

Meningitis neonatal. Estudio epidemiológico del Grupo de Hospitales Castrillo

Grupo de Hospitales Castrillo

Coordinación: Hospital Central de Asturias (G.D. Coto Cotallo, J.B. López Sastre y B. Fernández Colomer).

Hospitales participantes: Hospital General de Galicia, Santiago (J.M.^º Fraga Bermúdez, J.R. Fernández Lorenzo). Hospital Juan Canalejo, La Coruña (R. Reparaz Vidal). Hospital del Bierzo, Ponferrada (I. Fidalgo Álvarez). Complejo Hospitalario de León (E. Álvaro Iglesias). Hospital Clínico de Valladolid (M.^ºP. Aragón García). Hospital del Río Hortega, Valladolid (C. González Armengod). Hospital Clínico de Salamanca (M.^ºC. Pedraz García). Hospital S.S., Segovia (A. Urbón Artero). Hospital General Yagüe, Burgos (P. Aparicio Lozano). Hospital de Cruces, Bilbao (A. Coterio Lavín). Hospital Donostia, San Sebastián (L. Paísán Grisolia). Hospital Miguel Servet, Zaragoza (A. Marco Tello). Hospital Clínico de Zaragoza (J. Pérez González). Hospital Doce de Octubre, Madrid (A. Belaustegui Cueto, E. Gómez Castillo). Hospital Clínico San Carlos, Madrid (M. Moro Serrano). Hospital Gregorio Marañón, Madrid (M. Sánchez Luna). Hospital La Paz, Madrid (S. Salas Hernández). Hospital Vall d'Hebron, Barcelona (S. Salcedo Abizanda). Hospital Clínico y Casa Maternidad, Barcelona (X. Carbonell Estrany, J. Figueras Aloy). Hospital San Juan de Dios, Barcelona (X. Krauel i Vidal, M. Iriondo Sanz). Instituto Dexeus, Barcelona (R. Baraibar Castelló). Hospital La Fe, Valencia (V. Roqués Serradilla). Hospital S.S., Jerez (J. Ortiz Tardío). Hospital Materno Infantil-Clinico Universitario, Málaga (M. García del Río). Hospital Virgen de las Nieves, Granada (M. Samaniego Muñoz). Hospital Clínico de Granada (E. Narbona López). Hospital Clínico, Santa Cruz de Tenerife (E. Doménech Martínez).

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 556-563)

Objetivos

Analizar la incidencia, etiología, factores riesgo y evolución de las meningitis neonatales de transmisión vertical y nosocomial durante un período de 2 años.

Pacientes y métodos

Se estudiaron de manera prospectiva las meningitis neonatales diagnosticadas en 28 hospitales integrados en el Grupo de Hospitales Castrillo desde el 1 de enero de 1997 hasta el 31 de diciembre de 1998. Se consideró meningitis microbiológicamente probada cuando el cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) fue positivo para bacterias, virus u hongos; meningitis probable cuando el cultivo de LCR fue negativo y el hemocultivo positivo y meningitis no probada cuando ambos cultivos fueron negativos.

Resultados

Durante el período de estudio se recogieron 151 meningitis, de las cuales 84 fueron de transmisión vertical y 67 de transmisión nosocomial.

La meningitis vertical tuvo una incidencia de 0,51‰ recién nacidos vivos, siendo más frecuente en los recién nacidos de muy bajo peso. En 66 casos (78,6%) se diagnosticó meningitis microbiológicamente probada. En el 46,4% de los casos no se objetivó ningún factor riesgo. *Streptococcus agalactiae* beta hemolítico del grupo B (EGB) fue

responsable del 48,5% de las meningitis probadas y *Escherichia coli* del 18,2%. En el 69,7% de los casos se comprobó hemocultivo positivo coincidente. La mortalidad global fue del 8,3%, siendo superior en los menores de 1.500 g (33,3% frente a 4,2% en niños \geq 1.500 g). Presentaron secuelas el 13% de los supervivientes.

La incidencia de meningitis nosocomial fue de 0,20‰ ingresos, siendo también más frecuente en los recién nacidos de muy bajo peso. Se diagnosticó meningitis probada en 49 casos (73,1%). El 62,7% de los casos presentaron dos o más factores de riesgo. *E. coli* fue responsable del 26,5% y *S. epidermidis* del 24,5%. Se comprobó hemocultivo positivo coincidente en el 55% de los casos. La mortalidad fue del 19,4%, siendo superior en los de peso inferior a 1.500 g. Se objetivaron secuelas en el 18,5% de los supervivientes.

Conclusiones

La incidencia, mortalidad y secuelas de la meningitis neonatal en nuestro país fueron similares a las comunicadas en trabajos significativos recientes. Los microorganismos aislados más frecuentemente fueron EGB en las meningitis verticales y *E. coli* y *S. epidermidis* en las nosocomiales. La diferenciación entre meningitis vertical y nosocomial parece ser adecuada, pues su epidemiología es

Correspondencia: Dr. J. López Sastre.

Servicio de Neonatología. Hospital Central de Asturias.
Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo.
Correo electrónico: jllopezs@hcas.insalud.es

Recibido en julio de 2001.

Aceptado para su publicación en marzo de 2002.

distinta, lo que implica una actitud terapéutica diferente. El elevado porcentaje de hemocultivo positivo coincidente aboga por la realización de punción lumbar siempre que se sospeche infección sistémica en el período neonatal.

Palabras clave:

Neonato. Meningitis. Transmisión vertical. Transmisión nosocomial. Sepsis neonatal. Punción lumbar. Streptococcus agalactiae.

NEONATAL MENINGITIS. EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF THE GRUPO DE HOSPITALES CASTRILLO

Objectives

A prospective multicenter study was designed to assess the incidence, etiology, risk factors and outcomes of vertically transmitted and nosocomial meningitis in neonates over a two-year period.

Patients and methods

Cases of neonatal meningitis diagnosed between January 1, 1997 and December 31, 1998 in the neonatology departments of 28 acute-care hospitals in Spain ("Grupo de Hospitales Castrillo") were prospectively studied. Bacteriological meningitis was considered confirmed when cerebrospinal fluid culture (CSF) was positive for bacteria, virus or fungi, probable when CSF culture was negative but blood culture was positive, and unconfirmed when both cultures were negative.

Results

During the study period, 151 cases of meningitis were diagnosed. Transmission was vertical in 84 cases and nosocomial in 67. The incidence of vertically transmitted meningitis was 0.51‰ of live births, and was significantly higher in very low birth weight (VLBW) infants. Confirmed bacteriological meningitis was diagnosed in 66 patients (78.6%). No risk factors were identified in 46.4% of the patients. Group B *Streptococcus* (agalactiae) was isolated in 48.5% of cases of confirmed meningitis and *Escherichia coli* was isolated in 18.2%. In 69.7% of cases the results of blood culture were in agreement with those of CSF culture. The overall mortality rate was 8.3%; mortality was significantly higher in VLBW infants (33.3% vs 4.2% in infants weighing $\geq 1,500$ g). Thirteen percent of survivors had sequelae.

The incidence of meningitis of nosocomial transmission was 0.2‰ of admissions and was more frequent in VLBW infants. Confirmed bacteriological meningitis was diagnosed in 49 patients (73.1%). Two or more risk factors were present in 62.7% of patients. *E. coli* was isolated in 26.5% of cases of nosocomial meningitis and *Staphylococcus epidermidis* was isolated in 24.5%. In 55% of patients the results of blood culture agreed with those of CSF culture. The overall mortality rate was 19.4%. Mortality was significantly higher in VLBW infants and 18.5% of survivors showed sequelae.

Conclusions

The incidence, mortality and sequelae of neonatal meningitis in Spain were similar to those reported in recent

studies. The most commonly isolated pathogens were group B *Streptococcus* in vertically transmitted meningitis and *E. coli* and *S. epidermidis* in nosocomial meningitis. We believe the distinction between vertical and nosocomial meningitis to be appropriate because the epidemiology of these diseases is different, which implies a different therapeutic approach. The high percentage of positive blood cultures indicates the need to include lumbar puncture whenever systemic infection is suspected in the neonatal period.

Key words:

Newborn. Meningitis. Vertical transmission. Nosocomial transmission. Neonatal sepsis. Lumbar puncture. Streptococcus agalactiae.

INTRODUCCIÓN

Se entiende por meningitis neonatal la situación clínica caracterizada por signos y síntomas de infección sistémica y alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) indicativas de inflamación meníngea (aumento de leucocitos y proteínas y disminución de glucosa), sin que sea indispensable el aislamiento de microorganismos¹.

Si bien las sepsis y meningitis neonatales suelen estudiarse de manera conjunta por tener una epidemiología y una sintomatología similares, el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de las meningitis tienen unas características particulares que hacen conveniente su estudio de manera individualizada.

Al igual que las sepsis, la mayoría de los autores clasifican las meningitis neonatales, según la edad al inicio de la sintomatología, en meningitis de comienzo precoz, cuando las manifestaciones clínicas se inician en los primeros 3-7 días de vida²⁻⁴ y que habitualmente son producidas por microorganismos procedentes del tracto vaginal materno (transmisión vertical) y en meningitis de comienzo tardío, que se inician después de los primeros 4-7 días, y que casi siempre están producidas por patógenos procedentes del entorno hospitalario o familiar (transmisión nosocomial o comunitaria)^{2,5}. Otros autores prefieren clasificar las infecciones neonatales según el mecanismo de transmisión en verticales y nosocomiales/comunitarias, con independencia de la edad al inicio de los síntomas, teniendo en cuenta que son infecciones de epidemiología, etiología y tratamiento diferentes⁶.

La incidencia de meningitis es mayor en el período neonatal que en ninguna otra época de la vida, siendo más frecuente en la primera semana⁷. Se considera que se asocia a sepsis bacterianas en el 20-25% de éstas^{2,8}. En la bibliografía consultada se estima una frecuencia de meningitis neonatal que oscila entre el 0,2-1‰ recién nacidos vivos⁹⁻¹².

En los últimos años, los microorganismos más frecuentemente responsables de meningitis de comienzo precoz son el estreptococo beta hemolítico del grupo B (EGB), *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*, aislándose con

mucha menor frecuencia algunos bacilos gramnegativos (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., etc.)^{9,10,13,14}. En las meningitis de comienzo tardío predominan los gramnegativos (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., etc.), y entre los grampositivos destacan *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*⁹.

La mortalidad de la meningitis neonatal sigue siendo elevada, a pesar de los progresos en su diagnóstico y tratamiento, y oscila entre el 10 y el 30%^{15,16}, siendo mayor en los recién nacidos de muy bajo peso¹¹.

Teniendo en cuenta la clasificación de las infecciones neonatales según el mecanismo de transmisión en verticales y nosocomiales⁶, los 28 servicios de neonatología integrantes del Grupo de Hospitales Castrillo realizaron un estudio prospectivo con el fin de determinar la incidencia, etiología y evolución de las meningitis neonatales en España.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio se realizó de manera prospectiva y se extendió cronológicamente desde el 1 de enero de 1997 al 31 de diciembre de 1998, y participaron en él 28 servicios de neonatología pertenecientes al Grupo de Hospitales Castrillo. En conjunto, estos hospitales atienden aproximadamente a una quinta parte de los recién nacidos vivos de España y a una quinta parte de los ingresos neonatales.

Antes de iniciar el estudio se consensuaron, entre los representantes de los diferentes hospitales, los criterios que debían reunir los pacientes para ser incluidos en el mismo.

Para aceptar un caso como meningitis tenía que cumplir las siguientes premisas: sintomatología y datos de laboratorio compatibles con infección sistémica (recuento leucocitario anormal y/o proteína C reactiva > 10 mg/l¹⁷) y alteraciones en el LCR indicativas de inflamación meníngea. Para la interpretación de los hallazgos en el LCR se utilizaron como valores de referencia los publicados por Sarff et al¹⁸ en 1976 y Bonadio et al¹⁹ en 1992, considerando valores indicativos de inflamación meníngea los siguientes: número de leucocitos, > 30/mm³; proteinorraquia > 150 mg/dl; glucorraquia < 50 mg/dl; glucosa LCR/glucosa sérica × 100 ≤ 50.

Una vez realizado el diagnóstico y a partir de los resultados del análisis microbiológico se consideró *meningitis microbiológicamente probada* cuando el cultivo del LCR era positivo para bacterias, virus u hongos; *meningitis microbiológicamente probable* cuando el cultivo del LCR era negativo y el hemocultivo positivo y *meningitis microbiológicamente no probada* cuando ambos cultivos eran negativos.

Cuando la clínica se iniciaba en los primeros 3 días de vida la meningitis se consideró *de transmisión vertical*, y únicamente se aceptaba de transmisión nosocomial si se aislaba el mismo microorganismo en otros recién nacidos, en el personal sanitario o en material de diagnóstico y/o

tratamiento en contacto con el neonato en los primeros días de vida. La incidencia para este tipo de meningitis se refirió al número de recién nacidos vivos. Cuando las manifestaciones clínicas se iniciaban después de las 72 h de vida se consideró *de transmisión nosocomial* y sólo se aceptaba como de transmisión vertical cuando se aislaba el patógeno típico (EGB, *E. coli*, *L. monocytogenes*, etc.), existían factores riesgo de transmisión vertical²⁰ y/o se aislaba el mismo microorganismo en el frotis vaginal materno. La incidencia de las meningitis nosocomiales se refirió al número de recién nacidos ingresados.

Para considerar la meningitis como causa de muerte del paciente ésta tenía que producirse en el curso de la infección en ausencia de otro proceso que hubiera podido causarla, o cuando, en caso de realizar estudio necropsíco, el patólogo considerara la infección meníngea la causa de la muerte.

La tipificación de las secuelas (hidrocefalia, retraso motor, epilepsia, déficit auditivos o visuales, etc.) la realizó cada servicio según sus criterios diagnósticos y se acordó aceptar como válidos los resultados ofrecidos por cada hospital.

Para cada caso se completaba un protocolo que incluía los siguientes datos: peso, edad gestacional, sexo, edad al inicio de los síntomas, factores de riesgo previos a la meningitis (fiebre intraparto, rotura prolongada de membranas, parto prematuro espontáneo, corioamnionitis, hipoxia intraparto, infección urinaria y frotis vaginal materno positivo, en caso de meningitis vertical²⁰, y catéter venoso central, alimentación parenteral, ventilación mecánica, antibioticoterapia, cirugía previa y sepsis previa, cuando se trataba de meningitis nosocomial^{2,10}), cultivo de LCR, hemocultivo, sintomatología con convulsiones, evolución (curación, muerte, secuelas) y en caso de secuelas debía indicarse de qué tipo. Cada hospital envió los protocolos al final de cada año, incluyendo número de recién nacidos vivos totales, número de recién nacidos vivos de menos de 1.500 g, número de ingresos totales y número de ingresos en menores de 1.500 g.

La información se recogió en una base de datos y se analizó con el conjunto de programas informáticos que constituyen el Statistical Package for social Sciences (SPSS) en su versión 8.0 para el sistema operativo Windows 95®.

Las variables cualitativas se describieron como proporción (en porcentaje) y las variables cuantitativas se describieron como media y desviación estándar o media con el intervalo de confianza del 95%. Para comparar variables cualitativas se utilizó la prueba de la chi cuadrado (χ^2) o la prueba exacta bilateral de Fisher. Las variables numéricas se compararon mediante el test de la t de Student o la prueba U de Mann-Whitney.

Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias que tuvieran una probabilidad aleatoria con un valor de $p < 0,05$.

TABLA 1. Incidencia, tipo de meningitis y factores de riesgo de la meningitis vertical

Incidencia	Recién nacidos	Recién nacidos con meningitis (% ^o nacidos vivos)	Número de casos (%)
Total	165.282	84 (0,51)*	
Peso < 1.500 g	1.946	12 (6,17)*	
Peso ≥ 1.500 g	163.336	72 (0,44)*	
Tipo de meningitis			
Meningitis probada			66 (78,6)
Meningitis probable			8 (9,5)
Meningitis no probada			10 (11,9)
Factores de riesgo			
Sexo varón			45 (53,6)
Prematuridad			24 (28,6)
< 2.500 g			24 (28,6)
Parto prematuro espontáneo			17 (20,2)
Fiebre intraparto			16 (19,0)
Rotura prematura de membranas			12 (14,3)
Corioamnionitis			10 (11,9)
Hipoxia			6 (7,1)
Infección urinaria			3 (3,6)
Ningún factor de riesgo			39 (46,4)

*p < 0,001 entre recién nacidos de menos de 1.500 g y de más de 1.500 g.

RESULTADOS

Se diagnosticaron 84 casos de meningitis de transmisión vertical sobre un total de 165.282 recién nacidos vivos (0,51%), siendo la incidencia superior, con diferencia significativa, en los de menos de 1.500 g que en los de peso superior. El diagnóstico fue meningitis microbiológicamente probada en 66 casos, probable en 8 pacientes y no probada en 10 casos (tabla 1). La edad media al inicio de las manifestaciones clínicas fue de 57 h, aunque 14 casos (16,7%) comenzaron después de las 72 h de vida. Los factores de riesgo observados se resumen en la tabla 1, siendo lo más destacable el hecho de que en el 46,4% de los casos no se constató ninguno. Se realizó cultivo de frotis vaginal materno en 40 casos, que fue positivo en 26 (65%) y destacó EGB que se aisló en 17.

Dentro de la etiología de las meningitis probadas predominaron los patógenos grampositivos, entre los que destacaba EGB (48,5%). Entre los gramnegativos el más frecuente fue *E. coli* (tabla 2). Doce meningitis (diez por EGB y dos por *E. coli*) comenzaron después de las 72 h de vida y en 46 pacientes (69,7%) se constató hemocultivo positivo coincidente, siendo la concordancia del 84% para EGB y del 67% para *E. coli*.

De las 8 meningitis probables, se aisló EGB en el hemocultivo en 5 casos (62,5%) y *E. coli*, *Haemophilus influenzae* y *L. monocytogenes* en uno. Un caso de meningitis probable a EGB y otro de meningitis no probada comenzaron después de las 72 h.

La mortalidad observada fue del 8,3%, siendo superior en los recién nacidos de muy bajo peso que en los de

TABLA 2. Etiología de la meningitis vertical probada (n = 66)

Patógenos	Número de casos (%)
Grampositivos	43 (65,1)
EGB	32 (48,5)
<i>Streptococcus epidermidis</i>	1 (1,5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (3,0)
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 (1,5)
Otros	7 (10,6)
Gramnegativos	21 (31,8)
<i>Escherichia coli</i>	12 (18,2)
<i>Klebsiella</i> spp.	4 (6,0)
<i>Enterobacter</i> spp.	1 (1,5)
Otros	4 (6,0)
Enterovirus	2 (3,0)

EGB: estreptococo betahemolítico del grupo B.

TABLA 3. Mortalidad y secuelas de la meningitis vertical

Variable	Número de casos (%)
Muerte	7/84 (8,3)
Peso < 1.500 g	4/12 (33,3)*
Peso ≥ 1.500 g	3/72 (4,2)
Muerte según microorganismo	
EGB	3/32 (9,4)
<i>Escherichia coli</i>	1/12 (8,3)
Secuelas (%)	10/77 (13)
< 1.500 g	3/8 (37,5)
≥ 1.500 g	7/69 (10,1)
Convulsiones (%)	16/84 (19)
Muerte	1/16 (6,2)
Secuelas	5/15 (33,3)**

*p < 0,01 entre recién nacidos de menos de 1.500 g y los de más de 1.500 g.

**p < 0,05 entre pacientes con y sin convulsiones.

EGB: estreptococo betahemolítico del grupo B.

peso superior, con diferencia significativa. Por patógenos, la mortalidad fue similar en las meningitis a EGB y en las debidas a *E. coli* (tabla 3). El resto de los fallecimientos ocurrieron en meningitis a *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp. y *Morganella morganii*.

Diez niños (13% de los supervivientes) presentaron secuelas a corto plazo: hidrocefalia en 4 casos, retraso motor en cuatro, sordera en uno y epilepsia en uno. Las secuelas fueron más frecuentes en los recién nacidos de muy bajo peso que en los de peso superior. La presencia de convulsiones no se asoció a mayor mortalidad (6,2% frente a 8,8%), aunque representó mayor incidencia de secuelas (33,3% frente a 8,1%; p < 0,05) (tabla 3).

Se compararon las meningitis a EGB frente al resto de meningitis probadas, y pudo apreciarse que las debidas a EGB se producían en niños de más peso y mayor edad gestacional, se iniciaban más tarde y se acompañaban de hemocultivo positivo con mayor frecuencia. En el resto de las variables estudiadas no se observó diferencia significativa (tabla 4).

TABLA 4. Meningitis vertical por estreptococo betahemolítico del grupo B frente al resto de meningitis verticales probadas

Variable	EGB (n = 32)	Resto (n = 34)	P
Peso (media ± DE)	3.124 ± 655	2.629 ± 931	< 0,05
Edad gestacional (media ± DE) (semanas)	38 ± 2,8	36,2 ± 3,8	< 0,05
Edad de inicio (h) (IC 95%)	101 (50-151)	33 (18-47)	< 0,05
Sexo varón	53,1%	55,9%	NS
Ningún factor de riesgo	59,4%	35,3%	NS
Factor de riesgo más frecuente	RPM (15,6%)	PPE (26,5%)	–
Más de dos factores de riesgo	9,4%	23,5%	NS
Hemocultivo positivo	84,4%	55,9%	< 0,05
Convulsiones	28,1%	14,7%	NS
Muerte	9,4%	11,8%	NS
Secuelas	9,4%	11,8%	NS

DE: desviación estándar; RPM: rotura prolongada de membranas; PPE: parto prematuro espontáneo; NS: no significativo; EGB: estreptococo betahemolítico del grupo B.

TABLA 5. Incidencia, tipo de meningitis y factores de riesgo de la meningitis nosocomial

Incidencia	Recién nacidos	Meningitis (% recién nacidos ingresados)	Número de casos (%)
Total	33.703	67 (0,20)*	
Peso < 1.500 g	2.301	30 (1,30)*	
Peso ≥ 1.500 g	31.402	37 (0,12)*	
Tipo de meningitis			
Meningitis probada			49 (73,1)
Meningitis probable			2 (3,0)
Meningitis no probada			16 (23,9)
Factores de riesgo			
Sexo varón			35 (52,2)
Prematuridad			41 (61,2)
< 2.500 g			41 (61,2)
Catéter venoso central			37 (55,2)
Ventilación mecánica			33 (49,2)
Antibioticoterapia previa			33 (49,2)
Alimentación parenteral			32 (47,8)
Cirugía previa			14 (20,9)
Sepsis previa			9 (13,4)
Dos o más factores de riesgo			42 (62,7)

*p < 0,001 entre recién nacidos de menos de 1.500 g y más de 1.500 g.

Se diagnosticaron 67 casos de meningitis de transmisión nosocomial sobre un total de 33.703 ingresos (0,20%), siendo la incidencia mayor, con diferencia significativa, en los recién nacidos de muy bajo peso. El diagnóstico fue de meningitis microbiológicamente probada en 49 casos, probable en 2 pacientes y no probada

TABLA 6. Etiología de la meningitis nosocomial probada (n = 49)

Patógenos	Número de casos (%)
Grampositivos	18 (36,7)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12 (24,5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (4,1)
Otros	4 (8,2)
Gramnegativos	22 (44,9)
<i>Escherichia coli</i>	13 (26,5)
<i>Klebsiella</i> spp.	5 (10,2)
<i>Enterobacter</i> spp.	1 (2,0)
Otros	3 (6,1)
<i>Candida</i> spp.	5 (10,2)
Enterovirus	4 (8,2)

en 16 (tabla 5). La edad media al comienzo de los síntomas fue de 18 días, si bien en 11 niños (16,4%) se inició entre los 4 y 6 días de edad. Entre los factores riesgo destacó que el 62,7% de los casos presentaban dos o más y que esta asociación y la presencia de catéter venoso central se observó con mayor frecuencia en los recién nacidos de muy bajo peso (p < 0,001) (tabla 5).

En cuanto a la etiología de las meningitis probadas, los grampositivos fueron responsables del 37%, destacando *S. epidermidis*, mientras que entre los gramnegativos (45%) predominó *E. coli*; en 5 casos se aisló *Candida* spp. y en cuatro enterovirus (tabla 6). En los recién nacidos de muy bajo peso predominaron *S. epidermidis* (p < 0,01) y *Klebsiella* spp. (p < 0,05). Se comprobó hemocultivo coincidente en el 55% de los casos. De las dos meningitis probables, en una se aisló en el hemocultivo *Enterobacter cloacae* y, en la otra, *Candida* spp.

La mortalidad observada fue del 19,4% (tabla 7), significativamente mayor en los recién nacidos de muy bajo peso que en los de peso superior. En relación al tipo de meningitis, la mortalidad fue del 25,4% en las probadas (12 de 49) y del 6,2% en las no probadas (1 de 16).

Presentaron secuelas el 18,5% de los supervivientes, siendo éstas hidrocefalia en 5 casos, retraso motor en dos, epilepsia en dos e hipoacusia/sordera en uno (más frecuentes en los recién nacidos de muy bajo peso). La presencia de convulsiones no se asoció, de manera significativa, a mayor mortalidad ni a mayor frecuencia de secuelas (tabla 7).

Al comparar ambos tipos de meningitis se observó que las de transmisión nosocomial se producen en niños de menor peso y menor edad gestacional (p < 0,001). En cuanto a la etiología, el EGB se aisló únicamente en meningitis vertical. *S. epidermidis* y *Candida* spp. predominaron en la nosocomial, mientras que *E. coli* tuvo una incidencia similar en ambos tipos de meningitis. La mortalidad y las secuelas fueron superiores en la nosocomial, aunque no de forma significativa (tabla 8).

DISCUSIÓN

Diferentes autores consideran que la sepsis bacteriana se asocia a meningitis en el 20-25% de los casos^{2,8,9}, pero no está suficientemente aclarado por qué en el curso de una bacteriemia unos pacientes desarrollan meningitis y otros no. Estudios experimentales postulan que la magnitud del inóculo bacteriano en el torrente circulatorio se correlaciona con la probabilidad de meningitis^{19,20}. También se relaciona con las características de algunos microorganismos y, así, el antígeno capsular K₁ de *E. coli*, es importante para favorecer la supervivencia del patógeno en el torrente sanguíneo y facilitar el paso de la barrera hematoencefálica^{21,22}. Más del 80% de las meningitis neonatales por *E. coli* están causadas por cepas portadoras de este antígeno²³. De igual manera se ha señalado la importancia del polisacárido capsular del EGB tipo III como factor de virulencia en las meningitis de comienzo tardío por este microorganismo²⁴.

En nuestro estudio, la incidencia de meningitis vertical fue de 0,51% recién nacidos vivos, siendo superior de manera significativa en los de muy bajo peso de acuerdo con lo referido en otros trabajos^{2,9,10,12}. La mayor incidencia en los recién nacidos de este grupo de peso guarda relación con la mayor inmadurez de su sistema inmunológico²⁵.

En el 83,3% de las meningitis verticales la sintomatología se inició durante los primeros 3 días de vida, siendo destacable que en 14 casos (16,7%) los síntomas se iniciaron después de este período y de haberse seguido la clasificación cronológica se hubieran incluido entre las meningitis de comienzo tardío, a pesar de tener una etiología y un mecanismo de transmisión diferente.

En relación con la presencia de factores riesgo de infección vertical lo más llamativo fue que en el 46,4% de los casos no se constató ninguno, lo que puede tener valor a la hora de establecer una estrategia de prevención basada en la presencia de factores riesgo^{26,27}, pues significaría no realizar profilaxis intraparto en casi el 50% de los casos.

El EGB fue responsable de casi el 50% de las meningitis probadas y se aisló en el hemocultivo del 62,5% de las probables, siendo *E. coli* el segundo microorganismo más frecuente, lo cual se corresponde con otros estudios²⁸⁻³³. *L. monocytogenes*, considerado como el tercer microorganismo en frecuencia^{2,13,28,34,35}, sólo fue responsable de un caso de meningitis probada, de manera similar a lo observado en una serie reciente de nuestro país³⁶. Algunos autores atribuyen la disminución de la infección por *Listeria* spp. en los últimos años a la mejoría en el control de calidad de los alimentos¹³. Dos meningitis verticales, ambas del mismo hospital, fueron producidas por enterovirus, microorganismo que habitualmente se transmite por vía horizontal, pero que también puede tener transmisión vertical³⁷. Es posible que si todos los hospitales utilizaran técnicas para aislamiento de virus en LCR, esta

TABLA 7. Mortalidad y secuelas de la meningitis nosocomial

Variable	Número de casos (%)
Muerte	13/67 (19,4)
Peso < 1.500 g	10/30 (33,3)*
Peso ≥ 1.500 g	3/37 (8,1)
Muerte según patógeno	
EGB	4/13 (30,8)
<i>Escherichia coli</i>	3/12 (25,0)
Secuelas (%)	10/54 (18,5)
Peso < 1.500 g	5/20 (25,0)
Peso ≥ 1.500 g	5/34 (14,7)
Convulsiones (%)	12/67 (17,9)
Muerte	4/12 (33,3)
Secuelas	2/8 (25,0)

*p < 0,05 entre recién nacidos de menos de 1.500 g y de más de 1.500 g.
EGB: estreptococo betahemolítico del grupo B.

TABLA 8. Meningitis vertical frente a meningitis nosocomial

Variable	Vertical (n = 84)	Nosocomial (n = 67)
Peso (g) (media ± DE)	2.819 ± 848	2.076 ± 1.112*
Recién nacidos < 1.500 g	12 (14,3%)	30 (44,8%)*
Edad gestacional (semanas) (media ± DE)	37 ± 3,5	33,2 ± 5,6*
Sexo varón	53,6%	52,2%
Convulsiones	19%	17,9%
Mortalidad	8,3%	19,4%
Mortalidad por <i>Escherichia coli</i>	8,3%	30,8%
Secuelas	13%	18,5%
Meningitis probada	66 (78,6%)	49 (73,1%)
EGB	32 (48,5%)	—
<i>E. coli</i>	12 (18,2%)	13 (26,5%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (1,5%)	12 (24,5%)*
<i>Candida</i> spp.	—	5 (10,2%)
Enterovirus	2 (3%)	4 (8,2%)
Meningitis probable	8 (9,5%)	2 (3%)
Meningitis no probada	10 (11,9%)	16 (23,9%)

*p < 0,001 entre meningitis vertical y meningitis nosocomial.
EGB: estreptococo betahemolítico del grupo B.

etiología hubiera sido más frecuente con la consiguiente disminución de las meningitis no probadas.

Un aspecto destacable es la constatación de hemocultivo positivo coincidente, en el 69,7% de las meningitis verticales probadas (84% en los casos debidos a EGB). Este hecho apoya la realización de punción lumbar cuando se sospecha sepsis en los primeros días de vida, aspecto cuestionado por algunos autores³⁸, sobre todo por las implicaciones terapéuticas que tiene el diagnóstico de meningitis.

La mortalidad por meningitis vertical (8,3%) fue inferior a la que se refiere en la bibliografía, que oscila entre el

20 y el 35%^{2,10} y fue superior en los recién nacidos de muy bajo peso, de acuerdo con lo referido por otros autores^{10,15,30,36}. La mortalidad por EGB (9,4%) y *E. coli* (8,3%) fue menor que la indicada en otros estudios^{10,33,35}.

Las secuelas por meningitis vertical observadas en nuestro estudio (13% de los supervivientes) fueron inferiores al 20-50% que refieren otros autores^{13,15,16,32,35,36} si bien pudieran no ser definitivas ya que el seguimiento fue inferior a 1 año.

La presencia de convulsiones se considera un factor de mal pronóstico en la meningitis neonatal^{9,10,34,39}. En las meningitis verticales de nuestro estudio, las convulsiones no se asociaron a una mayor tasa de mortalidad, pero en cambio multiplicaron por cuatro el riesgo de secuelas.

La comparación entre las meningitis a EGB y las restantes mostró que el peso, la edad gestacional y la edad en el momento del diagnóstico eran superiores, con diferencia significativa, en las estreptocócicas, aspecto ya referido por otros autores^{2,10}.

En nuestro estudio la incidencia de meningitis nosocomial fue del 0,2% de los neonatos ingresados y, al igual que las verticales, fue superior en los de muy bajo peso, explicable por la mayor inmadurez de su sistema inmunológico y por la mayor exposición a factores riesgo del entorno (más tiempo en cuidados intensivos con mayor utilización de procedimientos invasivos de diagnóstico y tratamiento)^{1,10,12}. La edad media al inicio fue de 17 días, similar en los de muy bajo peso que en los de peso superior, a diferencia de otros autores, que observan un comienzo más tardío en prematuros³⁶. Los factores riesgo más importantes para adquirir un infección nosocomial son la prematuridad y el bajo peso, sexo varón, hospitalización prolongada, técnicas invasivas de diagnóstico y tratamiento, presencia de catéteres centrales permanentes y antibioticoterapia de amplio espectro^{1,10,12}. En las meningitis nosocomiales de nuestro estudio, el 62% eran pretérmino y de bajo peso y se constató presencia de dos o más factores riesgo del entorno en el 63,2% de los casos.

Se diagnosticó meningitis probada en 49 casos (73,1%) y entre los patógenos responsables destacaron *E. coli* y *S. epidermidis* como cabría esperar, ya que actualmente son los patógenos más frecuentemente responsables de infección nosocomial^{2,40}. El predominio de *S. epidermidis* en los recién nacidos de muy bajo peso se explica por la mayor presencia de catéter invasivo en estos niños. Se aislaron 4 enterovirus en dos hospitales del grupo y es posible que, al igual que en las de transmisión vertical, si se hubiera investigado la presencia de virus en todos los casos, disminuirían las meningitis o probadas como ocurrió en el estudio de Olmedo Díaz et al³⁶ que observaron que entre los años 1988 y 1990, que no investigaban virus, el 32% de las meningitis fueron por patógeno desconocido, disminuyendo al 6% entre 1991-1994 en que investigaban virus sistemáticamente. La frecuente constatación de hemocultivo positivo al mismo microorganismo indica la necesidad de realizar punción lumbar ante toda sospecha de sepsis nosocomial, por las implicaciones terapéuticas que conlleva al precisar antibióticos con buena difusión en el LCR^{2,32,41}.

La mortalidad por meningitis nosocomial observada (19,4%) se encuentra entre el rango del 10-30% que se estima para esta infección^{10,32}, pero es inferior a la referida en otros estudios recientes^{36,39}. Sorprende la elevada mortalidad en las meningitis a *S. epidermidis* (25%) y *Candida* spp. (60%), pero se explica por el hecho de que los 6 pacientes fallecidos eran recién nacidos de muy bajo peso, cinco de ellos pesaban menos de 1.000 g y tres menos de 750 g.

Las secuelas presentadas por los supervivientes (18,5%) fueron importantes y similares a las observadas en otros trabajos recientes^{32,34}. Harvey et al³¹ consideran que las mejoras en el tratamiento de esta infección han producido una importante disminución de la mortalidad, pero con persistencia de un porcentaje elevado de secuelas.

La comparación entre ambos tipos de meningitis mostró que las de transmisión nosocomial son más frecuentes en recién nacidos más inmaduros, que están más tiempo ingresados y sometidos a más factores riesgo de infección. La etiología es distinta, predominando en las verticales EGB y en las nosocomiales *E. coli*, *S. epidermidis* y *Candida* spp. La mortalidad y las secuelas son también más frecuentes en las nosocomiales, aunque no de forma significativa.

Por último, cabe señalar que aunque en la bibliografía estas infecciones se clasifican según la edad al inicio de los síntomas, en meningitis de comienzo precoz y de comienzo tardío²⁻⁵, nosotros pensamos que esto significa mezclar meningitis de transmisión vertical (en nuestro estudio, el 16,7% comenzaron después de las 72 h de vida) con meningitis nosocomiales (el 16,4% de éstas en nuestro estudio comenzaron antes del séptimo día de vida). Hemos visto que el mecanismo de transmisión, la etiología, el tipo de recién nacido afectado, el tratamiento e, incluso, la mortalidad y las secuelas son diferentes y, por tanto, ello nos afirma en la recomendación de clasificar las meningitis, al igual que la sepsis neonatal⁶ según el mecanismo de transmisión y no según la edad al inicio de la sintomatología, refiriendo las primeras al número de recién nacidos vivos y las segundas al número de ingresos en la unidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Crespo Hernández M. Infecciones del recién nacido. Libro del Año de Pediatría. Madrid: Saned, 1994; 123-169.
2. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein JO, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 4ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1995; 835-890.

3. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 72-80.
4. Philip AGS. The changing face of neonatal infection: Experience at a regional medical center. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 1098-1102.
5. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Baure CR et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 63-71.
6. Lopez Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernandez Colomer B y miembros del Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of vertical transmission: An epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2000; 28: 309-315.
7. Goldacre MJ. Acute bacterial meningitis in childhood: Incidence and mortality in a defined population. *Lancet* 1976; 1: 28-31.
8. Feigin RD, McCracken GH, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 785-814.
9. Isaacs D, Moxon ER. Meningitis. En: Isaacs D, Moxon ER, eds. Neonatal infections. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1991; 57-69.
10. Volpe JJ. Bacterial and fungal intracranial infections. En: Volpe JJ, ed. Neurology of the newborn, 3ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1995; 730-766.
11. Mustafa MM, McCracken GH. Perinatal bacterial diseases. En: Feigin RD, Cherry JD, eds. Pediatric infectious diseases, 3ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1992; 891-924.
12. Freij BH, McCracken GH. Acute infections. En: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, eds. Neonatology. Pathophysiology and management of the newborn, 5ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 1189-1230.
13. Synnott MB, Morse DL. Neonatal meningitis in England and Wales: A review of routine national data. *Arch Dis Child* 1994; 71: 75-80.
14. Kornelisse RF, Groot R, Neijens HJ. Bacterial meningitis: Mechanism of disease and therapy. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 85-96.
15. McCracken GH, Mize SG. A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in gram-negative bacillary meningitis of infancy: Report of the Neonatal Meningitis Cooperative Study Group. *J Pediatr* 1976; 89: 66-72.
16. McCracken GH, Mize SG, Threlkeld N. Intraventricular gentamicin therapy in gram-negative bacillary meningitis of infancy: Report of the Second Neonatal Meningitis Cooperative Study Group. *Lancet* 1980; 1: 787-791.
17. Posen R, De Lemos RA. C-reactive protein levels in the extremely premature infant: Case studies and literature review. *J Perinatol* 1998; 18: 138-141.
18. Sarff LD, Platt LH, McCracken GH. Cerebrospinal fluid evaluation in neonates. Comparison of high-risk infants with and without meningitis. *J Pediatr* 1976; 88: 473-477.
19. Bonadio WA, Stanco L, Bruce R, Barry D, Smith D. Reference values of normal cerebrospinal fluid composition in infants ages 0 to 8 weeks. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 589-591.
20. Salcedo Abizanda S, Fina Martí A, Perapoch López J, Castillo Salinas F, Domínguez Sanpedro P, Gallart Catalá A et al. Factores obstétricos de riesgo de infección perinatal. *An Esp Pediatr* 1994; 40 (Supl 60): 6-8.
21. Moxon ER, Smith AL, Averill DR, Smith DH. *Haemophilus influenzae* meningitis in infants rats after intranasal inoculation. *J Infect Dis* 1974; 129: 154-162.
22. Dietzman DE, Fischer GW, Schoenkecht FD. Neonatal *Escherichia coli* septicemia – bacterial counts in blood. *J Pediatr* 1974; 85: 128-130.
23. Robbins JB, McCracken GH, Gotschlich EC. *Escherichia coli* K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. *N Engl J Med* 1974; 290: 1216-1220.
24. Baker CJ, Barret FF. *Group B streptococcal* infections in infants, the importance of various serotypes. *JAMA* 1974; 230: 1158-1160.
25. Wilson CB. Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. *J Pediatr* 1986; 108: 1-12.
26. American Academy of Pediatrics. Committee on Infections Diseases and Committee on fetus and newborn. Guidelines for prevention of group B streptococcus infection by chemoprophylaxis. *Pediatrics* 1992; 90: 775-778.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists. Group B streptococcal infections in pregnancy: ACOG recommendations. *ACOG New Letter* 1993; 37: 1.
28. Mulder CJ, Zanen HC. A study of 280 cases of neonatal meningitis in The Netherlands. *J Infect* 1984; 9: 177-184.
29. Franco SM, Cornelius VE, Andrews BF. Long-term outcome of neonatal meningitis. *Am J Dis Child* 1992; 146: 567-571.
30. Aujard Y. Meningites purulentes du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris)*. *Pediatric*, 4-210-B-10, 1996; 8.
31. Harvey D, Holt DE, Bedford H. Bacterial meningitis in the newborn: A prospective study of mortality and morbidity. *Semin Perinatol* 1999; 23: 218-225.
32. Zanelli S, Gillet Y, Stamm D, Lina G, Floret D. Meningites bactériennes du nourrisson âgé de une a huit semaines. *Arch Pediatr* 2000; 7 (Suppl 3): 565-571.
33. Holt DE, Halket S, De Louvois J, Harvey D. Neonatal meningitis in England and Wales: 10 years on. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: 85-89.
34. Klinger G, Chin CN, Beyene J, Perlman M. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000; 106: 477-482.
35. De Louvois J, Blakbourn J, Hurley R, Harvey D. Infantile meningitis in England and Wales: A two year study. *Arch Dis Child* 1991; 66: 603-607.
36. Olmedo Díaz I, Pallás Alonso CR, Miralles Molina M, Simón de la Heras R, Rodríguez Otero J, Chasco Irigoyen A. Meningitis neonatal. Estudio de 56 casos. *An Esp Pediatr* 1997; 46: 189-194.
37. Isaacs D, Moxon ER. Viral infections. En: Isaacs D, Moxon ER, eds. Neonatal infections. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1991; 149-72.
38. Baziomo JM, Krim G, Kremp O, Leke L, Mahomedaly H, O'Cheik A et al. Analyse retrospective de 1331 échantillons de liquide céphalorachidien chez le nouveau-né suspect d'infection. *Arch Pediatr* 1995; 2: 833-839.
39. Anderson SG, Gilbert Gl. Neonatal gram negative meningitis: A 10-year review, with reference to outcome and relapse of infection. *J Paediatr Child Health* 1990; 26: 212-216.
40. Isaacs D, Barfield C, Clothier T, Parlow B, Diplock R, Ehrlich J et al. Late-onset infections of infants in neonatal units. *J Paediatr Child Health* 1996; 32: 158-161.
41. Aujard Y. Meningites neonatales: intérêt de la ponction lombaire systématique. *Arch Pediatr* 1997; 4: 587.