



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

**Factores asociados a meningitis en recién nacidos con
sepsis neonatal del Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza
Bustamante en el periodo 2020-2023**

AUTORES:

**Lema Robalino, Doménica Stephanie
Cajape Arteaga, José Daniel**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
MÉDICO**

TUTOR:

Dr. Chica Valladolid, Jacinto Israel

Guayaquil, Ecuador

8 de mayo del 2024



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Lema Robalino, Doménica Stephanie y Cajape Arteaga, José Daniel**, como requerimiento para la obtención del título de **MÉDICO**

TUTOR

f. _____
Dr. Chica Valladolid, Jacinto Israel

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Aguirre Martínez, Juan Luis

Guayaquil, a los 8 días del mes de mayo del año 2024



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Nosotros, **Lema Robalino, Doménica Stephanie
Cajape Arteaga, José Daniel**

DECLARAMOS QUE:

El Trabajo de Titulación, **Factores asociados a meningitis en recién nacidos con sepsis neonatal del Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante en el periodo 2020-2023** previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de nuestra total autoría.

En virtud de esta declaración, nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 8 días del mes de mayo del año 2024

LOS AUTORES



Firmado electrónicamente por:
**DOMENICA
STEPHANIE LEMA
ROBALINO**

f. _____
Lema Robalino, Doménica Stephanie



Firmado electrónicamente por:
**JOSE DANIEL
CAJAPE ARTEAGA**

f. _____
Cajape Arteaga, José Daniel



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Lema Robalino, Doménica Stephanie**
Cajape Arteaga, José Daniel

Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Factores asociados a meningitis en recién nacidos con sepsis neonatal del Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante en el periodo 2020-2023**, cuyo contenido, ideas y criterios son de nuestra exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 8 días del mes de mayo del año 2024

LOS AUTORES



Firmado electrónicamente por:
**DOMENICA
STEPHANIE LEMA
ROBALINO**

f. _____
Lema Robalino, Doménica Stephanie



Firmado electrónicamente por:
**JOSE DANIEL
CAJAPE ARTEAGA**

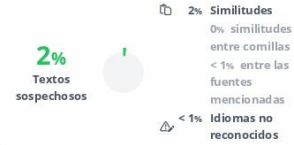
f. _____
Cajape Arteaga, José Daniel

REPORTE COMPILATIO



CERTIFICADO DE ANÁLISIS
magister

TT, CAJAPE ARTEAGA JOSE DANIEL Y LEMA
ROBALINO DOMENICA STEPHANIE



Nombre del documento: TT, CAJAPE ARTEAGA JOSE DANIEL Y LEMA
ROBALINO DOMENICA STEPHANIE.docx
ID del documento: e6dd7423d068650281e1f1d8b99edc160bc356fd
Tamaño del documento original: 1,49 MB

Depositante: Jorge Eliecer De Vera Alvarado
Fecha de depósito: 2/5/2024
Tipo de carga: interface
fecha de fin de análisis: 2/5/2024

Número de palabras: 21.170
Número de caracteres: 142.631

Ubicación de las similitudes en el documento:



Fuentes principales detectadas

N°	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	P71 TESIS HUERTA-SOLANO .docx Factores de riesgo asociados a Sepsis ... #093253 El documento proviene de mi grupo 57 fuentes similares	2%		Palabras idénticas: 2% (424 palabras)
2	repositorio.ucsg.edu.ec http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/16772/1/T-UCSG-PRE-MED-1144.pdf 44 fuentes similares	1%		Palabras idénticas: 1% (251 palabras)
3	repositorio.ucsg.edu.ec http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/15000/3/T-UCSG-PRE-MED-997.pdf.txt 50 fuentes similares	1%		Palabras idénticas: 1% (242 palabras)
4	repositorio.ucsg.edu.ec http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/9351/3/T-UCSG-PRE-MED-622.pdf.txt 20 fuentes similares	1%		Palabras idénticas: 1% (203 palabras)
5	repositorio.ucsg.edu.ec http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/18999/3/T-UCSG-PRE-MED-1355.pdf.txt 24 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (195 palabras)

Fuentes con similitudes fortuitas

N°	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	www.ncbi.nlm.nih.gov The burden of neonatal sepsis and its association with an... https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7887389/	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (37 palabras)
2	repositorio.urp.edu.pe https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/20.500.14138/3467/1/KGARCIA.pdf	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (39 palabras)
3	TESIS ARCHIVO OFICIAL TERMINADO 13-4-2024.docx Factores asociados... #e42018 El documento proviene de mi grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (18 palabras)
4	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov Study of Risk Factors, Causative Organisms & Their Se... https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31599249/	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (33 palabras)
5	www.doi.org https://www.doi.org/10.1002/14651858.C0013836.PUB2	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (37 palabras)

Fuentes mencionadas (sin similitudes detectadas) Estas fuentes han sido citadas en el documento sin encontrar similitudes.

- <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.621663>
- [https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247\(21\)](https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247(21))
- <https://openinfectiousdiseasesjournal.com/VOLUME/10/PAGE/160/FULLTEXT/>
- <http://repositorio.upsjb.edu.pe/handle/20.500.14308/4998>

TUTOR

f.

Dr. Chica Valladolid, Jacinto Israel

AGRADECIMIENTO

Agradezco primero a Dios, quien ha querido que pase por todo este momento tan lindo de mi vida, que es la medicina, además de que puse siempre todo en sus manos para que se haga su voluntad, y me ayudó en los momentos más difíciles de mi carrera.

A mis padres quienes han hecho un esfuerzo enorme por brindarme educación durante toda mi vida, a pesar de los malos momentos económicos por los cuales hemos pasado, gracias a ellos soy una persona preparada y puedo brindar apoyo a los demás mediante el uso de mis conocimientos.

A los Doctores que fueron parte de mi proceso académico durante el internado, realizando una mención especial a los doctores del Hospital Abel Gilbert Pontón quienes marcaron la mayor parte de mi internado.

A mi esposa quien forma parte de mi proceso como médico, además de que siempre estuvo a mi lado en los buenos y malos momentos; A mi hija quien es el motivo por el cual siempre busco la forma de salir adelante y superarme en el ámbito personal y profesional.

José Daniel Cajape Arteaga

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradezco a Dios por darme la vida, sabiduría, fortaleza y en especial por guiarme a lo largo de este camino, permitiéndome alcanzar este primer escalón de todo lo que falta para llegar a mi tan anhelada meta. También agradezco a mis padres Miriam y Jorge que han sido mi pilar fundamental durante estos años, gracias por todo su amor, sacrificio, apoyo incondicional a lo largo de toda mi vida, por cada palabra de aliento, sobre todo por creer y confiar en mí.

A mi esposo Daniel Cajape por su amor, paciencia y compañía a lo largo de toda nuestra carrera de medicina y especialmente durante nuestro internado rotativo.

A mi familia, en especial a mis tías Rocío, Carmen y mi prima Elizabeth gracias por siempre cuidarme, guiarme, aconsejarme y por darme la valentía necesaria en cada palabra para no desmayar hasta alcanzar mi meta durante estos años de formación.

A mi familia política especialmente a mis suegros José Cajape y Rita Arteaga gracias por su apoyo, cariño y especialmente por ayudarme de manera desinteresada durante mi año de internado rotativo, que estas pequeñas líneas sirvan para reiterar mi profundo y eterno agradecimiento a todo lo que hacen por mi familia.

A mi tutor Dr. Israel Chica Valladolid por guiarme durante todo el desarrollo de mi trabajo de titulación, su dedicación y predisposición por ayudarnos en cada momento nos permitió culminar nuestra tesis con éxito.

Domenica Stephanie Lema Robalino

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de titulación a mi esposa e hija quienes son mi mayor motivación para mejorar día a día en el ámbito personal y profesional, además de dar lo mejor de mí, para que se sientan orgullosas.

A mis padres, que siempre estuvieron apoyándome en mi proceso y dándome ánimos para seguir adelante, además de que me brindaban grandes consejos que me sirvieron mucho durante mi vida.

A todos los doctores que me aportaron conocimientos para ser un gran médico y no ser iguales a los demás, siempre incentivándome a dar lo mejor de mí, y llevarme a concientizar que todos los pacientes merecen lo mejor de ti.

José Daniel Cajape Arteaga

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a una pequeñita llena de virtudes, que siempre cree en mí y me acompaña en cada instante de mi vida, mi amada hija Romina Cajape Lema que día a día es mi inspiración y me sostiene en cada momento difícil, ambas hemos crecido juntas ahora finalmente podemos decir. ¡Lo logramos!

Dedico este trabajo a mis padres, Jorge Lema y Miriam Robalino los cimientos más importantes y fundamentales en mi vida, quienes en cada momento difícil han estado ahí ayudándome incondicionalmente e incentivándome a seguir adelante a pesar de que muchas veces el camino se tornaba duro y lleno de sacrificios, ya que sin ellos y la bendición de Dios no hubiera sido posible alcanzar esta meta. A mi esposo, José Cajape por su comprensión y apoyo durante estos años.

Para todos los médicos que dejaron una huella importante a lo largo de mi formación universitaria y especialmente durante mi año de internado rotativo de medicina con cada consejo y enseñanza forjaron una mejor médico para la sociedad.

Doménica Stephanie Lema Robalino



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

DR. JOSÉ LUIS ANDRÉS JOUVIN MARTILLO
DECANO O DELEGADO

f. _____

DR. DIEGO VÁSQUEZ CEDEÑO
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

f. _____

(NOMBRES Y APELLIDOS)
OPONENTE

CALIFICACIÓN

ÍNDICE GENERAL

Introducción	2
Desarrollo.....	3
Capítulo 1. Sepsis Neonatal.....	3
1.1 Definición	3
1.2 Epidemiología	3
1.3 Etiología	4
1.4 Fisiopatología.....	4
1.5 Factores de riesgo.....	5
1.6 Clasificación	6
1.7 Manifestaciones clínicas	6
1.8 Métodos de diagnóstico	7
1.9 Tratamiento	10
1.10 Complicaciones y pronóstico.....	12
1.11 Prevención	13
Capítulo 2. Meningitis Neonatal.....	14
2.1 Definición	14
2.2 Epidemiología	14
2.3 Etiología	14
2.4 Factores De Riesgo	16
2.5 Fisiopatología.....	17
2.6 Manifestaciones Clínicas	18
2.7 Diagnóstico.....	18
2.8 Tratamiento	20
2.9 Pronóstico.....	21
2.10 Prevención	21
2.11 Complicaciones.....	21
Capítulo 3. Relación entre la meningitis y sepsis neonatal	22
3.1 Epidemiología	22
3.2 Factores asociados	23
3.3 Patogenia.....	24
3.4 Fisiopatología.....	25
3.5 Manifestaciones clínicas	26
3.6 Diagnóstico.....	27
3.7 Tratamiento	28

Materiales y métodos	30
Diseño y configuración del estudio	30
Instrumentos y protocolo	31
Análisis estadístico	33
Resultados.....	34
Discusión.....	54
Conclusiones.....	62
Recomendaciones.....	64
Referencias Bibliográficas.....	65

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Signos y síntomas de sepsis neonatal	7
Tabla 2. Índices y marcadores de diagnóstico comunes.....	9
Tabla 3. Sistema de puntuación de sepsis de la EMA	9
Tabla 4. Terapia dirigida para la bacteriemia neonatal confirmada.	11
Tabla 5. Etiología de la meningitis neonatal.	16
Tabla 6. Características generales de la población.....	34
Tabla 7. Prevalencia de meningitis en pacientes con sepsis neonatal	36
Tabla 8. Relación entre el tiempo de presentación de sepsis neonatal y la prevalencia de meningitis.....	36
Tabla 9. Características maternas.....	37
Tabla 10. Características intraparto	39
Tabla 11. Estadísticos descriptivos en pacientes con sepsis neonatal sin meningitis.....	43
Tabla 12. Estadísticos descriptivos en pacientes con sepsis neonatal y meningitis.....	44
Tabla 13. Relación entre las características neonatales con el riesgo de meningitis.....	46
Tabla 14. Manifestaciones clínicas de los pacientes con sepsis neonatal que presentan meningitis.....	48
Tabla 15. Patógenos aislados en el cultivo de líquido cefalorraquídeo de los pacientes con sepsis neonatal y meningitis	49
Tabla 16. Tasa de mortalidad de los pacientes con sepsis neonatal que desarrollan meningitis.....	51
Tabla 17. Tiempo de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales	52

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de meningitis en pacientes con sepsis neonatal	70
Figura 2. Relación entre el tiempo de presentación de sepsis neonatal y la prevalencia de meningitis.....	70
Figura 3. Relación entre las características maternas con el riesgo de meningitis neonatal	71
Figura 4. Relación entre las características intraparto con el riesgo de meningitis neonatal	72
Figura 5. Relación entre las características neonatales con el riesgo de meningitis neonatal	73
Figura 6. Relación entre el bienestar fetal según la escala de APGAR con el riesgo de meningitis neonatal.....	74
Figura 7. Manifestaciones clínicas de los pacientes con sepsis neonatal que presentan meningitis.....	74
Figura 9. Tasa de mortalidad de los pacientes con sepsis neonatal que desarrollan meningitis.....	75
Figura 8. Patógenos aislados en el cultivo de líquido cefalorraquídeo de los pacientes con sepsis neonatal y meningitis.....	75
Figura 10. Tiempo de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales	76

RESUMEN

Introducción. La sepsis neonatal es una importante causa de muerte, particularmente en el período tardío, con una incidencia notable en recién nacidos hospitalizados. Su manejo incluye terapia antibiótica, crucial en países en desarrollo donde también se relaciona con la meningitis. **Objetivo.** Analizar los factores asociados a meningitis en recién nacidos con sepsis neonatal del Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante en el periodo 2020-2023. **Metodología.** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, analítico, retrospectivo y transversal para determinar la prevalencia y factores de riesgo de meningitis en neonatos con sepsis, analizando variables clínicas y patógenos. **Resultados.** En 110 casos de sepsis neonatal, el 20,9% desarrolló meningitis, siendo más común en casos de sepsis tardía (40%). A pesar de no hallar correlaciones significativas entre las características perinatales y el riesgo de meningitis, es notable que casi todos los afectados (95.7%) tienen historial de infección materna (IVU; 60.7%), el 55.5% nacieron por parto, el 56.5% tuvo complicaciones durante el parto, y la mayoría presentó una edad gestacional, peso al nacer y APGAR dentro de los parámetros normales. Los síntomas más observados incluyeron inestabilidad térmica (87%) y disminución de succión (60.9%). El patógeno más común fue el *Streptococcus agalactiae* (26.1%), con una tasa de mortalidad es del 17.4%. La mediana de estancia hospitalaria fue de aproximadamente 15.8 días. **Conclusión.** En la muestra estudiada, el desarrollo de meningitis en pacientes con sepsis neonatal fue independiente a factores maternos, intraparto o neonatales.

Palabras Claves

Infecciones del sistema nervioso central, sepsis neonatal temprana, sepsis neonatal tardía, meningitis, factores maternos, factores intraparto, factores neonatales.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, con cerca de 3 millones de casos y entre 500 000 y 900 000 muertes por año (1). Además, ocupa el tercer lugar entre las causas de muerte neonatal después de la prematuridad y las complicaciones intraparto. En el período neonatal tardío (7-27 días), la causa de muerte más común es la sepsis, con una tasa de 37,2% y una incidencia entre 0,61% y 14,2% en recién nacidos hospitalizados. Por otro lado, en los casos de inicio temprano varía de 1-5 por 1000 nacidos vivos, y se ha demostrado que disminuye con la terapia antibiótica intraparto (2), mientras que en América del Sur, esta incidencia varía de 1.3 a 9,8 por cada 1000 nacidos vivos (3).

En Ecuador, la sepsis neonatal se encuentra entre las tres principales causas de muerte neonatal, con una incidencia del 2,4% (4). Cabe mencionar que no se registraron variantes entre el 2010 y el 2014 según un informe presentado por la OPS en relación con la tasa de mortalidad de menores de 5 años en nuestro país, siendo de 14,8 por 1.000 nacidos vivos (5). Mientras que, de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador (INEC) (6), hasta el 2017, el 0.4% (7057 casos) de las muertes neonatales fueron a causa de sepsis bacteriana del recién nacido, ubicándose como la segunda causa de enfermedad en niños menores a 1 año.

Este estudio busca determinar cuántos pacientes diagnosticados con sepsis neonatal presentan meningitis, además de identificar los factores relacionados durante las etapas perinatales. Esto es relevante dado que, en países en desarrollo, la incidencia de esta condición oscila entre 0.8 y 6.1 por cada 1000 nacidos vivos desde la primera semana hasta los tres meses de vida, con tasas de mortalidad del 40-58%. Además, diagnosticar meningitis en bebés representa un desafío debido a la variabilidad de los signos clínicos, que pueden diferir significativamente en función del peso al nacer y del grado de prematuridad (7). Por lo tanto, el objetivo de este estudio es analizar los factores asociados a meningitis en recién nacidos con sepsis neonatal del Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante en el periodo 2020-2023.

DESARROLLO

CAPÍTULO 1. SEPSIS NEONATAL

1.1 Definición

La infección que ocurre antes de los 28 días después del nacimiento comprobada por cultivo de sangre y/o líquido cefalorraquídeo se denomina sepsis neonatal. Recientemente, en adultos, las Definiciones del Tercer Consenso Internacional para Sepsis y Choque Séptico (Sepsis-3) han definido la sepsis como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada a la infección. Aunque Sepsis-3 se concentra en la disfunción orgánica en el diagnóstico de la sepsis, los resultados microbiológicos a menudo todavía se incluyen en la sepsis neonatal. Además, la sepsis neonatal es una afección heterogénea, cuyos signos primarios comúnmente utilizados para su definición son: cultivo microbiológico positivo, signos clínicos de sepsis, alteraciones en laboratorio y radiografía (8,9).

1.2 Epidemiología

A nivel mundial en 2018, 2,5 millones de niños murieron durante su primer mes después del nacimiento. Según el Informe sobre niveles y tendencias en la mortalidad infantil en el 2019, existe una gran variación en las tasas de mortalidad neonatal entre las diferentes regiones del mundo, siendo más altas en países del África subsahariana y el sur de Asia (10). Además, se estima que 3 millones de recién nacidos sufren sepsis en todo el mundo cada año, de hecho, 3 de cada 10 muertes en neonatos se debe a sepsis. De la mortalidad total, casi 1,6 millones de muertes se deben a infecciones neonatales en todo el mundo, y el 40% de estas muertes se produjeron en los países en desarrollo (11). De los recién nacidos con sepsis de inicio temprano, el 85% se presenta dentro de las 24 h, el 5% entre las 24 y 48 h y un porcentaje menor se presenta entre las 48 y 72 h. El inicio es más rápido en recién nacidos prematuros (12).

1.3 Etiología

En casos de sepsis neonatal adquiridos en hospitales, los más comunes son *Klebsiella* (16-28%), *Staphylococcus coagulasa negativo* (8-28%), *Staphylococcus aureus* (8-22%) y *E. coli* (5-16%). Mientras que en sepsis neonatal adquirida en la comunidad son *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *E. coli* y *Streptococcus* del grupo B, que representan 13-26%, 14-21%, 8-18% y 2-8%, respectivamente. Los patógenos comunes de la sepsis neonatal de aparición temprana en los países desarrollados son estreptococos del grupo B (43-58%), *Escherichia coli* (*E. coli*) (18-29%) y otras bacterias gramnegativas (7-8%). Las infecciones polimicrobianas son raras (11,13,14).

De manera similar, la sepsis de aparición tardía suele ser causada por bacterias grampositivas, pero también puede atribuirse a bacterias, hongos virus y Gramnegativos. Los patógenos comunes son *Staphylococcus coagulasa negativo* (39-54%), *E. coli* (5-13%), *Staphylococcus aureus* (6-18%) y *Klebsiella* (4-9%). Las tasas por hongos varían, oscilando entre el 5% y el 28%, y generalmente afectan a los bebés con muy bajo peso al nacer. Los hongos más comunes son *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*, que son cada vez más prevalentes en pacientes con catéteres venosos centrales. De los patógenos virales, que son el agente etiológico más infrecuente, los virus del herpes simple son los agentes más comunes, con manifestación de síntomas entre los 5 y 28 días de vida (11,13,14).

1.4 Fisiopatología

La reacción inmune neonatal a la infección es marcadamente diferente de la de los bebés mayores, niños y adultos: (a) la sepsis neonatal se acompaña de una respuesta celular inmune innata intensificada impulsada por monocitos/macrófagos y neutrófilos y contrarrestada por vías inhibitorias que resultan en una respuesta inmune adaptativa atenuada; (b) las respuestas inmunes mediadas por el receptor de reconocimiento de patrones (PRR) a la mayoría de los estímulos generalmente están polarizadas lejos de las citocinas polarizadoras inflamatorias/T helper tipo 1 (Th1). Se ha descrito una regulación positiva de genes de señalización inhibidores específicos en la

sepsis neonatal, lo que probablemente sirva para evitar una respuesta inflamatoria excesiva (15).

La detección de patógenos y daños tisulares conduce a rápidas alteraciones de las respuestas inmunes innatas y adaptativas, del complemento y de la coagulación, de los sistemas vascular, neuronal, metabólico y endocrino. El pico temprano de mortalidad en la sepsis se asocia con una inflamación abrumadora y una disfunción orgánica que se observa en todos los grupos de edad. Una capacidad limitada para generar una respuesta inmune eficiente media la mayor susceptibilidad a la infección observada en los recién nacidos y probablemente se ve afectada por la supresión de las células inmunes, las células eritroides y los mediadores placentarios (16).

Contrariamente a la creencia tradicional de que el sistema inmunológico neonatal se caracteriza principalmente por anergia o función baja, los recién nacidos pueden, de hecho, mostrar respuestas inmunes desreguladas asociadas con una inflamación excesiva y una muerte prematura. La edad gestacional y la maduración posnatal son determinantes importantes del estado de desarrollo de las respuestas inmunitarias, y el microbioma en evolución y la interacción con la nutrición del huésped tienen una fuerte influencia (16).

1.5 Factores de riesgo

Los factores de riesgo de sepsis temprana que se han señalado son: colonización materna por *Streptococcus agalactiae* que no se ha sometido a profilaxis intraparto tiene una probabilidad 25 veces mayor; rotura de la membrana amniótica durante más de 18 horas, que tienen cuatro veces más probabilidades; y la presencia de corioamnionitis. Por otro lado, los factores de riesgo más importantes de sepsis neonatal tardía son: prematuridad y bajo peso al nacer, ya que tienen una menor producción de citoquinas proinflamatorias, una menor inmunidad mediada por células, etc.; las lesiones y laceraciones de piel y mucosas que pueden ser una puerta de entrada para la invasión bacteriana; los catéteres centrales permanentes a largo plazo; procedimientos invasivos como intubación traqueal; uso de bloqueadores H₂; y el uso prolongado de antibioterapia empírica durante más de cinco días (17).

1.6 Clasificación

Dependiendo del momento de aparición, la sepsis neonatal se clasifica en sepsis de aparición temprana o tardía. La distinción más comúnmente aceptada entre estos dos subgrupos es antes y después de las 72 horas de edad (para bebés con muy bajo peso al nacer), aunque también existen otras definiciones como 48 horas y siete días de edad (para bebés con peso adecuado para la edad). Esta distinción se basa en las diferentes etiologías y fisiopatología de los patógenos que normalmente se observan antes y después de 72 horas. En general, se acepta que la infección en la sepsis de inicio temprano generalmente se adquiere verticalmente de la madre (ya sea porque la madre está infectada o simplemente porque está colonizada con bacterias vaginales o intestinales comunes), y que la infección en la sepsis de inicio tardío generalmente es adquirida horizontalmente (p.ej. de la comunidad o de una infección nosocomial) (18).

1.7 Manifestaciones clínicas

La identificación clínica de la sepsis neonatal es un gran desafío en comparación con la pediátrica o adulta debido a signos clínicos vagos e inespecíficos con el síndrome de no sepsis discreto y superpuesto en este grupo de edad. Estos incluyen deshidratación grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), cardiopatía congénita cianótica (CCHD), síndrome de aspiración de meconio y cualquier causa congénita de obstrucción intestinal o trastorno metabólico que pueda presentarse como sepsis neonatal (19). Los criterios clínicos de la Red Neonatal Canadiense incluyen fiebre ($>38\text{ }^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($<37\text{ }^{\circ}\text{C}$), apnea, bradicardia, escalofríos, hipotensión; mientras que el del Red de Vermont Oxford (VON) son apnea, inestabilidad de la temperatura, intolerancia alimentaria, empeoramiento de la dificultad respiratoria, inestabilidad hemodinámica (20).

Los signos y síntomas de la sepsis neonatal son variables; sin embargo, los primeros signos comúnmente incluyen fiebre o hipotermia, taquipnea, taquicardia, mala alimentación, llanto inconsolable y letargo (tabla 1). Los estudios han encontrado frecuencias cardíacas anormales y una disminución

de la variabilidad y desaceleraciones transitorias que ocurren 14 horas antes del inicio de los síntomas. De manera similar, otro estudio también mostró un aumento asimétrico en el intervalo de frecuencia respiratoria que se produjo tres o cuatro días antes de la sepsis (19).

Tabla 1. Signos y síntomas de sepsis neonatal (19).

Sistema	Sepsis temprana	Sepsis tardía
Cardíaco	Taquicardia, hipotensión	Bradycardia, retraso en el llenado capilar, pulsos disminuidos.
Respiratorio	Taquipnea, aleteo nasal	Ronquidos, hipoxemia, respiración superficial, respiración irregular/apnea
Tracto gastrointestinal	Disminución de la alimentación (rechazo del biberón), mal agarre después de la lactancia materna establecida, tiempos de alimentación excesivamente prolongados, inquietud	Vómitos, distensión abdominal, íleo paralítico y enterocolitis ulcerosa necrosante, hipoglucemia o hiperglucemia y acidosis metabólica.
Neurológico	Llanto incesante, hipotonía, alteraciones térmicas (hipotermia o fiebre), reflejos arcaicos neonatales embotados.	Convulsiones, apnea, letargo, encefalopatía, fontanela abultada, características de meningitis
Renal	Ninguno	Oliguria
Hepático/hematológico	Hepatomegalia e hiperbilirrubinemia directa en ausencia de otros factores de riesgo conocidos	Petequias o sangrado sugestivos de coagulopatía.
Dermatológico	Erupción de nueva aparición, vesículas, eritema o hinchazón alrededor de las articulaciones.	Ombigo moteado y supurante

1.8 Métodos de diagnóstico

El estándar de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal es el crecimiento de microorganismos patógenos en los fluidos corporales (sangre, orina, líquido

cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido articular) que se espera que sean estériles (2,19).

Hemocultivo: La cantidad mínima de sangre necesaria para el hemocultivo debe ser de 0,5 a 1 ml. Se recomienda tomar dos muestras diferentes, preferiblemente de dos regiones diferentes. El 90% del crecimiento se produce dentro de las primeras 48 horas. Si bien el crecimiento del microorganismo en hemocultivo es diagnóstico en el período neonatal, el no producirlo no excluye el diagnóstico (2,19).

Cultivo de líquido cefalorraquídeo: La meningitis acompaña al 20-25% de los recién nacidos con sepsis y al 13% de los casos de sepsis neonatal de aparición temprana. Aunque no hay consenso sobre al realizar una punción lumbar en bebés diagnosticados con sepsis neonatal temprana, definitivamente se debe realizar en bebés con hemocultivos positivos y meningitis clínicamente considerada (2,19).

Urocultivo: No es necesario en los bebés diagnosticados con sepsis neonatal de inicio temprano, ya que la cantidad de orina es limitada y la tasa de positividad en el urocultivo es baja, especialmente en las primeras 72 horas de vida. La evaluación de la infección del tracto urinario se debe realizar con sonda vesical o aspiración de la vejiga suprapúbica, ya que existe un alto riesgo de contaminación en las muestras tomadas con bolsas de orina (2,19).

Cultivo de aspirado traqueal: El cultivo de aspirado traqueal puede ayudar al diagnóstico en bebés a los que se les diagnostica sepsis y necesitan ventilación mecánica debido a insuficiencia respiratoria; sin embargo, se debe considerar el riesgo de colonización y contaminación al evaluar el resultado (2,19).

Las herramientas de diagnóstico y los marcadores medidos se resumen en la tabla 2 (19).

Tabla 2. Índices y marcadores de diagnóstico comunes (19).

Índices	Marcadores
Conteo de glóbulos	Recuento total de leucocitos, recuento absoluto de neutrófilos, índice de neutrófilos Índice de neutrófilos inmaduros a maduros, índice de neutrófilos inmaduros a totales, recuento de plaquetas
Reactantes de fase aguda	Proteína C reactiva, procalcitonina, amiloide A sérico, proteína fijadora de lipopolisacáridos
Diagnóstico molecular	PCR convencional de amplio rango, PCR en tiempo real, PCR múltiple, PCR específica de especie y género, PCR seguida de procesamiento post-PCR, hibridación o espectrometría de masas
Citocinas y quimiocinas	IL-6, IL-8, IL-16, TNF-alfa, CD14 soluble, CD64, lectina fijadora de manosa, hepcidina

El diagnóstico temprano de la sepsis es difícil debido a la ausencia de síntomas específicos y al valor diagnóstico subóptimo de los hallazgos de laboratorio. Esto provoca altos niveles de uso empírico de antimicrobianos. El Comité Pediátrico (PDCO) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) propuso los criterios de sepsis para la estandarización de la definición de sepsis neonatal (Tabla 3) (2).

Tabla 3. Sistema de puntuación de sepsis de la EMA

Hallazgos clínicos	Descubrimientos de laboratorio
Temperatura corporal:	Recuento de leucocitos:
>38,5 °C o	<4.000/mm ³ o >20.000/mm ³
<36 °C y/o irregularidades de temperatura	
Inestabilidad cardiovascular:	Relación neutrófilos inmaduros/totales:
Bradycardia o taquicardia y/o	≥0,2
irregularidad del ritmo	
Cantidad de orina <1 ml/kg/hora	

hipotensión	
Perfusión periférica alterada	
Lesiones cutáneas y subcutáneas	Recuento de plaquetas:
Petequias	<100.000/ mm ³
Esclerema	
Inestabilidad respiratoria	PCR >15 mg/L (1,5 mg/dL) o
Apnea o	Procalcitonina ≥2 ng/mL
Taquipnea o	
Mayor demanda de oxígeno o	
Mayor necesidad de soporte ventilatorio.	
Gastrointestinal	Control de glucosa (al menos dos veces):
Intolerancia nutricional	Hiper glucemia (>180 mg/dL o 10 mmol/L)
Lactancia materna insuficiente	Hipoglucemia (<45 mg/dL o 2,5 mmol/L)
Distensión abdominal	
No específico	Acidosis metabólica:
Irritabilidad	Déficit de base >10 mEq/L o
Letargo	Lactato sérico >2 mmol/L
Hipotonía	

Nota. La positividad en al menos dos de las categorías clínicas y al menos dos de las categorías de laboratorio se considera sepsis clínica. Puede utilizarse hasta las 44 semanas posnatales (2).

1.9 Tratamiento

La mayoría de las guías recomiendan un antibiótico betalactámico (bencilpenicilina o ampicilina) junto con un aminoglucósido (gentamicina) para el tratamiento empírico de todos los casos de sepsis neonatal de aparición temprana. La ampicilina también se combina frecuentemente con una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima). También se utilizan otros

regímenes, como las cefalosporinas (como monoterapia), sin embargo, se recomienda el uso de una penicilina combinada con un aminoglucósido, ya que las cefalosporinas causan una mayor incidencia de resistencia a los medicamentos (18,21,22).

En el caso de la sepsis neonatal de aparición tardía, el tratamiento de primera línea más utilizado es un antibiótico betalactámico (ampicilina, flucloxacilina o penicilina) combinado con un aminoglucósido (gentamicina). Sin embargo, ha habido un mayor uso de alternativas, como la vancomicina y las cefalosporinas, debido al aumento de la resistencia a los fármacos entre los patógenos más comunes (p.ej. estafilococos coagulasa negativos). La mayoría de las guías recomiendan una penicilina más un aminoglucósido para todos los casos de sepsis neonatal, no obstante, existen otros protocolos en los que se utiliza una cefalosporina o un glicopéptido como opción de primera línea. Se debe considerar la vancomicina si se sospecha una infección estafilocócica (22,23).

Los antibióticos deben suspenderse entre 36 y 48 horas en un lactante con buen aspecto y hemocultivos negativos. Los antibióticos maternos durante el parto pueden hacer que los cultivos sigan siendo falsos negativos y, por tanto, un recién nacido sintomático cuya madre recibió antibióticos puede completar un ciclo empírico de 10 días; los antibióticos comúnmente usados se resumen en la tabla 4 (14).

Tabla 4. Terapia dirigida para la bacteriemia neonatal confirmada (14).

Antibiótico	Indicación	Dosis y duración
Ampicilina	Gram positivos y negativos, <i>Listeria monocytogenes</i>	50-100 mg/kg/dosis Cada 6-12 h 10-14 días
Cefotaxima	Sinérgico con gentamicina para la sepsis grave por gramnegativos; meningitis gramnegativa	50 mg/kg/dosis Cada 6-12 h 10-14 días

Gentamicina	Terapia empírica para agentes gramnegativos; sinérgico con ampicilina o cefalosporina en sepsis confirmada por gramnegativos	4-5 mg/kg/dosis Cada 24-48 h 10-14 días
Meropenem	Cepas Gram positivas y negativas resistentes a cefalosporinas	20-30 mg/kg/dosis Cada 8-12 h 10-14 días
Nafcilina	S. aureus confirmado	25 mg/kg/dosis Cada 6-12 h 10-14 días
Penicilina G	Estreptococo del grupo B confirmado	25.000-50.000 UI/kg/dosis Cada 8-12 h 10 días
Piperacilina / Tazobactam	Bacterias productoras de β -lactamasas grampositivas y negativas; sinérgico con gentamicina para P. aeruginosa	100 mg/kg/dosis Cada 8-12 h 14 días Dosificación basada en piperacilina.
Vancomicina	Estafilococos coagulasa negativos (CoNS) y Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM) confirmados.	10-15 mg/kg/dosis Cada 6-24 h CoNS: 7 días SARM: 10-14 días

1.10 Complicaciones y pronóstico

La sepsis neonatal es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos debido al mayor riesgo de infección causado por su sistema inmunológico inmaduro y su corta edad. El período neonatal es el momento más vulnerable para la supervivencia infantil, y la proporción de niños menores de cinco años que mueren durante este tiempo ha ido aumentando

en todo el mundo. Las complicaciones observadas en recién nacidos sépticos son coagulación intravascular diseminada (CID), insuficiencia respiratoria, shock séptico, lesiones cerebrales, insuficiencia renal y disfunción cardiovascular (24).

De los lactantes supervivientes, aproximadamente una cuarta parte, tienen secuelas neurológicas importantes como resultado de la afectación del sistema nervioso central, el shock séptico o la hipoxemia a pesar de la instauración inmediata de una terapia antibiótica eficaz. Además, la sepsis neonatal provoca estancia hospitalaria prolongada, uso prolongado de nutrición parenteral, ventilación invasiva y malos resultados del desarrollo neurológico a largo plazo (24).

1.11 Prevención

En casos de sepsis neonatal temprana causada por *Streptococcus agalactiae*, se recomienda realizar cribado universal (para todas las embarazadas) de colonización estreptocócica entre las semanas 35 y 37 de gestación, y, si sale positivo, se debe administrar quimioprofilaxis durante el trabajo de parto o en el momento de la rotura de membranas. Si se desconoce el resultado del cribado, la paciente debe recibir quimioprofilaxis en los siguientes casos: trabajo de parto con una edad gestacional inferior a 37 semanas; tiempo de rotura de la membrana > 18 h; y presencia de fiebre durante el trabajo de parto ($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$). La profilaxis intraparto consiste en penicilina cristalina 5.000.000 UI IV como dosis de carga y 2.500.000 UI IV cada 4 horas hasta el parto. Como terapia de segunda línea se puede utilizar ampicilina IV con dosis de carga de 2 g y 1 g IV cada 4 horas hasta el parto (1,25).

En el caso de sepsis neonatal tardía, se recomienda el lavado de manos o uso de alcohol gel para prevenir infecciones; alimentación enteral trófica de inicio temprano ya que estimula el tracto gastrointestinal, estimulando la madurez intestinal, previniendo la atrofia de las vellosidades y también disminuyendo la translocación e invasión bacteriana a través de la mucosa intestinal; uso de leche materna por sus concentraciones de IgA y oligosacáridos que le confieren propiedades antiinfecciosas; probióticos y lactoferrina (1,25).

CAPÍTULO 2. MENINGITIS NEONATAL

2.1 Definición

La meningitis bacteriana se define como la inflamación aguda de las meninges en respuesta a bacterias y/o productos bacterianos que afecta la piamadre, la aracnoides y el espacio subaracnoideo. Es el tipo más grave de meningitis y la infección bacteriana más común del sistema nervioso central (SNC) en los niños. Se desarrolla muy rápidamente y la tasa de mortalidad puede acercarse al 100% si la enfermedad no se trata. La inflamación resultante también puede afectar los vasos del parénquima cerebral (vasculitis), los ventrículos (ventriculitis), el oído interno y el propio parénquima (encefalitis), de los cuales, la ventriculitis y la encefalitis forman parte del grupo de las neuroinfecciones (26).

2.2 Epidemiología

Aunque se ha informado una disminución de la mortalidad, la incidencia de morbilidad neurológica en los lactantes que sobreviven a la meningitis bacteriana neonatal no ha disminuido y oscila entre 20% y 58%, según el organismo infectante. La incidencia de meningitis neonatal informada oscila entre 0,2 y 0,3 por 1.000 nacidos vivos en países de altos ingresos como Inglaterra, Suecia, Países Bajos y Estados Unidos y entre 3 y 6 por 1.000 nacidos vivos en países como Guatemala, Brasil y Turquía. Sin embargo, la incidencia de NM generalmente se subestima ya que la punción lumbar no se realiza en el 30-50% de los casos cuando se sospecha sepsis (27).

2.3 Etiología

La meningitis bacteriana aguda ocurre en todo el mundo, puede desarrollarse en personas de todas las edades y causa una morbilidad y mortalidad significativas, con un estimado de 10 millones de casos en 2017 y 300 000 muertes en 2015, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sorprendentemente, aunque varios microorganismos pueden diseminarse y causar infección sistémica, solo un número restringido de patógenos invade las meninges. Los agentes causales más comunes dependen de la edad y la

ubicación geográfica del paciente. *Streptococcus agalactiae*, comúnmente conocido como estreptococo del grupo B (GBS), sigue siendo la principal causa de meningitis durante el período neonatal (26).

Otros agentes asociados con la meningitis neonatal incluyen *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella* spp. En bebés mayores, niños y adultos, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* se vuelven más comunes, pero los casos han disminuido sustancialmente con la introducción de las vacunas meningocócicas y neumocócicas conjugadas (tabla 5) (26).

Merece una mención especial la bacteria *Cronobacter* (*Enterobacter*) *sakazakii*, que se ha asociado predominantemente con brotes de sepsis y meningitis durante la primera infancia (67% de los recién nacidos) que han sido alimentados con fórmulas infantiles en polvo. La meningitis en estos pacientes a menudo se complica con abscesos cerebrales, empiemas subdurales e hidrocefalia, lo que conduce a una alta tasa de mortalidad. Se han informado casos ocasionales en bebés alimentados con leche materna extraída que ha sido almacenada (28).

Se sabe que *Citrobacter* sp causa enfermedades invasivas en recién nacidos y lactantes pequeños, a menudo sin factores de riesgo. Estos patógenos se asocian con una tasa muy alta de abscesos cerebrales (hasta el 75%) en pacientes con meningitis y la consiguiente morbilidad y mortalidad relacionadas con el sistema nervioso central. A menudo se presume que los recién nacidos que no dan resultados positivos para etiologías bacterianas, pero tienen perfiles anormales del LCR, tienen meningitis viral. La infección por enterovirus es una causa común de meningitis neonatal y el parechovirus humano tipo 3 se ha identificado como una causa emergente de meningoencefalitis (28).

La infección neonatal por el virus del herpes simple (VHS) es rara y, como tal, una causa poco común de meningitis neonatal. La estimación global de infección por herpes neonatal es de 10 por 100.000 nacidos vivos, presentándose más comúnmente entre los 7 y 21 días de vida. También, se ha informado que los arbovirus como el virus del Nilo Occidental y el

chikungunya son causas extremadamente raras de meningitis y meningoencefalitis neonatal (28).

Tabla 5. Etiología de la meningitis neonatal (28).

Meningitis de aparición temprana	Meningitis de aparición tardía (adquirido en la comunidad)	Meningitis de aparición tardía (nosocomial)
Streptococcus agalactiae (EGB)	Escherichia coli	Estafilococo coagulasa negativo
Escherichia coli	Streptococcus agalactiae (EGB)	Estafilococo aureus
Listeria monocytogenes	Listeria monocytogenes	Escherichia coli
Especies de enterococos	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus agalactiae (EGB)
Bacterias entéricas gramnegativas	Neisseria meningitidis	Especies de cándida
Streptococcus pneumoniae	Especies de enterococos	Bacterias entéricas gramnegativas
	Bacterias entéricas gramnegativas	Especies de enterococos

2.4 Factores de riesgo

En general, los recién nacidos son especialmente propensos a enfermedades invasivas como sepsis neonatal, meningitis y neumonía debido a su falta de inmunidad innata que responda plenamente. Por lo tanto, la meningitis ocurre con mayor frecuencia en el primer mes de vida que en cualquier otro período. Los factores de riesgo asociados con la meningitis neonatal en la sepsis neonatal pueden variar de un área de estudio a otra. Estudios anteriores encontraron que la meningitis neonatal era alta en recién nacidos con prematuridad, antecedentes maternos de corioamnionitis, rotura prolongada

de membrana, asfixia perinatal, hemocultivo positivo y Bacteriemia por estreptococos del grupo B (29).

2.5 Fisiopatología

Los recién nacidos son muy susceptibles a la meningitis bacteriana en comparación con los niños y los adultos. La meningitis neonatal puede ser el resultado de la colonización intestinal del GBS y su translocación a través de la barrera intestinal (BI). Por otro lado, se ha demostrado que la inmadurez de la microbiota intestinal neonatal conduce a una baja resistencia a la colonización intestinal por GBS y a la permisividad de la barrera intestinal-vascular. Además, la actividad Wnt dependiente de la edad, pero independiente de la microbiota en los epitelios intestinales y del plexo coroideo (CP) da como resultado un menor grado de polarización de las uniones célula-célula, lo que favorece la translocación bacteriana (30).

Así mismo, la ausencia de microbiota madura en los neonatos facilita la colonización de la luz por GBS, que puede multiplicarse con menos competidores que en presencia de una microbiota madura diversa y equilibrada, con nutrientes más fácilmente disponibles y defensas antibacterianas más bajas secretadas por el tejido intestinal. Por lo tanto, la débil resistencia a la colonización permite un mayor inóculo de GBS en la luz intestinal, lo que lleva a su posterior aumento proporcional del cruce de la BI y su diseminación sistémica (30).

Sin embargo, los neutrófilos inmaduros circulan en los recién nacidos, lo que hace que el rendimiento fagocítico general de los neutrófilos neonatales sea más débil que en los adultos, que también puede contribuir a la menor capacidad de los recién nacidos para controlar la bacteriemia. Por lo tanto, la menor resistencia a la colonización y la inmadurez del sistema inmunológico debido a la composición de la microbiota intestinal neonatal explican, al menos en parte, la susceptibilidad al SGB en los recién nacidos (30).

Por otro lado, en los recién nacidos, de acuerdo con la observación de que la infección por EGB reduce la expresión de claudina-5 en el PC, el EGB también puede disminuir las funciones de la barrera vascular intestinal y/o de los

microvasos cerebrales (amplificando así aún más la susceptibilidad neonatal a la meningitis) y favorecer el cruce de células inmunes infectadas en los espacios perivasculares del cerebro. En los seres humanos, las uniones estrechas neonatales sufren un importante proceso de maduración; por lo tanto, una mayor actividad Wnt en los recién nacidos también puede explicar una mayor susceptibilidad neonatal al SGB en humanos (30).

2.6 Manifestaciones clínicas

Los niños y adultos con meningitis bacteriana presentan con mayor frecuencia cefalea, rigidez de nuca, fiebre y alteración del estado mental; cada uno de estos síntomas ocurre en 70 a 80% de los pacientes. Sin embargo, la combinación de rigidez del cuello, fiebre y alteración del estado mental, conocida como la tríada clásica de meningitis, está presente en sólo 40 a 50% de los pacientes. La presentación clínica puede variar según el peso al nacer y la edad gestacional al nacer. Por ejemplo, los signos más comunes en recién nacidos que pesan más de 2500 g incluyen fiebre, irritabilidad, convulsiones y fontanela abultada. Por el contrario, la apnea, la ictericia y la distensión abdominal son más comunes en quienes pesan menos de 2500 g (31).

Un signo de Brudzinski físicamente demostrable indica meningitis, con flexión pasiva del cuello que produce una flexión bilateral en la articulación de la cadera. Los focos extrameningeos de infección como otitis, sinusitis, neumonía o endocarditis están presentes en aproximadamente el 43% de los pacientes, y es más probable que ocurran en episodios de meningitis neumocócica (51%) que en meningitis meningocócica (6%) o listeria (11%) (31).

2.7 Diagnóstico

Para diagnosticar la meningitis bacteriana, es obligatorio el examen del LCR. El cultivo de LCR es el "estándar de oro" para el diagnóstico y es obligatorio para obtener la susceptibilidad in vitro del microorganismo causante y racionalizar una terapia antimicrobiana adecuada. En el laboratorio clínico, la tinción de Gram del LCR ayuda en el diagnóstico presuntivo del microorganismo en el 50-90% de los casos, mientras que el cultivo del LCR

es positivo en aproximadamente el 80% de las muestras de pacientes no tratados. Sin embargo, la sensibilidad de la tinción de Gram disminuye significativamente cuando el paciente está bajo tratamiento antimicrobiano antes de obtener la muestra de LCR (32).

Se recomienda considerar imágenes craneales antes de la punción lumbar para excluir el desplazamiento cerebral (ya sea por una lesión focal que ocupa espacio o por una inflamación cerebral difusa grave) en personas con estos criterios clínicos: convulsiones de nueva aparición, déficits neurológicos focales, estado inmunocomprometido o deterioro de la conciencia de moderado a grave. Otras contraindicaciones para la punción lumbar incluyen coagulopatía, ya sea por el uso de anticoagulantes, trombocitopenia severa o una diátesis hemorrágica no corregida, e infecciones cutáneas locales en el sitio de la punción (31,33).

Por otra parte, en la mayoría (96%) de los pacientes con meningitis bacteriana, el examen del líquido cefalorraquídeo muestra anomalías típicas (concentración de glucosa de < 2200 mg/l, recuento de glóbulos blancos > 2000 células por μ l o > 1180 leucocitos polimorfonucleares por μ l). Además, la presión de apertura del líquido cefalorraquídeo en la punción lumbar suele estar elevada (31,33). El Comité sobre Fetos y Recién Nacidos recomienda realizar una LP a todos los bebés con sepsis o bacteriemia. Sin embargo, diferir la LP es apropiado en individuos asintomáticos. A todos los pacientes con bacteriemia confirmada por cultivo se les debe realizar una LP, ya que hasta el 25% de estos pacientes pueden tener meningitis concurrente (28).

Además, las pruebas de aglutinación de partículas de látex también pueden ayudar en el diagnóstico presuntivo del microorganismo, detectando antígenos de *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *S. agalactiae*. Aunque las pruebas de aglutinación de partículas de látex parecen ser más sensibles que la tinción de Gram y el cultivo bacteriano para identificar organismos exigentes, las combinaciones de estas técnicas tienen un mayor potencial de diagnóstico. Sin embargo, el rendimiento incremental de las pruebas de tinción de Gram del LCR y de aglutinación de partículas de látex a veces es limitado (32).

En las últimas décadas, los métodos moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), han proporcionado ayuda adicional para reconocer los patógenos etiológicos de la meningitis. Se ha demostrado que las herramientas moleculares son rápidas, económicas y eficientes para identificar diferentes microorganismos, como bacterias, virus u hongos. Además, una de las grandes ventajas de la PCR es el uso de un pequeño volumen de muestra clínica para el ensayo molecular (32).

2.8 Tratamiento

Las directrices de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) recomiendan que el tratamiento de la meningitis bacteriana se inicie lo antes posible, pero al menos dentro de la hora siguiente a la presentación. La elección de la terapia antimicrobiana inicial se basa en las bacterias más comunes que causan la enfermedad según la edad, los patrones locales de susceptibilidad a los antimicrobianos y la necesidad de agregar amoxicilina o ampicilina contra *L. monocytogenes*.

Los recién nacidos deben recibir tratamiento contra la infección por *E. coli* y *S. agalactiae*. Así mismo, se han descrito brotes de *E. coli* con β -lactamasa positiva de espectro extendido en cuidados intensivos neonatales. La terapia antimicrobiana contra *L. monocytogenes* debe incluirse en el tratamiento de recién nacidos, adultos mayores de 50 años e individuos inmunodeprimidos. Las cepas meningocócicas con susceptibilidad reducida a la penicilina se han asociado con resultados desfavorables en la meningitis meningocócica. La guía ESCMID recomienda vancomicina y una cefalosporina de tercera generación como parte del tratamiento inicial, aunque en zonas con tasas de resistencia neumocócicas a las cefalosporinas muy bajas se considera apropiada la ceftriaxona sola.

En los neonatos, debido a que comúnmente se aíslan los patógenos *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, y *Listeria monocytogenes*, el tratamiento se basa en amoxicilina o ampicilina más cefotaxima; o amoxicilina o ampicilina más un aminoglucósido. No hay datos que ayuden a determinar la duración de la terapia con antibióticos para la meningitis neonatal. La duración mínima aceptable según las directrices europeas es de 14 días para

las infecciones por EGB y *L. monocytogenes* y de 21 días para organismos gramnegativos. Una vez que se han determinado el patógeno causante y los patrones de susceptibilidad bacteriana a los antimicrobianos, se debe optimizar el tratamiento. Las personas que han estado en contacto cercano con pacientes con meningitis meningocócica deben recibir tratamiento con profilaxis antibiótica (31,34).

2.9 Pronóstico

La meningitis neonatal causa mortalidad en 5 a 20% de los casos y secuelas neurológicas en 20 a 50% de los casos, incluso en países de altos ingresos. Las estimaciones de mortalidad mundial por meningitis neonatal ascienden a 190 000 casos por año (35).

2.10 Prevención

La prevención de la meningitis por *Streptococcus* del grupo B (SGB) se basa en la detección prenatal del SGB y la profilaxis antibiótica durante el parto, aunque este enfoque sólo es eficaz para reducir la incidencia de la enfermedad en la primera semana de vida. Las vacunas contra los principales patógenos de la meningitis bacteriana, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B y *Neisseria meningitidis*, han reducido sustancialmente la incidencia de meningitis bacteriana en niños mayores y adultos. Una posible estrategia para proteger a los recién nacidos es la vacunación materna. Los primeros resultados de los ensayos de fase 1 y 2 con una vacuna contra el GBS son prometedores. La vacunación pasiva con anticuerpos protectores específicos del patógeno es una posible estrategia alternativa en grupos de alto riesgo, como los bebés prematuros (35).

2.11 Complicaciones

La bacteriemia persistente o la infección del LCR deben generar preocupación por complicaciones de la meningitis, como ventriculitis obstructiva, empiema subdural, trombos múltiples de vasos pequeños, abscesos intracraneales y abscesos parameningeos. La ventriculitis se observa con mayor frecuencia en la meningitis por gramnegativos y puede progresar a ventriculitis crónica con

tabiques. La ventriculitis es más común en niños con hemorragias intraventriculares asociadas con prematuridad e infección (28).

Las infecciones causadas por miembros de la familia Enterobacteriaceae son la causa más común de formación de abscesos cerebrales después de una infección por LCR. La pérdida de audición es una posible consecuencia a largo plazo de la meningitis neonatal. Algunos expertos recomiendan estudios que evalúen la eficacia de los corticosteroides adyuvantes para reducir la pérdida auditiva y las complicaciones neurológicas. El accidente cerebrovascular isquémico es una posible complicación de la meningitis neonatal bacteriana en general, y el accidente cerebrovascular isquémico y la trombosis sinovenosa cerebral son posibles complicaciones de la meningitis por EGB de aparición tardía en particular (28).

CAPÍTULO 3. RELACIÓN ENTRE LA MENINGITIS Y SEPSIS NEONATAL

3.1 Epidemiología

Los neonatos tienen una vulnerabilidad particular frente a enfermedades invasivas como la sepsis, la meningitis y la neumonía, debido principalmente a la inmadurez de su sistema inmune. Esta susceptibilidad es especialmente pronunciada durante el primer mes de vida, periodo en el cual la incidencia de meningitis varía de 0.2 a 0.5 por cada mil nacidos vivos, dependiendo de cómo se defina la meningitis (29).

La prevalencia de meningitis en neonatos que también presentan bacteriemia oscila entre el 9% y el 30%, y estos valores pueden diferir significativamente entre casos de sepsis neonatal de inicio temprano (EONS) y sepsis de inicio tardío (LONS), con investigaciones que muestran variaciones geográficas en estos datos. Por ejemplo, en países desarrollados, mientras el 10% de los casos de sepsis de inicio temprano presentaban meningitis, esta cifra ascendía al 25% en los casos de inicio tardío. Contrariamente, en países subdesarrollados, se ha evidenciado una distribución más uniforme entre EONS y LONS (29).

3.2 Factores asociados

La relación entre meningitis y sepsis neonatal es profundamente intrincada y de vital importancia en la medicina perinatal. La sepsis neonatal puede preceder o concurrir con la meningitis, subrayando una interacción patogénica significativa donde los microorganismos responsables de la sepsis son capaces de traspasar la barrera hematoencefálica y provocar meningitis. Esta capacidad patogénica se ve facilitada por ciertas condiciones durante el embarazo y el parto, así como por características específicas del neonato.

Factores de riesgo maternos: Entre los factores de riesgo maternos más destacados se encuentra la corioamnionitis, una infección bacteriana del líquido amniótico y de las membranas que rodean al feto, que puede incrementar el riesgo de transmisión vertical de patógenos al bebé. Esta infección genera una cascada de respuestas inflamatorias que pueden comprometer las barreras naturales del feto contra infecciones, facilitando el acceso de patógenos al sistema nervioso central. La ruptura prolongada de membranas, superior a 18 horas antes del parto, también se asocia con un aumento del riesgo de infección neonatal, ya que proporciona una vía de entrada para los patógenos. Además, estudios han indicado que las madres con positividad al VIH tienen una mayor propensión a transmitir infecciones, incluyendo patógenos que pueden causar meningitis y sepsis en neonatos, debido a un sistema inmune comprometido que afecta tanto a la madre como al bebé (29,36,37).

Factores de riesgo intraparto: Durante el parto, ciertas condiciones pueden elevar el riesgo de infecciones neonatales. Por ejemplo, se ha observado que los partos vaginales espontáneos, en comparación con los cesáreos, pueden tener un mayor riesgo de transmisión de infecciones si se presentan complicaciones como el líquido amniótico maloliente, indicativo de infección intrauterina. La asfixia perinatal, que puede resultar de un parto complicado o prolongado, también puede comprometer el sistema inmunitario del neonato, haciéndolo más susceptible a infecciones graves como la meningitis y la sepsis. Esta susceptibilidad se debe a la reducción del flujo sanguíneo y

oxígeno al cerebro durante episodios de asfixia, lo que puede debilitar la barrera hematoencefálica y permitir el paso de patógenos (36,38).

Factores de riesgo neonatales: La prematuridad es un factor de riesgo bien establecido para la meningitis y la sepsis neonatal, debido al desarrollo inmunológico incompleto en estos bebés. Los neonatos prematuros son particularmente vulnerables a infecciones oportunistas debido a la inmadurez de su barrera hematoencefálica. Sin embargo, estudios recientes indican que la edad gestacional por sí sola no debe ser vista como un predictor exclusivo de riesgo, ya que tanto neonatos a término como prematuros pueden desarrollar estas condiciones. La presencia de bacteriemia, particularmente por estreptococos del grupo B, es un indicativo claro de un riesgo elevado de meningitis en el contexto de sepsis neonatal. La bacteriemia puede actuar como un precursor de meningitis al diseminar patógenos al torrente sanguíneo que luego pueden cruzar al sistema nervioso central (29,37).

3.3 Patogenia

Sobre los patógenos comúnmente aislados en pacientes con sepsis neonatal que desarrollan meningitis, más de la mitad de los casos corresponde a bacterias Gram negativas, seguidas por las Gram positivas, y en menor medida, de hongos. Entre estos, *Klebsiella pneumoniae* destaca como el causante más común de bacteriemia y meningitis, representando el 25% de los casos, seguido por *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus*. Las infecciones de inicio temprano comúnmente involucran a *Streptococcus* del grupo B, *K. pneumoniae*, y *S. aureus*, mientras que en las de inicio tardío, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, y *S. aureus* son más prevalentes (39).

Es importante mencionar que *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, y *Staphylococcus aureus*, exhiben una resistencia notable a los carbapenémicos, especialmente en aislados de *A. baumannii*. Esta resistencia es alarmante porque limita las opciones terapéuticas a fármacos más antiguos o a aquellos no recomendados para neonatos debido a la falta de datos sobre seguridad y dosificación adecuada. Además, los patrones de susceptibilidad antimicrobiana y la epidemiología de las infecciones neonatales varían significativamente, no solo entre regiones sino también entre niveles de

atención hospitalaria dentro de una misma región. Cabe mencionar también que los patrones de susceptibilidad a los antibióticos han cambiado significativamente, sobre todo la susceptibilidad de *K. pneumoniae* y *A. baumannii* a la amikacina, imipenem y meropenem (39).

Es importante mencionar que la *Escherichia coli* provoca un alto grado de bacteriemia conduciendo a sepsis y meningitis en recién nacidos, ya que es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, en parte debido a su cápsula polisacárida, especialmente la tipo K1, y a su pertenencia a diversos serogrupos, siendo O18 uno de los más comunes (40).

3.4 Fisiopatología

Roles de IL-1 β e IL-1 α : Durante la infección por patógenos en sepsis y meningitis neonatal, sobre todo con *E. coli*, tanto IL-1 β como IL-1 α se inducen y se liberan de las células inmunitarias como parte de la respuesta inmune. IL-1 β se activa a través del inflamasoma y es una potente citocina proinflamatoria que juega un papel crucial en la respuesta inmunitaria al reclutar y activar células inmunitarias adicionales. Por otro lado, IL-1 α , que también se puede liberar de manera inflamasoma-dependiente o independiente, contribuye a la respuesta inflamatoria y puede actuar como alarma, señalizando daño tisular o infección (40).

Participación de TLR4 y MyD88 en la señalización: La inducción de IL-1 β e IL-1 α en células infectadas con los patógenos depende críticamente de la señalización a través de TLR4 y la proteína adaptadora MyD88. Esto subraya la importancia del reconocimiento del lipopolisacárido de *E. coli* por TLR4 como un paso inicial crítico en la activación de la respuesta inmune. MyD88, en particular, es esencial para la producción de IL-1 y otras citocinas inflamatorias en respuesta a la infección, lo que sugiere que los componentes de la señalización downstream de TLR4 son posibles blancos terapéuticos para modificar la respuesta inflamatoria en la meningitis neonatal (40).

Activación de inflamasoma NLRP3: La activación del inflamasoma NLRP3 es un evento clave en la respuesta a la infección, especialmente en *E. coli*, ya que facilita la liberación de IL-1 β y también está implicada en la secreción de

IL-1 α . Esta activación ocurre en respuesta a daños celulares y la presencia de toxinas como la hemolisina (HlyA) producida por dicha bacteria, que perturba la homeostasis celular y desencadena la activación del inflamasoma (40).

Impacto de la señalización de IL-1 en neonatos versus adultos: Existen diferencias significativas en la señalización de IL-1 entre modelos neonatales y adultos de infección. En los adultos, la señalización de IL-1 es crucial para la protección y la eliminación bacteriana, mientras que en neonatos, la función de IL-1 parece ser menos determinante para el control de la infección, lo que podría estar relacionado con diferencias en la madurez del sistema inmunitario y la funcionalidad del inflamasoma (40).

Regulación de IL-1 por el óxido nítrico (NO): El NO modula la producción de IL-1 en las células inmunitarias, y se ha encontrado que altos niveles de NO pueden inhibir la liberación de IL-1 durante la infección. Esto es especialmente relevante en neonatos, donde los niveles elevados de NO podrían contribuir a una respuesta inmunitaria alterada (40).

3.5 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas iniciales de la meningitis en el recién nacido son sutiles, inespecíficas e indistinguibles de las de la sepsis neonatal o las afecciones metabólicas. En general, la fiebre mayor a 39°C, la mala alimentación y las convulsiones suelen ser las manifestaciones más frecuentes; especialmente, las convulsiones se suelen identificar al inicio de la enfermedad, lo cual ayuda a sospechar el diagnóstico. Por lo tanto, la ausencia de síntomas neurológicos no es un indicador confiable de la ausencia de meningitis neonatal en recién nacidos con sepsis neonatal (41).

Se ha informado que las convulsiones están entre las primeras manifestaciones clínicas de la meningitis neonatal bacteriana en un 20 - 50% de los casos, sin embargo, esto depende en gran medida de la variabilidad de patógenos gramnegativos aislados. La fontanela abultada suele manifestarse en un 30% de los casos, no obstante, su presencia sugiere el diagnóstico, pero su ausencia no lo descarta. Por otro lado, la distensión abdominal y los vómitos también suelen ser significativamente más frecuentes en los recién

nacidos a término. Vale la pena señalar que la presencia de síntomas sugestivos de meningitis como espasticidad o rigidez de nuca suele aparecer tardíamente en el curso de la enfermedad y, por tanto, su presencia predice un peor pronóstico (41).

3.6 Diagnóstico

La confirmación diagnóstica de meningitis neonatal se realiza mediante el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), aunque las pautas para su obtención pueden variar, ya que existe cierta reticencia a realizar la PL debido a los potenciales riesgos de complicaciones durante y después del procedimiento, como hipoxia, bradicardia, infecciones o hemorragia. En la mayoría de las unidades neonatales, se procede a realizar un análisis rutinario del LCR en casos de LONS, mientras que para los EONS, la toma de muestras se basa en la presencia de síntomas neurológicos específicos, resultados positivos en hemocultivos o diagnóstico de corioamnionitis materna (29,38).

A pesar de las recomendaciones de realizar la PL ante la sospecha de meningitis o infección meningocócica, estudios indican que esta práctica se realiza mucho menos de lo necesario. Esto podría llevar a subestimar los casos de meningitis o a administrar antibióticos de manera innecesaria a bebés no infectados. Idealmente, la PL debería realizarse antes de iniciar el tratamiento con antibióticos para maximizar la precisión diagnóstica, aunque en la práctica frecuentemente se realiza después de la administración de estos medicamentos, especialmente si los hemocultivos son positivos o si hay respuesta a la terapia antibiótica inicial (38).

Durante un estudio reciente, se diagnosticó sepsis neonatal en 400 pacientes. De estos, el 83.7% presentó sepsis sin meningitis, mientras que el 15% presentó tanto sepsis como meningitis, y un 1.3% presentó únicamente meningitis. Se observó que la PL se realizaba con mayor frecuencia en centros de nivel 3 y era más común en casos de sepsis tardía comparada con la temprana. Además, los bebés que se sometieron a una PL tuvieron más probabilidades de recibir ciclos prolongados de antibióticos y mostraron una tasa de mortalidad significativamente menor en comparación con aquellos que no se sometieron a este procedimiento (38).

Este estudio destacó la importancia de considerar la gravedad de la enfermedad y el momento de la PL en relación con el inicio de la terapia antibiótica para mejorar el diagnóstico y tratamiento de la meningitis en neonatos. También refuerza la necesidad de un enfoque más consistente y fundamentado para la realización de PL en neonatos con sospecha de meningitis, independientemente de la presencia inicial de síntomas graves (38).

3.7 Tratamiento

A nivel mundial, la resistencia a los antibióticos está complicando el tratamiento de infecciones neonatales invasivas. Casi la mitad de los patógenos responsables de estas infecciones son resistentes a los tratamientos estándar recomendados por la OMS, lo que resalta la gravedad de la amenaza y la necesidad de revisar las estrategias de tratamiento. En países subdesarrollados, la situación se agrava por la escasez de acceso a antibióticos adecuados y la debilidad de los sistemas de salud, lo que dificulta la gestión eficaz de estas infecciones críticas (39).

La cobertura del régimen empírico de ampicilina más gentamicina recomendado para EOS por la OMS disminuyó notablemente del 64% en 2014 al 49% en 2019. Similarmente, la susceptibilidad de los patógenos causantes de LOS a combinaciones de piperacilina-tazobactam más amikacina, imipenem y meropenem también mostró una disminución considerable. Esta tendencia señala un aumento alarmante en la resistencia a múltiples drogas, especialmente en patógenos como *K. pneumoniae* y *A. baumannii*, los cuales exhiben resistencia en hasta el 90% de los casos. Esto subraya la creciente dificultad para tratar eficazmente las infecciones neonatales severas y destaca la urgencia de desarrollar nuevas estrategias y medicamentos para combatir la resistencia antimicrobiana (39).

En casos de sepsis neonatal con sospecha de meningitis, el tratamiento empírico inicial es fundamental y debe administrarse lo antes posible para combatir eficazmente la infección. Comúnmente, se utiliza una combinación de ampicilina y gentamicina como tratamiento inicial. La ampicilina es efectiva contra patógenos como *Listeria monocytogenes* y algunos enterococos,

administrándose a una dosis de 50 mg/kg cada 8 horas. Por otro lado, la gentamicina es seleccionada por su eficacia contra las bacterias gramnegativas, con una dosis de 2.5 mg/kg cada 8 horas. En situaciones donde la meningitis es una preocupación clara, la cefotaxima es una alternativa preferida a la gentamicina debido a su superior penetración en el LCR, y se administra a 50 mg/kg cada 8 horas (1).

Una vez que los resultados de los cultivos están disponibles y se ha establecido la susceptibilidad del patógeno, el tratamiento debe ajustarse en consecuencia. Esto puede implicar la continuación del régimen inicial, la sustitución de uno o más componentes, o la adición de otros antimicrobianos, como la vancomicina, especialmente en casos donde se sospecha de resistencia o cuando el patógeno implicado es un grampositivo complicado, como el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (1).

La duración del tratamiento para la meningitis bacteriana neonatal generalmente se extiende de 14 a 21 días, dependiendo de la naturaleza del patógeno y de la respuesta clínica observada en el neonato. Para infecciones más resistentes o en casos de complicaciones, puede ser necesario extender el período de tratamiento. Es crucial monitorizar los niveles séricos de los medicamentos para prevenir la toxicidad, particularmente con agentes como la gentamicina y la vancomicina. Además, las evaluaciones de seguimiento, incluida la posible repetición de la punción lumbar, son esenciales para confirmar que la infección en el LCR ha sido erradicada y que la respuesta al tratamiento es adecuada (1).

Este protocolo de tratamiento inicial rápido y su ajuste basado en datos microbiológicos específicos y respuesta clínica son vitales para el manejo exitoso de la sepsis neonatal complicada con meningitis, asegurando las mejores posibilidades de recuperación para el neonato afectado (1).

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO Y CONFIGURACIÓN DEL ESTUDIO

Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico de nivel relacional, a fin de determinar los factores asociados al desarrollo de meningitis en pacientes con sepsis neonatal, a saber: tiempo de presentación de sepsis neonatal, características perinatales y mortalidad para determinar factores asociados.

Objetivos

Objetivo General

Analizar cuáles son los factores asociados a meningitis en recién nacidos con sepsis neonatal del Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante en el periodo 2020-2023.

Objetivos específicos

- Establecer la asociación entre el tiempo de presentación de sepsis neonatal con la frecuencia de meningitis en los pacientes afectados.
- Asociar las características perinatales de la población de estudio con la presencia de meningitis.
- Describir las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con sepsis neonatal que presentan meningitis.
- Identificar los patógenos más frecuentemente aislados en el cultivo de líquido cefalorraquídeo de los pacientes con sepsis neonatal y meningitis.
- Estimar la tasa de mortalidad de los pacientes con sepsis neonatal y relacionarla con la presencia de meningitis.
- Determinar el tiempo de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales en los pacientes afectados.

Hipótesis

- H1: Los factores maternos, intraparto y neonatales se relacionan con una mayor frecuencia de meningitis en pacientes con sepsis neonatal.
- H0: Los factores maternos, intraparto y neonatales no se relacionan con una mayor frecuencia de meningitis en pacientes con sepsis neonatal.

Población de estudio

Pacientes con sepsis neonatal del Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante en el en el periodo 2020-2023.

Criterios de inclusión

- Pacientes de 1 a 28 días de vida.
- Pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal confirmada por hemocultivo.
- Pacientes ingresados en el área de UCIN.
- Neonatos con edad gestacional mayor o igual a 32 semanas.

Criterios de exclusión

- Pacientes con defectos congénitos del encéfalo y de la médula espinal.
- Pacientes con malformaciones congénitas anorrectales.
- Pacientes con historias clínicas incompletas.

INSTRUMENTOS Y PROTOCOLO

Método de muestreo

El método de muestreo empleado en este estudio es el muestreo no aleatorio no probabilístico.

Método de recogida de datos

Revisión de historias clínicas y pruebas complementarias.

Variables

Nombre de las variables	Indicador	Tipo	Resultado final
Tiempo de presentación de la sepsis neonatal	Hemocultivo + días de vida	Cualitativa nominal dicotómica	Temprana (1-7 días de vida) Tardía (>7 días de vida)
Meningitis	Cultivo de líquido cefalorraquídeo	Cualitativa nominal dicotómica	Presente Ausente
Características perinatales	Historia clínica	Cualitativa nominal politómica	<p>Características maternas (preeclampsia, eclampsia, infecciones maternas)</p> <p>Características intraparto (vía de parto, complicaciones intraparto)</p> <p>Características neonatales (sexo, edad gestacional, peso al nacer, APGAR 1' y 5')</p>
Manifestaciones clínicas de meningitis neonatal	Historia clínica	Cualitativa nominal politómica	<p>Disminución de la actividad espontánea</p> <p>Disminución de la fuerza de la succión</p> <p>Bradycardia</p> <p>Inestabilidad térmica</p> <p>Tensión fontanelar</p>

Microorganismos aislados	Cultivo de líquido cefalorraquídeo	Cualitativa nominal politómica	Listeria monocytogenes E. Coli Streptococcus grupo B Serratia marcescens Pseudomona aeruginosa
Estado al alta	Historia clínica	Cualitativa nominal dicotómica	Vivo Muerto
Tiempo de hospitalización	Días	Cualitativa nominal politómica	De 1-5 días De 6-10 días De 11-15 días De 16-20 días De 21-30 días De 1-3 meses

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Entrada y gestión informática de datos

La recuperación y gestión de datos fue llevada a cabo mediante una hoja de recolección de datos en Microsoft Excel y el programa estadístico SPSS versión 27. El listado de casos fue proporcionado por el Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante, mediante una estrategia de búsqueda basada en el código CIE-10 P36, sepsis bacteriana del recién nacido.

Estrategia de análisis estadístico

Se calculó el promedio y la desviación estándar para las variables cuantitativas, mientras que para las cualitativas se determinarán la frecuencia y el porcentaje. Para examinar las relaciones entre las variables, se aplicarán pruebas estadísticas como el Chi-cuadrado de Pearson o la Prueba exacta de Fisher, según corresponda. Se utilizó el software estadístico SPSS versión 27 (IBM Corporation; Chicago, IL).

RESULTADOS

En este documento, presentaremos un análisis exhaustivo de los factores asociados a la meningitis en recién nacidos diagnosticados con sepsis neonatal en el Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante durante el periodo 2020-2023. Se examinarán meticulosamente los factores maternos, intraparto y neonatales para identificar patrones y correlaciones significativas que puedan contribuir a mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento de esta grave condición en la población neonatal. Este estudio busca no solo comprender mejor las dinámicas de la meningitis dentro de este contexto específico, sino también ofrecer recomendaciones basadas en evidencia para optimizar las prácticas clínicas y los resultados de salud en estos vulnerables pacientes.

Tabla 6. Características generales de la población

	Total (N=110)	SN sin meningitis (n=87)	SN con meningitis (n=23)	valor p^a
Sexo				.329
Femenino, <i>n</i> (%)	53 (48.2)	44 (50.6)	9 (39.1)	
Masculino, <i>n</i> (%)	57 (51.8)	43 (49.4)	14 (60.9)	
Tipo de sepsis neonatal, <i>n</i> (%)				.004
Temprana	80 (72.3)	69 (79.3)	11 (47.8)	
Tardía	30 (27.2)	18 (20.7)	12 (52.2)	
Características maternas				
Preeclampsia, <i>n</i> (%)	6 (5.5)	6 (100)	0 (0)	.195
Eclampsia, <i>n</i> (%)	0	0 (0)	0 (0)	n/c
Infección materna, <i>n</i> (%)				.118
Ninguna	9 (8.2)	8 (9.2)	1 (4.3)	
Vías urinarias	63 (57.3)	49 (56.3)	14 (70)	
Leucorrea	5 (4.5)	2 (2.3)	3 (13.0)	

Vías urinarias y leucorrea	33 (30)	28 (32.2)	5 (21.7)	
Características intraparto				
Vía de parto, n (%)				.557
Cesárea	49 (44.5)	40 (46)	9 (39.1)	
Parto	61 (55.5)	47 (54)	14 (60.9)	
Complicaciones intraparto, n (%)				.628
Presente	67 (60.9)	54 (62.1)	13 (56.5)	
Ausente	43 (39.1)	33 (37.9)	10 (43.5)	
Características neonatales				
Edad gestacional, n (%)				.321
A término	85 (77.3)	69 (79.3)	16 (69.6)	
Prematuro	25 (22.7)	18 (20.7)	7 (30.4)	
Peso al nacer, n (%)				.113
Bajo peso	17 (15.6)	11 (12.6)	6 (26.1)	
Peso normal	93 (84.4)	76 (87.4)	17 (73.9)	
APGAR, n (%)				.295
Depresión moderada	4 (3.6)	4 (4.6)	0 (0)	
Normal	106 (96.4)	83 (95.4)	23 (100)	

a. Chi-cuadrado de Pearson.

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante.

Elaborado por: Lema D. y Cajape J.

Tabla 7. Prevalencia de meningitis en pacientes con sepsis neonatal

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Ausente	87	79,1
	Presente	23	20,9
	Total	110	100,0

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante.

Elaborado por: Lema D. y Cajape J.

La prevalencia de meningitis en este conjunto de datos es del 20.9%. Esto significa que, de un total de 110 casos, 23 casos presentaron meningitis, mientras que 87 casos no la presentaron. Esto sugiere que la meningitis es relativamente poco común en este conjunto de datos, aunque aún representa una proporción significativa de los casos analizados.

Tabla 8. Relación entre el tiempo de presentación de sepsis neonatal y la prevalencia de meningitis

		Meningitis		Total
		Ausente	Presente	
Tipo de sepsis neonatal	Tardía	18	12	30
	Temprana	69	11	80
Total		87	23	110

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,091 ^a	1	,003		
Corrección de continuidad ^b	7,573	1	,006		
Razón de verosimilitud	8,360	1	,004		

Prueba exacta de Fisher				,007	,004
N de casos válidos	110				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,27.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante.

Elaborado por: Lema D. y Cajape J.

El análisis estadístico revela una asociación significativa entre el tipo de sepsis neonatal y la presencia de meningitis en los neonatos ($p = 0.004$). De los 23 casos de meningitis, 12 corresponden a sepsis neonatal tardía (52.2%) y 11 a sepsis neonatal temprana (47.8), mientras que, en los casos sin meningitis, hay una mayor proporción de sepsis neonatal temprana (69 de 87; 79.3%) en comparación con la tardía (18 de 87; 20.7%). Estos resultados indican un mayor riesgo de desarrollar meningitis en neonatos con sepsis neonatal temprana, enfatizando la importancia de la identificación y tratamiento tempranos para prevenir complicaciones graves como la meningitis.

Relación entre las características perinatales de los pacientes con sepsis neonatal y meningitis

Tabla 9. Características maternas

		Meningitis			Chi cuadrado de Pearson	Valor de p
		Ausente	Presente	Total		
Preeclampsia	No	81	23	104	1,678	0,195
	Si	6	0	6		
Total		87	23	110		
Eclampsia	No	87	23	110		
Total		87	23	110		

Infección materna	Infección de vías urinarias	49	14	63	5,870	0,118
	Infección de vías urinarias + leucorrea	28	5	33		
	Leucorrea	2	3	5		
	No	8	1	9		
	Total	87	23	110		

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante.

Elaborado por: Lema D. y Cajape J.

En la primera sección, se observa la asociación entre la presencia de preeclampsia en la madre y la incidencia de meningitis en el neonato. De los 110 casos estudiados, 104 no mostraron preeclampsia, mientras que 6 sí la presentaron, pero ninguno de estos casos se asoció con meningitis, dando una prevalencia general del 5.45% en los pacientes con sepsis neonatal. La prueba estadística Chi-cuadrado de Pearson, no mostró significancia en esta asociación ($p > 0.05$), lo que sugiere que no hay una relación estadísticamente significativa entre la presencia de preeclampsia y la meningitis neonatal en esta muestra.

En la siguiente parte de la tabla, se analiza la posible conexión entre la presencia de eclampsia en la madre y la meningitis en el neonato. En todos los casos, no hubo incidencia de eclampsia en las madres de los pacientes estudiados que desarrollaron meningitis, por lo tanto, la prevalencia de eclampsia es del 0%. Esto sugiere una falta de asociación entre la eclampsia materna y la meningitis neonatal en esta muestra.

Finalmente, la tabla también examina la relación entre la infección materna y la incidencia de meningitis en el neonato. Se observa que la mayoría de los casos de meningitis (14 de 23; 70%) se presentaron en neonatos cuyas

madres tenían infección de vías urinarias, seguido por aquellos cuyas madres tenían infección de vías urinarias junto con leucorrea (5 de 23; 21.7%), leucorrea por sí sola (3 de 23; 13.0%) y solo 1 caso de los neonatos con meningitis no tuvo ningún caso de infección materna (1 de 23; 4,3%). Sin embargo, las pruebas de chi-cuadrado no revelaron una asociación significativa entre el tipo de infección materna y la meningitis neonatal en esta muestra ($p > 0.05$), lo que sugiere que otras variables pueden influir en esta relación.

Tabla 10. Características intraparto

		Meningitis			Chi-cuadrado de Pearson	Valor de p
		Ausente	Presente	Total		
Vía de parto	Cesárea	40	9	49	,345	,557
	Parto	47	14	61		
Total		87	23	110		
Complicaciones intraparto	Amenaza de aborto	0	2	2	,235	,628
	Amenaza de parto pretérmino	3	3	6		
	Amenaza parto pretérmino + Fístula de líquido amniótico	2	0	2		
	Asfixia perinatal	1	0	1		
	Circular de cordón	1	0	1		

Desprendimiento de placenta	0	1	1
Desproporción cefalopélvica	1	0	1
Fístula de líquido amniótico	11	2	13
Fístula de líquido amniótico + Líquido amniótico meconial	1	0	1
Fístula de líquido amniótico + Oligoamnios	2	0	2
Fístula de líquido amniótico + Placenta previa	0	1	1
Fístula de líquido amniótico + Ruptura prematura de membranas	1	0	1

Hipoxia neonatal + Líquido amniótico meconial	1	0	1		
Líquido amniótico meconial	1	0	1		
Ninguna	33	10	43		
Oligoamnios + Hipoxia neonatal	1	0	1		
Parto distócico	0	2	2		
Placenta previa	1	0	1		
Polihidramnios + Ruptura prematura de membranas	1	0	1		
Ruptura prematura de membranas	16	2	18		
Ruptura prematura de membranas + Amenaza de parto pretérmino	2	0	2		

Ruptura prematura de membranas + Líquido amniótico meconial	4	0	4		
Trabajo de parto prolongado	3	0	3		
Trabajo de parto prolongado + Fractura de húmero derecho del feto	1	0	1		
Total	87	23	110		

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante.

Elaborado por: Lema D. y Cajape J.

En cuanto a la vía de parto, se observa que, de los 110 casos analizados, 49 pacientes fueron sometidos a cesárea (44.5%) y 61 a parto vaginal (55.5%). Entre aquellos que recibieron cesárea, 9 desarrollaron meningitis (39.1%), mientras que, entre los nacidos por parto vaginal, 14 presentaron esta condición (60.9%). Al analizar el valor de p obtenido a través de las pruebas de chi-cuadrado, se observa que el valor asintótico bilateral es de 0,557, lo que indica que no hay una asociación significativa entre la vía de parto y la presencia de meningitis neonatal.

Por otro lado, al considerar las complicaciones intraparto, se destaca que 43 de 110 pacientes con sepsis neonatal (39.1%) no tuvieron ninguna complicación, de los cuales, 33 (37.93%) eran del grupo sin meningitis, y 10 (43.5%) sí tenían meningitis. Entre las complicaciones más frecuentes se

destacan la ruptura prematura de membranas, presente en 18 de 110 casos (16.36%), y la fístula de líquido amniótico, presente en 13 de los 110 casos (11.81%). De estos eventos, 2 casos de fístula de líquido amniótico y 2 casos de ruptura prematura de membranas estuvieron asociados con la meningitis neonatal, representado por el 8.69% cada una. La amenaza de parto pretérmino fue la complicación intraparto más frecuente en los casos de meningitis (3 de 23 casos), con una prevalencia del 13.04%.

Sin embargo, la mayoría de las otras complicaciones intraparto no mostraron una asociación clara con la meningitis, como se evidencia en los bajos porcentajes de casos positivos en relación con su frecuencia total. Al aplicar las pruebas de chi-cuadrado, se obtuvo un valor asintótico bilateral de 0,628 ($p > 0.005$), lo que sugiere que no hay una asociación estadísticamente significativa entre las complicaciones intraparto y la presencia de meningitis neonatal en este conjunto de datos.

Características neonatales

Tabla 11. Estadísticos descriptivos en pacientes con sepsis neonatal sin meningitis

		Estadísticos			
		Edad gestacional	Peso al nacer	Apgar 1'	Apgar 5'
N	Válido	87	87	87	87
	Perdidos	0	0	0	0
Media		37,41	3122,79	7,15	8,32
Mediana		38,00	3300,00	8,00	9,00
Moda		38	3000	8	9
Desviación estándar		1,950	513,766	1,262	,970
Mínimo		32	1500	3	5
Máximo		41	3700	9	9

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante.

Elaborado por: Lema D. y Cajape J.

En los pacientes con sepsis neonatal, pero sin meningitis, se observan que la media de la edad gestacional es de aproximadamente 37.41 semanas, con una mediana de 38 semanas. La moda, que es el valor más frecuente, es de 38 semanas. La desviación estándar indica que la dispersión de los datos alrededor de la media es relativamente baja, con un valor de aproximadamente ± 1.95 semanas. El rango de edad gestacional va desde las 32 hasta las 41 semanas. Por otro lado, la media del peso al nacer es de alrededor de 3122.79 gramos, con una mediana de 3300 gramos. La moda es de 3000 gramos. La desviación estándar muestra que la dispersión de los datos alrededor de la media es considerable, con un valor de aproximadamente ± 513.766 gramos. El peso al nacer varía desde los 1500 hasta los 3700 gramos.

Además, en cuanto al Apgar al minuto 1 y 5, que representan la evaluación del recién nacido en el primer y quinto minuto de vida, respectivamente, evidencian una media del Apgar 1' de aproximadamente 7, con una mediana de 8 y una moda de 8. La media del Apgar 5' es de alrededor de 8, con una mediana de 9 y una moda de 9. La desviación estándar para ambos indicadores sugiere una dispersión moderada de los puntajes alrededor de las medias, siendo $\pm 1,262$ para Apgar 1' y $\pm 0,970$ para Apgar 5'. Los puntajes mínimos son 3 para Apgar 1' y 5 para Apgar 5', mientras que los máximos son 9 para ambos.

Tabla 12. Estadísticos descriptivos en pacientes con sepsis neonatal y meningitis

		Estadísticos			
		Edad gestacional	Peso al nacer	Apgar 1'	Apgar 5'
N	Válido	23	23	23	23
	Perdidos	64	64	64	64
Media		37,30	2908,74	7,48	8,61
Mediana		38,00	3000,00	8,00	9,00
Moda		38	2500 ^a	8	9
Desviación estándar		1,987	585,933	1,039	,891

Mínimo	32	1650	5	7
Máximo	40	3800	9	10

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante.

Elaborado por: Lema D. y Cajape J.

En los pacientes con sepsis neonatal y meningitis, se observan los estadísticos descriptivos correspondientes. La edad gestacional presenta una media de aproximadamente 37.30 semanas, con una mediana de 38 semanas y una moda predominante de 38 semanas. La desviación estándar, indicativa de la dispersión de los datos alrededor de la media, es relativamente baja, aproximadamente ± 1.987 semanas. El rango de edad gestacional abarca desde las 32 hasta las 40 semanas. Respecto al peso al nacer, la media es de alrededor de 2908.74 gramos, con una mediana de 3000 gramos y una moda múltiple, siendo el valor más pequeño 2500 gramos. La desviación estándar, reflejo de la dispersión de los datos, es considerable, con un valor de aproximadamente ± 585.933 gramos. Los valores de peso al nacer oscilan entre 1650 y 3800 gramos.

En cuanto al Apgar 1', se registra una media de aproximadamente 7, con una mediana y moda de 8. Para el Apgar 5', la media es de alrededor de 9, con una mediana y moda de 9. La desviación estándar para ambos indicadores sugiere una dispersión moderada de los puntajes alrededor de las medias, siendo de aproximadamente $\pm 1,039$ para Apgar 1' y $\pm 0,891$ para Apgar 5'. Los puntajes mínimos son 5 para Apgar 1' y 7 para Apgar 5', mientras que los máximos alcanzan los 9 y 10, respectivamente.

Tabla 13. Relación entre las características neonatales con el riesgo de meningitis

		Meningitis			Chi cuadrado de Pearson	Valor de p
		Ausente	Presente	Total		
Sexo	Femenino	44	9	53	0,954	0,329
	Masculino	43	14	57		
	Total	87	23	110		
Edad gestacional	A término	69	16	85	0,984	0,321
	Prematuro	18	7	25		
	Total	87	23	110		
Peso al nacer	Bajo peso	11	6	17	2,516	0,113
	Peso normal	76	17	93		
	Total	87	23	110		
Apgar	Depresión moderada	4	0	4	1,097	0,295
	Normal	83	23	106		
	Total	87	23	110		

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante.

Elaborado por: Lema D. y Cajape J.

El análisis de las tablas cruzadas revela detalles sobre la sepsis neonatal en recién nacidos de acuerdo con la prevalencia de meningitis, clasificados según diversas variables demográficas y médicas. Aproximadamente el 49.4% de los neonatos sin meningitis son masculinos (43 de 87), y el 50.6% son femeninos (44 de 87). En relación con la edad gestacional, el 20.7% de los neonatos sin meningitis son prematuros (18 de 87), mientras que el 79.3% nacen a término (69 de 87). Respecto al peso al nacer, el 12.6% de los neonatos sin meningitis son de bajo peso (11 de 87), comparado con el 87.4% que tienen un peso normal (76 de 87). Desde la perspectiva del bienestar fetal

según el APGAR, el 4.6% de los neonatos sin meningitis presentan depresión moderada (4 de 87), mientras que el 95.4% son clasificados como normales (83 de 87). Estos datos subrayan cómo, aunque ciertas características demográficas y condiciones al nacer aparecen menos frecuentemente en los neonatos sin meningitis, la mayoría de los niños en esta categoría presentan indicadores normales de bienestar y desarrollo gestacional, destacando los factores de riesgo relativos para la meningitis.

En cuanto a los neonatos con meningitis, la distribución demográfica y médica también ofrece información reveladora. En cuanto al sexo, aproximadamente el 60.9% de los neonatos con meningitis son masculinos (14 de 23), mientras que el 39.1% son femeninos (9 de 23), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0.329$). Observando la edad gestacional, aproximadamente el 30.4% de los neonatos con meningitis son prematuros (7 de 23) frente al 69.6% de los que nacen a término (16 de 23), sin alcanzar significancia estadística ($p = 0.321$). En relación con el peso al nacer, los bebés de bajo peso representan aproximadamente el 26.1% de los casos de meningitis (6 de 23), mientras que los de peso normal constituyen el 73.9% (17 de 23), con un valor p que sugiere una tendencia pero que aún no es estadísticamente significativa ($p = 0.113$).

En cuanto al bienestar fetal evaluado por el APGAR, ninguno de los neonatos con depresión moderada presentó casos de meningitis (0 de 23), mientras que todos los neonatos con meningitis fueron clasificados como normales en el APGAR (23 de 23), aunque esta relación también carece de significancia estadística ($p = 0.295$). Estas cifras proporcionan una vista panorámica de cómo variables como el sexo, la prematuridad, el peso al nacer y el bienestar fetal pueden influir en la incidencia de meningitis en neonatos, aunque muchas de estas relaciones no alcanzan significancia estadística, posiblemente requiriendo estudios más amplios para conclusiones definitivas.

Tabla 14. Manifestaciones clínicas de los pacientes con sepsis neonatal que presentan meningitis

		Frecuencia	Porcentaje	Prevalencia
Válido	Alteración del estado de consciencia	1/23	1,1	4,35%
	Bradycardia	2/23	2,2	8,69%
	Cianosis	3/23	3,3	13,04%
	Convulsión tónico-clónica	8/23	8,8	34,78%
	Deshidratación	2/23	2,2	8,69%
	Diarrea	2/23	2,2	8,69%
	Disminución de la fuerza de succión	14/23	15,4	60,87%
	Distensión abdominal	1/23	1,1	4,35%
	Espasticidad generalizada	1/23	1,1	4,35%
	Fontanela tensa	9/23	9,9	39,13%
	Hipertonía de miembros inferiores	1/23	1,1	4,35%
	Hiporexia	1/23	1,1	4,35%
	Hiporreactividad	3/23	3,3	13,04%
	Hipotonía	2/23	2,2	8,69%
	Ictericia	1/23	1,1	4,35%
	Inestabilidad térmica	20/23	22,0	86,96%
	Irritabilidad	8/23	8,8	34,78%
	Mala perfusión	1/23	1,1	4,35%
	Rigidez de nuca	2/23	2,2	8,69%
	Sialorrea	1/23	1,1	4,35%
Somnolencia	2/23	2,2	8,69%	

Taquicardia	1/23	1,1	4,35%
Tiraje intercostal	2/23	2,2	8,69%
Vómito	3/23	3,3	13,04%

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante.

Elaborado por: Lema D. y Cajape J.

La prevalencia de las manifestaciones clínicas en 23 pacientes con sepsis neonatal y meningitis varía notablemente, donde la inestabilidad térmica prevalece como la más común (20 de 23; 86.96%), seguida por la disminución de la fuerza de succión (14 de 23; 60.87%) y la presencia de fontanela tensa (9 de 23; 39.13%). Las convulsiones tónico-clónicas (8 de 23; 34.78%) y la irritabilidad (8 de 23; 34.78%) también se presentan con frecuencia. Otros síntomas comunes incluyen cianosis, hiporreactividad y vómito (3 de 23; 13.04% cada uno). Aunque menos frecuentes, síntomas como bradicardia, deshidratación, diarrea, hipotonía, rigidez de nuca, somnolencia y tiraje intercostal (2 de 23; 8.69% cada uno) subrayan la complejidad de la presentación clínica. Estos datos ilustran la diversidad y la importancia de considerar una amplia gama de síntomas al evaluar pacientes neonatales con sepsis y meningitis, lo que resalta la complejidad de su manejo clínico. El amplio espectro de manifestaciones clínicas también sugiere la posible implicación de múltiples sistemas orgánicos y la necesidad de un enfoque integral en el diagnóstico y tratamiento.

Tabla 15. Patógenos aislados en el cultivo de líquido cefalorraquídeo de los pacientes con sepsis neonatal y meningitis

		Microorganismo aislado		
		Frecuencia	Porcentaje	Prevalencia
Válido	Acinetobacter baumannii + Staphylococcus coagulasa	1	4,3	4,3%
	Cándida albicans + Klebsiella pneumoniae Carbapenemasa	2	8,7	8,7%

Enterobacter cloacae	1	4,3	4,3%
Escherichia coli	2	8,7	8,7%
Haemophilus influenzae	1	4,3	4,3%
Klebsiella pneumoniae	1	4,3	4,3%
Listeria monocytogenes	1	4,3	4,3%
Pseudomona aeruginosa	2	8,7	8,7%
Staphylococcus aureus	2	8,7	8,7%
Staphylococcus coagulasa negativa	3	13,0	13%
Staphylococcus haemolyticus	1	4,3	4,3%
Streptococcus agalactiae	6	26,1	26,1%
Total	23	100,0	

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante.

Elaborado por: Lema D. y Cajape J.

El análisis de los patógenos aislados en el cultivo de líquido cefalorraquídeo de pacientes con sepsis neonatal y meningitis revela una distribución variada en términos de prevalencia. En total, aproximadamente el 21% de los pacientes estaban infectados por algún patógeno, aislándose únicamente en pacientes con meningitis. Streptococcus agalactiae emerge como el patógeno más prevalente, con un significativo 26.1%, seguido por Staphylococcus coagulasa negativa con un 13.0%. Aquellos con una frecuencia del 8.7% incluyen Cándida albicans + Klebsiella pneumoniae Carbapenemasa, Escherichia coli, Pseudomona aeruginosa y Staphylococcus aureus. Mientras tanto, los microorganismos con una prevalencia del 4.3%, como Acinetobacter baumannii + Staphylococcus coagulasa, Enterobacter cloacae, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Listeria monocytogenes y Staphylococcus haemolyticus, también se encuentran presentes. Esta diversidad en la distribución de los patógenos subraya la complejidad de la sepsis neonatal y enfatiza la necesidad de estrategias de tratamiento específicas y adaptadas a cada caso.

Tabla 16. Tasa de mortalidad de los pacientes con sepsis neonatal que desarrollan meningitis

		Estado al alta		Total
		Muerto	Vivo	
Meningitis	Ausente	21	66	87
	Presente	4	19	23
Total		25	85	110

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,471 ^a	1	,492		
Corrección de continuidad ^b	,166	1	,684		
Razón de verosimilitud	,494	1	,482		
Prueba exacta de Fisher				,586	,352
N de casos válidos	110				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,23.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante.

Elaborado por: Lema D. y Cajape J.

La tasa de mortalidad entre los pacientes que padecen sepsis neonatal y desarrollan meningitis revela una diferencia significativa según la presencia o ausencia de estas infecciones. En total, la prevalencia de mortalidad fue del 22,73%. De los 23 pacientes con meningitis, 4 fallecieron, lo que equivale a una tasa de mortalidad del 17.4%. Esta cifra, aunque preocupante, sugiere una menor incidencia de mortalidad en comparación con el grupo de pacientes

sin meningitis, ya que entre los 87 pacientes que no desarrollaron meningitis, 21 fallecieron, dando lugar a una tasa de mortalidad del 24.1%.

Los resultados de las pruebas de chi-cuadrado para analizar la relación entre la presencia de meningitis y el estado al alta (vivo o muerto) en pacientes con sepsis neonatal indican que no existe una asociación estadísticamente significativa entre estas variables. Con un valor p de 0.492 para el Chi-cuadrado de Pearson, 0.684 para la corrección de continuidad, 0.482 para la razón de verosimilitud y valores p de 0.586 y 0.352 para la prueba exacta de Fisher (bilateral y unilateral, respectivamente), todos los resultados refuerzan la conclusión de que la presencia de meningitis no afecta significativamente el resultado de supervivencia o muerte de los pacientes al alta. Este hallazgo sugiere que, en esta muestra específica, la meningitis no es un factor determinante para el resultado clínico al alta en pacientes con sepsis neonatal, y destaca la necesidad de explorar otros factores que podrían influir en estos resultados.

Tabla 17. Tiempo de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales

		Tiempo de hospitalización	
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	De 1-3 meses	11	10,0
	De 1-5 días	15	13,6
	De 11-15 días	22	20,0
	De 16-20 días	10	9,1
	De 21-30 días	14	12,7
	De 6-10 días	38	34,5
	Total	110	100,0

Estadísticos

N	Válido	110
	Perdidos	0
Media		15,78
Mediana		11,00

Moda	8
Desviación estándar	14,618
Mínimo	1
Máximo	86

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Dr. Francisco Icaza Bustamante.

Elaborado por: Lema D. y Cajape J.

El análisis del tiempo de hospitalización revela una distribución variada en la muestra de 110 pacientes. La duración media de la hospitalización es de aproximadamente 15.78 días (± 14.618 días), con una mediana de 11 días. La moda, por su parte, es de 8 días. La desviación estándar indica una dispersión considerable de los datos en relación con la media. Se observa un rango amplio de estadía hospitalaria, desde un mínimo de 1 día hasta un máximo de 86 días. En cuanto a la frecuencia de los períodos de hospitalización, la mayoría de los pacientes (34.5%) estuvieron internados entre 6 y 10 días, seguido por aquellos que permanecieron hospitalizados entre 11 y 15 días (20.0%). Además, se registran pacientes con estancias más prolongadas, con un pequeño porcentaje (10.0%) que requirió hospitalización entre 1 y 3 meses.

DISCUSIÓN

En este estudio, encontramos que la prevalencia de meningitis en pacientes con sepsis neonatal es del 20.9%. Además, observamos una asociación significativa entre la sepsis neonatal tardía y la meningitis en comparación con la sepsis neonatal temprana (52% vs. 48%; $p < 0.003$). Estos hallazgos son consistentes con un estudio previo de Kumar et al. (43) en Pakistán en el año 2022, que encontró una prevalencia de meningitis del 23.33% en pacientes con sepsis neonatal. Además, la tasa de meningitis fue significativamente más alta en la sepsis de inicio tardío en comparación con la sepsis de inicio temprano, con una asociación estadísticamente significativa (32.8% vs. 11.3%; $p < 0.001$).

El empleo del mismo método de diagnóstico, el cultivo de líquido cefalorraquídeo, tanto en nuestro estudio como en el de Kumar et al., es un aspecto crucial que podría haber influido en la obtención de prevalencias similares de meningitis en pacientes con sepsis neonatal. Este método de diagnóstico es considerado el estándar de oro para la detección de infecciones del sistema nervioso central, ya que permite identificar los microorganismos causantes de la infección y determinar su sensibilidad a los antimicrobianos. El hecho de que ambos estudios hayan utilizado esta metodología sugiere una uniformidad en los procedimientos empleados, lo que aumenta la comparabilidad entre los resultados obtenidos. Esto reduce la probabilidad de sesgos metodológicos que podrían surgir al utilizar diferentes enfoques de diagnóstico.

Adicionalmente, en esta investigación, el análisis perinatal de los factores de riesgo maternos revela que el 5.5% de las mujeres sufrieron preeclampsia, de las cuales ninguna se presentó en los pacientes con meningitis, y el 95.65% de los neonatos con meningitis reportaron alguna forma de infección materna, siendo la IVU la más común (60.87%), seguido de las IVU más leucorrea (21.74%) sin asociación estadísticamente significativa ($p > 0.05$). Esto difiere ligeramente del estudio de Guillén et al. (44), realizado en Perú en el año 2020, quienes encontraron que en pacientes con meningitis neonatal, los factores prenatales asociados fueron infección del tracto urinario (33,3%), fiebre

materna (27,8%) y corioamnionitis (22,2%), con una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Esta diferencia en cuanto a la significancia estadística sugiere que otros factores, como la exposición postnatal a patógenos, la presencia de comorbilidades neonatales, o la calidad de la atención médica postnatal, podrían desempeñar un papel más significativo en el desarrollo de la enfermedad.

En cuanto a las características intraparto de los pacientes con meningitis y sepsis neonatal, en este estudio observamos que el 60.87% nació por parto vaginal. Este hallazgo contrasta con el estudio de Parlakay et al. (45) en Turquía en el 2023, quienes encontraron una prevalencia del 71% para parto por cesárea en estos pacientes. Sin embargo, en ninguno de los dos estudios se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre la vía de parto y el riesgo de meningitis ($p > 0.345$ frente a $p > 0.782$).

Una posible explicación para esta falta de asociación significativa podría ser la influencia de otros factores de riesgo no considerados en el análisis, las prácticas de higiene durante el procedimiento. Estos factores podrían haber contribuido al desarrollo de meningitis neonatal de manera independiente de la vía de parto. Además, es importante considerar que el riesgo de meningitis neonatal puede estar influenciado por una combinación de factores, incluyendo la exposición prenatal a patógenos, la inmunidad materna transferida al neonato, y la calidad de la atención médica postnatal. Por lo tanto, la vía de parto por sí sola puede no ser suficiente para predecir el riesgo de meningitis en estos pacientes.

Además, el 56.53% de los casos presentaron alguna complicación, destacando la amenaza de parto pretérmino (13.04%), ruptura prematura de membranas (8.69%) y la fístula de líquido amniótico (8.69%). Estos resultados contrastan con los hallazgos de Wondimu et al. (29), realizado en el Hospital Integral Especializado de la Universidad de Gondar, North Gondar, Etiopía en el año 2023, quienes evidenciaron que la mayoría de neonatos con sepsis y meningitis tuvieron ruptura prematura de membranas durante más de 18 horas, representado por el 14%, seguido por el 12% que tuvo un trabajo de parto prolongado durante más de 24 horas. En su estudio,

encontraron una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.001$) entre estas complicaciones del parto y la presencia de meningitis, a diferencia de este estudio, donde las características del parto no se relacionaron con la presencia de meningitis ($p > 0.628$).

Por otra parte, el análisis comparativo entre los datos obtenidos en este estudio sobre las características neonatales en pacientes con sepsis neonatal y meningitis y los resultados reportados por Wondimu et al. revela similitudes y diferencias importantes, destacando la falta de asociación estadísticamente significativa en ambos estudios ($p > 0.05$). En ambos casos, la mayoría de los neonatos con meningitis eran de sexo masculino, con un 60.9% en este estudio y un 56.7% en el estudio de Wondimu et al., lo que podría sugerir una predisposición del sexo hacia una mayor susceptibilidad a la meningitis en neonatos masculinos.

Respecto al peso al nacer, este estudio indica una tendencia hacia la significancia ($p = 0.113$) en neonatos de bajo peso, con un 26.1% de los casos de meningitis en este grupo (media de $2908,74 \pm 585,93$). Por otro lado, el estudio de Wondimu et al. encontró que la mayoría de los neonatos con meningitis también tenían un peso superior a 2.500 g, con una media de 2733.92 ± 628.36 g, destacando que los neonatos de mayor peso no necesariamente están exentos de riesgo.

En cuanto a la edad gestacional, ambos estudios presentan medias similares, con 37.30 semanas ± 1.987 en este estudio y 37.4 ± 2.38 semanas en el estudio de Wondimu et al., con una prevalencia mayor de nacimientos a término (69.6% y 60.2% respectivamente). Esto indica que la meningitis puede afectar a neonatos tanto prematuros como a término, pero principalmente a estos últimos. Por último, en este estudio, todos los neonatos con meningitis tuvieron un APGAR mayor a 7 al minuto 5, similar al 98.8% de neonatos con un APGAR mayor a 7 en el estudio de Wondimu et al. Ambos estudios resaltan que, a pesar de la gravedad de la meningitis, los neonatos pueden no presentar signos inmediatos de depresión al nacer.

Comparando los hallazgos en pacientes con sepsis neonatal pero sin meningitis con los resultados del estudio de Aquino (46) en el Hospital Sergio

E. Bernal de Perú en el año 2020, observamos algunas diferencias significativas en los patrones demográficos y factores de riesgo neonatal. En este estudio, la edad gestacional media es de 37.41 semanas y el peso al nacer medio de 3122.79 gramos, indicando una tendencia hacia nacimientos a término y con un peso relativamente normal. Además, el 79.3% de los pacientes nacieron a término y solo el 20.7% fueron prematuros, con una distribución de género casi equitativa y una buena salud inicial según los scores de APGAR. Por contraste, el estudio de Aquino encontró que una mayoría de los neonatos con sepsis presentaba bajo peso al nacer (52.5%) y una edad gestacional inferior a 37 semanas en el 57.5% de los casos, con una mediana de 36.1 semanas. Estas cifras sugieren una prevalencia mucho más alta de factores de riesgo como la prematuridad y el bajo peso al nacer en su cohorte, lo cual es conocido por contribuir a la vulnerabilidad hacia la sepsis neonatal.

La diversidad de manifestaciones clínicas observadas en pacientes neonatales con sepsis y meningitis en esta investigación resalta la complejidad y la variabilidad de esta condición. Entre los síntomas más comunes, la inestabilidad térmica emerge como un hallazgo prominente, afectando al 86.96% de los casos, seguido de la disminución de la fuerza de succión (60.87%) y la presencia de fontanela tensa (39.13%). Además, las convulsiones tónico-clónicas y la irritabilidad se presentaron con una frecuencia notable, alcanzando un 34.78% cada una.

Estos hallazgos clínicos guardan similitudes con los resultados reportados por Macías et al. (41). En su estudio realizado en Ciudad de México en el 2019 que abordó a 136 neonatos con meningitis, se observaron características clínicas similares, como la fiebre (76.47%) y la mala alimentación debido a la disminución de la fuerza de succión (74.26%). La presencia de convulsiones tónico-clónicas al inicio de la enfermedad fue una observación destacada, estando presentes en el 55% de los casos y siendo generalizadas en el 68% de estos. La disminución en la fuerza de succión y las convulsiones tónico-clónicas fueron manifestaciones clínicas que se alinearon con nuestros hallazgos, aunque con frecuencias ligeramente diferentes.

No obstante, estos hallazgos contrastan con los resultados de Pishori et al. (36) elaborado en el Hospital Nacional de Muhimbili en Tanzania en el año 2023, cuyo estudio identificó taquipnea (72.2%), letargo/coma (66.7%), dificultad para alimentarse (65.1%), fiebre (63.5%), tiraje severo del pecho (58.7%), convulsiones (54.8%) y moteado/esclerema de la piel (51.6%) como las manifestaciones clínicas más comunes en pacientes con meningitis y sepsis neonatal. Además, también observaron hipotermia (36.1%) y fontanela abultada (4.8%).

La discrepancia en las manifestaciones clínicas entre este estudio y el de Pishori et al. puede estar relacionada con la severidad de los cuadros y la exposición a diferentes patógenos. Es posible que nuestra muestra haya incluido neonatos con casos menos graves o con una distribución diferente de patógenos en comparación con la cohorte estudiada por Pishori et al. Esta variabilidad en la severidad de los cuadros y la exposición a diferentes agentes infecciosos podría influir en la expresión clínica de la sepsis neonatal y la meningitis en cada grupo de pacientes. Además, es importante considerar que la sepsis neonatal y la meningitis pueden manifestarse de manera diferente en neonatos prematuros, lo que podría contribuir a las discrepancias observadas entre los estudios.

El análisis detallado de los patógenos presentes en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con sepsis neonatal y meningitis en este estudio revela una diversidad notable en cuanto a su prevalencia. Destacando en primer lugar, el *Streptococcus agalactiae*, el cual emerge como el agente más frecuente, representando aproximadamente una cuarta parte de los casos, con un 26.1%, seguido de cerca por *Staphylococcus coagulasa negativa*, con un 13%. Además, otros microorganismos, como *Cándida albicans* + *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasa (KPC), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, exhiben una prevalencia combinada del 8.7%.

Este panorama, sin embargo, contrasta notablemente con los hallazgos presentados por Erickson et al. (47) en Estados Unidos en el 2021, cuya investigación abordó a 694 bebés con meningitis y evidenció una

predominancia de etiología viral, alcanzando el 51% de los casos, mayoritariamente atribuida a enterovirus (95%). En casi un cuarto de los casos restantes, las infecciones fueron de origen bacteriano (27%), destacando el estreptococo del grupo B (*S. agalactiae*) como la causa más común (32%), seguido de bacilos gramnegativos distintos de *E. coli* (21%) y *E. coli* (19%).

Es importante destacar que, aunque estos resultados divergen de los de Erickson et al., presentan ciertas similitudes con los hallazgos de Xu et al. (48) de Shanghái en el 2019, lo cual sugiere una variabilidad en la epidemiología de la meningitis neonatal según diferentes poblaciones o contextos. En el estudio de Xu et al., se encontró que en la mayoría de los casos de meningitis, los patógenos aislados fueron *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli*, ambos con un 29.1% de prevalencia, seguidos de cerca por *Staphylococcus coagulasa negativa*, con un 22.2%, y *Staphylococcus epidermidis*, con un 11.1%.

Las diferencias en las prácticas de manejo clínico, como el uso de antibióticos profilácticos o empíricos, pueden haber influido en la distribución de los patógenos encontrados en este estudio en comparación con el de Erickson et al. Por otro lado, las similitudes entre estos hallazgos y los de Xu et al. podrían indicar una consistencia en la epidemiología de la meningitis neonatal en ciertos contextos o poblaciones.

Con respecto a las tasas de mortalidad entre los pacientes con sepsis neonatal y meningitis y aquellos sin meningitis en este estudio subraya la complejidad de estas condiciones y sus implicaciones en los resultados clínicos. Es fundamental reconocer que factores diversos pueden influir en la mortalidad de estos pacientes, incluidos los tipos específicos de infecciones, la gravedad de la enfermedad al momento del diagnóstico, la efectividad de los tratamientos administrados y la presencia de comorbilidades.

En este estudio, observamos una tasa de mortalidad del 17.4% entre los pacientes con meningitis, una cifra significativamente menor en comparación con la mortalidad general de pacientes con sepsis neonatal, que alcanzó el 22.73%. Estos hallazgos divergen de los resultados reportados por Tumuhamy et al. (49), quienes documentaron una tasa de mortalidad del

9.5% entre recién nacidos con sepsis neonatal en su estudio realizado en Uganda en el 2020. Esta disparidad podría atribuirse a diferencias en la población de estudio, la gravedad de los casos de sepsis neonatal y las prácticas de manejo clínico entre los entornos médicos.

Por otro lado, el estudio de Van Kassel (50) publicado en el 2021 en Países Bajos también aporta información relevante, mostrando una mortalidad del 8% en pacientes con sepsis neonatal y meningitis, siendo notablemente inferior a la prevalencia de mortalidad observada en este estudio. Por lo tanto, la variabilidad en las tasas de mortalidad destaca la necesidad de una evaluación integral de los factores que contribuyen a los resultados clínicos en pacientes con sepsis neonatal y meningitis.

Finalmente, la duración de la estancia hospitalaria es un aspecto crucial en el manejo de los pacientes neonatales, y los hallazgos reflejan una variabilidad significativa en este aspecto. En este estudio, encontramos que la duración media de la estancia fue de aproximadamente 15.78 días, con una mediana de 11 días. Además, el rango observado fue desde 1 hasta 86 días, subrayando la diversidad en las necesidades de atención y la complejidad de los casos atendidos.

Es interesante contrastar estos resultados con el estudio de Aerts et al. (51) elaborado en Mozambique y Sudáfrica en el 2022, donde se investigaron pacientes neonatales en contextos diferentes. En su estudio, encontraron que la duración media de la estancia fue de 10 días en neonatos de Mozambique (mediana de 9 días, con un rango de 4 a 14 días) y 16 días en recién nacidos de Sudáfrica (mediana de 15 días, con un rango de 13 a 18 días). Estos hallazgos sugieren que, a pesar de las diferencias en los sistemas de salud y las condiciones socioeconómicas, la duración de la estancia hospitalaria sigue siendo un aspecto relevante en el cuidado neonatal en diversas regiones.

La discrepancia en los resultados podría atribuirse a varios factores, como las diferencias en la disponibilidad de recursos médicos, las prácticas de manejo clínico, la gravedad de los casos atendidos y la carga de enfermedad en cada contexto. Por ejemplo, las condiciones socioeconómicas y la infraestructura

de salud en Mozambique y Sudáfrica pueden influir en la duración de la hospitalización debido a la accesibilidad a la atención médica.

En definitiva, los resultados obtenidos en este estudio indican que no existe una asociación estadísticamente significativa entre los factores maternos, neonatales y neonatales estudiados y el riesgo de meningitis en neonatos con sepsis. Este hallazgo rechaza la hipótesis alternativa (H1) y, por ende, no proporciona evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula (H0).

Este resultado podría indicar que otros factores no examinados en este estudio podrían estar influyendo en la incidencia de meningitis, o que la relación entre estos factores y la meningitis es más compleja y modulada por interacciones que no fueron capturadas en este análisis, lo cual tiene implicaciones importantes en el campo de la neonatología y la epidemiología de enfermedades infecciosas, sugiriendo que las estrategias de prevención y tratamiento de la meningitis neonatal deberían considerar un espectro más amplio de factores de riesgo potenciales.

CONCLUSIONES

1. La meningitis afecta al 20.9% de los pacientes con sepsis neonatal, y se observa una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la sepsis neonatal tardía y esta neuroinfección, representada en el 40% de los casos. Por lo tanto, es crucial considerar el momento de inicio de la sepsis neonatal al evaluar el riesgo de meningitis.
2. Aunque no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las características perinatales y el riesgo de desarrollar meningitis en pacientes con sepsis neonatal ($p > 0.05$), es relevante señalar que el 95.65% tenía antecedentes de infección materna, predominando las infecciones de vías urinarias (60.87%), el 60.87% fueron partos vaginales, y el 56.53% de los casos experimentaron complicaciones intraparto, destacando la amenaza de parto pretérmino (13.04%). Adicionalmente, la edad gestacional media registrada fue de 37.30 semanas ± 1.987 , y el peso al nacer promedio fue de 2908.74 g ± 585.933 . La mayoría de los neonatos eran de sexo masculino (60.9%). Los resultados del APGAR promedio fueron 7 y 9 para el 1' y 5'.
3. Las manifestaciones clínicas más comunes en neonatos con sepsis y meningitis incluyen la inestabilidad térmica (86.96%), la disminución de la fuerza de succión (60.87%) y la presencia de fontanela tensa (39.13%). Además, las convulsiones y la irritabilidad son síntomas frecuentes (34.78% cada una).
4. *Streptococcus agalactiae* es el patógeno más prevalente en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con sepsis neonatal (26.1%), seguido de *Staphylococcus coagulasa negativa* (13%). Otros microorganismos, como *Cándida albicans* + *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasa (KPC) y *Escherichia coli*, también se encuentran presentes (8.7%).
5. Aunque la tasa de mortalidad entre los pacientes con sepsis neonatal que desarrollan meningitis es ligeramente inferior en comparación con aquellos que no desarrollan meningitis (17.4% frente a 24.1%), los análisis estadísticos, incluyendo el valor de p del Chi-cuadrado de 0.492, no muestran una asociación significativa entre la presencia de

meningitis y el resultado de supervivencia o muerte al alta. Este resultado subraya que, en esta muestra específica, la meningitis por sí sola no constituye un factor determinante en el resultado clínico final de los pacientes con sepsis neonatal.

6. La duración media de la estancia hospitalaria en neonatos es de aproximadamente 15.78 días, con una variabilidad considerable. Estos hallazgos resaltan la necesidad de un enfoque individualizado en la gestión de la atención hospitalaria neonatal para optimizar los resultados clínicos y minimizar la carga hospitalaria.

RECOMENDACIONES

1. Realizar análisis rutinario del líquido cefalorraquídeo (LCR) en todos los neonatos diagnosticados con sepsis, independientemente de signos clínicos de meningitis, para facilitar la detección temprana y mejorar los resultados mediante intervenciones específicas.
2. Tratar activamente infecciones urinarias durante el embarazo y monitorear rigurosamente las complicaciones intraparto como el parto prematuro y la ruptura prematura de membranas. Además, implementar un seguimiento exhaustivo y proporcionar tratamientos proactivos en neonatos de bajo peso, los cuales muestran una tendencia hacia un mayor riesgo de desarrollar meningitis.
3. Mantener un alto nivel de alerta para síntomas de sepsis neonatal y meningitis, realizando evaluaciones clínicas detalladas y utilizando herramientas de diagnóstico avanzadas como pruebas microbiológicas y estudios de imagen, para asegurar un diagnóstico preciso y un tratamiento oportuno y efectivo.
4. Realizar cultivos y pruebas microbiológicas del LCR de manera exhaustiva en todos los casos de sepsis neonatal para identificar el agente causal específico, permitiendo la aplicación de terapias antimicrobianas dirigidas y mejorando así la gestión terapéutica y los resultados de los pacientes.
5. Evaluar de manera detallada los factores de riesgo que contribuyen a la gravedad de la meningitis en neonatos con sepsis, y proporcionar vigilancia y atención multidisciplinaria continua para minimizar la mortalidad y mejorar los desenlaces clínicos en esta población vulnerable.
6. Implementar protocolos de alta precoz y planificar cuidadosamente la atención posthospitalaria, gestionando eficientemente los recursos y coordinando la atención interdisciplinaria para asegurar una transición segura y efectiva del hospital al hogar, mejorando la continuidad del cuidado y el bienestar general del neonato y su familia.

REFERENCIAS

1. Popescu CR, Cavanagh MMM, Tembo B, Chiume M, Lufesi N, Goldfarb DM, et al. Neonatal sepsis in low-income countries: epidemiology, diagnosis and prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 3 de mayo de 2020;18(5):443-52.
2. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 12 de junio de 2020;54(2):142-58.
3. Sands K, Spiller OB, Thomson K, Portal EA, Iregbu KC, Walsh TR. Early-Onset Neonatal Sepsis in Low- and Middle-Income Countries: Current Challenges and Future Opportunities. *Infect Drug Resist.* 31 de diciembre de 2022;15:933-46.
4. Silva DMC, Lozada Castro JI. Prevención y factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana. Hospital Carlos Andrade Marín, 2021 [Internet] [bachelorThesis]. [Chimborazo]: Universidad Nacional de Chimborazo; 2022 [citado 15 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/9711>
5. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas+, edición del 2017. Resumen: panorama regional y perfiles de país. Washington, DC: OPS; 2017. Report No.: 642.
6. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador. Ecuador en cifras. 2018 [citado 15 de agosto de 2023]. Principales causas de enfermedad en el Ecuador. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Infografias-INEC/2019/Camas_y_egresos%20hosp.jpg
7. Aleem S, Greenberg RG. When to Include a Lumbar Puncture in the Evaluation for Neonatal Sepsis. *NeoReviews.* 1 de marzo de 2019;20(3):e124-34.
8. Molloy EJ, Wynn JL, Bliss J, Koenig JM, Keij FM, McGovern M, et al. Neonatal sepsis: need for consensus definition, collaboration and core outcomes. *Pediatr Res.* julio de 2020;88(1):2-4.
9. Hayes R, Hartnett J, Semova G, Murray C, Murphy K, Carroll L, et al. Neonatal sepsis definitions from randomised clinical trials. *Pediatr Res.* abril de 2023;93(5):1141-8.
10. Almudeer AH, Alibrahim MA, Gosadi IM. Epidemiology and risk factors associated with early onset neonatal sepsis in the south of KSA. *J Taibah Univ Med Sci.* 1 de diciembre de 2020;15(6):509-14.
11. Zelellw DA, Dessie G, Worku Mengesha E, Balew Shiferaw M, Mela Merhaba M, Emishaw S. A Systemic Review and Meta-analysis of the Leading Pathogens Causing Neonatal Sepsis in Developing Countries. *BioMed Res Int.* 5 de junio de 2021;2021:6626983.

12. Bayih WA, Ayalew MY, Chanie ES, Abate BB, Alemayehu SA, Belay DM, et al. The burden of neonatal sepsis and its association with antenatal urinary tract infection and intra-partum fever among admitted neonates in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon* [Internet]. febrero de 2021 [citado 8 de noviembre de 2023];7(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7887389/>
13. Rafi MdA, Miah MMZ, Wadood MdA, Hossain MdG. Risk factors and etiology of neonatal sepsis after hospital delivery: A case-control study in a tertiary care hospital of Rajshahi, Bangladesh. *PLoS ONE*. 13 de noviembre de 2020;15(11):e0242275.
14. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Adv Neonatal Care*. febrero de 2021;21(1):49.
15. Conti MG, Angelidou A, Diray-Arce J, Smolen KK, Lasky-Su J, De Curtis M, et al. Immunometabolic approaches to prevent, detect, and treat neonatal sepsis. *Pediatr Res*. enero de 2020;87(2):399-405.
16. Giannoni E, Schlapbach LJ. Sepsis in Neonates and Children. *Front Pediatr* [Internet]. 2020 [citado 8 de noviembre de 2023];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.621663>
17. Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, Lewis LES, Nair NS. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 25 de abril de 2019;14(4):e0215683.
18. Korang SK, Safi S, Nava C, Gordon A, Gupta M, Greisen G, et al. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 de mayo de 2021;2021(5):CD013837.
19. Attia Hussein Mahmoud H, Parekh R, Dhandibhotla S, Sai T, Pradhan A, Alugula S, et al. Insight Into Neonatal Sepsis: An Overview. *Cureus*. 15(9):e45530.
20. McGovern M, Giannoni E, Kuester H, Turner MA, van den Hoogen A, Bliss JM, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. *Pediatr Res*. julio de 2020;88(1):14-26.
21. Yadav P, Yadav SK. Progress in Diagnosis and Treatment of Neonatal Sepsis: A Review Article. *JNMA J Nepal Med Assoc*. marzo de 2022;60(247):318-24.
22. Bethou A, Bhat BV. Neonatal Sepsis—Newer Insights. *Indian J Pediatr*. 1 de marzo de 2022;89(3):267-73.
23. Korang SK, Safi S, Nava C, Greisen G, Gupta M, Lausten-Thomsen U, et al. Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 de mayo de 2021;2021(5):CD013836.

24. Oumer M, Abebaw D, Tazebew A. Time to recovery of neonatal sepsis and determinant factors among neonates admitted in Public Hospitals of Central Gondar Zone, Northwest Ethiopia, 2021. *PLoS ONE*. 28 de julio de 2022;17(7):e0271997.
25. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. 17 de noviembre de 2019;96(Suppl 1):80-6.
26. Tavares T, Pinho L, Bonifácio Andrade E. Group B Streptococcal Neonatal Meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(2):e00079-21.
27. El-Naggar W, Afifi J, McMillan D, Toye J, Ting J, Yoon EW, et al. Epidemiology of Meningitis in Canadian Neonatal Intensive Care Units. *Pediatr Infect Dis J*. mayo de 2019;38(5):476.
28. Bundy LM, Rajnik M, Noor A. Neonatal Meningitis. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 15 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532264/>
29. Wondimu MN, Toni AT, Zamanuel TG. Magnitude of neonatal meningitis and associated factors among newborns with neonatal sepsis admitted to the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, North Gondar, Ethiopia. *PLOS ONE*. 12 de septiembre de 2023;18(9):e0290639.
30. Travier L, Alonso M, Andronico A, Hafner L, Disson O, Lledo PM, et al. Neonatal susceptibility to meningitis results from the immaturity of epithelial barriers and gut microbiota. *Cell Rep [Internet]*. 29 de junio de 2021 [citado 4 de diciembre de 2023];35(13). Disponible en: [https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247\(21\)00695-1](https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247(21)00695-1)
31. Beek D van de, Brouwer MC, Koedel U, Wall EC. Community-acquired bacterial meningitis. *The Lancet*. 25 de septiembre de 2021;398(10306):1171-83.
32. Albuquerque RC, Moreno ACR, dos Santos SR, Ragazzi SLB, Martinez MB. Multiplex-PCR for diagnosis of bacterial meningitis. *Braz J Microbiol*. 22 de febrero de 2019;50(2):435-43.
33. Costerus JM, Brouwer MC, Sprengers MES, Roosendaal SD, van der Ende A, de Beek D van. Cranial computed tomography, lumbar puncture and clinical deterioration in bacterial meningitis: a nationwide cohort study. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 7 de febrero de 2019;163(1):D3328.
34. Costerus JM, Lemmens CMC, van de Beek D, Brouwer MC. Cranial Imaging and Lumbar Puncture in Patients With Suspected Central Nervous System Infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de junio de 2020;70(12):2469-75.

35. Flier M van der. Neonatal meningitis: small babies, big problem. *Lancet Child Adolesc Health*. 1 de junio de 2021;5(6):386-7.
36. Pishori T, Furia FF, Manji K. A cross-sectional study of clinical features of bacterial meningitis among neonates presumed to have sepsis in a tertiary hospital, Dar es Salaam, Tanzania. *Pan Afr Med J*. 29 de diciembre de 2023;46:123.
37. Bennaoui F, Slitine NEI, Cissé SB, Soraa N, Maoulainine FMR. Bacterial Meningitis Profile in Newborns: Is the Epidemiology Changing? *Open Infect Dis J [Internet]*. 31 de octubre de 2018 [citado 20 de abril de 2024];10(1). Disponible en: <https://openinfectiousdiseasesjournal.com/VOLUME/10/PAGE/160/FULLTEXT/>
38. Bedetti L, Miselli F, Minotti C, Latorre G, Loprieno S, Foglianese A, et al. Lumbar Puncture and Meningitis in Infants with Proven Early- or Late-Onset Sepsis: An Italian Prospective Multicenter Observational Study. *Microorganisms*. junio de 2023;11(6):1546.
39. Mashau RC, Meiring ST, Dramowski A, Magobo RE, Quan VC, Perovic O, et al. Culture-confirmed neonatal bloodstream infections and meningitis in South Africa, 2014–19: a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 1 de agosto de 2022;10(8):e1170-8.
40. Chambers CA, Lacey CA, Brown DC, Skyberg JA. Nitric oxide inhibits interleukin-1-mediated protection against *Escherichia coli* K1-induced sepsis and meningitis in a neonatal murine model. *Immunol Cell Biol*. 2021;99(6):596-610.
41. Macías-Parra M, Saltigeral-Simental P, Rodríguez-Weber MÁ. Neonatal Bacterial Meningitis in a Third Level Hospital in Mexico City during a 32 Years Period: Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality and Neurologic Sequelae. *EC Paediatrics*. 2019;8(1).
42. Wang X, Cheng Z. Cross-Sectional Studies: Strengths, Weaknesses, and Recommendations. *Chest*. 1 de julio de 2020;158(1, Supplement):S65-71.
43. Kumar S, Yahya Y, Raza MS, Qadri KH, Sangi R, Kamran A, et al. Frequency of Meningitis in Patients Presenting with Neonatal Sepsis at a Tertiary Care Hospital: A Cross-Sectional Study. *J Pharm Res Int*. 24 de mayo de 2022;34(38B):59-66.
44. Guillén-Pinto D, Málaga-Espinoza B, Ye-Tay J, Rospigliosi-López ML, Montenegro-Rivera A, Rivas M, et al. Neonatal meningitis: a multicenter study in Lima, Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 28 de agosto de 2020;37:210-9.
45. Parlakay G, Çakır SÇ, Dorum BA, Özkan H, Çelebi S, Hacimustafaoğlu M, et al. Evaluation of Risk and Prognostic Factors in Neonatal Meningitis. *Güncel Pediatri*. 1 de abril de 2023;21(1):16-22.

46. Aquino M. Sepsis neonatal temprana y sus factores asociados en recién nacidos del hospital Sergio E. Bernales en el año 2020 [Internet] [Tesis de Grado]. [Lima]: Universidad Privada San Juan Bautista; 2023 [citado 3 de abril de 2024]. Disponible en: <http://repositorio.upsjb.edu.pe/handle/20.500.14308/4998>
47. Erickson TA, Munoz FM, Troisi CL, Nolan MS, Hasbun R, Brown EL, et al. The Epidemiology of Meningitis in Infants under 90 Days of Age in a Large Pediatric Hospital. *Microorganisms*. marzo de 2021;9(3):526.
48. Xu M, Hu L, Huang H, Wang L, Tan J, Zhang Y, et al. Etiology and Clinical Features of Full-Term Neonatal Bacterial Meningitis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Front Pediatr* [Internet]. 13 de febrero de 2019 [citado 18 de abril de 2024];7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00031>
49. Tumuhameye J, Sommerfelt H, Bwanga F, Ndeezi G, Mukunya D, Napyo A, et al. Neonatal sepsis at Mulago national referral hospital in Uganda: Etiology, antimicrobial resistance, associated factors and case fatality risk. *PLOS ONE*. 10 de agosto de 2020;15(8):e0237085.
50. van Kassel M, Boer G de, Teeri SAF, Jamrozy D, Bentley SD, Brouwer MC, et al. Molecular epidemiology and mortality of group B streptococcal meningitis and infant sepsis in the Netherlands: a 30-year nationwide surveillance study. *Lancet Microbe*. 1 de enero de 2021;2(1):e32-40.
51. Aerts C, Leahy S, Mucasse H, Lala S, Bramugy J, Tann CJ, et al. Quantifying the Acute Care Costs of Neonatal Bacterial Sepsis and Meningitis in Mozambique and South Africa. *Clin Infect Dis*. 15 de enero de 2022;74(Supplement_1):S64-9.

Anexos

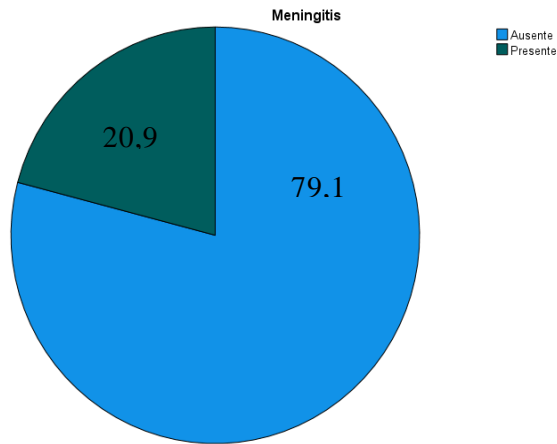


Figura 1. Prevalencia de meningitis en pacientes con sepsis neonatal

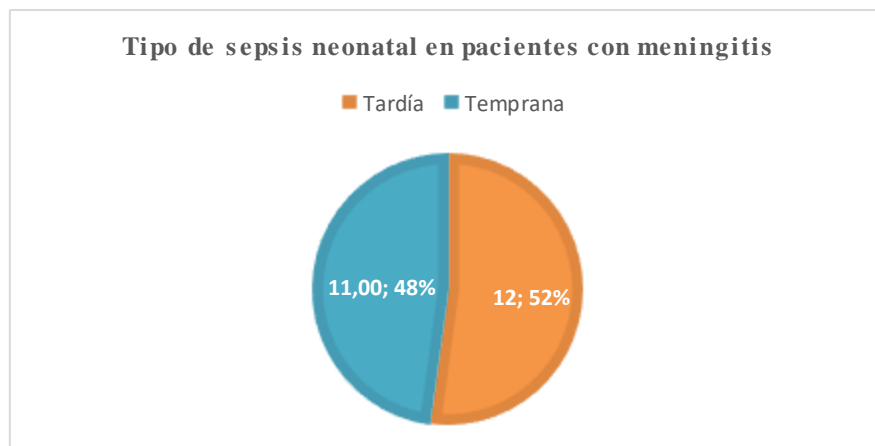
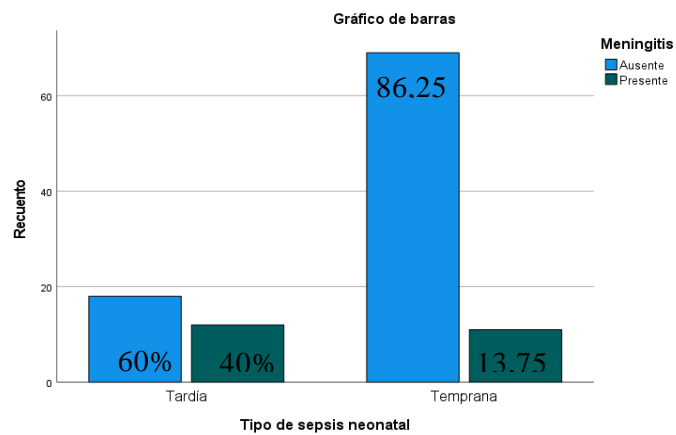


Figura 2. Relación entre el tiempo de presentación de sepsis neonatal y la prevalencia de meningitis

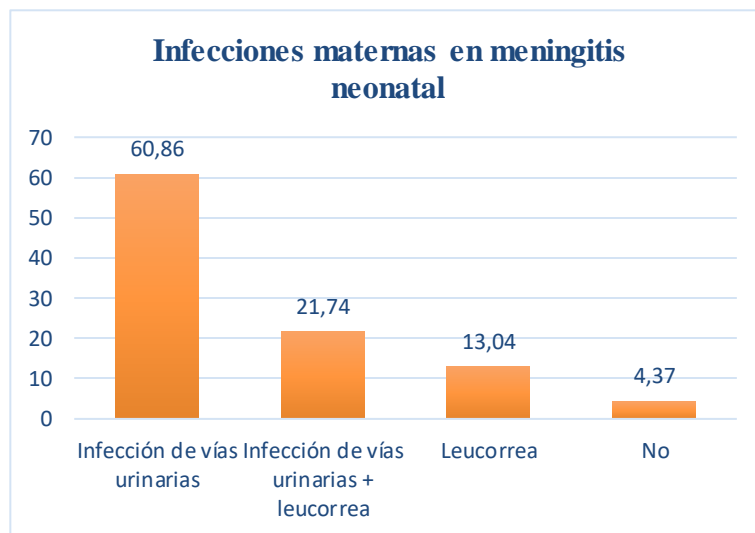
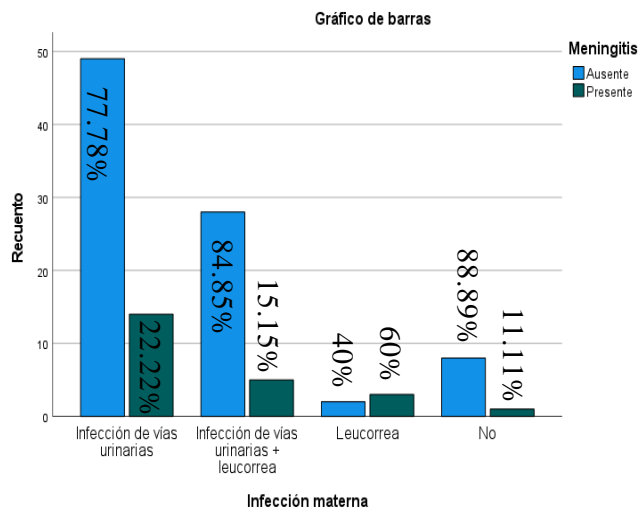
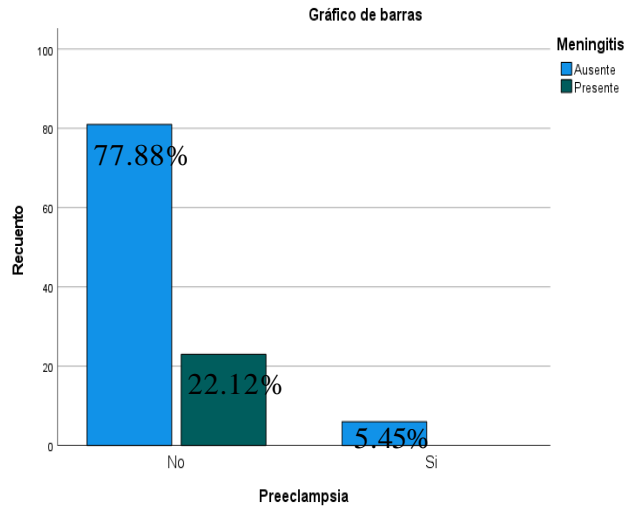


Figura 3. Relación entre las características maternas con el riesgo de meningitis neonatal

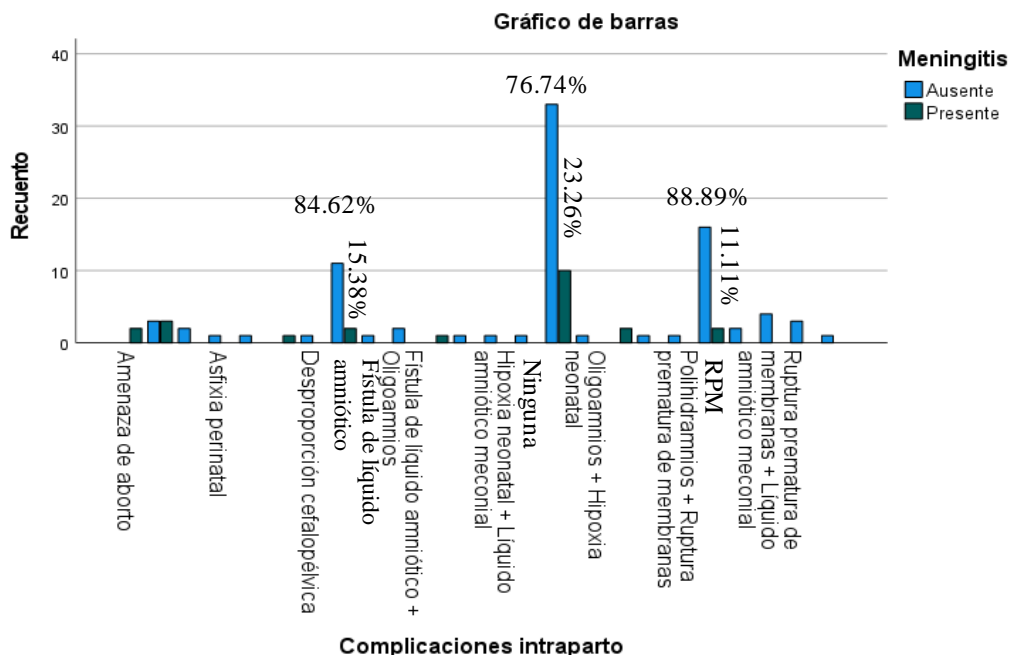
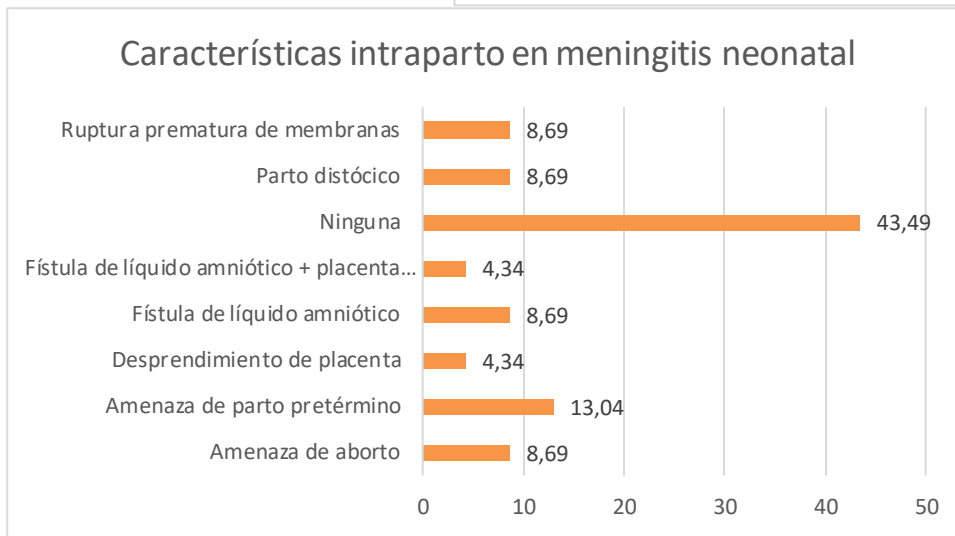
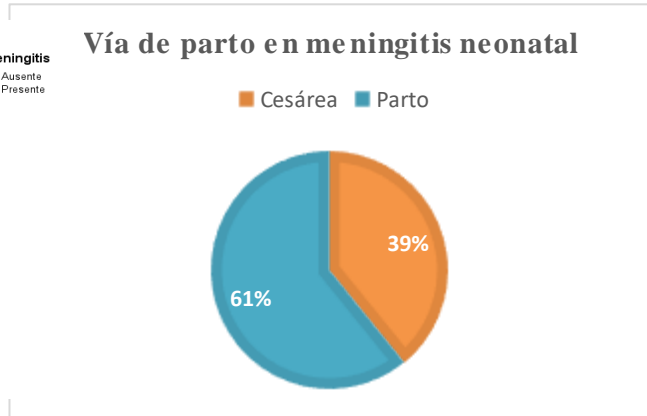
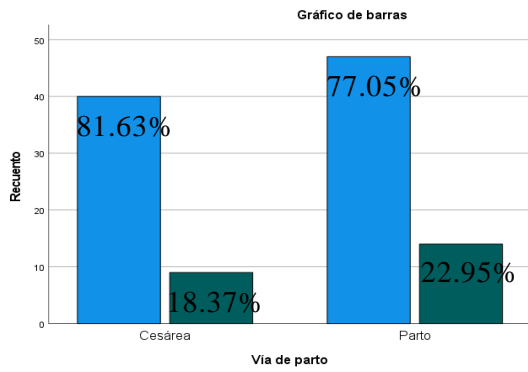


Figura 4. Relación entre las características intraparto con el riesgo de meningitis neonatal

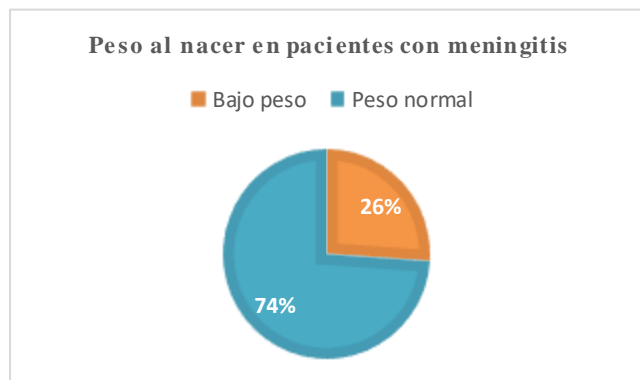
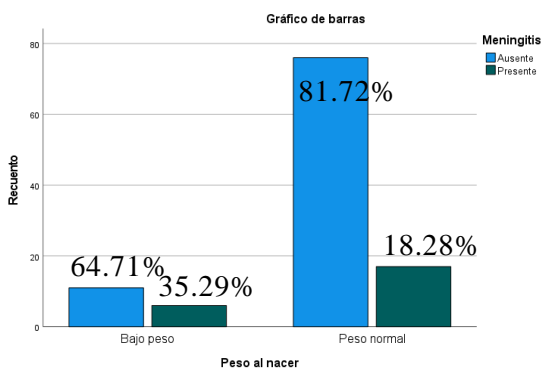
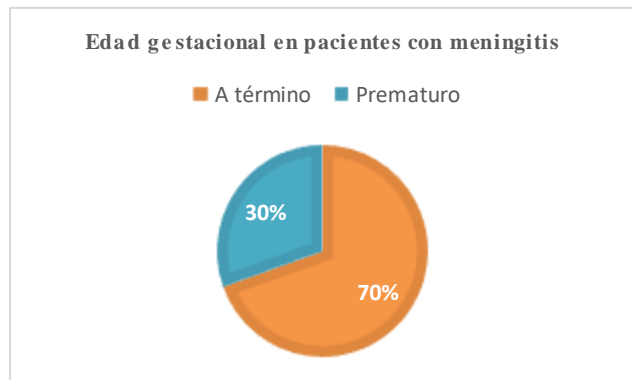
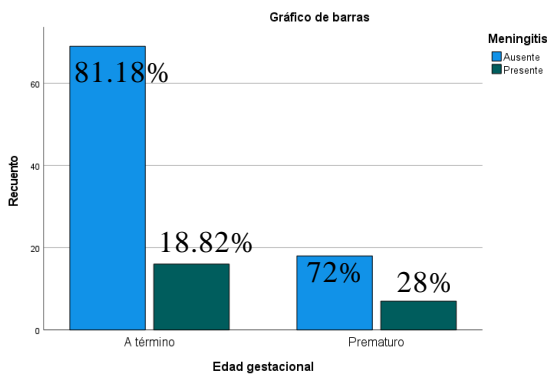
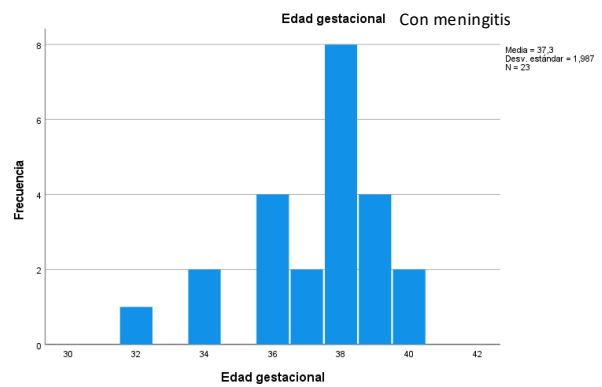
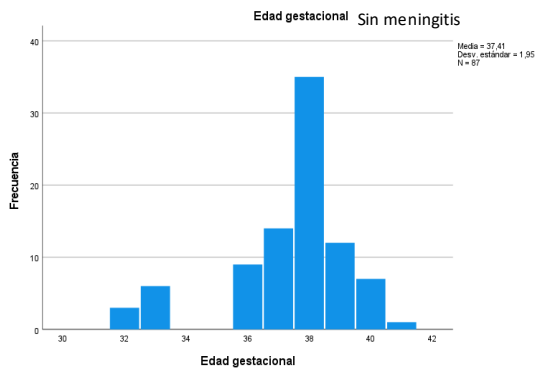
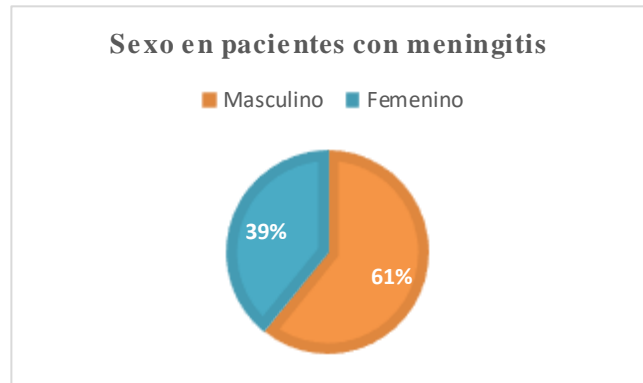
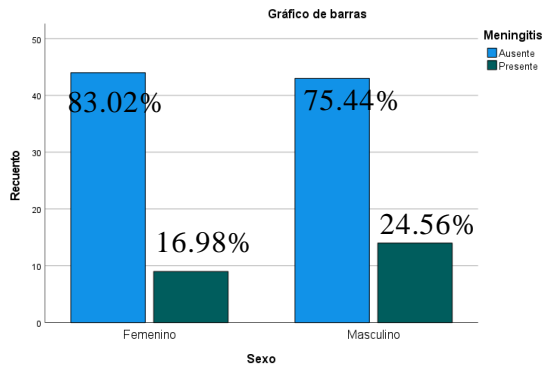


Figura 5. Relación entre las características neonatales con el riesgo de meningitis neonatal

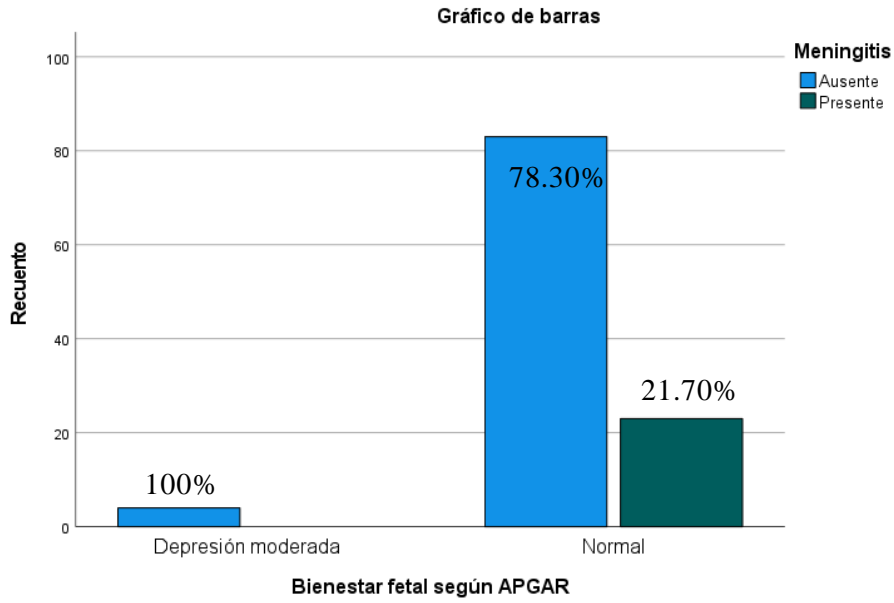


Figura 6. Relación entre el bienestar fetal según la escala de APGAR con el riesgo de meningitis neonatal

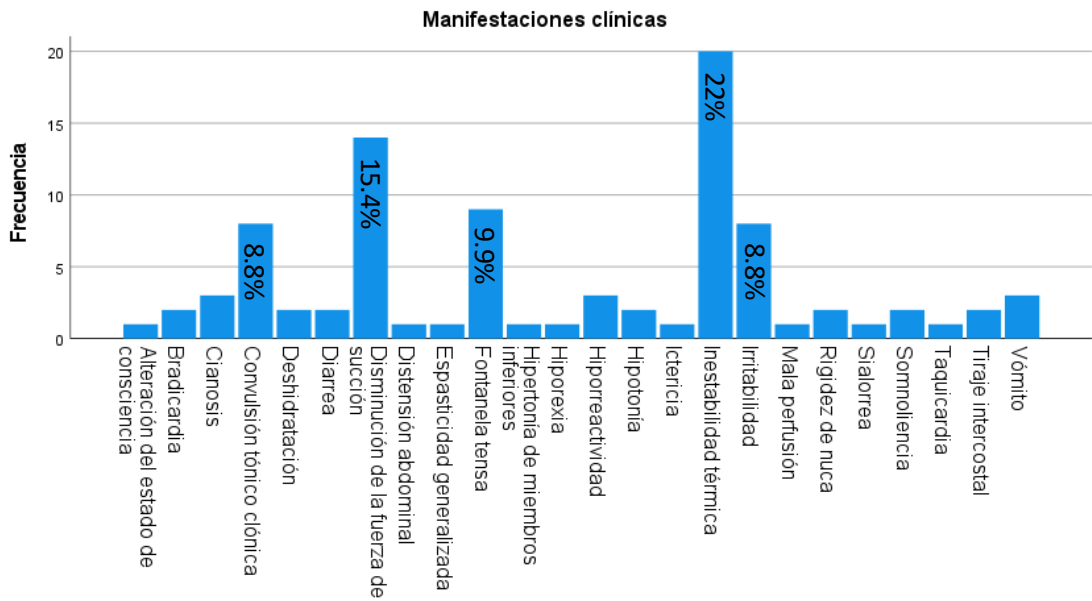


Figura 7. Manifestaciones clínicas de los pacientes con sepsis neonatal que presentan meningitis

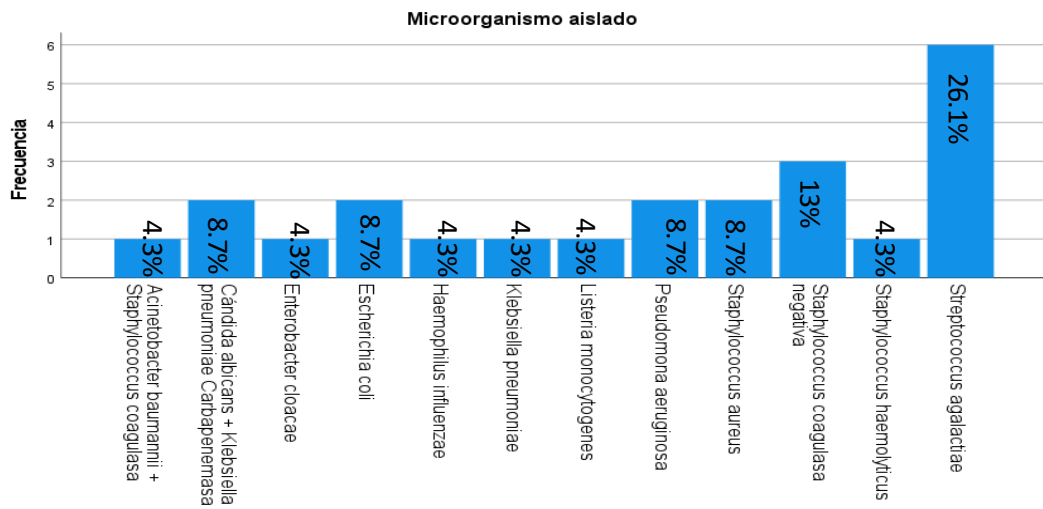


Figura 9. Patógenos aislados en el cultivo de líquido cefalorraquídeo de los pacientes con sepsis neonatal y meningitis

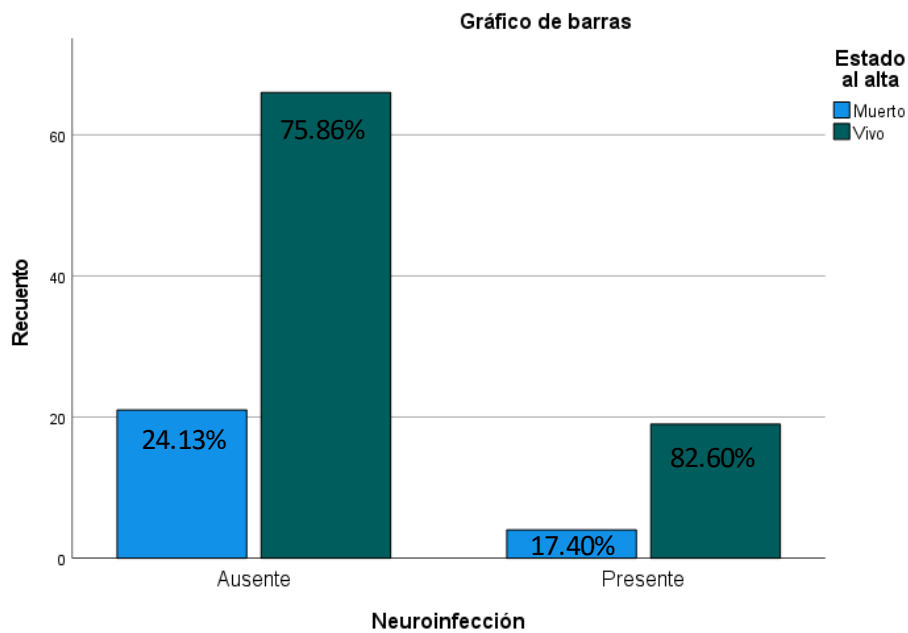


Figura 8. Tasa de mortalidad de los pacientes con sepsis neonatal que desarrollan meningitis

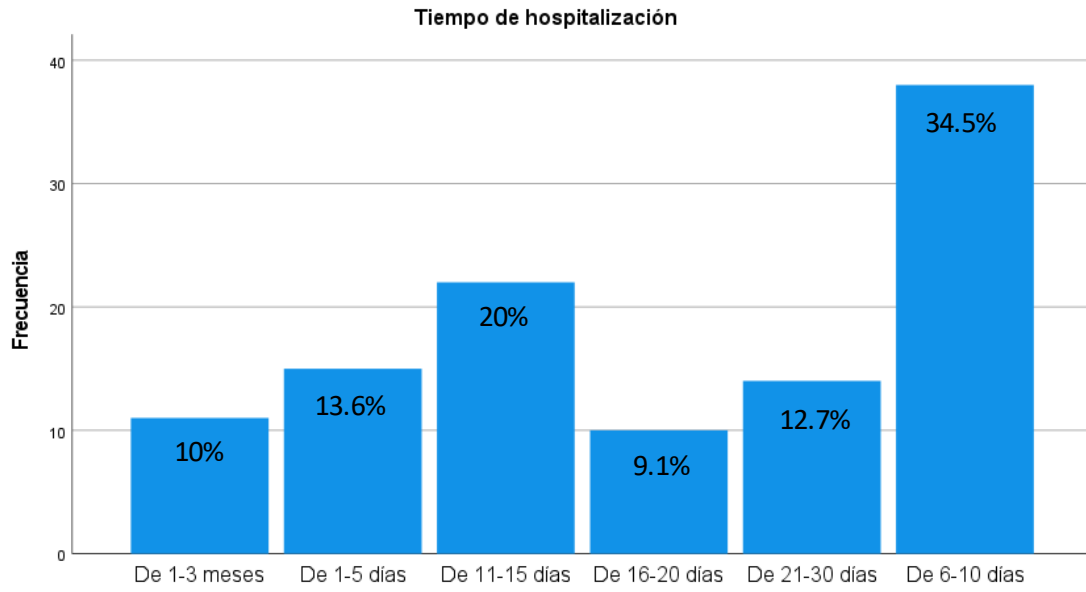


Figura 10. Tiempo de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Lema Robalino, Doménica Stephanie**, con C.C: # **1725522419** y **Cajape Arteaga, José Daniel**, con C.C: # **0931425391** autores del trabajo de titulación: **Factores asociados a meningitis en recién nacidos con sepsis neonatal del Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante en el periodo 2020-2023** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaramos tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizamos a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil 8 de mayo del 2024



Firmado electrónicamente por:
**DOMENICA
STEPHANIE LEMA
ROBALINO**

f. _____
Lema Robalino, Doménica Stephanie
C.I. 1725522419



Firmado electrónicamente por:
**JOSE DANIEL
CAJAPE ARTEAGA**

T. _____
Cajape Arteaga, José Daniel
C.I. 0931425391

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Factores asociados a meningitis en recién nacidos con sepsis neonatal del Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante en el periodo 2020-2023		
AUTOR(ES)	Lema Robalino, Doménica Stephanie Cajape Arteaga, José Daniel		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Dr. Chica Valladolid, Jacinto Israel		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias de la Salud		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	08 me mayo del 2024	No. DE PÁGINAS:	75
ÁREAS TEMÁTICAS:	Medicina, Infecciones del Sistema Nervioso Central Bacterianas, Sepsis Neonatal de Aparición Temprana		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Infecciones del sistema nervioso central, sepsis neonatal temprana, sepsis neonatal tardía, meningitis, factores maternos, factores intrapartos, factores neonatales.		
RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):	<p>Introducción. La sepsis neonatal es una importante causa de muerte, particularmente en el período tardío, con una incidencia notable en recién nacidos hospitalizados. Su manejo incluye terapia antibiótica, crucial en países en desarrollo donde también se relaciona con la meningitis. Objetivo. Analizar los factores asociados a meningitis en recién nacidos con sepsis neonatal del Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante en el periodo 2020-2023. Metodología. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, analítico, retrospectivo y transversal para determinar la prevalencia y factores de riesgo de meningitis en neonatos con sepsis, analizando variables clínicas y patógenos. Resultados. En 110 casos de sepsis neonatal, el 20,9% desarrolló meningitis, siendo más común en casos de sepsis tardía (40%). A pesar de no hallar correlaciones significativas entre las características perinatales y el riesgo de meningitis, es notable que casi todos los afectados (95.7%) tienen historial de infección materna (IVU; 60.7%), el 55.5% nacieron por parto, el 56.5% tuvo complicaciones durante el parto, y la mayoría presentó una edad gestacional, peso al nacer y APGAR dentro de los parámetros normales. Los síntomas más observados incluyeron inestabilidad térmica (87%) y disminución de succión (60.9%). El patógeno más común fue el Streptococcus agalactiae (26.1%), con una tasa de mortalidad es del 17.4%. La mediana de estancia hospitalaria fue de aproximadamente 15.8 días. Conclusión. En la muestra estudiada, el desarrollo de meningitis en pacientes con sepsis neonatal fue independiente a factores maternos, intraparto o neonatales.</p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-0981809524 +593-0990087475	E-mail: domenica.lema@cu.ucsg.edu.ec jose.cajape02@cu.ucsg.edu.ec	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Vásquez Cedeño, Diego Antonio		
	Teléfono: +593-982742221		
	E-mail: diego.vasquez@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			