

# Meningitis bacteriana en neonatos: un estudio descriptivo multicéntrico en la ciudad de Medellín, Colombia

Yulieth Alexandra Zúñiga<sup>1</sup> , Luis Felipe Vélez-Martínez<sup>1</sup> , Leidy Carolina López<sup>1</sup> ,  
 Claudia Beltrán-Arroyave<sup>2</sup> , William Cornejo-Ochoa<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Estudiante de pregrado en Microbiología y Bioanálisis. Universidad de Antioquia. Pediciencias, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Docente Departamento de Pediatría. Universidad de Antioquia. Pediatra especialista en infectología. Clínica El Rosario. Clínica del Prado-Grupo Quirón Salud. Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Especialista en Neurología Infantil. Especialista en Neurología Clínica. Magíster en Epidemiología. Director Grupo de Investigación Pediciencias. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

## INFORMACIÓN ARTÍCULO

### PALABRAS CLAVE

Antiinfecciosos;  
 Meningitis Bacteriana; Pleocitosis;  
 Recién Nacido;  
 Registros Médicos;  
 Sepsis

**Recibido:** febrero 17 de 2022

**Aceptado:** junio 28 de 2022

### Correspondencia:

Yulieth Alexandra Zúñiga;  
 yulieth.zuniga@udea.edu.co

**Cómo citar:** Zúñiga YA, Vélez-Martínez LF, López LC, Beltrán CP, Cornejo-Ochoa W. Meningitis bacteriana en neonatos: un estudio descriptivo multicéntrico en la ciudad de Medellín, Colombia. *Iatreia* [Internet]. 2023 Oct-Dic;36(4):424-436. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.192>



Copyright: © 2023  
 Universidad de Antioquia.

## RESUMEN

**Introducción:** la meningitis bacteriana es una infección grave que requiere un abordaje terapéutico empírico temprano. En Colombia existe poca información sobre esta enfermedad en la etapa neonatal y es indispensable contar con datos actualizados que orienten la antibioticoterapia de manera oportuna.

**Objetivo:** describir las características clínicas, microbiológicas y epidemiológicas de la meningitis neonatal bacteriana en tres centros hospitalarios de la ciudad de Medellín durante los años 2010 a 2019.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo a partir de todos los registros médicos electrónicos de recién nacidos atendidos en tres hospitales de la ciudad de Medellín desde 2010 hasta 2019. Se revisaron las historias clínicas con diagnóstico de egreso de meningitis bacteriana y que contaran con aislamiento microbiológico. Los datos fueron extraídos de SAP® y Servinte Clinical Suite Enterprise® y registrados en una hoja de cálculo de Google®.

**Resultados:** se revisaron 125 historias con diagnóstico de meningitis neonatal. Sólo se incluyeron 42 casos con aislamiento microbiológico. La edad gestacional promedio fue 35 semanas, y los patógenos aislados con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli* (40,5%) y *Streptococcus agalactiae* (40,5%). En el 71,4% la infección meníngea fue de clasificación tardía según la edad. Los principales síntomas fueron irritabilidad 56,1% y fiebre 48,8%.

**Conclusiones:** los agentes causales más frecuentes encontrados en esta población fueron *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli*. Los síntomas principales fueron irritabilidad y fiebre. En un gran porcentaje de neonatos no se evidenciaron síntomas sugestivos de infección del sistema nervioso central. Por otra parte, la prematuridad fue predominante en la población estudiada.

# Bacterial Meningitis in Neonates: A Multicenter Descriptive Study in the City of Medellín, Colombia

Yulieth Alexandra Zúñiga<sup>1</sup> , Luis Felipe Vélez-Martínez<sup>1</sup> , Leidy Carolina López<sup>1</sup> ,  
 Claudia Beltrán-Arroyave<sup>2</sup> , William Cornejo-Ochoa<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Undergraduate student in Microbiology and Bioanalysis. University of Antioquia. Pediencias, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Professor, Department of Pediatrics. University of Antioquia. Pediatric specialist in Infectology. El Rosario Clinic. Prado Clinic - Quirón Salud Group. Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Specialist in Pediatric Neurology. Specialist in Clinical Neurology. Master's in Epidemiology. Director of the Pediencias Research Group. University of Antioquia. Medellín, Colombia.

## ARTICLE INFORMATION

### KEYWORDS

Anti-Infective Agents;  
 Bacterial;  
 Electronic Health Records;  
 Infant, Newborn;  
 Meningitis,  
 Pleocytosis;  
 Sepsis

**Received:** February 17, 2022

**Accepted:** June 28, 2022

**Correspondence:** Yulieth Alexandra Zúñiga;  
 yulieth.zuniga@udea.edu.co

**How to cite:** Zúñiga YA, Vélez-Martínez LF, López LC, Beltrán CP, Cornejo-Ochoa W. Bacterial Meningitis in Neonates: A Multicenter Descriptive Study in the City of Medellín, Colombia. *Iatreia* [Internet]. 2023 Oct-Dec;36(4):424-436. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.192>



Copyright: © 2023  
 Universidad de Antioquia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Bacterial meningitis is a severe infection requiring early empirical therapeutic intervention. In Colombia, there is limited information regarding this disease in the neonatal stage, necessitating up-to-date data to guide timely antibiotic therapy.

**Objective:** To describe the clinical, microbiological, and epidemiological characteristics of neonatal bacterial meningitis in three hospital centers in the city of Medellín during the years 2010 to 2019.

**Methods:** A descriptive study was conducted using electronic medical records of newborns treated in three hospitals in Medellín from 2010 to 2019. Clinical records with a discharge diagnosis of bacterial meningitis and corresponding microbiological isolation were reviewed. Data were extracted from SAP® and Servinte Clinical Suite Enterprise® and recorded in a Google® spreadsheet.

**Results:** A total of 125 records with a diagnosis of neonatal meningitis were reviewed, with only 42 cases meeting microbiological isolation criteria. The mean gestational age was 35 weeks, and the most frequently isolated pathogens were *Escherichia coli* (40.5%) and *Streptococcus agalactiae* (40.5%). In 71.4% of cases, the meningitis was classified as late-onset according to age. Primary symptoms included irritability (56.1%) and fever (48.8%).

**Conclusions:** The most common causative agents identified in this population were *S. agalactiae* and *E. coli*. Principal symptoms were irritability and fever. A significant proportion of neonates did not present suggestive symptoms of central nervous system infection. Additionally, prematurity was predominant in the studied population.

## INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana es una infección grave con alta carga de morbimortalidad a nivel mundial (1). Los recién nacidos son especialmente susceptibles a estas infecciones debido a que tienen un sistema inmune inmaduro, con respuestas efectoras humorales y celulares deficientes (2-3). Además, su diagnóstico se dificulta por las manifestaciones clínicas inespecíficas de compromiso meníngeo (4). Es común encontrar pronósticos desfavorables, mortalidad elevada (cerca al 40%) y secuelas neurológicas permanentes como afecciones auditivas, visuales, motoras y del lenguaje (5-7).

La incidencia y etiología de la meningitis bacteriana neonatal (MBN) muestra un comportamiento heterogéneo en relación con las condiciones socioeconómicas, tipo de parto, adherencia o acceso al control prenatal (8-9). Varios autores proponen que la etiología difiere entre países de altos y bajos ingresos. En el primer caso, predominan *Streptococcus agalactiae* (estreptococo del grupo B) y *Escherichia coli*, y en el segundo bacterias como *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* y *Enterobacter spp.* (8,10). En los Estados Unidos la mayoría de los casos se deben a estreptococos del grupo B (EGB) seguidos por *Escherichia coli*, mientras que en países de África se dan por otros bacilos Gram negativos, como *Klebsiella pneumoniae* (11-12). Existen algunos reportes excepcionales de bacterias como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* que han causado meningitis neonatal, principalmente en países de bajos ingresos; no obstante, estos son más importantes en niños o adultos (13).

En el mundo se presentan aproximadamente 126.000 casos de MBN por año, con una tasa de mortalidad hasta del 58% en países de bajos ingresos, mientras que en países de altos ingresos se reduce al 10% (5,8).

En Colombia no se efectúa un reporte individual de esta infección en el período neonatal, sino que los casos que ocurren entre estos pacientes son incluidos dentro del grupo pediátrico (14-15), práctica que enmascara el perfil específico de la meningitis bacteriana, cuya etiología varía ampliamente según la edad. Un estudio en Estados Unidos demuestra que en la MBN los agentes etiológicos y sus frecuencias de aparición en niños dentro y fuera del período neonatal presenta una desemejanza flagrante (12). Especificar estas diferencias es especialmente importante para ajustar la antibioticoterapia empírica (16).

Debido a la falta de conocimiento local de este problema, el objetivo del presente estudio fue describir las características clínicas, microbiológicas y epidemiológicas de la meningitis neonatal bacteriana en tres centros hospitalarios de la ciudad de Medellín durante los años 2010 a 2019.

## METODOLOGÍA

Se obtuvieron los registros electrónicos de neonatos diagnosticados con meningitis bacteriana desde el primero de enero del 2010 hasta el 31 de diciembre del 2019, que fueron atendidos en tres hospitales de referencia: Hospital Universitario San Vicente Fundación, Clínica Universitaria Bolivariana y Hospital General de Medellín.

Los diagnósticos fueron llevados a cabo siguiendo los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Se incluyeron pacientes con edad  $\leq 28$  días y con aislamiento bacteriano en líquido cefalorraquídeo (LCR), o en sangre si además presentaban alteración del primero. Se excluyeron los casos en los que no se aisló microorganismo o que tuvieran algún factor de riesgo adicional para infección del sistema nervioso central, como mielomeningocele, trauma craneoencefálico, encefalocele, inmunodeficiencias o cirugías del sistema nervioso central.

La historia clínica y exámenes de laboratorio se extrajeron de los sistemas de gestión electrónica SAP Business Suite® y Servinte Clinical Suite Enterprise®. La información se consolidó en una hoja de cálculo de Google® que contenía las variables de interés (datos demográficos, signos y

síntomas, diagnósticos, cultivos microbiológicos, antibiograma, hemoleucograma, citoquímico de LCR, fechas, datos de la madre, imagenología, pruebas moleculares y serológicas) definidas según la literatura relevante.

Posteriormente, estas variables fueron ajustadas mediante una prueba piloto que se hizo con 10 registros médicos iniciales para seleccionar las definitivas, teniendo en cuenta la frecuencia del reporte de cada variable. Dos investigadores buscaron y digitaron la información de manera independiente. La verificación de datos se hizo en Microsoft Excel® v19.0 (verificación contingencial y por rangos) (17). El análisis estadístico se realizó en el software IBM Statistical Package for the Social Sciences SPSS®26.

En aquellos casos donde el aislamiento microbiano solo se obtuvo de muestras sanguíneas, el citoquímico de LCR debía mostrar al menos dos de los siguientes criterios para ser incluido: recuento de leucocitos  $\geq 16$  y  $\geq 30$  células/mm<sup>3</sup> (para pacientes a término y prematuros, respectivamente), glucosa  $\leq 24$  mg/dL, proteínas  $\geq 128$  mg/dL, tinción de Gram de LCR positiva o resultado positivo en pruebas serológicas o moleculares de LCR (18).

Los casos en los cuales se identificó un microorganismo inusual, como estafilococos coagulasa negativos (ECN), fueron analizados por un especialista en infectología pediátrica y solo se incluyeron aquellos que tuvieron su aprobación según criterios clínicos y microbiológicos. La concentración de proteínas y recuento de leucocitos en LCR se corrigieron en caso de punción lumbar traumática; se utilizaron las proporciones 1000 eritrocitos/mm<sup>3</sup> (LCR):1,1 mg/dL proteína (LCR) y 1000 eritrocitos/mm<sup>3</sup> (LCR):1 leucocitos/mm<sup>3</sup> (LCR), respectivamente (19-20).

Se incluyeron todos aquellos síntomas presentados por el recién nacido a partir de dos días antes de la punción lumbar, con base en lo reportado en otros estudios respecto al tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico (21). Los resultados del estudio se muestran mediante tablas y estadísticas descriptivas.

## ASPECTOS ÉTICOS

Se garantizó la correcta disposición, manejo y custodia de cada historia clínica durante la realización del estudio y divulgación de sus resultados. El proyecto contó con la aprobación de los comités de ética de las tres instituciones hospitalarias y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

## RESULTADOS

Se analizaron 125 registros de pacientes con diagnóstico de meningitis según la CIE-10. Solo 42 cumplieron los criterios de inclusión y 83 fueron excluidos por las siguientes razones: no hubo aislamiento microbiológico (46), la información microbiológica era incompleta (17), hubo un aislamiento de ECN sin correlación con un LCR alterado (10), había enfermedades congénitas (8) y contaminación explícita del cultivo durante todo su procesamiento, incluida la recolección (2). Organizada según la institución de donde provenían, la muestra se conformó así: 16 registros provenientes del hospital San Vicente Fundación, 13 de la Clínica Universitaria Bolivariana y 13 del Hospital General de Medellín.

### Información epidemiológica

El 50% de los pacientes fueron prematuros, el 21% tuvo una edad gestacional (EG) entre 33 y 36 semanas, y el 29% tuvo una EG de  $\leq 32$  semanas. El 42,9% de los casos correspondió a niños hospitalizados desde el nacimiento. Luego del diagnóstico murieron cuatro neonatos durante la estancia (mortalidad total), tres de ellos con antecedente de prematuridad (Tabla 1).

**Tabla 1. Información epidemiológica y otros datos relacionados con el ingreso**

Variable	Categorías	n*	Fi (%n)	$\bar{x}$	DS
<b>Información del bebé</b>					
Edad gestacional†		<b>42</b> ‡	(100)	35	4
Peso (g)		<b>42</b>	(100)	2352,6	833,9
Talla (cm)		<b>39</b>	(92,8)	44,9	5,2
Sexo	Femenino	42	<b>14</b> (33,3)		
	Masculino		<b>28</b> (66,7)		
Inicio de la infección (días)		<b>42</b>	(100)	11	9
<b>Datos de la madre</b>					
Edad madre (años)		<b>36</b>	(85,7)	25	8
Paridad		<b>37</b>	(88,1)	2	1
Controles prenatales		<b>26</b>	(61,9)	6	2
Tipo de parto	Vaginal	41	<b>32</b> (78)		
	Cesárea		<b>9</b> (22)		
Ciudad de residencia	Medellín	41	<b>18</b> (43,9)		
	FAM§		<b>16</b> (39)		
<b>Sobre la enfermedad</b>					
Estancia hospitalaria (días)		<b>42</b>	(100)	34	21
Clasificación de la infección	Temprana	42	<b>12</b> (28,6)		
	Tardía		<b>30</b> (71,4)		
Muerte¶		41	<b>4</b> (9,8)		

\* Representa al n válido. Fi: frecuencia;  $\bar{x}$ : promedio; DS: desviación estándar † Edad gestacional en semanas

§ FAM: fuera del área metropolitana

||  $\geq 4$  días luego del nacimiento ¶ Muerte total durante la estancia hospitalaria

Fuente: elaboración propia

## Información clínica

En el 71,4% de los recién nacidos hubo una infección de aparición tardía, y en el 28,6% fue temprana. La fiebre e irritabilidad fueron los síntomas más prevalentes (Tabla 2). Se presentó alteración del tono muscular en 15 niños (36,6%), hipotonía en 12 e hipertonía en 3. No fueron evidentes los signos meníngeos en ningún caso. Respecto a los parámetros de LCR, el hallazgo más frecuente fue la hiperproteinorraquia (85,7%), seguida de pleocitosis en el 82,1%. De estos, el 46% tuvo recuentos entre 31 - 1000 células/mm<sup>3</sup>, y el 20,5% entre 1001 - 4000 células/mm<sup>3</sup>. Se encontró hipoglucorraquia (<25 mg/dL) en 20 casos (47,6%) (Tabla 2).

**Tabla 2. Síntomas, parámetros de laboratorio e intervenciones invasivas**

Parámetros de LCR	n*	Fi (%n)	Me	Q1	Q3
Proteínas mg/dL	<b>42</b> †	(100)	310,6	151,4	498,4
Glucosa mg/dL	<b>42</b>	(100)	20,3	9,0	46,3
Leucocitos	<b>39</b>	(92,9)	342,0	65,0	2250,0
PMN‡ (%)	<b>36</b>	(85,7)	88,0	69,8	93,6
MON (%)	<b>35</b>	(83,3)	10,0	6,0	32,0
PCR mg/dL (Sangre)	<b>39</b>	(92,9)	7,0	3,2	14,0
Aspecto turbio	39	<b>34</b> (87,2)		-	
Xantocrómico	39	<b>25</b> (64,1)		-	
Tinción Gram (positiva)	41	<b>16</b> (39)		-	
Cultivo (positivo)	41	<b>23</b> (56,1)		-	
Síntomas	n*	Fi (%n)			
Fiebre				<b>20</b> (48,8)	
Convulsiones				<b>12</b> (29,3)	
Fontanela abultada				<b>2</b> (4,9)	
Somnolencia	41			<b>9</b> (22)	
Irritabilidad				<b>23</b> (56,1)	
Inapetencia				<b>7</b> (17,1)	
Sepsis§	42			<b>38</b> (90,5)	
Intervenciones invasivas	n*	Fi (%n)			
Sonda vesical				<b>16</b> (38,1)	
Catéter epicutáneo				<b>22</b> (52,4)	
Ventilación mecánica	42			<b>13</b> (31)	
Cateterismo umbilical				<b>12</b> (28,6)	

\* Representa al n válido. Fi: frecuencia; Me: mediana; Q1: cuartil 1; Q3: cuartil 3

† Números en negrita representan la frecuencia absoluta para cada variable

‡ PMN: polimorfonucleares; MON: monocitos; PCR: proteína C reactiva

§ Diagnóstico concurrente o anterior al de meningitis

Fuente: elaboración propia

En cuanto al hemograma, el 70% de los casos estuvo en el rango de  $5 - 23 \times 10^3$  células/ $\mu$ L en el recuento de leucocitos, y 26,2% presentaban leucopenia ( $< 5 \times 10^3$  células/ $\mu$ L). El promedio fue de  $11,8 \times 10^3$  células/ $\mu$ L (DS 7,9). La media del valor relativo de neutrófilos fue de 52,1%, de 32,7% para los linfocitos y 11,4% para los monocitos. El 39% (16/41) de los pacientes presentaron trombocitopenia (recuento plaquetario  $< 150.000/\mu$ L).

### Información microbiológica

Los aislamientos más frecuentes fueron *Escherichia coli*, que estuvo presente en 17 casos (40,5%), y cuyo perfil de susceptibilidad mostró resistencia a varias cefalosporinas, incluida cefepima; además, en dos expresó betalactamasas de espectro extendido (BLEE). *Streptococcus agalactiae* también se presentó en 17 pacientes. La sensibilidad a la penicilina de este microorganismo fue del 100% (Tabla 3).

**Tabla 3. Bacterias aisladas en neonatos con meningitis bacteriana y susceptibilidad antibiótica**

Agente etiológico	Fi (n%)	PEN AMP OXA SAM TZP FOX CTX CAZ CRO FEP ATM IPM MEM ETP AMK GEN CIP LVX LZD VAN SXT																	Aislamiento						
																			Sangre	LCR					
<i>Escherichia Coli</i>	17 (40,5)	-	-	-	*6/16 (37,5)	14/14 (100)	10/10 (80)	-	5/7 (71,4)	3/4 (75)	14/16 (87,5)	6/6 (100)	8/8 (100)	7/7 (100)	7/7 (100)	17/17*11/13 (100) (84,6)	9/17 (52,9)	-	-	-	0/2 (0)	9	8		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2,4)	-	-	-	1/1 (100)	-	-	-	-	-	1/1 (100)	-	-	-	-	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	-	-	-	-	1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (4,8)	-	-	-	1/1 (100)	-	1/1 (100)	-	2/2 (100)	1/1 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)	-	2/2 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	-	-	-	-	1	1	
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1 (2,4)	-	-	-	1/1 (100)	0/1 (0)	-	-	1/1 (100)	-	*0/1 (0)	-	-	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	-	-	-	-	-	1			
<i>Streptococcus agalactiae</i>	17 (40,5)	3/3 (100)	16/16 (100)	-	-	-	2/2 (100)	2/2 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1 (100)	6/6 (100)	5/5 (100)	4/4 (100)	6	8		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (2,4)	-	-	0/1 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (2,4)	-	-	1/1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	
<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (2,4)	-	-	0/1 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	-	1	1	
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (2,4)	-	-	0/1 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	-	1		
<b>Total</b>	<b>42</b>																								

Los numeros se presentan como: **bacteria susceptible/bacteria testeada** (% susceptibles). Siglas de antibióticos según el WHONET: **Fi**: frecuencia; **PEN**: penicilina; **AMP**: ampicilina; **OXA**: oxacilina; **SAM**: ampicilina sulbactam; **TZP**: piperacilina tazobactam; **FOX**: ceftaxima; **CTX**: cefotaxima; **CAZ**: ceftazidima; **CRO**: ceftriaxona; **FEP**: cefepima; **ATM**: aztreonam; **IPM**: imipenem; **MEM**: meropenem; **ETP**: ertapenem; **AMK**: amikacina; **GEN**: gentamicina; **CIP**: ciprofloxacina; **LVX**: levofloxacina; **LZD**: linezolid; **VAN**: vancomicina; **SXT**: trimetoprim sulfametoxazol.

Sensibilidad intermedia: *E. coli*, 7 **SAM** y 1 **GEN**; *S. fluorescens* 1 **MEM**.

Los antibióticos mostrados para cada microorganismo son los sugeridos por CLSI M100-ED30, aprobados para uso clínico por la FDA.

Fuente: clsi.org free resources

### Antibioticoterapia empírica

La combinación de ampicilina más un aminoglucósido se usó en el 64,1% de los pacientes (25/39) (amikacina en 20/25 y gentamicina en 5/25), la ampicilina más una cefalosporina en 17,9% (cefotaxima 5/39; cefepima 2/39), y cefepima más vancomicina o meropenem en 17,9%.

### DISCUSIÓN

Esta investigación describe las características clínicas, microbiológicas y epidemiológicas de la meningitis neonatal en tres instituciones de referencia de la ciudad de Medellín. Los datos locales son limitados y se requiere de este conocimiento para el correcto y oportuno abordaje del tratamiento empírico.

Este estudio encontró como agentes predominantes a *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli*, lo que evidenció una similitud etiológica con países de altos ingresos y una diferencia respecto a los estudios realizados en Sudamérica. En Perú, Guillen et al. (22) describen como más prevalentes a *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes* (17% y 13% respectivamente), mientras que *Streptococcus agalactiae* se mostró inferior (3%). Por otra parte, en Brasil (23) se informa sobre una gran variedad

de enterobacterias y una presencia importante de *Staphylococcus aureus* (11,7%) y *Neisseria meningitidis* (8,8%). Estas diferencias reafirman la necesidad de estudiar el perfil etiológico local y la inconveniencia de definir la terapia empírica por medio de la extrapolación de datos de otros países, aunque puedan ser similares desde el punto de vista socioeconómico.

Según el inicio de las manifestaciones clínicas, la MBN se clasifica en meningitis temprana (que se da en las primeras 72 horas de vida) y meningitis tardía (que ocurre después de los tres primeros días de vida). En la forma temprana los agentes más frecuentes son aquellos que colonizan el tracto genital materno: EGB y *Escherichia coli*, principalmente (8). Se ha descrito EGB en el 35% de los cultivos de tamización en gestantes asintomáticas (24). En contraste, *Staphylococcus aureus*, ECN, *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos encontrados en el medio hospitalario son causantes de meningitis tardía (4).

Nuestros datos muestran que 3/17 meningitis por *Escherichia coli* y 8/17 por EGB iniciaron antes de las 72 horas de vida. Juntos constituyen el 91,7% del total de casos de infección de inicio temprano. También se observa que hay casi tres veces más casos donde la infección tuvo un inicio tardío en comparación con los de inicio temprano. Se resalta la importancia de estos microorganismos en la sepsis tardía, en la cual la profilaxis antibiótica intraparto no tiene impacto. Incluso, aunque las madres aporten un cultivo negativo en el cribado prenatal, la literatura informa meningitis tardía por EGB transmitida en leche materna y contaminación cruzada. Asimismo, advierte que no todas las meningitis por *Escherichia coli* son exclusivamente de transmisión vertical, ya que esta bacteria es altamente frecuente en infecciones neonatales asociadas a la atención en salud (25-28).

Los ECN son aislados con mayor frecuencia en infecciones neonatales tardías adquiridas en el hospital, principalmente bacteriemias asociadas al uso de dispositivos invasivos (29-30). A pesar de no ser microorganismos usualmente encontrados en neuroinfección, hasta un 12% de los casos por meningitis neonatal pueden deberse a ECN (30). En este estudio se identificaron tres (7,1%) con correlación clínica en citoquímico de líquido cefalorraquídeo. Todos los pacientes eran prematuros, con un peso al nacer menor a 1500 g e inicio tardío de la enfermedad. Además, tuvieron catéter central epicutáneo y a 2/3 neonatos se les practicó cateterismo umbilical. Pese a su baja frecuencia (pero gran importancia) en pacientes con estancias prolongadas de hospitalización, se debe evaluar cada caso de forma minuciosa para no menospreciar estas bacterias como agentes causales de la meningitis en la etapa neonatal (31).

Esta investigación identificó tres infecciones por *Pseudomonas spp.*, bacteria oportunista frecuente en infecciones de origen intrahospitalario (29), no obstante, se han descrito casos de meningitis por transmisión vertical de esta bacteria cuando las madres son portadoras vaginales (32). Uno de los recién nacidos infectados con *Pseudomonas aeruginosa* no estuvo asociado a estadía hospitalaria, ya que tuvo una presentación temprana de la enfermedad y este microorganismo es inusual en esta etapa. Aunque no se contó con información microbiológica de la madre, es factible pensar, debido a las características de este caso, que pudo haberse tratado de una infección por transmisión vertical.

La meningitis en el periodo neonatal se presenta con una clínica insidiosa, y usualmente es secundaria a una bacteriemia con manifestaciones clínicas de sepsis tardía (33). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, irritabilidad y problemas respiratorios, mientras que las menos comunes son convulsiones y fontanela abombada (22).

Lo hallado en este estudio se correlaciona con lo mencionado en la literatura médica en cuanto a la irritabilidad y la fiebre como los síntomas principales en la MBN. Se resalta que en el 17% de los pacientes no se evidenció sintomatología, y un comportamiento similar se ha encontrado en otros estudios (34-35). La ausencia de síntomas reafirma la importancia de la evaluación integral del paciente por medio del análisis de hemoleucograma, signos vitales, tamización materna, tiempo de

ruptura de membranas y demás factores de riesgo sugestivos de infección sistémica que justifiquen la realización de punción lumbar y el análisis de LCR.

El bajo peso al nacer (BPN) y el nacimiento prematuro se describen como factores de riesgo para el desarrollo y el desenlace fatal de la MBN (36,37). Encontramos que el 50% de los niños eran bebés pretérmino, y algunos estudios de MBN reportan prematuridad en el orden del 39% (21). El promedio de EG en los cuatro pacientes que fallecieron fue de 33 semanas y el peso al nacer de 2214 g.

El análisis del LCR es una de las herramientas más importantes en el diagnóstico temprano de la infección meningea; sin embargo, no debe ser el único criterio de decisión en cuanto al tipo de intervención brindada al recién nacido.

El valor predictivo negativo de la pleocitosis no es del 100%. A este respecto, Garges *et al.* (38) describen que hasta un 5% de los neonatos con meningitis pueden tener un recuento de leucocitos (LEU) en LCR entre 0 y 1 LEUs/mm<sup>3</sup>, y en el 10% es  $\leq 3$ , hallazgo concordante con lo encontrado en esta investigación, donde hubo casos sin pleocitosis en LCR. Un estudio que incluyó a 9 111 recién nacidos reportó que el empleo de 20 LEUs/mm<sup>3</sup> como punto de corte en LCR ocasionó un falso diagnóstico en un 13% de los neonatos con meningitis confirmada (38). Algo similar sucede con los valores de glucosa y proteínas del LCR que se solapan en algunos casos entre los pacientes con y sin MBN (39-40).

En esta investigación el 14,3% y 40,5% de los niños no tuvieron alteración en las proteínas y glucosa respectivamente; los casos fatales mostraron en promedio una glucosa de 21,2 mg/dL y proteínas de 749,1 mg/dL, lo que se correlaciona con lo descrito respecto a que los pacientes con valores muy altos de proteínas y con hipoglucorraquia tienen mayor riesgo de mortalidad o de tener secuelas (40-42).

Los parámetros celulares del hemograma no son de gran utilidad para el diagnóstico de la meningitis (38), pero pueden ser predictores de un mal pronóstico. Klinger *et al.* (43) mencionan que la trombocitopenia en pacientes con meningitis neonatal es un importante predictor de complicaciones. Debido a que en algunos casos se expresaba explícitamente en la historia clínica del paciente que había ocurrido una punción lumbar traumática y la cuantificación proteica y celular en LCR mostraba datos elevados de forma aberrante, decidimos aplicar la corrección, basados en la correlación que guardan estos analitos en LCR con sus valores en sangre. Este estudio halló trombocitopenia en el 39% de los casos. Adicionalmente, el 26% de los niños presentó leucopenia ( $< 5 \times 10^3$  LEUs/ $\mu$ L en sangre), hallazgo referido por Garges *et al.* (38) como un predictor de mal pronóstico en la meningitis.

Según lo apreciado en esta investigación, los resultados de la PCR (proteína C reactiva) tuvieron gran variación (Tabla 2), y creemos que la amplia dispersión de los valores se debe a que fue medida en distintos momentos para cada caso, y a que es un reactante de fase aguda. Su incremento será proporcional con la condición del paciente. Se ha referido que la utilidad de la PCR en la MBN es reducida (44). Algunos autores refieren que los parámetros de laboratorio de sangre periférica ayudan a distinguir si un aislado se debe o no a contaminación, especialmente en los casos de ECN, aspecto que se tuvo en cuenta en esta investigación para definir si realmente se trataba de una infección (30).

La información materna que se pudo coleccionar fue muy limitada. El estrato socioeconómico bajo fue predominante, lo cual es esperado dado el tipo de población que se atiende en los hospitales que se incluyeron en el estudio. Respecto a los controles prenatales, 4/26 madres asistieron menos de cuatro veces, hecho que es un factor de riesgo para sepsis neonatal y MBN (45), y que podría ser reflejo de la inoportunidad del sistema de salud colombiano en la asistencia completa y el seguimiento prenatal a las gestantes en condiciones vulnerables (46). Se propone para futuras

investigaciones comparar los hallazgos de este estudio con resultados en poblaciones no vulnerables atendidas en otros centros médicos.

Son muy pocos los estudios de MBN que incluyen la susceptibilidad antibiótica de los microorganismos aislados. Algunas cepas de *Escherichia coli* mostraron resistencia a cefalosporinas de tercera generación, como ceftazidima en 2/7 aislamientos. Este hallazgo en un grupo de aislados tan reducido es una limitación, pero es preocupante porque las cefalosporinas forman parte del tratamiento empírico. Otros autores declaran el incremento de resistencia a estos antimicrobianos y la expansión de BLEE como un problema creciente en la población pediátrica (47-48). Más importante aún fue el hallazgo de dos cepas resistentes a cefepima, el antibiótico empírico más empleado en sepsis neonatal tardía para cubrimiento de infecciones del sistema nervioso central.

Los datos obtenidos sobre la terapia antibiótica empírica muestran que en la práctica clínica hay adherencia a los protocolos y recomendaciones establecidas por guías de manejo clínico de sepsis neonatal en Colombia, puesto que la combinación sugerida de ampicilina-aminoglucósido/cefalosporina fue utilizada en el 82% de los casos; los otros regímenes antibióticos empleados, según la literatura, también se usan en la MBN bajo criterio médico (49-50).

Es recomendable la revisión periódica de la susceptibilidad de los antibióticos, ya que la resistencia a cefalosporinas de tercera generación puede comprometer el objetivo de la terapia empírica.

## CONCLUSIONES

Los agentes causales de MBN fueron *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli*, tanto en sepsis de presentación temprana como tardía. Aunque los síntomas más frecuentes son irritabilidad y fiebre, un número considerable de pacientes no evidencia manifestaciones clínicas infecciosas y solo se les realiza el diagnóstico como parte del enfoque integral de sepsis neonatal tardía.

Las alteraciones más frecuentes en el líquido cefalorraquídeo fueron la hiperproteorraquia y la pleocitosis; no obstante, la ausencia de estas no descarta la infección en el sistema nervioso central, lo que resalta el papel de los estudios microbiológicos, moleculares y serológicos para el diagnóstico. El régimen antibiótico de la terapia empírica es acorde a lo establecido por las guías clínicas colombianas e internacionales. Se recomienda la vigilancia constante de la etiología local de forma independiente para la etapa neonatal.

## LIMITACIONES

Dado que se incluyeron exclusivamente casos que tuvieran aislamiento positivo en solo tres hospitales, este trabajo podría no dar cuenta de la prevalencia etiológica real de la MBN en Medellín. Sin embargo, estas instituciones fueron elegidas estratégicamente por ser centros de referencia en la ciudad, y la información presentada es una primera aproximación sobre la situación local de la meningitis neonatal bacteriana.

El hecho de que los registros médicos electrónicos sean relativamente nuevos en Colombia limitó el lapso de tiempo que podía abarcar el estudio. No se encontró información sobre condiciones maternas durante el embarazo, duración de ruptura de membranas, profilaxis y tamización de *Streptococcus agalactiae*. No fue factible hacer un seguimiento en la historia clínica del paciente para captar información sobre secuelas. Tampoco se realizó verificación adicional del hallazgo de organismos productores de BLEE porque no hubo disponibilidad del resultado de susceptibilidad para algunos antibióticos. Al establecer criterios de inclusión tan rigurosos se podría incurrir en sesgo de selección e ignorar datos valiosos para la caracterización de la MBN.

## AGRADECIMIENTOS

A las instituciones hospitalarias y universitarias que realizaron la revisión ética del proyecto y aprobaron el acceso a la información contenida en los registros electrónicos.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses relacionados a esta publicación.

## REFERENCIAS

1. Barichello T, Fagundes GD, Generoso JS, Elias SG, Simoes LR, Teixeira AL. Pathophysiology of neonatal acute bacterial meningitis. *J Med Microbiol* [Internet]. 2013;62(12):1781–9. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.059840-0>
2. Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 1999;13(3):711–33. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70102-1](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70102-1)
3. Penagos-Paniagua MJ, Berrón-Pérez RD, García-Cruz LM, Zaragoza-Benítez JM. El sistema inmune del recién nacido. *Alergia e Inmunol. Pediatr* [Internet]. 2003;12(2):63–8. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2003/al032e.pdf>
4. Sáez-Llorens X, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. *Lancet* [Internet]. 2003 Jun;361(9375):2139–48. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13693-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13693-8)
5. Harvey D, Holt DE, Bedford H. Bacterial meningitis in the newborn: A prospective study of mortality and morbidity. *Semin Perinatol* [Internet]. 1999 Jun;23(3):218–25. [https://doi.org/10.1016/S0146-0005\(99\)80066-4](https://doi.org/10.1016/S0146-0005(99)80066-4)
6. Olmedo-Díaz I, Pallás-Alonso C, Miralles-Molina M, de las Heras RS, Rodríguez-Otero J, Chasco-Irigoyen. Meningitis neonatal: Estudio de 56 casos. *An esp pediatr* [Internet]. 1997;46(2):189-194. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/46-2-18.pdf>
7. Fitzhardinge PM, Kazemi M, Ramsay M, Stern L. Long-term Sequelae of Neonatal Meningitis. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2008 Nov;16(1):3–8. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1974.tb02704.x>
8. Furyk JS, Swann O, Molyneux E. Systematic review: neonatal meningitis in the developing world. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2011;16(6):672–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2011.02750.x>
9. Morales-Bedoya, A, Alonso-Palacio LM. Epidemiología de la meningitis Una visión socio-epidemiológica. *Salud Uninorte* [Internet]. 2006;22(2):105–20. Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=81722206>
10. Chang CJ, Chang WN, Huang LT, Huang SC, Chang YC, Hung PL, et al. Neonatal Bacterial Meningitis in Southern Taiwan. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2003 Oct;29(4):288–94. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(03\)00273-X](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(03)00273-X)
11. Stoll BJ. The Global Impact of Neonatal Infection. *Clin Perinatol* [Internet]. 1997 Mar;24(1):1–21. [https://doi.org/10.1016/S0095-5108\(18\)30181-7](https://doi.org/10.1016/S0095-5108(18)30181-7)
12. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 May;364(21):2016–25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005384>
13. Maalej SM, Kassis M, Mahjoubi-Rhimi F, Damak J, Hammami A. Bactériologie des méningites communautaires dans la région de Sfax, Tunisie (1993-2001). *Med Mal Infect* [Internet]. 2006 Feb;36(2):105–10. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2005.10.011>
14. Tique V, Alvis N, Parodi R, Bustos A, Mattar S. Meningitis Agudas en Córdoba, Colombia 2002 - 2004. *Rev. Salud Pública* [Internet]. 2006 May;8:33–46. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revsalud-publica/article/view/96112>
15. Otero-Patiño R, Bruges J, Lux AM, Mejía J, Agudelo N, Zapata-Muñoz CT, Hoyos D. Meningitis bacteriana aguda en niños: estudio clínico y bacteriológico en el Hospital Infantil de Medellín. 1988;1(2):69-76. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/3329/3091>

16. VanDemark M. Acute Bacterial Meningitis: Current Review and Treatment Update. *Crit Care Nurs Clin North Am* [Internet]. 2013 Sep;25(3):351–61. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2013.04.004>
17. Hernández B, Velasco-Mondragón HE. Encuestas transversales. *Salud pública Méx* [Internet]. 2000;42(5):447–455. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/6263/7482>
18. Thomson J, Sucharew H, Cruz AT, Nigrovic LE, Freedman SB, Garro AC, et al. Cerebrospinal fluid reference values for young infants undergoing lumbar puncture. *Pediatrics* [Internet]. 2018;141(3): e20173405. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3405>
19. Lyons TW, Cruz AT, Freedman SB, Neuman MI, Balamuth F, Mistry RD, et al. Interpretation of Cerebrospinal Fluid White Blood Cell Counts in Young Infants With a Traumatic Lumbar Puncture. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2017;69(5):622–31. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.10.008>
20. Lyons TW, Cruz AT, Freedman SB, Arms JL, Aronson PL, Fleming AH, et al. Correction of Cerebrospinal Fluid Protein in Infants with Traumatic Lumbar Punctures. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2017;36(10):1006–8. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001634>
21. Lewis G, Schweig M, Guillén-Pinto D, Rospigliosi ML. Neonatal meningitis in a general hospital in Lima, Peru, 2008 to 2015. *Rev. Perú Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2017 Apr;34(2):233–8. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.342.2297>
22. 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, Perú. *Rev. Perú Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2020;37(2):210–9. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.4772>
23. Krebs VLJ, Costa GAM. Clinical outcome of neonatal bacterial meningitis according to birth weight. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2007;65(4 B):1149–53. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000700011>
24. Kliegman RM, St. Geme JW, Stanton BF, Schor NF. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders elsevier; 2013. 659–78 p.
25. Zimmermann P, Gwee A, Curtis N. The controversial role of breast milk in GBS late-onset disease. *J Infect* [Internet]. 2017;74(Suppl 1): S34–40. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(17\)30189-5](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(17)30189-5)
26. Berardi A, Rossi C, Creti R, China M, Gherardi G, Venturelli C, et al. Group B Streptococcal colonization in 160 mother-baby pairs: A prospective cohort study. *J Pediatr* [Internet]. 2013;163(4) :1099-104.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.05.064>
27. Berardi A, Rossi C, Lugli L, Creti R, Reggiani MLB, Lanari M, et al. Group b streptococcus late-onset disease: 2003-2010. *Pediatrics* [Internet]. 2013 Feb;131(2) e361-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1231>
28. Allegranzi B, Nejad SB, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: Systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2011 Jan;377(9761):228–41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4)
29. Public Health Agency of Canada. Device-associated infections in Canadian acute-care hospitals from 2009 to 2018. *Canada Commun Dis Rep* [Internet]. 2020 Nov;46(11-12):387–97. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v46i1112a05>
30. Persson E, Trollfors B, Brandberg LL, Tessin I. Septicaemia and meningitis in neonates and during early infancy in the Göteborg area of Sweden. *Acta Paediatr Int J Paediatr* [Internet]. 2002;91(10):1087–92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12434895/>
31. Azimi T, Mirzadeh M, Sabour S, Nasser A, Fallah F, Pourmand MR. Coagulase-negative staphylococci (CoNS) meningitis: a narrative review of the literature from 2000 to 2020. *New Microbes New Infect* [Internet]. 2020;37:100755. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100755>
32. Casetta A, Audibert F, Brivet F, Boutros N, Boithias C, Lebrun L. Emergence of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* colonization/infection in pregnant women with preterm premature rupture of membranes and in their neonates. *J Hosp Infect* [Internet]. 2003 Jun;54(2):158–60. [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(03\)00121-X](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(03)00121-X)
33. Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, Spycher BD, et al. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr* [Internet]. 2018 Oct;201:106-114.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.048>

34. Liu G, He S, Zhu X, Li Z. Early onset neonatal bacterial meningitis in term infants: the clinical features, perinatal conditions, and in-hospital outcomes: A single center retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 Oct;99(42): e22748. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022748>
35. Ponnampalam A, de Sousa P, Carroll W. Recognising early meningitis: a missed opportunity to diagnose meningitis. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2016 Aug;2016:bcr2016214636. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214636>
36. Mulder CJJ, Zanen HC. A study of 280 cases of neonatal meningitis in The Netherlands. *J Infect* [Internet]. 1984 Sep;9(2):177–84. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(84\)91351-3](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(84)91351-3)
37. Polin RA, Harris MC. Neonatal bacterial meningitis. *Semin Neonatol* [Internet]. 2001 Apr;6(2):157–72. <https://doi.org/10.1053/siny.2001.0045>
38. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, et al. Neonatal meningitis: What is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics* [Internet]. 2006;117(4):1094–100. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1132>
39. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. *Clin Perinatol.* [Internet]. 2014;42(1):2345. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2014.10.004>
40. Nel E. Neonatal meningitis: Mortality, cerebrospinal fluid, and microbiological findings. *J Trop Pediatr* [Internet]. 2000;46(4):237–9. <https://doi.org/10.1093/tropej/46.4.237>
41. Lin MC, Chi H, Chiu NC, Huang FY, Ho CS. Factors for poor prognosis of neonatal bacterial meningitis in a medical center in Northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2012 Dec;45(6):442–7. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2011.12.034>
42. Tan J, Kan J, Qiu G, Zhao D, Ren F, Luo Z, et al. Clinical Prognosis in Neonatal Bacterial Meningitis: The Role of Cerebrospinal Fluid Protein. *PLoS One* [Internet]. 2015 Oct 28;10(10):e0141620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141620>
43. Klinger G, Chin CN, Beyene J, Perlman M. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis. *Pediatrics* [Internet]. 2000;106(3):477–82. <https://doi.org/10.1542/peds.106.3.477>
44. Sturgeon JP, Zanetti B, Lindo D. C-Reactive Protein (CRP) levels in neonatal meningitis in England: An analysis of national variations in CRP cut-offs for lumbar puncture. *BMC Pediatr* [Internet]. 2018 Dec;18(1):380. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1354-x>
45. Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil JJ, et al. Volpe's neurology of the newborn [Internet]. Fifth Edit. Saunders, editor. Volpe's Neurology of the Newborn. Elsevier; 2017. 1–1224 p. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/volpes-neurology-of-the-newborn/volpe/978-0-323-42876-7>
46. García-Balaguera C. Obstacles and quality of prenatal care. *Rev Fac Med* [Internet]. 2017;65(2):305–10. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v65n2.59704>
47. Uc-Cachón AH, Gracida-Osorno C, Luna-Chi IG, Jiménez-Guillermo JG, Molina-Salinas GM. High prevalence of antimicrobial resistance among gram-negative isolated bacilli in intensive care units at a tertiary-care hospital in Yucatán Mexico. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2019 Sep;55(9):588. <https://doi.org/10.3390/medicina55090588>
48. Anderson DJ, Jenkins TC, Evans SR, Harris AD, Weinstein RA, Tamma PD, et al. The role of stewardship in addressing Antibacterial resistance: Stewardship and infection control committee of the Antibacterial Resistance Leadership Group. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017;64(suppl 1):S36–40. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw830>
49. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica Recién nacido: sepsis neonatal temprana [Internet]. Colciencias: Bogotá; 2013. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC\\_Ptes\\_Sepsis.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Ptes_Sepsis.pdf)
50. Álvarez-Pinzón AM, Rodríguez-Martínez M, Ortiz GC. Actualización en el tratamiento de la meningitis neonatal bacteriana y el reporte de un caso. *Revista Med* [Internet]. 2010 Jun 30;18(1):100–14. Disponible en: <https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/article/view/1304/1034>