en raras ocasiones, producir meningitis.^{24,27}

En México, los microorganismos que con mayor frecuencia causan meningitis bacteriana neonatal son las bacterias gramnegativas, como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia Coli*, y otras como *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* y algunas especies de *Proteus*. En una revisión que se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría de 1980 a 2004 en 120 pacientes con diagnóstico de meningitis, se encontró que el microorganismo predominante fue *Klebsiella* en una 15%, seguida de *Escherichia Coli* en un 10%, *Pseudomonas aeruginosa* 2.5%, y durante este periodo de revisión se encontraron dos casos de *Listeria monocytogenes* y solo un caso de estreptococo del grupo B. En Estados Unidos y Europa, el estreptococo del grupo B y *Escherichia Coli* K1 son los microorganismos predominantes.^{7,22}

Hay consideraciones especiales, como por ejemplo aquellos pacientes con defectos en el cierre de tubo neural, en quienes *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* tienen un papel importante.²⁴

Bacilos gramnegativos

Las enterobacterias causan entre 30 y 40% de las meningitis bacterianas, de los microorganismos gramnegativos, *E. Coli* y *K. pneumoniae* se señalan como los bacilos aislados de manera más constante. *E. Coli* es el microorganismo aislado con mayor frecuencia, ocasionando hasta el 50% de todos los casos de meningitis por gramnegativos. *E. Coli* el antígeno K1 en la cápsula de polisacáridos es el que se relaciona con mayor frecuencia a meningitis, además de presentar mayor morbilidad y mortalidad sobre todo en aquellos casos con niveles altos de este antígeno en LCR. Se han utilizado técnicas moleculares para identificar otros factores coexistentes con su virulencia, como la fimbria S y otras proteínas de adherencia.⁶

Otros bacilos gramnegativos relacionados con meningitis neonatal son Enterobacterias, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, especie de *Citrobacter*, *Proteus mirabilis*.

Estreptococo del grupo B

Estreptococo del grupo B o *S. agalactiae* es el principal agente causal de sepsis neonatal en Estados Unidos y el Reino Unido. El Center for disease control and prevention (Centro de control y prevenciones de enfermedades) (CDC) informan una incidencia de 1.3 casos por 1000 nacidos vivos. Alrededor del 80% de estos casos se presenta como una enfermedad de inicio temprano (edad menor a siete días) y el 20% como enfermedad tardía. Los márgenes de letalidad son similares en las dos presentaciones del padecimiento (5.7 contra 6.0%). Se ha observado una disminución de la incidencia de enfermedad neonatal por esta bacteria debido a la quimioprofilaxis materna en el periodo perinatal en aquellos niños y madres de alto riesgo de infección.^{7,9,13}

El estreptococo del grupo B es causa de meningitis en todos los grupos de edades, incluyendo los adultos; sin embargo, los límites más altos se continúan observando en los neonatos. El 6% de los recién nacidos infectados

por estreptococo del grupo B tienen meningitis, lo que representa el 52% de todas las meningitis ocasionadas por estreptococo del grupo B, de los serotipos capsulares conocidos, el serotipo III es el que se asocia más a menudo con meningitis.¹³. Informan una colonización del aparato genital en el 25% de las embarazadas. Estreptococo del grupo B fue cultivado en el 72% de los niños nacidos de estas madres colonizadas. Sin embargo, la colonización por sí sola no predice enfermedad. Los niños con el padecimiento tuvieron de modo considerable menos peso a 2500 gramos y un tiempo más prolongado de rotura de membrana, más de 24 horas en comparación de los niños únicamente colonizados.¹³

Como ya se mencionó, los estreptococos del grupo b constituyen una causa importante de infecciones bacterianas perinatales, como bacteriemia, endometritis, corioamnionitis e infecciones de vías urinarias en parturientas; e infecciones sistémicas y focales en lactantes desde su nacimiento a los tres meses de vida o más, la enfermedad invasora de lactantes de corta edad se divide en dos entidades con base en la edad cronológica en el comienzo del cuadro. La enfermedad de comienzo temprano por lo común surge en las primeras 24 horas de vida (límite cero a siete días) y se caracteriza por signos de infección sistémica, cuadro disneico, apnea, choque, neumonía y con menor frecuencia, meningitis (5 al 10% de los casos). La enfermedad de comienzo tardío que aparece en forma típica entre las tres y cuatro semanas de vida (límite de 7 días a 3 meses) se manifiesta por bacteremia o meningitis ocultas; pueden surgir otras infecciones focales como osteomielitis, artritis séptica, adenitis y celulitis. Los estreptococos del grupo B también originan infecciones sistémicas en mujeres adultas no embarazadas con trastornos médicos primarios como diabetes mellitus, hepatopatía o nefropatía crónicas, cánceres u otros cuadros inmunodeficientes y adultos que tienen más de 65 años de vida.²¹

Los estreptococos del grupo B (*estreptococos agalactiae*) son diplococos aerobios grampositivos que en forma típica producen hemólisis beta y se dividen en nueve serotipos con base en la presencia de polisacáridos capsulares Ia, Ib,II

y III a VIII. Los serotipos Ia, Ib, II,III y V son los que causan alrededor de 95% de los casos de infecciones por este microorganismo en Estados Unidos. El serotipo III es la causa predominante de meningitis de comienzo temprano y casi todas las infecciones de comienzo tardío.^{21.}

El periodo de incubación de la enfermedad de comienzo temprano es menor de siete días. En el caso de la enfermedad de comienzo tardío, se desconoce el periodo de incubación que desde el contagio por el microorganismo hasta la aparición del cuadro clínico. La enfermedad de comienzo tardío por lo común surge desde los siete días hasta los tres meses de vida, pero incluso 10% de los casos en niños aparece después de la primera infancia, y mucho de ellos corresponden a prematuros.^{21.}

Su método diagnóstico es con la presencia de cocos grampositivos en el líquido corporales que normalmente son estériles como el líquido cefalorraquídeo, el pleural o el sinovial constituye una prueba provisional de infección. La identificación de los microorganismos en el cultivo de sangre, otros líquidos corporales que en situaciones normales son estériles o un foco supurado, es una condición necesaria para corroborar el diagnóstico. En los laboratorios especializados se practica la identificación del antígeno del serotipo. No es recomendable usar métodos rápidos que identifiquen el antígeno del estreptococo B en líquidos corporales excepto en líquido cefalorraquídeo.^{21.}

El factor de riesgo perinatal para enfermedad por estreptococo del grupo B es:

- Antecedente de enfermedad en producto embarazo previo.
- Bacteremia materna con estreptococos del grupo B.
- Edad gestacional menor de 37 semanas.
- Temperatura intraparto mayor de 38 grados centígrados.
- Rotura de membranas mayor de 18 horas.

La quimioprofilaxis de la madre colonizada por estreptococo del grupo B y de los niños nacidos de madres colonizadas ha sido motivo de múltiples estudios. La quimioprofilaxis en la mujer colonizada en trabajo de parto y durante el parto, en especial cuando los factores de riesgo están presentes, ha demostrado ser eficaz en la disminución de enfermedad temprana. En la actualidad, hay dos estrategias de tratamiento para prevenir meningitis por EGB: la toma de cultivos en todas las embarazadas en el último trimestre de la gestación para definir la población a tratar y el otro implica aplicar profilaxis a todas las embarazadas con factores de riesgo. Los niños que presentan enfermedad tardía no obtuvieron beneficios tras la administración de quimioprofilaxis debido a que el contagio se produjo posterior al nacimiento.^{13, 21.}

Tratamiento:

- El tratamiento inicial más indicado en un neonato con supuesta infección invasora por GBS es la combinación de ampicilina-aminoglucósido.
- Se puede administrar la penicilina G sola, si se identifica el estreptococo del grupo B como la causa de la infección y se ha corroborado que originan respuestas clínicas y microbiológicas.
- En el caso de lactantes con meningitis atribuibles a estreptococo del grupo B la dosis recomendada de penicilina G para los que tienen siete días de vida o menos de 250 000 a 450 000 UIKG de peso al día por vía intravenosa en tres fracciones; para los recién nacidos que tienen más de siete días de vida, se recomienda usar 450 000 a 50 000 UIKG peso día por vía intravenosa en cuatro a seis fracciones. En el caso de la ampicilina, la dosis recomendada para pequeños de siete días de vida o menos con meningitis es de 200 a 300mgkg peso al día por vía intravenosa en tres fracciones; para los que tienen más de tal edad, se recomienda usar 300 mg kg de peso a día vía intravenosa en cuatro a seis fracciones.

- En lo que toca a meningitis, algunos expertos piensan que es útil en el tratamiento y el pronóstico una nueva punción lumbar, 24 a 48 hrs después de iniciar el tratamiento. Conviene practicar mas punciones lumbares de estudio, imagenológicos diagnósticos si hay duda en la mejoría con el tratamiento o persistente las anormalidades del sistema nervioso.
- En el caso de neonatos con bacteremia sin un foco definido, habrá que continuar el tratamiento durante 10 días. En los pequeños con meningitis no complicada bastan 14 días de tratamiento, aunque se necesitan períodos más largos en aquellos que tienen una evolución tórpida y complicada. La osteomielitis o la ventriculitis obliga a seguir el tratamiento durante cuatro semanas.
- Ante el riesgo señalado de que existan también otras infecciones, habrá que observar con gran cuidado el gemelo o cualquier múltiplo del primer caso con enfermedad de comienzo temprano o tardío ; valorar y tratar sobre base empíricas como si se tratara de una infección sistémica sospechada, en caso de surgir cualquier manifestación de la enfermedad.²¹

Medidas preventivas:

- Es importante identificar sistemáticamente entre las 35 y 37 semanas de gestación, la colonización de vagina y recto en todas las embarazadas.
- Deben recibir quimioprofilaxis durante el parto todas las gestantes con GBS aislado de la orina en cualquier numero en el embarazo presente.
- La gestante que en ocasión anterior dio a la luz a un pequeño por enfermedad invasora por GBS debe recibir quimioprofilaxis durante el parto presente.
- Si al comenzar la primera fase del parto o al romperse las membranas no se conoce si hay colonización por GBS, debe

recibir quimioprofilaxis durante el parto a toda mujer con cualquiera de los siguientes factores de riesgo: gestación menor de 37 semanas; rotura de membranas que ha durado 18 horas o más, temperatura durante el parto de 38 grados o mayor.

- Se necesitan para la detección prenatal sistémica, técnica de cultivo obteniendo material de la parte baja de la vagina y el recto por medio de aplicadores y colocándolos posteriormente en un medio de transporte sin nutrientes y finalmente en caldos selectivos como el caldo trans-vag-broth.
- No se utilizarán los antimicrobianos vía oral para tratar a mujeres que en la fase de detección sistémica prenatal, tienen colonización por GBS.²¹.

Listeria monocytogenes.

Listeria monocytogenes está distribuida ampliamente en el entorno. La transmisión por los alimentos origina brotes e infecciones esporádicas. Se ha dicho que los alimentos que pueden causar el trastorno incluyen leche no pasteurizada, quesos blandos, carnes preparadas como salchichas, embutidos y paté; carne de aves mal cocida, verduras crudas no lavadas. Éste estado de portador fecal y vaginal asintomático en embarazadas, puede ocasionar trastornos neonatales esporádicos por la vía transplacentaria o vías ascendentes de infección o por exposición durante la expulsión del feto. La infección materna se ha vinculado con casos de aborto, parto pre término y óbito fetal. La infección neonatal de comienzo tardío, puede surgir por contagio del microorganismo al pasar el feto por el conducto del parto o de fuentes ambientales, seguida de invasión hematógena desde los intestinos. Se ha sabido de brotes nosocomiales en salas de cuna.^{13, 21}.

L. monocytogenes es un microorganismo, bacilo gran positivo, móvil, no esporógeno y aerobio que produce una zona angosta de hemólisis en el agar sangre, su periodo de incubación es variable, de un día a más de tres semanas. Se encuentra con frecuencia en animales domésticos y alimentos contaminados. Sin embargo, también puede colonizar los genitales femeninos. Este bacilo pleomórfico grampositivo es la causa de más del 10% de las meningitis en Estados Unidos y el Reino Unido. Se ha descrito la sepsis temprana y tardía por este microorganismo; no obstante, la meningitis se informa más a menudo después de la primera semana de vida.^{13, 21.}

Las infecciones por el microorganismo mencionados son relativamente poco comunes. Las infecciones en niños se subdividen en maternas neonatales o infantiles con cuadros predisponentes coexistentes o sin ellos. La infección materna se acompaña de un cuadro similar a la influenza, fiebre malestar general, cefalea síntomas de vías gastrointestinales y dorsalgia. La forma neonatal incluyen síndromes de comienzo temprano y comienzo tardío, similares a los de las infecciones por el estreptococo del grupo B.^{21.}

En la variante de comienzo temprano, es frecuente observar prematuridad, neumonía y septicemia. En promedio, 65% de las mujeres presentan un pródromo sintomático antes del diagnóstico de listeriosis en el feto o neonato. Se observan a veces amnionitis durante la primera fase del parto, líquido amniótico de color parduzco o infección perinatal asintomática, en la infección neonatal grave, surgen eritemas con pequeños nódulos pálidos que en el estudio histopatológico incluyen granulomas, por ello se le ha llamado a tal variante, granulomatosis infantil séptica.^{21.}

La infección tardía surge después de la primera semana de vida y por lo común culmina en meningitis. La infección aparece más bien en el periodo neonatal y hay niños con disminución de la inmunidad mediada por células que es resultado de cuadros inmunodeficientes o tratamiento de este tipo, nefropatía o hepatopatía o infecciones con virus de inmunodeficiencia humana. En

infecciones de niños casi todos los menores tienen meningitis y prácticamente la mitad muestran algún cuadro predisponente. *Listeria monocytogenes* rara vez causa encefalitis difusa. Se ha sabido de brotes causados con alimentos contaminados y cuyo cuadro clínico se caracterizó por fiebre y diarrea. La enfermedad grave en adultos, incluidas embarazadas, que provino del consumo de alimentos contaminados, destaca el hecho de que los niños de mayor edad y los adultos pueden tener enfermedad sistémica y morir.²¹

El método diagnóstico se hace identificando el microorganismo en agar sangre, en cultivos de muestra de sangre, líquido cefalorraquídeo, meconio, material de lavado gástrico, placenta, líquido amniótico y otros tejidos infectados que incluye líquido sinovial, pleural y de pericardio. El microorganismo se puede identificar por la tinción de gran de material por aspiración gástrica, tejido placentario o muestra de biopsia de la erupción en la infección de comienzo temprano con el líquido cefalorraquídeo de un niño infectado. A veces se confunde *Listeria monocytogenes* con un contaminante o un saprofito, por sus rasgos morfológicos semejantes a los de difteroides y estreptococos.²¹

Tratamiento:

- El tratamiento que se recomienda en infecciones graves es administrar como fármacos iniciales, ampicilina intravenosa y un aminoglucósido, por lo común sulfato de gentamicina; tal combinación es más eficaz que ampicilina sola in vitro y en modelos animales de infección por *Listeria monocytogenes*. Después de que se manifiesta la respuesta clínica, o en infecciones menos graves en hospedadores inmunocomprometidos, se puede administrar ampicilina sola. Si el paciente es alérgico a la penicilina, otro fármaco al que cabe recurrir es trimetoprim-sulfametoxazol. Las cefalosporinas no son activas contra *L. monocytogenes*.

- En el caso de infecciones invasoras que sugieren meningitis por el microorganismo, casi todos los expertos recomiendan de 14 a 21 días de tratamiento. Se necesitan ciclos más largos en pacientes en muy grave estado o que tienen endocarditis o tromboencefalitis.

Medidas preventivas:

- La administración de antimicrobianos para combatir la infección diagnosticada durante el embarazo puede evitar la infección fetal o perinatal y sus consecuencias.
- En Estados Unidos ha disminuido sustancialmente la incidencia de listeriosis desde 1989 en que las instituciones normativas comenzaron a imponer directrices de tolerancia nula en alimentos de consumo rápido, infectados por *L. monocytogenes*.
- Las directrices generales para evitar la listeriosis son semejantes a las que se siguen para impedir otras enfermedades de origen alimentario (cocer lo mejor posible la carne de animales, lavar verduras crudas, separar las carnes crudas de las verduras, no consumir productos lácteos no pasteurizados y lavar manos, cuchillos y tablas para picar después de exposición a alimentos crudos). Además las personas expuestas a un gran peligro de mostrar complicaciones por listeriosis deben cumplir con las recomendaciones dietéticas
- La listeriosis es una enfermedad de notificación nacional y hay que señalar los casos al departamento sanitario de la región para facilitar la identificación oportuna y la erradicación de brotes de fuentes comunes.

FISIOPATOGENIA MENINGITIS NEONATAL:

Los factores que contribuyen a la aparición de meningitis neonatal son: presencia de cápsula en bacterias como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y

especies de *Enterobacter*, así como el aumento de la permeabilidad en la barrera hematoencefálica y la asociación de septicemia que puede implicar una gran cantidad de bacterias circulantes en el torrente sanguíneo.¹³

La penetración de la bacteria a través de los capilares meníngeos y el plexo coroideo, ha sido estudiada en modelos animales y en modelos in vitro de meningitis. El plexo coroide es el posible sitio de entrada. El paso a través de las células endoteliales meníngeas y la alteración de las uniones intracelulares son el posible mecanismo de la invasión de la microvasculatura cerebral. Una vez presente en el espacio subaracnoideo, la inflamación es mediada por diversos factores.

La consecuencia de esta cascada de inflamación es el hallazgo patológico característico de la meningitis bacteriana. Berman y Banker describen los hallazgos post mortem de 25 niños con meningitis bacteriana. Los hallazgos más importantes incluyeron exudado purulento sobre la convexidad, la base y los espacios intraventriculares del cerebro. La obstrucción del flujo de líquido cefalorraquídeo normal condujo a hidrocefalia en el 56% de los casos. También fueron frecuentes la presencia de tromboflebitis e infartos cerebrales en estos niños que no sobrevivieron a la infección.¹³

1. Ventriculitis: se inicia con la inflamación de la superficie ventricular, la ventriculitis es el evento de apertura en la fisiopatogenia de la meningitis neonatal. Material exudativo normalmente aparece en el plexo coroideo y es externo al plexo. Ependimitis se produce con la interrupción de la pared ventricular y las proyecciones de mechones gliales en el lumen del ventrículo izquierdo. Se pueden desarrollar por estos mechones y causan la obstrucción, en particular en el acueducto de Silvio.²
 - a. Los ventrículos laterales pueden ser multiloculados, que es similar a la formación de abscesos. Ventrículos multiloculados puede aislar los organismos en un área, haciendo el tratamiento más difícil.²

- b. La meningitis es probable que surja en el plexo coroideo y se extienden a través de los ventrículos a través de acueductos en el espacio subaracnoideo y afectar a la superficie cerebral y cerebelo. El elevado contenido de glucógeno en el plexo coroideo neonatal proporciona un medio excelente para las bacterias. Cuando la meningitis se desarrolla a partir ventriculitis; esto va a llegar a complicar el tratamiento eficaz, porque es muy difícil lograr niveles séricos adecuados de antibióticos en los ventrículos cerebrales.²
 - c. Y como consecuencia de todo esto, la obstrucción ventricular causa otros problemas adicionales.²
- 2. Aracnoiditis: Esta es la fase siguiente y es el sello de la meningitis. La aracnoides está infiltrada por células inflamatorias, que producen un exudado que es espeso sobre la base del cerebro y más uniforme en el resto del cerebro. A principios de la infección, el exudado es principalmente de polimorfonucleares (PMN), células, bacterias, y los macrófagos. El exudado es prominentemente alrededor de los vasos sanguíneos y se extiende hacia el parénquima cerebral. En la segunda y tercera semanas de la infección, disminuye la proporción de PMN, las células predominantes son histiocitos, macrófagos y algunos linfocitos y células plasmáticas. Después de este período, hay una disminución significativa del exudado. Se presenta formación de colágeno y se produce la fibrosis aracnoidea, que es responsable de la obstrucción, resultando hidrocefalia.²
- 3. Vasculitis: La inflamación se prolonga desde la aracnoides y ventrículos hacia los vasos sanguíneos que rodean el cerebro. La oclusión de las arterias que rara vez ocurre, sin embargo, afectación venosa es más grave. La flebitis puede ir acompañada de la trombosis y la oclusión completa. Trombos de fibrina múltiples se asocia sobre todo con infarto hemorrágico. Este compromiso vascular es evidente en los primeros días de la meningitis y se hace más prominente durante las semanas segunda y tercera.²

4. Edema cerebral: Esto puede ocurrir durante el estado agudo de la meningitis. El edema puede ser tan graves que disminuyen en gran medida la luz ventricular. La causa es desconocida, pero probablemente está relacionada con vasculitis y el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos. También puede estar relacionado con citotoxinas de origen microbiano. La hernia de las estructuras supratentoriales y edema no suele ocurrir en los recién nacidos, debido a la distensibilidad del cráneo.^{2.}
5. Infarto: Esta es una característica importante y grave de meningitis neonatal. Se presenta en el 30% de los niños que mueren. Las lesiones se producen debido a las múltiples oclusiones venosas, que son con frecuencia hemorrágicas. Los infartos son más a menudo en la corteza cerebral y la sustancia blanca subyacente, pero también puede ser subependimaria en la sustancia blanca profunda. Se produce la pérdida neuronal, especialmente en la corteza cerebral, y secuencialmente leucomalacia periventricular, posteriormente puede aparecer zonas de muerte neuronal.^{2.}

Productos bacterianos:

Hay serotipos específicos muy relacionados con meningitis neonatal, como la E. Coli estreptococos del grupo B y L. monocytogenes que causan con mayor frecuencia meningitis neonatal. El serotipo III del estreptococo del grupo B, e. Coli KI y el serotipo IVb de L. monocytogenes son los tipos específicos de estas tres bacterias que ocasionan meningitis neonatal.

Cápsula

La cápsula contribuye a la invasividad al evadir el reconocimiento del sistema inmunitario.

Pared celular

El ácido teicoico que se localiza en la pared celular de algunas bacterias, como el estreptococo del grupo B, es un potente inductor de inflamación meníngea.

Lipopolisacáridos

Se encuentra en la membrana externa de bacterias gramnegativas; está constituido por polisacáridos (fracción antigénica) y un complejo lípido (lípido A). Este compuesto se une firmemente a la superficie celular y se libera cuando las células son lisadas por los antibióticos; todas las enterobacterias liberan lipopolisacáridos, los cuales provocan inflamación meníngea y sus concentraciones en el LCR se correlacionan con el daño en el SNC.¹³.

Mediadores inflamatorios:

Factor de necrosis tumoral (FNT) alfa

Se produce principalmente por los macrófagos y los monocitos activados en respuesta a múltiples estímulos; no obstante, se ha demostrado que puede liberarse por otras células como linfocitos, células de Kupffer, fagocitos sinoviales, astrocitos y células de la microglia, sobre todo por estimulación de endotoxinas (lipopolisacáridos). El FNT es un potente agente pro inflamatorio y su presencia en el LCR se correlaciona con pleocitosis y con un mal pronóstico.

Interleucinas 1-beta (IL-1)

Es un mediador también conocido como pirógeno endógeno; es fundamental en la respuesta inmunitaria a la invasión microbiana. Se libera principalmente por fagocitos mononucleares en respuesta a la activación por endotoxinas peptidoglucanos y ácidos teicoicos bacterianos. Actúa en sinergismo con FNT, y sus concentraciones en LCR también guardan relación con la gravedad y el mal pronóstico.¹³.

Sustancias inducida por la fosfolipasa A-2:

Factor de activación plaquetario

Derivado de la vía de la glicerofosfocolina, favorece la adherencia de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) al endotelio vascular cerebral, así como su quimiotaxis y desgranulación. Puede causar microtrombos e infartos.

Prostaglandinas

Derivados de ácido araquidónico por vía de la ciclooxigenasa.

Leucotrieno B₄

Derivado del ácido araquidónico por la vía de la lipooxigenasa; aunque su efecto patológico en meningitis no está del todo claro, es un inductor de la quimiotaxis y la degranulación de los PMN.

Otros mediadores inflamatorios:

Interleucinas 6(IL-6)

Es un péptido que se considera como el inductor de reactantes de fase aguda más potente, ocasionando fiebre, leucocitosis, aumento de la sedimentación globular y de la secreción de corticotropina. Aunque se ha encontrado en paciente con meningitis, sus concentraciones en LCR no se han correlacionando con la gravedad.

Proteínas inflamatorias de macrófagos 1 y 2 (PM1 y 2)

Se producen por estimulación de citocinas. Son capaces de inducir pleocitosis en LCR, APMHC y edema cerebral cuando se administran por vía intracisternal a conejos.

Aminoácidos excitatorios y calcio

El glutamato y los aspartanales del calcio provocan que este se acumule de modo intracelular, lo que ocasiona alteraciones metabólicas profundas, edema celular y muerte neuronal.

Leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos)

Al unirse a los receptores CD18 en el endotelio vascular cerebral, los neutrófilos radicales liberan oxígeno con consecuente lisis celular. Dentro del espacio subaracnoideo, los neutrófilos pierden su capacidad fagocítica debido a las características del medio (LCR) y a la poca respuesta al sistema del complemento en ese compartimiento con deficiencia en las propiedades opsonizantes; de ahí que la participación de estas células en la meningitis tiene un efecto más bien nocivo.^{13.}

El daño cerebral en paciente con meningitis neonatal es el resultado de la acción directa de los microorganismos y los productos tóxicos de la pared celular (peptidoglucanos y ácido teicoico de los grampositivos y lipopolisacáridos (endotoxinas) de microorganismos gramnegativos), e indirectamente se debe a la reacción inflamatoria del hospedador. En diferentes estudios, se ha sugerido que la endotoxina estimula la liberación de mediadores de la inflamación en el líquido cefalorraquídeo, como la interleucina L y la caquectina o FNT, los cuales estimulan la producción de prostaglandina E₂ con la consiguiente lesión endotelial y alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que a su vez produce edema cerebral, aumento de la presión intracraneal y en consecuencia disminución del riego cerebral.^{13.}

El grado de daño a nivel de flujo cerebral se correlaciona con los niveles de bacterias y lipopolisacáridos en el LCR. La reducción del flujo cerebral produce hipoxemia, lo que incrementa el metabolismo del ácido araquidónico y la glucólisis anaerobia con la consecuente producción de lactato y consumo de glucosa. En la meningitis bacteriana, siempre se incrementa la presión intracraneal, y los posibles mecanismos, incluyen edema cerebral, vasodilatación de venas capilares cerebrales, pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y alteraciones en la circulación del LCR.¹³

Diferentes estudios demuestran la presencia de interleucina 1 en el LCR en el 95% de los casos en el momento del diagnóstico de recién nacidos con meningitis bacteriana; esto lo correlacionaron con la respuesta a la enfermedad. La duración de las concentraciones de interleucina 1 se relacionó de manera significativa con el número de días en que se detectaron antígenos capsulares, endotoxinas y la duración de cultivos positivos en LCR; esto indica que hay una estrecha relación entre los componentes de la pared celular y los tejidos del sistema nervioso central, lo que indica la producción de interleucina 1 y caquectina, las cuales a su vez desencadenan una serie de fenómenos que culminan en la inflamación meníngea y daño hístico.^{13, 16}

La dexametasona inhibe la producción in vitro de interleucina 1 y factor de necrosis tumoral y hay informes respecto a niños mayores con diagnósticos de meningitis que recibieron dexametasona con una incidencia menor de secuelas neurológicas, y la hipoacusia.

CUADRO CLÍNICO DE LA MENINGITIS NEONATAL

Los signos y síntomas pueden variar dependiendo de la edad del paciente, la duración de la enfermedad antes del examen del paciente, la duración de la enfermedad antes del examen clínico y de la respuesta del paciente a la infección.

Se reconocen dos modalidades de presentación en pediatría. La primera con una clínica insidiosa que se desarrolla progresivamente en uno o varios días, puede ser difícil tener la sospecha clínica, no es infrecuente la las manifestaciones iniciales de mal estado general, rechazo al alimento, letargia, sean atribuidas a otro proceso infecciosos extracraneano. La segunda modalidad es aguda fulminante, en donde las manifestaciones de sepsis y meningitis se hacen evidentes en pocas horas. Las manifestaciones clínicas mas frecuentes, tanto signos como síntomas y la exploración físicas dependen de acuerdo de la edad del paciente. Así la meningoencefalitis en el recién nacido y el lactante menor de 3 meses de edad es muy difícil de reconocer.^{12, 13,17.}

Las manifestaciones clínicas de la meningitis neonatal son inespecíficas y al inicio no se distinguen de las que se presentan en la sepsis neonatal: fiebre, letargo, rechazo al alimento o vómitos, ictericia, dificultad respiratoria, diarrea, irritabilidad, hipotonía, fontanela abombada, y rigidez de nuca, irritabilidad, diarrea, apneas, cianosis, distensión abdominal, hipotonía.^{12,13,17.}

Las crisis convulsivas han sido informadas por algunos centros como la manifestación inicial en 20 a 50% de los casos y se relacionan más con aquellas meningitis bacterianas causadas por bacilo gramnegativos en comparación con infecciones por grampositivos. La enfermedad es también más grave cuando es ocasionada por bacterias gramnegativas, y la morbilidad y mortalidad son mayores.^{13.}

En una revisión retrospectiva realizada en el INP, los datos clínicos más constantes fueron: rechazo al alimento, irritabilidad y fiebre. Al comparar las manifestaciones clínicas entre los pacientes a término y los pretérmino, solo se encontró diferencia significativa en signos como hipotermia y letargo, los cuales fueron más frecuentes en el neonato pre término. Signos más específicos como fontanela abombada, se encontraron en uno de los paciente prematuros y en 12 de los a término.^{12,13,17.}

DIAGNÓSTICO DE LA MENINGITIS NEONATAL

La punción lumbar constituye la piedra angular para el diagnóstico de meningitis neonatal y debe realizarse en todo recién nacido en quien se sospeche sepsis, meningitis o ambas, o que presente un hemocultivos positivo para análisis del citoquímico, coloración de gran y cultivo de LCR. La presencia de factores de riesgo materno no es indicación por sí mismo de realizar punción lumbar, ya que se presentan muy pocos cultivos positivos, es importante tener presentes que los parámetros de normalidad del citoquímico del LCR en recién nacidos difiere de los de niños mayores y adultos.

La celularidad es mayor, sobre todo en la primera semana de vida extrauterina, en donde se pueden encontrar hasta 32 leucocitos (ocho en promedio), de los cuales aproximadamente el 60% son polimorfonucleares; al final del primer mes de vida, el número normal de células es de 0 a 10/mm³. La concentración normal de proteínas es mayor en el recién nacido pre-término y más aún en el recién nacido con prematurez extrema, que en los neonatos a término. Por lo tanto la cuenta normal para un recién nacido pre-término varía de leucos de 0 a 29/mm³, proteínas de 65 a 105, y glucosa de 55 a 105, mientras que en un paciente de término los rangos van de 0 a 32 mm/³, proteínas de 20 a 170, glucosa de 44 a 248.

La base fisiológica de las altas concentraciones de proteínas y células se desconoce. Una posible explicación son los mecanismos de irritación meníngea durante el parto y un incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Los niveles de glucosa sérica son menores en recién nacidos y están en relación con las concentraciones más bajas de glucosa en LCR. La glucosa puede corresponder al 30 o 40% de la glucosa sanguínea (relación 0.3 a 0.4).^{9, 13, 16.}

El liquido cefalorraquídeo puede tener el aspecto del agua de roca o puede incluso ser turbio. También se puede modificar por la presencia de

pigmentos biliares, eritrocitos o por el incremento de células y proteínas. Los datos del citoquímico que apoyan el origen bacteriano son: incremento de célula (generalmente el número de estas es mayor en meningitis por gramnegativos que en meningitis por estreptococo del grupo B, hipogluorraquia, aumento de las cifras de proteínas.^{9,13.}

Aún cuando es difícil interpretar el citoquímico del LCR en recién nacidos, cualquier cifra de las que se presentan a continuación o una combinación de ellas debe alertar al médico sobre la posibilidad de infección meníngea:

- a) Más de 32 leucocitos/mm³, de los cuales más del 60% sean polimorfonucleares.
- b) Glucosa en el LCR inferior a 0.4 de una muestra simultánea de glucosa en suero.
- c) Proteínas mayores de 150mg/100ml.
- d) Presencia de microorganismo en el frotis de Gram.

La disminución de la glucosa en LCR se debe a la reacción de su transporte a través de los plexos coroideos inflamados, a la utilización por polimorfonucleares y bacterias presentes en el LCR y a un aumento del consumo por los tejidos.

La coloración de gram nos orienta sobre la participación de microorganismos grampositivos, gramnegativos o ambos, lo que facilita la elección del antimicrobiano.^{13.}

Se debe de realizar una nueva punción lumbar para aclarar el diagnóstico 24 horas después en aquellos neonatos en los que las características del citoquímico del LCR plantean dudas diagnósticas, la punción lumbar puede posponerse u omitir en algunas situaciones, como por ejemplo inestabilidad hemodinámica y respiratoria, las manifestaciones de sangrado e infección local, o también cuando hay defecto del tubo neural en el sitio donde debe hacerse la punción; no obstante la terapia antimicrobiana, no se debe retrasar.

El parámetro más importante en el LCR para evaluar la mejoría es la negativización del frotis. La punción lumbar se debe repetir cada 24 horas hasta la negativización del frotis. Este seguimiento del líquido cefalorraquídeo es importante factor pronóstico, sobre todo en las infecciones causadas por gramnegativos. Los recién nacidos que requieren más de 48 horas de antibióticos para esterilizar el líquido cefalorraquídeo tienen mayor riesgo de presentar secuelas neurológicas. Segundo la persistencia de una coloración de gran positiva en un líquido cefalorraquídeo debe hacer considerar la posibilidad de una resistencia bacteriana al antibiótico, sugiriendo la necesidad de agregar un antibiótico adicional o cambio de esquema antibiótico. Además, cuando persiste una coloración positiva puede ser indicativo de una complicación, como empiema subdural o absceso cerebral, que requiere intervención adicional. Cualquier niño con fiebre prolongada, falta de mejoría clínica, o deterioro aún con esquema antibiótico requiere que se haga nueva punción lumbar, cuando la punción es traumática, puede hacerse el recuento de celular por medio de una cámara de conteo; luego se lisan los eritrocitos con ácido acético y posteriormente se lleva a cabo un nuevo recuento de leucocitos.^{9,13.}

Se han estipulado varias formas para interpretar de manera adecuada una citología de punción lumbar traumática; no obstante, ninguna de ellas puede usarse de modo confiable. La concentración de glucosa parece no afectarse por la presencia de eritrocitos, por lo que una baja concentración de glucosa se debe tomar en cuenta. Puesto que hay dificultad para interpretar un LCR traumático, es importante repetir la punción lumbar 72 horas después.

En un estudio realizado por Harmony y colaboradores sobre una correlación clínica laboratorial en biometría hemática como en LCR y cultivos, siguieron que el diagnóstico de meningitis depende mucho de la obtención oportuna y adecuada del líquido cefalorraquídeo. Concluyen que la Meningitis neonatal se produce en la ausencia de bacteriemia y en ocasiones en presencia de los valores normales de líquido cefalorraquídeo. No solo el valor de líquido cefalorraquídeo puede utilizarse para excluir la meningitis, periféricamente por

la cuenta de glóbulos blancos que llegan a ser pobres predictores de meningitis neonatal. El cultivo de LCR es fundamental para el diagnóstico, independientemente de otros resultados de laboratorio. Estos datos sugieren que una Punción lumbar debe incorporarse en una evaluación de sepsis del neonato.^{11.}

En el momento actual, se cuenta con pruebas de diagnóstico rápido, como la coagulación de *Staphylococcus aureus* (útil en la detección de antígeno de *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, el *Estreptococo* del grupo B y *N. meningitidis*) cuyo valor para diagnóstico de meningitis neonatal es limitada, ya que los microorganismo que detecta como causa de meningitis neonatal en nuestro medio son poco frecuentes.^{13.}

Otro medio de diagnóstico rápido son los contrainmunolectroforesis, aglutinación de látex, ELISA, e inmunofluorescencia. En todos los casos de meningitis, se debe hacer hemocultivos cuyo porcentaje de positividad es superior al 50%. Otros cultivos que pueden ser útiles son los urocultivos y coprocultivos, en el caso de alguna infección inicial en estas localizaciones.^{13.}

Otros métodos de diagnósticos son:

- a) Potenciales auditivos tienen un valor pronóstico para detectar lesiones auditivas y deben realizarse en todo niño con meningitis neonatal
- b) El electroencefalograma; se realiza en caso de crisis convulsivas.

RADIOIMÁGEN

La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) son útiles para definir las áreas en el sistema nervioso central que se encuentran afectadas durante la infección, los estudios de radio imagen se deben practicar en aquellos recién nacidos con signos y síntomas persistentes que pueden presentar complicaciones focales, como higroma subdural, o absceso cerebral.

Estos estudios ayudan a definir la necesidad de cirugía como parte del tratamiento (drenaje específico de un absceso cerebral o colocación de una ventriculostomía por una hidrocefalia).

En este contexto, está indicado un estudio de imagen en los recién nacidos con fiebre prolongada, reinicio de crisis convulsivas, incremento del perímetro cefálico, persistencia de cultivo de LCR positivo o la presencia de cualquier otro síntoma que sugiera una complicación intracraneal. El ultrasonido es de utilidad y más fácil de realizar en aquellos pacientes inestable. La hidrocefalia y el absceso cerebral pueden ser diagnosticados por ultrasonido transfontanelar; sin embargo se pueden delinear mejor las anomalías con TAC o RM. En particular, los niños que tienen cultivo de LCR positivo para especies de *Citrobacter* deben ser sometidos de manera sistemática a un estudio de imagen debido a que cursan con alto porcentaje (75%) de formación de abscesos cerebrales. Además, los estudios de imagen posteriores a una meningitis bacteriana pueden valorar el grado de daño al sistema nervioso central y servir como un factor para conocer el pronóstico.¹³.

TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS NEONATAL

El tratamiento de la meningitis bacteriana neonatal se puede dividir en dos aspectos: el tratamiento de sostén que tiene como objetivo preservar la integridad de la circulación cerebro vascular. Y el tratamiento antimicrobiano específico.

Debe instituirse de inmediato antibioticoterapia empírica en todo aquel recién nacido en el cual se sospeche meningitis bacteriana. Las dosis utilizadas del antibiótico deben alcanzar concentraciones bactericidas en el líquido cefalorraquídeo.^{9,13}.

La elección del esquema antimicrobiano inicial, se basa en el conocimiento de los agentes bacterianos que con mayor frecuencia causan septicemia y meningitis en el periodo neonatal. En el momento actual, son dos los esquemas útiles en el tratamiento de esta entidad: uno incluye la combinación de la ampicilina más un aminoglucósido; el otro, la asociación de una cefalosporina de tercera generación con ampicilina, y por la menor toxicidad y buena respuesta se prefiere este último. Puede modificarse el régimen inicial, una vez que se obtienen los resultados de los cultivos y las pruebas de susceptibilidad.^{8, 13, 12, 17.}

Para el estreptococo del grupo B, la penicilina natural y la ampicilina son los antibióticos más adecuados. Estudios recientes han demostrado que la concentración inhibidora mínima de estos antibióticos contra el GBS se ha mantenido estable en el último decenio. No se ha informado incremento de la resistencia pese al uso de quimioprofilaxis. La ampicilina penetra relativamente bien al SNC, alcanzando concentraciones inhibidoras mínima y concentración mínima bactericida apropiada. Hay evidencia de actividad sinérgica de ampicilina y combinación de un aminoglucósido en contra de EGB. Algunos expertos recomiendan la terapia combinada desde el inicio del tratamiento de infecciones neonatales ocasionadas por EGB. La cefalosporina de tercera generación, también utilizada en el tratamiento empírico de la sepsis neonatal, también son eficaces contra el EGB.^{22.}

Las cefalosporinas de tercera generación son actualmente las preferidas para el tratamiento de meningitis causada por bacilos gramnegativos. La cefotaxima y la ceftriaxona alcanzan altas concentraciones en LCR, logrando concentraciones inhibidoras mínimas adecuadas para la mayoría de los bacilos gramnegativos. En recién nacidos con ictericia fisiológica, se ha considerado que la ceftriaxona puede afectar la unión de la bilirrubina a la albúmina, ocasionando altas concentraciones de bilirrubina libre en sangre, con el posible desarrollo de kernicterus, este concepto hasta el momento es teórico, sin embargo, la mayoría

de los expertos utilizan ceftriaxona hasta que la ictericia fisiológica se ha resuelto.^{8, 12, 13, 17.}

En el tratamiento de microorganismo gramnegativos de la familia enterobacteriaceae con inducción cromosómica de betalactamasas de espectro amplio (Enterobacter, Serratia y Citrobacter), es recomendable una terapia combinada con cefalosporina de tercera generación y un aminoglucósido. De manera alternativa, se puede utilizar un carbapenem como monoterapia (meropenem) o en combinación con un aminoglucósido.^{13.}

Recientemente se ha encontrado un incremento sustancial de la resistencia de los bacilos gramnegativos a la cefalosporinas de tercera generación. Casi todas las cefalosporinas de tercera generación son estables a la hidrólisis mediada por plásmidos como TEM-1, el cual es el mecanismo de resistencia primario de E. Coli y otras enterobacterias. Sin embargo, se ha informado incrementos de los aislamientos bacterianos con nuevos mecanismos de resistencia. La presencia de betalactamasa de espectro ampliado mediado por plásmido y la inducción cromosómica de betalactamasa han ocasionado un incremento de la resistencia a antibióticos de amplio espectro.¹³

Nuevos antibióticos, en particular los carbapenem y quinolonas, han demostrado una excelente penetración al sistema nervioso central y una excelente acción contra las bacterias que presentan resistencia a las cefalosporinas de tercera generación. Desafortunadamente, aún no se cuenta con suficientes estudios prospectivos microbiológicos y clínicos que sustenten su uso en los recién nacidos. El meropenem es un antibiótico de amplio espectro, con excelente actividad contra bacilos gramnegativos, entre ellas las bacterias resistentes a cefalosporinas, se ha probado su eficacia en meningitis bacterianas en niños mayores.

En estudios experimentales en animales con terapia a base de quinolonas para meningitis bacteriana se ha observado buenos resultados. Sin

embargo, se necesita realizar un estudio con neonatos para valorar utilidad y efectos secundarios. Por este motivo su uso está únicamente reservado para microorganismos multirresistentes.

La ampicilina ha demostrado una adecuada actividad contra *Listeria monocytogenes* in viro, sin embargo, debido a las concentraciones en líquidos ceforraquídeo, su actividad tal vez no llegue a ser bactericida. Por este motivo, al utilizarse ampicilina o penicilina natural contra este microorganismo, debe agregarse un aminoglucósido como sinergismo, sobre todo al inicio de la terapia. *Listeria monocytogenes* tiene resistencia intrínseca contra las cefalosporinas de tercera generación debido a la baja afinidad por las transpeptidasas (proteínas de unión a la penicilina), por lo que no deben utilizarse cuando se sospecha este microorganismo.²²

El tratamiento de la meningitis causada por *Pseudomonas aeruginosa* debe incluir betalactámicos como ceftazidima, cefepima o meropenem en caso de resistencia comprobada, en combinación con un aminoglucósido.

La duración de la terapia depende del patógeno aislado. La meningitis causada por *EGB* y *Listeria monocytogenes* es tratada regularmente por 14 días, suponiendo la rápida erradicación del microorganismo del LCR. La meningitis ocasionada por enterobacterias y otros gramnegativos debe tratarse por 21 días; la mayoría de los expertos recomienda que el tratamiento se continúe entre 14 y 21 días más después del primer cultivo negativo de LCR. La meningitis con una complicación supurativa intracraneal requiere un tiempo prolongado de administración intravenosa además de tratamiento quirúrgico o para drenaje. La antibioticoterapia debe continuarse de modo parenteral hasta que los signos y síntomas de la infección del SNC se hayan resuelto.¹³

Las recaídas de un cuadro de meningitis posterior a una mejoría completa y un término de esquema antibióticos no son raras. Se ha informado hasta un 12% de reapariciones. No hay una explicación clara para la recaída. Una posible

explicación, es dosis inadecuada o duración inadecuada del antibiótico, resistencia al antibiótico, formación de abscesos cerebrales o complicaciones a otro nivel de problema infeccioso. En pacientes con catéter vascular de larga duración o válvula de derivación ventriculoperitoneal, la ampicilina debe sustituirse por un antibiótico con acción anti estafilocócica.^{9.}

TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO

Con los conocimientos actuales acerca de la meningitis neonatal y el papel que desempeñan los mediadores de la inflamación, los investigadores han dirigido su atención hacia el uso de antiinflamatorios para prevenir o disminuir la frecuencia de secuelas. El resultado de estos estudios en animales pone de manifiesto la eficacia de la dexametasona en la reducción del edema, la presión del líquido cefalorraquídeo, las concentraciones del lactato, la celularidad y la actividad del factor de necrosis tumoral, así como otros mediadores de la inflamación. Además, muestran que la dexametasona es eficaz en la prevención de secuelas neurológicas cuando se administra antes del antibiótico.^{13.}

Hasta el momento el uso coadyuvante de terapia con dexametasona como antiinflamatorio para el tratamiento de meningitis ha sido sostenida con base a diversos estudios tanto experimentales como en pacientes pediátricos, sobre todo en aquellas causada por Hib, donde está bien documentado que además de disminuir la inflamación y edema cerebral, también reduce la pérdida de audición bilateral. Casi todos los estudios publicados sobre el uso de dexametasona como coadyuvantes en el tratamiento antimicrobiano de la meningitis bacteriana puntualizan la importancia de administrar ésta, de 10 a 20 minutos antes de la primer dosis del antibiótico, incluso también se ha reportado importante reducción en las concentraciones de factor de necrosis tumoral (TNF) en el LCR poco más de dos horas antes del antibiótico, no obstante los beneficios de su administración una o más horas antes de la primera dosis del antibiótico son inciertos.^{8,12,13,17.}

Ciertamente hay duda en cuanto al uso rutinario de dexametasona, en virtud de que sus efectos son: reducción de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, disminución de la penetración de antibióticos dentro del espacio subaracnoideo, lo cual puede interferir con la erradicación de patógenos meníngeos en el LCR.⁸

Hay múltiples estudios acerca del uso beneficioso dela dexametasona en niños fuera del periodo neonatal. No obstante, hasta nuestros días no hay algún estudio multicéntrico que evalué su utilidad en el recién nacido.⁸

Además del tratamiento antimicrobiano, tiene particular importancia la atención integral del recién nacido. Debe realizarse diariamente un exámen clínico completo, medir el perímetro cefálico y monitorear las funciones cardiacas y respiratorias, así como la temperatura corporal, además de los líquidos intravenosos, el hematocrito, la glucosa sérica, los electrolitos séricos el calcio y la albúmina.¹³

Requiere una especial atención el hecho de medir la presión arterial, ya que el mantener cifras adecuadas se correlaciona con el buen riego cerebral; el monitoreo de estas es parte esencial del tratamiento de las infecciones del sistema nervioso central, ya que las alteraciones de la presión intracraneal y arterial son en gran medida la causa de las secuelas neurológicas en la meningitis neonatal.¹³

Inmunoterapia

El sistema inmunitario del neonato se encuentra alterado en diferentes aspectos, incluyendo la quimiotaxis de los neutrófilos, deficiente producción de citocinas por los linfocitos T, y la actividad funcional del complemento. Los recién nacidos pre término se hallan con mayor riesgo por la presencia de hipogammaglobulinemia, ya que el paso de anticuerpos maternos se presenta hasta la semana 32 de gestación. Sin embargo, los recién nacidos a término también tienen bajas concentración de de anticuerpos contra los patógenos más

frecuentes, pues los adultos tienen cantidades mínimas de anticuerpos contra E. Coli y estreptococo del grupo B; debido a esto, se han realizado algunos estudios del efecto de gammaglobulina intravenosa en la prevención y en el tratamiento de infecciones neonatales.

Gammaglobulina intravenosa

Se han hecho pocos estudios evaluando la gammaglobulina intravenosa. Se ha encontrado beneficios con la combinación de antibióticos y gammaglobulina comparados solo con antibióticos. Sin embargo, los estudios tienen un valor limitado dada la pequeña cantidad de los pacientes y la falta de un grupo testigo tratado con placebo, o la falta de un análisis específico de los anticuerpos hallados en la gammaglobulina utilizada. Se requiere la realización más estudios para poder recomendar su uso.^{13.}

Otras terapéuticas pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones neonatales como anticuerpos monoclonales IgM y gammaglobulina hiperinmunitaria específica contra ciertos patógenos. La administración de la fibronectina puede ser útil en el tratamiento de las infecciones neonatales debido a sus múltiples papeles, incluyendo la opsonización inespecífica, aumento de la actividad fagocítica, y homeostasia. Los estudios preliminares son contradictorios, por lo que se requiere efectuar procedimientos controlados antes de aconsejar su uso.

También se ha utilizado como terapia coadyuvante la transfusión de granulocitos. Es un estudio hecho por Cairo, se presentan los resultados obtenidos con la transfusión de granulocitos con resultados prometedores. Sin embargo, es necesario contar con más estudios con testigos prospectivos con mayor número de paciente para valorar su utilidad en esta enfermedad.^{15, 20.}

COMPLICACIONES DE LA MENINGITIS NEONATAL

La meningitis neonatal, puede presentarse diversas complicaciones, de las cuales la ventriculitis es la más frecuente; dicha complicación varía del 50 al 70% de los casos.⁹

Hidrocefalia, se presenta con una frecuencia de 20 a 50% y en la mayor parte de los casos es secundaria a meningitis por bacilos entérico gramnegativos.⁹

Absceso cerebral es una complicación aparentemente poco común y puede presentarse con cualquier microorganismo; no obstante, McCracken et al., informan que *Citrobacter divergens* tiene una frecuencia del 50%, seguido de *E. Coli* con 25%; *Serratia* y *proteus* tiene 12.5%.⁹

Higroma subdural se ha observado en una aparición de 1 al 6.8% de los casos. Otras complicaciones menos frecuentes son: secreción inapropiada de hormona antidiurética, choque séptico, alteraciones de la coagulación y coagulación intravascular diseminada.^{9, 13.}

Las secuelas observadas con mayor frecuencia posterior a una meningitis son hidrocefalia, crisis convulsiva, retraso mental, e hipoacusia o sordera. Las secuelas neurológicas se observan en 15% de los niños que presentaron meningitis por EGB. Se encuentran mayores márgenes en las meningitis por bacilos gramnegativos. La meningitis neonatal es la principal causa de sordera adquirida en el niño. Se ha asociado un peor pronóstico con la presencia de trombocitopenia y neutropenia durante la meningitis. También, la persistencia de cultivos positivos por más de 48 horas se ha relacionado con un mal pronóstico.

PRONÓSTICO DE LA MENINGITIS NEONATAL

Entre los sobrevivientes de meningitis bacteriana por grampositivos y gramnegativos, 20% de los pacientes tendrá daño neurológico grave y 30% daño moderado.

Los indicadores de mal pronóstico son bajo peso al nacer, leucopenia o neutropenia, altas concentraciones de proteínas en LCR y coma. Además, la presencia de crisis convulsivas por más de 72 horas y el requerimiento de inotrópicos son factores pronósticos de daño neurológico moderado a grave o muerte con un 88% de sensibilidad y 99% de especificidad

También se puede encontrar complicaciones tardías. Estas pueden incluir epilepsia, déficit cognitivo, hipoacusia o sordera, alteraciones visuales, cuadriparesia espástica, y en ocasiones microcefalia. Algunas de estas alteraciones son difíciles de detectar durante la infancia.^{15.}

La audición, por ejemplo, es difícil de evaluar en aquellos niños que no cooperan, y por tanto la evaluación se limita únicamente a respuesta de sonidos. Los potenciales evocados auditivos pueden ser el método más adecuado para detectar la posibilidad de sordera, la cual se presenta en el 30% de los casos de meningitis.^{22.}

El trastorno cognitivo no se puede apreciar hasta que el niño inicia la etapa escolar o cuando avanza en los grados escolares o cuando avanza en los grados escolares y se torna más complejo el análisis de la información proporcionada en la escuela. Se debe hacer un escrutinio del posible déficit neurológico como parte del seguimiento pediátrico en búsqueda de posibles problemas, como alteración de la percepción, trastornos del aprendizaje o entendimiento que pueden ser resultados de la infección neonatal.²²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Este trabajo se realizó durante el periodo comprendido del año 2005 hasta 2009 en el Hospital General de Tijuana.

Nuestras preguntas de investigación son:

¿Cuál es la tasa de incidencia de meningitis bacteriana neonatal en el Hospital General de Tijuana?

¿Cuáles son los agentes etiológicos?

¿Cuáles son las presentaciones clínicas?

¿Cuál es la evolución clínica, sus secuelas y letalidad?

¿Cuáles son las características de laboratorio, tanto de LCR como de biometría hemática a su ingreso o momento del diagnóstico de meningitis neonatal?

JUSTIFICACIÓN

La meningitis neonatal es una enfermedad infecciosa, su importancia se debe a la gravedad del cuadro, sus complicaciones, y la alta mortalidad en los pacientes. La incidencia, etiología, y el tratamiento de las infecciones de sistema nervioso central en los últimos años han cambiado debido al desarrollo del uso de nuevos antimicrobianos y el manejo intensivo invasivo en neonatos.

Nuestro interés fue realizar este estudio en el Hospital General de Tijuana, y así conocer la incidencia, etiología, características clínicas y mortalidad de los pacientes con meningitis en el periodo neonatal. De aquí surge esa inquietud de estudiar la frecuencia de meningitis neonatal y la etiología más frecuente en nuestra unidad hospitalaria, y con esto llevar a cabo protocolos adecuados de uso específico de antimicrobianos, mejorando pronósticos y evitar secuelas.

HIPÓTESIS

Hipótesis de investigación

¿Cuál es la tasa de incidencia de meningitis bacteriana neonatal en el Hospital General de Tijuana?

¿Cuáles son los agentes etiológicos?

¿Cuáles son las presentaciones clínicas?

¿Cuál es la evolución clínica, sus secuelas y letalidad?

¿Cuáles son las características de laboratorio, tanto de LCR como de biometría hemática a su ingreso o momento del diagnóstico de meningitis neonatal?

OBJETIVOS

Objetivo General.

Describir y determinar la incidencia y mortalidad de los pacientes con meningitis neonatal internados en el hospital general de Tijuana en el periodo 2005-2010.

Objetivos Específicos.

- Conocer la incidencia de meningitis neonatal en el hospital general de Tijuana.
- Conocer etiología más frecuente para meningitis neonatal.
- Identificar las características clínicas de los pacientes con meningitis neonatal.
- Conocer las características perinatales de las madres de los pacientes que presentaron meningitis neonatal.
- Comparar la mortalidad en los pacientes recién nacido de término contra los pacientes recién nacidos prematuros afectados por meningitis neonatal.
- Conocer secuelas más frecuentes en los pacientes con meningitis neonatal, así como su letalidad.

MATERIAL Y METODOS.

Diseño:

- Siendo un estudio retrospectivo, descriptivo y no comparativo, el análisis realizado se fundamentó en la realización de pruebas básicas, tales como cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión, proporciones y, cuando se requiera, *prueba z* para comparación de proporciones y, solamente si es requerido, según resultados obtenidos, una *t de student*.

Población y Muestra:

- Estudio retrospectivo, descriptivo, en el cual se analizaron todos los expedientes clínicos de pacientes RN diagnosticados con meningitis neonatal desde enero del 2005 a diciembre del 2009. Se investigaron datos como edad al momento del diagnóstico, edad gestacional, peso, características clínicas y valores de laboratorio básicos (citología o biometría hemática, glucosa sérica, citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR), así como resultados de aislamientos (cultivos).

Instrumentos para la recolección de datos

- Hoja de llenado y expedientes clínicos.

Criterios de inclusion

- Pacientes RN con dx de meningitis neonatal comprendidos en el periodo de enero-2005 a diciembre-2009.

Criterios de exclusion

- Paciente que no cubren todas las variables de la hoja de recolección de datos.
- Pacientes con diagnostico de meningitis neonatal que no se encontró su expediente clínico.
- Expediente clínico incompleto.

Criterios de eliminación

- No aplican

Variables del estudio

Variables independientes

- Diagnóstico de meningitis neonatal

Variable dependientes

- Sexo
- Apgar al nacimiento
- Peso al nacimiento
- Patología materna perinatal
- Edad materna
- Vía de nacimiento
- Edad de los síntomas
- Síntomas de ingreso
- Signos de ingreso
- Biometría hemática de ingreso
- Características del LCR
- Cultivos positivos de LCR

- Tratamiento antimicrobiano inicial
- Duración de antibiótico en días
- Días de estancia intrahospitalaria
- Principales complicaciones presente
- Secuelas detectadas
- mortalidad

Análisis Estadístico

- Ya mencionado.

RESULTADOS

Durante nuestro período de estudio, se investigaron en un tiempo de 5 años, 2005 a 2009, expedientes que contaran con diagnóstico principal de meningitis neonatal y además se investigaron las causas probables de neuroinfección, meningitis bacteriana, crisis convulsivas neonatales, y captándose a todo paciente con cultivo de LCR positivo en laboratorio.

Se localizaron un total de 48 expedientes de los cuales, 19 expedientes se retiraron del estudio ya que se descartó meningitis neonatal, 11 expedientes por ser incompletos, 6 expedientes no se encontraron. Un total de 12 pacientes con diagnósticos confirmado de meningitis neonatal por LCR.

Se revisaron minuciosamente a los 12 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de los cuales: 7 (58.3%) correspondieron al genero femenino y 5 (41.6%) al masculino, de estos 7 pacientes llevaron un control prenatal adecuado y 5 con un control inadecuado o nulo. (Tabla 1)

Tabla 1
DATOS DE LA MUESTRA RELACION POR SEXO Y CONTROL PRENATAL

	Total grupo
No. Pacientes	n=12
Sexo Femenino	n=7 (58.3%)
Sexo Masculino	n=5 (41.6%)
Control prenatal adecuado	N=7 (58.3%)
control prenatal nulo o inadecuado	N=5 (41.6%)

Dentro de las características maternas, se observó un alto porcentaje de madres que cursaron con infección de vías urinarias en el ultimo trimestre: 4 (33.3%), seguidas de enfermedad hipertensiva 3 (25%), así como 2 madres que cursaron con RPM de mas de 18 horas de evolución (16.6%), condilomatosis vaginal (8.3%), ninguna patología asociada 16.6%. (Tabla 2)

Tabla 2
DATOS DE LA MUESTRA ENFERMEDAD MATERNA

Patología materna	Total grupo
Enfermedad Hipertensiva	n=3
IVU	n=4
Condilomatosis vaginal	n=1
RPM mas 18 hrs	n=2
Ninguna patología materna	n=2

Tabla 3
DATOS DE LA MUESTRA RELACION APGAR AL NACIMIENTO

APGAR AL MINUTO	Total grupo
Apgar menor 3	n=0
Apgar 4-6	n=2
Apgar 7-10	N=10

En relación con la edad gestacional, se consideraron de los 12 pacientes con diagnóstico de meningitis neonatal, que 9 (75%) fueron de término y 3 (25%) pretérmino.(Tabla 4) la media del peso al nacimiento fué de 2645 gramos con una variación de 990gr – 4300 gr.(Tabla 5).

Tabla 4

DATOS DE LA MUESTRA EDAD GESTACIONAL TÉRMINO PRETÉRMINO

Edad de gestación RN	Total grupo	Porcentaje
No. Pacientes	n=12	100%
Término	n=9	75 %
Pretérmino	n=3	25%

Tabla 5

DATOS DE LA MUESTRA PACIENTE PESO AL NACIMIENTO

Peso al nacimiento	Total grupo
500-1000	n=1
1000-1500	n=2
1500-2000	n=0
2000-3000	n=1
>3000	n=8
Media	2645gr (990gr – 4300gr)

Tabla 6
DIAGNÓSTICO DE INGRESO A LA UCIN

Motivo De Ingreso	Total grupo
Pretérmino y EMH	n=3 (25%)
SDR	n=3 (25%)
Malformaciones	n=1 (8.3%)
Cardiopatías	n=1 (8.3%)
Riesgo de sepsis	n=4 (33.3%)

Los 12 pacientes con meningitis neonatal, se ingresaron a la UCIN con los siguientes diagnósticos, el 33.3 % correspondes a riesgo de sepsis neonatal, el 25 % a prematuridad y enfermedad de membrana hialina, 8.3% con malformación del tubo neural, 8.3% cardiopatía CIV. (Tabla 6). Las manifestaciones clínicas los signos y síntomas encontrados en nuestro estudio con mayor frecuencia fueron: síndrome de dificultad respiratoria en 10 pacientes (83.3%), fiebre en 9 pacientes (75%), irritabilidad en 6 pacientes (50%), apneas en 4 pacientes (33.3%), la hipotonía y la hipoactividad se encontraron a la par en 3 pacientes (25%); la cianosis, distensión abdominal, vómito, succión débil, crisis convulsivas, fontanela abombada, ictericia, y piel marmórea; hipotermia solo se llegaron a en contra en un porcentaje bajo de 8.3% (Tabla 6).

Al conjuntar los signos y síntomas de acuerdo a aparatos y sistemas, los de tipo respiratorio se encuentran con 32%, las manifestaciones cutáneas con 25%, signos neurológicos en 31%, signos cardiovasculares en 2.2%, signos abdominales 9%. (Tabla 7)

Tabla 7
MANIFESTACIONES CLINICAS ENCONTRADAS EN NEONATOS CON
MENINGITIS.

Manifestaciones	Numero	Porcentaje %
Dificultad respiratoria	n=10	83.3%
Fiebre	n=9	75%
Irritabilidad	n=6	50%
Apneas	n=4	33.3%
Hipotonía	n=3	25%
Hipoactividad	n=3	25%
Cianosis	n=1	8.3%
Distensión abdominal	n=1	8.3%
Vómito	n=1	8.3%
Succión débil	n=1	8.3%
Crisis convulsivas	n=1	8.3%
Fontanela abombada	n=1	8.3%
Ictericia	n=1	8.3%
Piel marmórea	n=1	8.3%
Hipotermia	n=1	8.3%

Tabla 8**CARACTERÍSTICAS DEL LCR DE NIÑOS CON MENINGITIS NEONATAL.**

Variable LCR	Media	Rangos
Células (cel/ul)	N= 1182	(15 – 2350)
Polimorfonucleares (%)	N= 60.5%	(29% - 92%)
Monocitos (%)	N= 37.5%	(4% – 71%)
Glucorraquia (mg/dL)	N= 28	(1 – 55)
Proteinorraquia (mg/dL)	N= 358	(47 – 669)

Aislamiento microbiológico, demostraron que el *Streptococcus* del grupo B o estreptococcus agalactie tiene un alto porcentaje como causa de meningitis en neonatos en un 16%, *Estafilococcus aureus*, *Serratia Marcescens*, *Cianobacterium sp* meningoseptico representan un 8.3%, y el 58% no se logró identificar causa etiológica (tabla 9).

Tabla 9 **AISLAMIENTO DE LCR EN NEONATOS CON MENINGITIS.**

Microorganismos Cultivados	Numero
<i>Streptococcus agalactia</i>	n=2
<i>Serratia Marcescens</i>	n=1
<i>Cianobacterium sp. Meningoseptico</i>	n=1
<i>Stafilococcus aureus</i>	n=1
<i>Cocos Grampositivo</i>	n=2
<i>Gram positivo</i>	n=1
<i>Sin crecimiento</i>	n=4

Tabla 10
VALORES ENCONTRADOS EN LA CITOLOGIA HEMÁTICA DE NIÑOS
CON MENINGITIS NEONATAL.

Hematológicos	Media	Rangos
Hemoglobina (g/dL)	N= 13.2	(9.4 – 17)
Hematocrito (%)	N= 38.5 %	(27% – 50%)
Leucocitos (cel/uL)	N= 18750	(2600 – 34900)
Segmentados (%)	N= 51.15%	(27% - 87.3%
Linfocitos (%)	N= 38%	(10% - 66%)
Monocitos (%)	N= 6%	(3.1% - 9%)
Eosinofilos (%)	N= 1.7%	(0.1% - 3.3%)
Bandas (%)	N= 2.6%	(0.2% - 5%)
Plaquetas (cel/uL)	n= 347,500	(7,000 – 688,000)

Valores de LCR y Citología hemática completa. Empezando primero con el reporte de la celularidad de LCR realizada en 12 pacientes, recuento celular con una media de 1182, mínima de 15, máxima 2350, PMN media 60.5% (29-92%), Monocitos 37.5% rango (4-71%), glucorraquia de 28 con un rango de (1-55), proteinorraquia media 358 rango (47-669). (Tabla 8), al igual se determinó hemoglobina en los 12 pacientes, la media fue de 13.2 (variación 9.4-17), mientras a la media de hematocrito 38.5% (variación 27%-50%), citología hemática reportó en los 12 pacientes leucocitosis con una media 18750 (variación 2600-34900), neutrofilia 51.1% (variación 27 – 87.3%), plaquetas en una media registrada 347,500 (variación 7,000 – 688,000). (Tabla 10).

Tabla 11
Edad en el momento del diagnóstico, días de estancia intrahospitalaria y
días de antibiótico.

	Media	Rangos
Edad al diagnostico	N= 14 días	(3 – 25)
Días de antibiótico	n= 17.5 días	(14 – 21)
DEIH	n= 27.5 días	(15 – 40)

La estancia intrahospitalaria fue de 27.5 días en promedio con variaciones de 15 a 40, la media de la edad al momento del diagnóstico fué de 14 días, la mayoría de los casos se presentaron mayores de 8 días, 10 pacientes con 83.3% y solamente 2 apareció el diagnostico a los 3 días de vida 16.6%. (Tabla 11), los días de tratamientos, se fueron con una media de 14 días con rangos de (14-21 días). La cobertura antimicrobiana que necesitó un segundo esquema por mala evolución fué en un porcentaje de 50%, de este porcentaje el 25% concluyó en muerte. (Tabla 12)

Tabla 12
COBERTURA ANTIMICROBIANA QUE SE UTILIZÓ EN LOS PACIENTE CON
MENINGITIS NEONATAL.

TRATAMIENTO INICIAL	NÚMERO DE PACIENTES	NUMERO DE PACIENTES CON 2 ESQUEMAS	MORTALIDAD AL FINALIZAR TRATAMIENTO
AMPICILINA- AMIKACINA	6	6	3
(CEFOTAXIMA/CEFTRIAXONA) COMBINADA CON AMPICILINA	6	0	0

Tabla 13**COMPLICACIONES EN PACIENTES CON MENINGITIS NEONATAL.**

Manifestaciones	Número	Porcentaje %
SEPSIS	n=3	25%
CHOQUE SÉPTICO	n=3	25%
ENTEROCOLITIS	n=2	16.6%
HIPONATREMIA	n=1	0.12%
ESTATUS EPILEPTICO	n=1	0.12%
SINDROME COLESTÁSICO	n=1	0.12%
CID	n=1	0.12%
PLAQUETOPENIA	n=1	0.12%

Complicaciones más frecuentes encontradas, en los 12 pacientes estudiados fué sepsis 25%, choque séptico 25%, enterocolitis 16%, la hiponatremia, estatus epiléptico, síndrome colestásico, la CID, plaquetopenia llegaron hasta un 0.12%) , hallazgos tomográficos más importantes como complicación en sistema nervioso central: hidrocefalia en 25%, higromas en 16.6%, hemorragia intraventricular en 0.12%.

TABLA 14
**HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS MÁS FRECUENTES EN LOS
PACIENTES CON MENINGITIS NEONATAL**

HIDROCEFALIA	n=3	25%
HIGROMA	n=2	16.6%
HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR	n=1	0.12%

Tabla 15
INCIDENCIA DE MENINGITIS Y MORTALIDAD.

Manifestaciones	Número
INCIDENCIA	0.00002
MORTALIDAD	3

Tabla 16
PACIENTES FALLECIDOS CON MENINGITIS NEONATAL.

Paciente	Edad	Peso	Leucos	Neutro	Recuento celular	Glucosa (mg %)	Proteínas (mg %)	Cultivo de LCR
1	28 sdg	900 gr	9000	27%	11850	10	669	Chacebacteriu meningoseptico
2	32.4 sdg	1330 gr	20,000	59%	275	6	67	Crecimiento negativo
3	39.2 sdg	3375 gr	11,500	57.3%	170	44	513	Serratia mascenscens.

La mortalidad fué de 3 pacientes, de los cuales presentaban una edad gestacional máxima de 39.2 SDG y mínima de 28 SDG, la edad de los síntomas fueron entre 14 y 18 días, recuento celular de LCR máximo de 11850, mínima de 170, glucosa en LCR 6 a 44, proteínas en LCR de 67 a 669, cultivos positivos en 2 pacientes.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio el conocimiento de los microorganismos más frecuentes que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos neonatales de nuestra institución Hospital General de Tijuana es de mucha importancia, debido que a partir de este estudio, se logre y pueda establecerse programas preventivos adecuados, elegir esquema de antimicrobianos empíricos y que mejore la sobrevida de los pacientes.

También se encontró, que nuestra principal bacteria que ocasiona en este estudio más meningitis neonatal fue el *Streptococcus* del grupo b o agalactie en un 16%, diferimos con las etiologías principales del INP, el cuál, en su estudio demostraron *E. coli* y *K. Pneumoniae* como causa principal. Hospital infantil de México a reportado *E coli* además de enterobacterias.

Algunas diferencias se encuentran en las manifestaciones clínicas las cuales se han reportado en varios estudios como frecuentes, esto puede variar de estudio a estudio, los signos clínicos de meningitis bacteriana en el recién nacido son muy variables, por lo que establecer el diagnóstico en muchas ocasiones es difícil por la sutileza con que se llegan a presentar.

Los signos clínicos que se han referido como frecuentes en varios estudios como el INP, Hospital infantil, INPER, mostraron que los problemas abdominales, datos de dificultad respiratoria y fiebre fueron los más frecuentes en ese orden. Estudios por Kelin y Marcy o Feigin y col. Mencionan que más de la mitad de los pacientes presentaron fiebre, Dr. Kumate llega a reportar hasta un 81.8%. En mi estudio el mayor porcentaje concuerda con los resultados del Hospital infantil Federico Gómez y el Instituto Nacional de Perinatología donde encontramos como mas frecuente: dificultad respiratoria fiebre y trastornos neurológicos y en último rubro, trastornos gastrointestinales. Cabe mencionar que también se encontraron en nuestro estudio mas datos de afección neurológica, como crisis convulsiva, hidrocefalia hipotonía, hipoactividad,

fontanela abombada en un 32%, que llegan a ser muy sutiles y que en ocasiones son datos inespecíficos para sepsis.

Por otro lado el análisis de líquido cefalorraquídeo sigue siendo la base para el diagnóstico de neuroinfección, y que estos valores citoquímico y citológico cambian según la edad gestacional de paciente, se ha mencionado en la literatura que hasta un 45% de LCR llegan a ser normales a pesar de contar con cultivo positivo LCR, en nuestro estudio encontramos alteraciones francas de LCR en celularidad aumentada y cultivos positivos, se observa muy claramente el aumento de células junto con polimorfonucleares, estos rangos llegaron a ser de 15 a 2350 cel. X campo, predominio neutrófilos con 51.5%, la hipoglucorraquia y el aumento de las proteínas, fueron evidentes con rangos 1 a 55/dL y 47 a 669 respectivamente.

Los rangos de laboratorio demuestran bacteremia o un proceso séptico con aumento de la celularidad en glóbulos blancos 1875 y neutrofilia, no se observan cambios significativos en la hemoglobina y hematocrito.

En este estudio realizado, se registraron complicaciones neurológicas; como primera causa fue: hidrocefalia en un 25%, higroma en 16.6% y hemorragia intraventricular 0.12%, los resultados concuerdan con el estudio realizado por Klinger G, Chin CN, Beyene J, Perlman, donde las secuelas observadas con mayor frecuencia posterior a una meningitis son hidrocefalia, crisis convulsivas, retraso mental, e hipoacusia. Las secuelas neurológicas se observan en 15% de los niños que presentaron meningitis por *Streptococcus* del grupo B.

Los estudios realizados por Klinger G, Oostenbrink R, Se menciona que los indicadores de mal pronóstico son bajo peso al nacer, leucopenia o neutropenia, altas concentraciones de proteínas en LCR y coma. Además, de la presencia de crisis convulsivas por mas de 72 hrs y el requerimiento de

inotrópicos, son factores pronóstico de daño neurológico moderado a grave o muerte. En nuestro estudio los indicadores para mal pronóstico fueron: prematurez, bajo peso al nacer, concentraciones altas de proteínas en LCR, Hipoglucorraquia, se observó en citología hemática completa leucocitosis con neutrofilia, además de que se mostró plaquetopenia severa menos de 10 mil en 2 pacientes.

Por otra parte la mortalidad para meningitis neonatal bacteriana correspondiente a 12 pacientes en nuestra unidad hospitalaria UCIN en un porcentaje de 12%, la incidencia de meningitis neonatal es muy baja, por el número de pacientes totales que se obtuvieron en este estudio.

CONCLUSIONES

En la actualidad, el organismo que se asocia mas frecuentemente con meningitis neonatal en nuestra unidad hospitalaria todavía es *Streptococcus agalactiae*, los otros microorganismos que se encontraron son asociados a infecciones intrahospitalarias y sepsis neonatal tardía como *Serratia*, *Cianobacterium sp.* y *Staphylococcus aureus*, esto se debe a que hoy en día, es mas elevada los procedimientos para invasión neonatal y monitoreo como el uso de catéteres centrales de larga estancia, ventilación mecánica convencional. Sin embargo, la mayoría de los casos no se logró aislamiento, y siendo un estudio retrospectivo no podemos establecer como primer agente etiológico a *Streptococcus agalactiae*. Sin embargo, este estudio nos dá la pauta para realizar posteriormente un estudio prospectivo para la identificación y seguimiento de casos de meningitis neonatal en nuestro nosocomio.

El diagnóstico oportuno es difícil para meningitis neonatal, como ya observamos, las características clínicas son muy sutiles e inespecíficas, y no se distinguen de las que se presentan en la sepsis neonatal.

Las características perinatales importantes destacadas en este estudio, son la relación de infección materna como infección de vías urinarias, ruptura prematura de membranas y enfermedad hipertensiva.

Los indicadores de mal pronóstico y mortalidad que se concluyeron en éste estudio son: prematurez, peso bajo al nacer, leucocitosis con neutrofilia, plaquetopenia severa, altas concentraciones de proteínas en LCR, además de hipoglucoorraquia.

Las complicaciones y secuelas detectadas: hidrocefalia, higroma, las asociadas a sepsis neonatal tardía como choque séptico, sepsis severa, CID. La

mortalidad e incidencia es muy baja, pero, insistimos, un estudio prospectivo es fundamental para conocer la real incidencia de tan importante patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Andersen J, Christensen R, Hertel J. Clinical features and epidemiology of septicemia and meningitis in neonates due to streptococcus agalactiae in copenhagen county, Denmark: a 10 year survey from 1992 to 2001. Acta Paediatr 2004; 93: 1334 - 1339.
2. Anderson-Berry AL, Bellig LL, Ohning B. Sepsis neonatal, 2009. [fecha de acceso enero de 2010] disponible en: http://emedicine.medscape.com/pediatrics_cardiac/article/978352-overview.
3. Apgar V. Aproposal For a new method of evaluation of the newborn infant. Current researches In Anesthesia Andanulgesia, 1953:260.
4. APP Historiacal archives advisory committee report: American Pediatrics: milestones at the millennium, Pediatrics 2001; 107: 1482 – 1491.
5. Aujard Y. Infections neonatales 1.Encycl Med Chir. (Editrions scientifiques et medicales Elsevier SAS, Paris, tous droits reserves), Pediatrie, 4-002-R-90-2001:16.
6. Bidet P, Brahimi N, Chalas C, Aujard Y, Bingen E. Molecular characterization of serotype III group B- Streptococcus isolates causing neonatal meningitis. The journal of Infectious diseases 2003; 188: 1132-1137.
7. Bonsu BK, Horper MB, A low peripheral blood cell count inintonts younger thon 90 days increases the odds of acute bacterial meningitis relative to bacteremia. Acad emerg med 2004; 11: 1297-1301.
8. Coria-Lorenzo, Gomez-Barreto, Morales-Aguirre. Actualidades en el tratamiento de la meningitis bacteriana aguda. Bol Med Infant Mex 2000; 57: 292-303.
9. Davies P, Rudd P. Neonatal meningitis. Cambridge: Mac Keith, 1994; 132.
10. Espinosa I. Instituto Nacional de perinatologia. Normas y procedimientos de neonatologia Mexico DF. 2009; 14-18.
11. Garges HP, Moody MA, Cotton CM, Smith PB, Tiffany KF, Lentestey R, Li JS, Fowler VG, Benjamin DK. Neonatal meningitis: what is the correlation

- among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters. *Pediatrics* 2009; 117: 1094-1100.
12. Gonzalez SN. El paciente pediátrico infectado guía para su diagnóstico y tratamiento. Editorial Trillas 3a ed. Mexico 1997; 112-119.
 13. Gonzalez SN, Saltigeral SP, Macias PM. Infectología neonatal. Editorial McGraw-Hill interamericana editors, S.A. de C.V. 2 edición Mexico DF. 2006; 1-12.
 14. Jeffrey P, Baker. The incubator and the medical discovery of the premature infant. *Journal of perinatology* 2000; 5: 321-328.
 15. Klinger G, Ching NC, Beyene J, Perlman M. Prediction the outcome of neonatal bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000; 106: 477-822.
 16. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington Js, Klein JO eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 835-890.
 17. Kumate J, Gutierrez G. Infectología clínica editorial Mendez editors. Decimoseptima edición, Mexico 2008; 273-284.
 18. Martinez M. Historia de la neonatología y los desafíos del siglo XXI, *Rev.Med.Clin.condes-2008*; 19;(3): 152-157.
 19. Martinez R, Martinez. Salud del niño y el adolescente. Editorial Manual moderno 4 edición Mexico 2001; 141-145.
 20. Oostenbrink R, Moons KG, Derksen-Lubsen G, et al. Early prediction of neurological sequelae or death after bacterial meningitis. *Acta Paediatr* 2002; 91: 391-398.
 21. Pickering LK, Baker CJ, Overturf GD, Prober CG, Red Book, *Enfermedades infecciosas en pediatría*, editorial médica panamericana 26 edición Illinois 2003; 338-478.
 22. Pong AL, Bradley JO. Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 711-733.
 23. Reyna FJ, Ortiz FI, Plazota GC, Limón RA. Meningitis bacteriana en recién nacidos. Experiencia en el Instituto Nacional De Perinatología de 1990 a 1999. *Bol Med Hosp Inf. Mexico* 2004; 61: 402-411.

24. Rios RE, Ruiz GL, Murguia ST. Meningitis bacteriana neonatal en una institucion de tercer nivel de atencion. Rev Inves Clin 1998; 50: 31-36.
25. Slegel JD. Neonatal sepsis. Semin Perinatol 1985; 9: 20-28.
26. Villareal LG, Frenkel SM, Cornu GM, Unda UJ. Sepsis y meningitis neonatal por streptococcus Pneumoniae. An Med Asoc Med Hosp ABC 2002; 47 (3): 167-170.
27. Watt S, Lanotte P, Merenghettil, Moulin-Schouleur M, Picard B, Quentin R. Escherichia Coli Strains From Pregnant Women And neonates: Intraspecies genetic distribution and prevalence of virulence factors J Clin Microbial 2003; 41: 1929-1935.

Anexo1

**HOJA DE LLENADO
PROYECTO DE INVESTIGACION
MENINGITIS NEONATAL EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL HG TIJUANA**

NOMBRE DEL PACIENTE: _____
EXPEDIENTE _____ SEXO: MASC - FEM
FECHA INGRESO: _____ FECHA EGRESO _____

EDAD DE LOS SINTOMAS _____
SINTOMAS DE INGRESO: _____
SIGNOS DE INGRESO: _____

BH INGRESO: _____
CARACTERISTICAS E INGRESO LCR: _____
CULTIVOS LCR: (POSITIVOS - NEGATIVOS)
CULTIVO POSITIVO QUE BACTERIA: _____

TRATAMIENTO INICIAL: _____
REQUIRIO CAMBIO DE ANTIBIOTICOS (SI - NO)
SI PORQUE QUE: _____
SI QUE ANTIBIOTICO SE CAMBIO: _____
DURACION DEL ANTIBIOTICO EN DIAS: _____
DEIH: _____

COMPLICACIONES DURANTE LA ESTANCIA: _____
TAC DE CRANEO HALLAZGOS: _____
SECUELAS DETECTADAS AL EGRESO _____
MORTALIDAD _____

APGAR AL NACIMIENTO MINUTO -3 _____ 4-6 _____ 7-10 _____
PESO AL NACIMIENTO _____
ALGUNA PATOLOGIA MATERNA _____ (SI) _____ (NO) _____
SI CUAL PATOLOGIA MATERNA _____

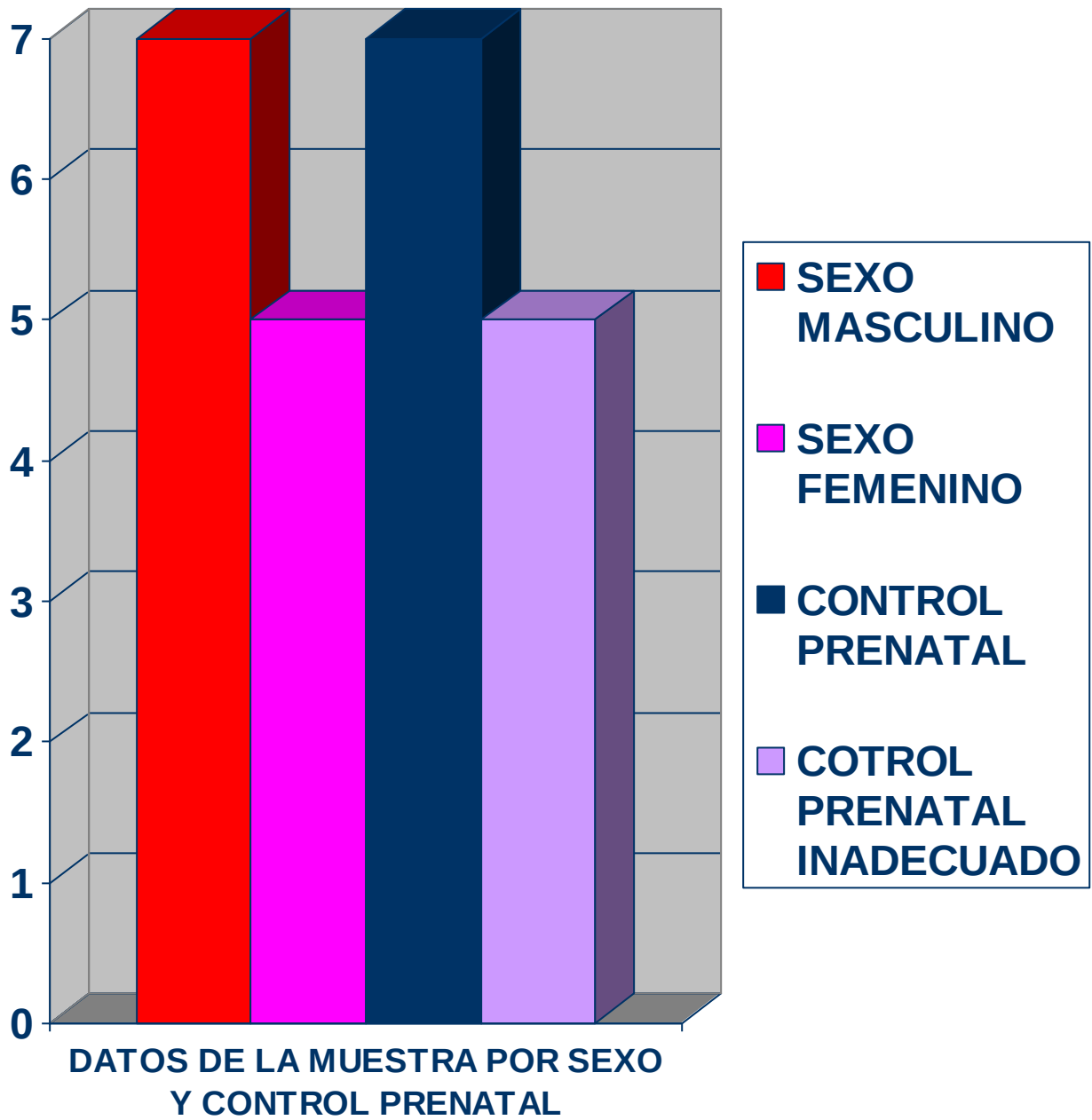
HUBO RPM (SI NO) CUANTAS HORAS _____
CARACTERISTICAS DEL PARTO:
VIA DE NACIMIENTO (PARTO VAGINAL PARTO CESAREA)

**DR CHACON MB
INFECTOLOGO PEDIATRA**

**DR FRANQUEZ .
RESIDENTE DE 3 AÑO PEDIATRIA**

GRAFICA:

DATOS DE LA MUESTRA POR SEXO Y CONTROL PRENATAL,



GRAFICA:

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

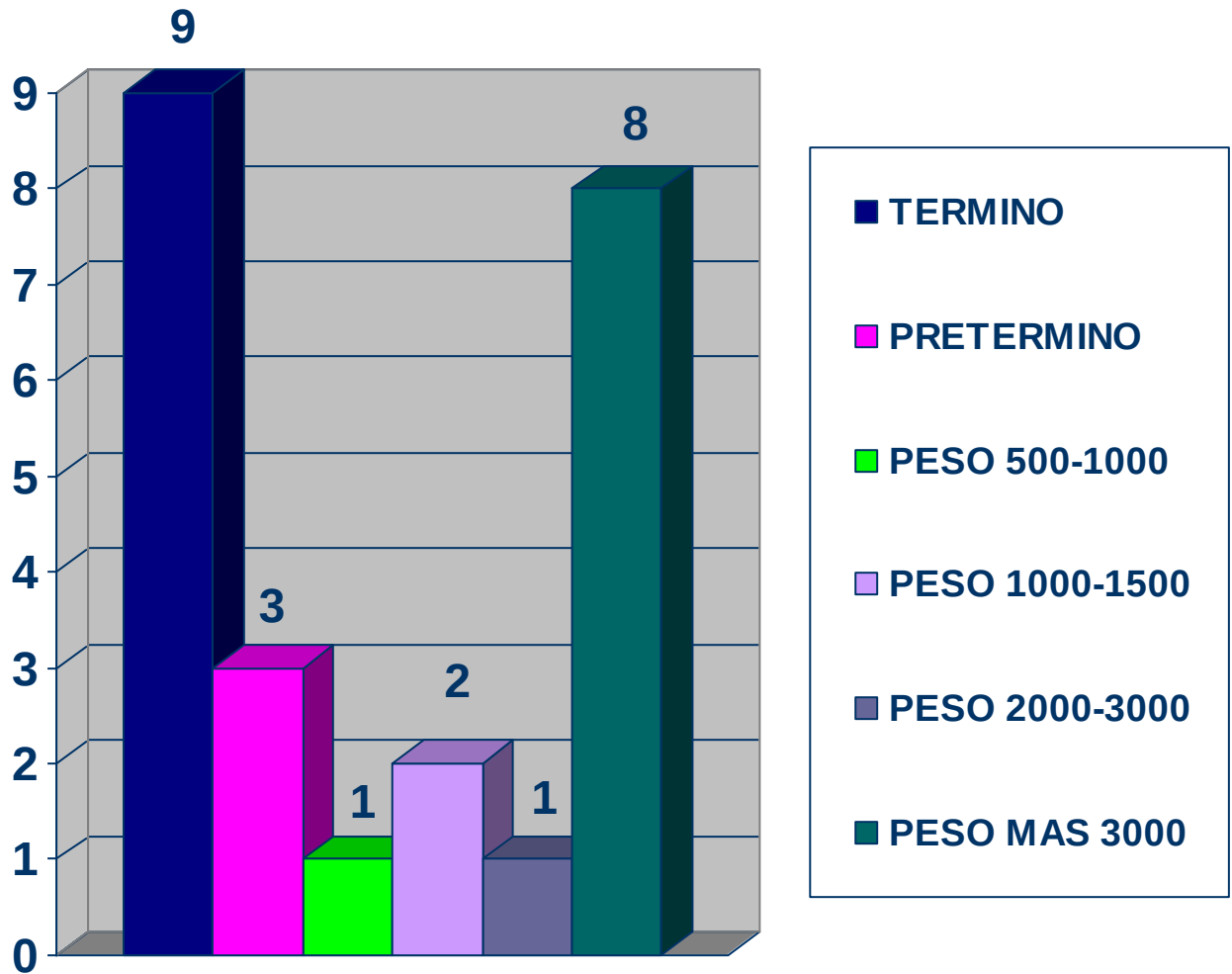


GRAFICO:

ENFERMEDAD MATERNA ASOCIADA

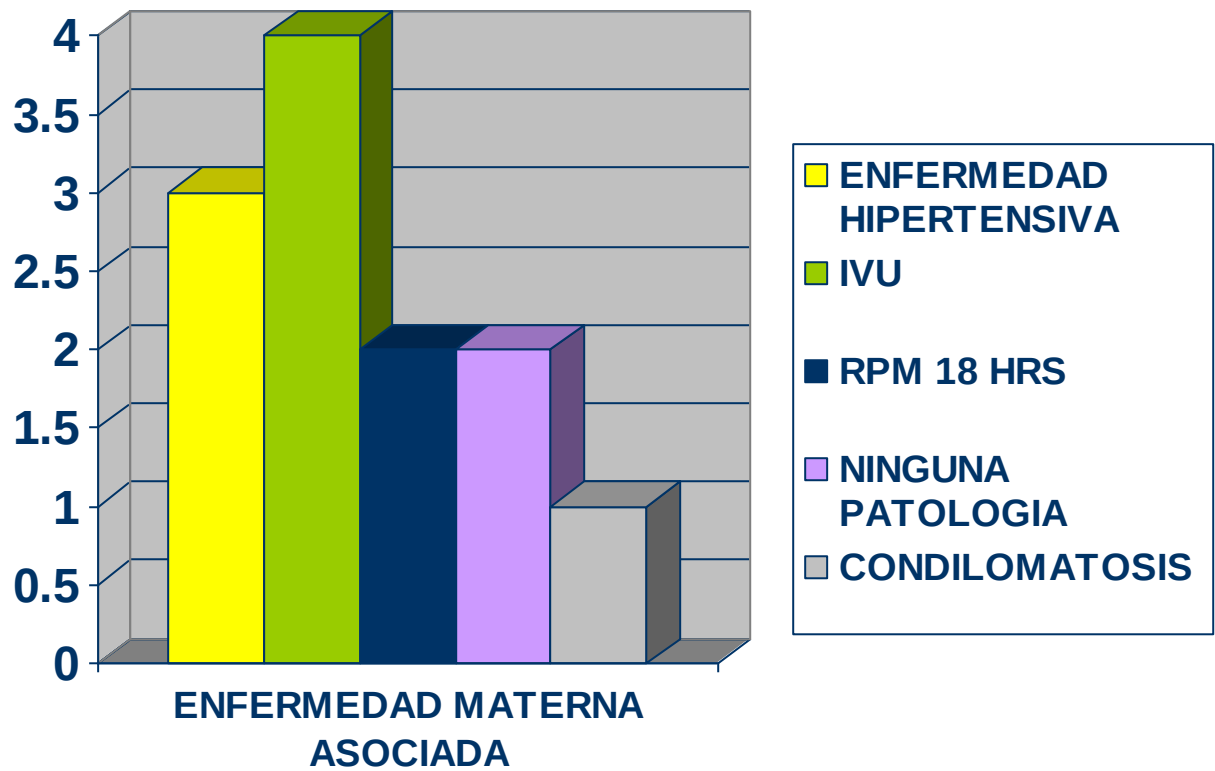


GRAFICO:

MANIFESTACIONES CLINICAS.

MANIFESTACIONES CLINICAS

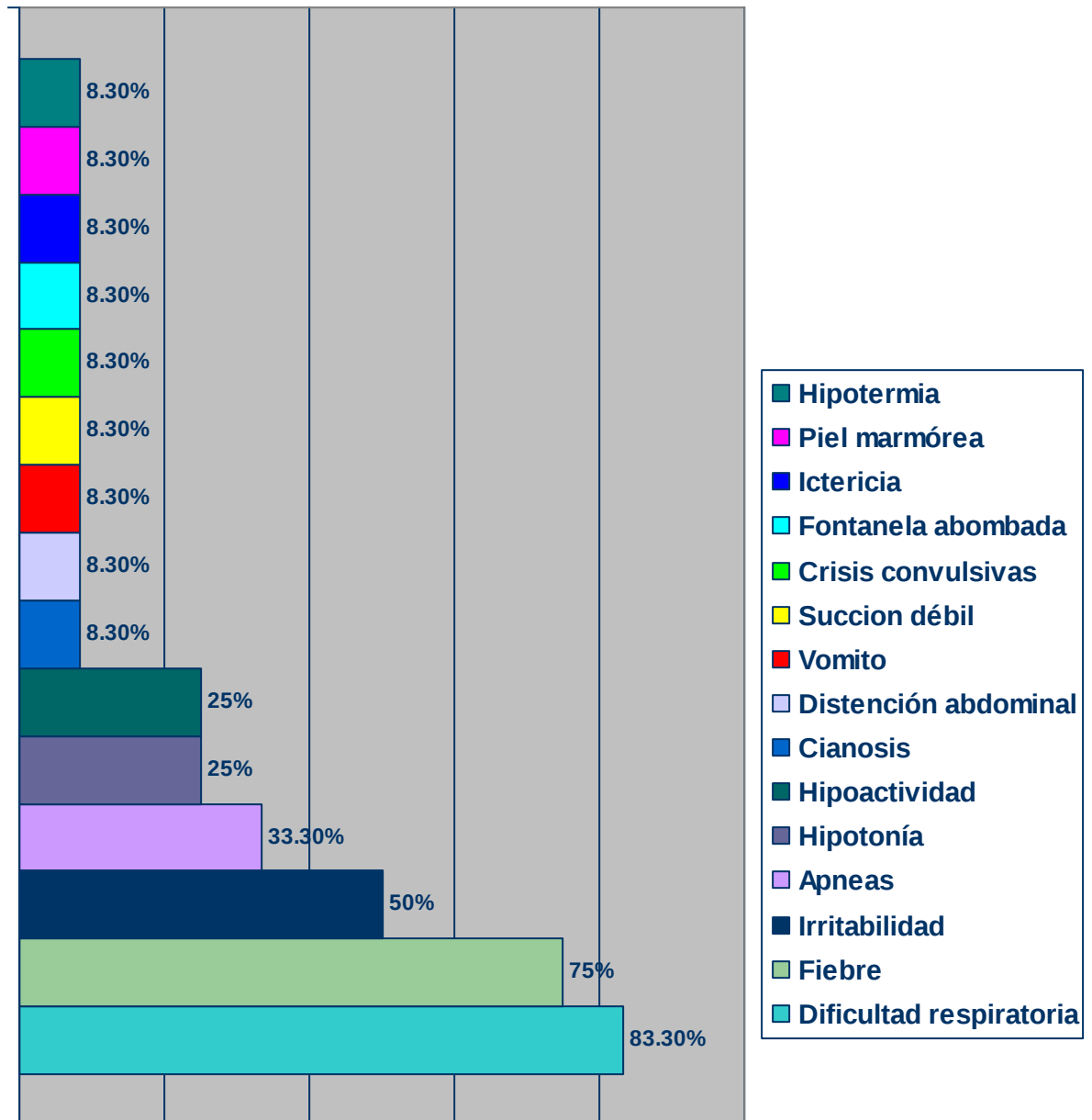
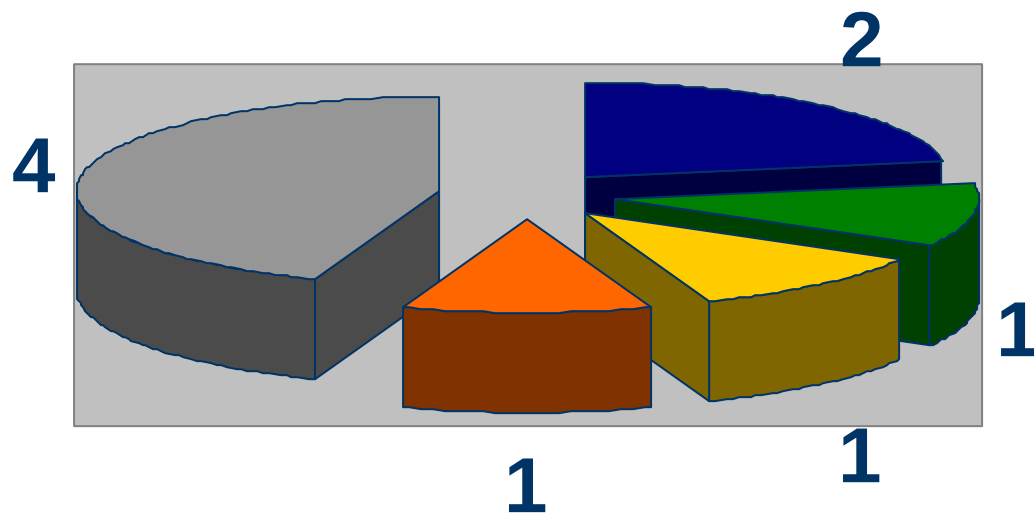


GRAFICO:

AISLAMIENTO DE LCR EN NEONATOS CON MENINGITIS

AISLAMIENTO DE LCR EN NEONATOS CON MENINGITIS



- Streptococcus agalactia
- Serratia Marcescens
- Cianobacterium sp. Meningoseptico
- Stafilococcus aureus
- sin crecimiento

GRAFICOS:

EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA

DIAS DE ANTIBIOTICO

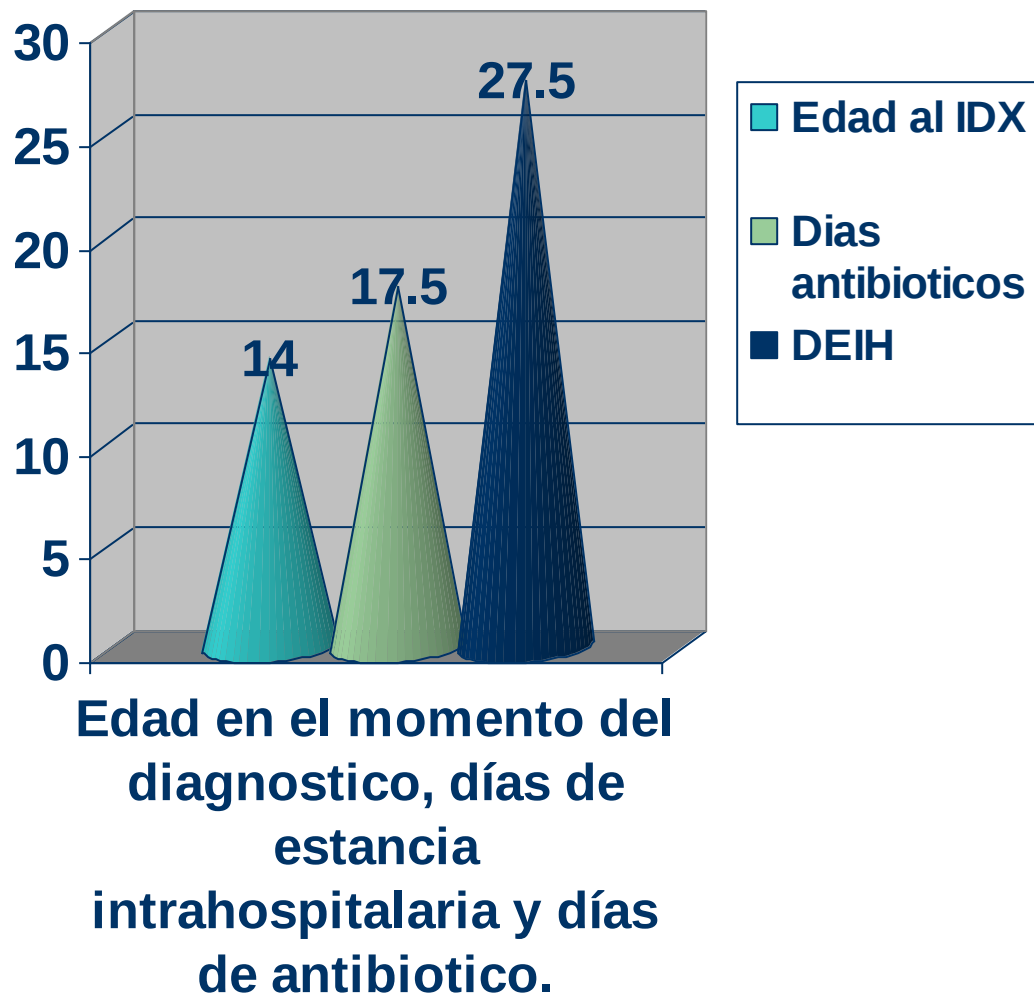


GRAFICO:

COMPLICACIONES FRECUENTES EN PACIENTES CON MENINGITIS NEONATAL.

COMPLICACIONES FRECUENTES EN PACIENTES CON MENINGITIS NEONATAL

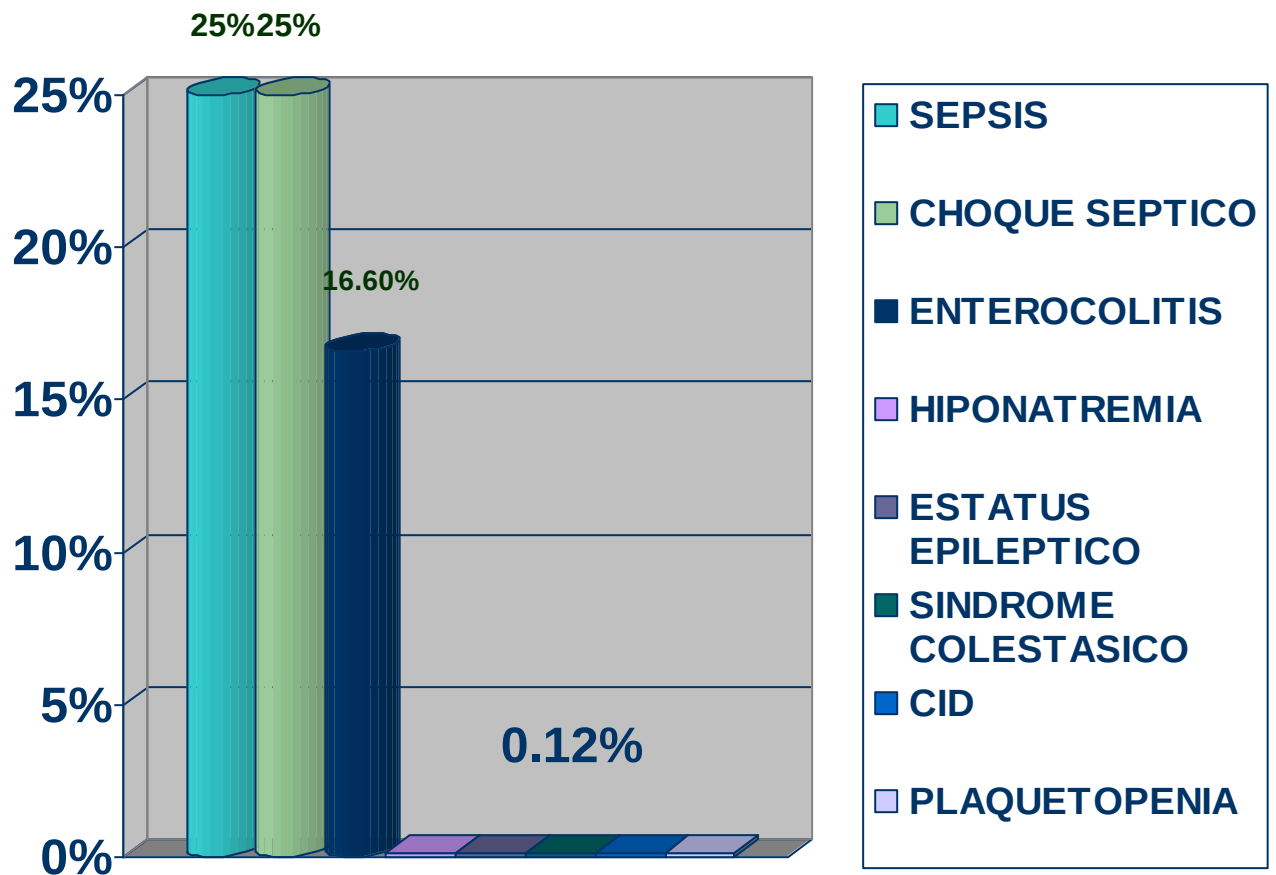
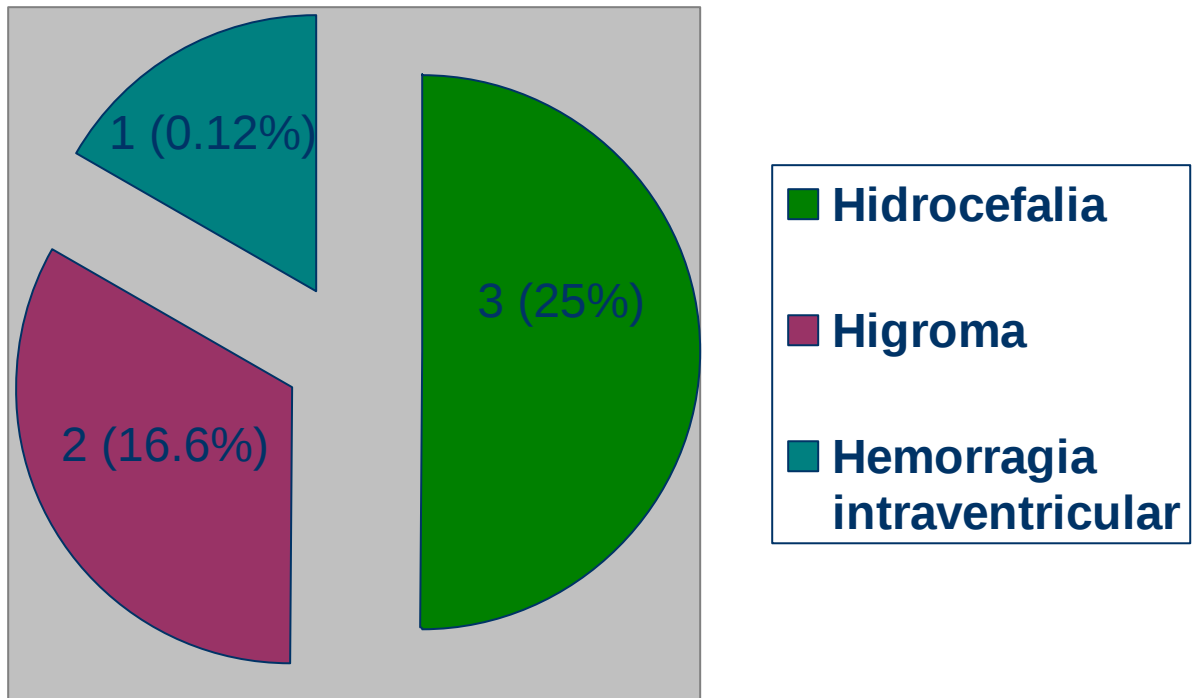


GRAFICO:

COMPLICACIONES A NIVEL DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL



Anexo 2

Mexicali, B. C., _____ de _____ de 200_.
Asunto: **Solicitud de ASESORIA para
Proyectos de investigación.**

DR. (A). _____

Por este medio me dirijo a Usted con el propósito de solicitar su valioso apoyo como **ASESOR** en el trabajo de Investigación, que para cumplir con la NOM-090-SSA-1994-1, debo realizar en el transcurso de mi residencia médica.

El título del proyecto es:

De contar con una respuesta favorable le agradecería firmar al calce de esta solicitud, sin otro particular quedo de Usted

ATENTAMENTE

DR. (A). _____
**MEDICO RESIDENTE DE _____ AÑO DE LA
ESPECIALIDAD DE _____**

AUTORIZÓ:

DR. (A) _____
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD

ACEPTO PARTICIPAR COMO ASESOR

DR. (A). _____

**Vo.Bo. DRA. LETICIA FALCON NORIEGA
JEFATURA DE ENSEÑANZA**

C.c.p. Dra. Alma Rosa Márquez Fiol.- Director de Enseñanza y Vinculación. ISESALUD
C.c.p. Dr. - Dr. Jose Manuel Robles Barbosa Director del Hospital General de Tijuana.