

Identificación de marcadores clínicos y de laboratorio en recién nacidos pretérmino con diagnóstico de meningitis bacteriana neonatal

JESÚS REYNA-FIGUEROA,^a FEDERICO JAVIER ORTIZ-IBARRA,^b
LILIANA CASTRO-MELCHOR,^c ANA ELENA LIMÓN-ROJAS^c

RESUMEN

Objetivo: Buscar la fuerza de asociación de los datos clínicos y de laboratorio que se informan con mayor frecuencia en recién nacidos (RN) pretérmino con diagnóstico de meningitis bacteriana neonatal (MBN).

Material y métodos: Se estudiaron RN de pretérmino sépticos, con diagnóstico de meningitis (casos) y RN sépticos sin meningitis (controles). Se obtuvieron datos clínicos y valores de laboratorio, en los que se incluyeron: análisis citoquímico y citológico de líquido cefalorraquídeo (LCR), biometría hemática y química sanguínea; así como resultados de hemocultivos, recopiladas de los registros del Laboratorio de Microbiología del Departamento de Infectología e Inmunología Perinatal del Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

Resultados: Se estudiaron un total de 300 RN, 150 correspondieron a controles y 150 a los casos. Los datos clínicos que mostraron significancia estadística fueron: la distensión abdominal (RM 2.4; IC 95% 1-7; $p < 0.05$); cambios vasomotores (RM 6.6, IC95% 1.6-30, $p < 0.05$) el sangrado (RM 8.1, IC 95% 2-18; $p < 0.05$); y la acidosis metabólica (RM 8.1; IC 95% 5-18; $p < 0.05$). Las cifras de celularidad total aumentada, el incremento en la cantidad de polimorfonucleares y el de mononucleares en el LCR, así como el porcentaje de reticulocitos aumentado en la biometría hemática, resultaron significativas en la comparación entre grupos. *Staphylococcus epidermidis* fue el microorganismo encontrado con mayor frecuencia en los cultivos de LCR positivos, seguido de *Staphylococcus aureus*.

Conclusiones: En los pacientes pretérmino los datos con mayor asociación con meningitis bacteriana fueron la distensión abdominal; los cambios vasomotores, el sangrado y la acidosis metabólica. El examen citoquímico y citológico del LCR es una herramienta útil en el diagnóstico de neuroinfección en el neonato.

PALABRAS GUÍA: Meningitis, recién nacido pretérmino, líquido cefalorraquídeo.

^a Investigador del Departamento de Infectología e Inmunología Perinatal del Instituto Nacional de Perinatología.

^b Jefe del Departamento de Infectología e Inmunología Perinatal del Instituto Nacional de Perinatología.

^c Médica Adscrita al Departamento de Infectología e Inmunología Perinatal del Instituto Nacional de Perinatología.

Correspondencia: Dr. Jesús Reyna Figueroa

Instituto Nacional de Perinatología, Montes Urales 800, Col. Lomas Virreyes. C.P. 11000, México, DF. Tel.: 5520-9900, Ext.: 334. Fax: 5540-6542 Correo electrónico: jesusreynaf@prodigy.net.mx

Recibido: 1 de marzo de 2005.

Aceptado: 28 de abril de 2005.

INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana neonatal (MBN) es una de las enfermedades infecciosas con mayor importancia en el mundo debido a las complicaciones que presenta y por la elevada mortalidad que provoca. En los últimos 30 años ha cambiado tanto la incidencia de neuroinfección como los microorganismos causantes de la misma, lo que ha motivado a buscar nuevas opciones terapéuticas, dentro de las que se consideran: el desarrollo de agentes antimicrobianos, el uso de vacunas y el apoyo terapéutico; con el desarrollo de una gran cantidad de instrumental invasivo, como la ventilación mecánica, el uso de catéteres y la administración de nutrición parenteral, entre otros. A pesar de ello, la frecuencia de las complicaciones se ha incrementando en forma importante.¹⁻²

El peso de las manifestaciones clínicas en el diagnóstico de MBN depende de las características del RN, tales como: la edad gestacional, el peso y enfermedades concomitantes.² Se debe agregar a esa lista el microorganismo causal y el criterio del clínico (es decir, el profesional que maneja al paciente y sospecha el diagnóstico).³ Debido a lo inespecífico de la sintomatología en este grupo de edad, la punción lumbar para el análisis bioquímico y bacteriológico del líquido cefalorraquídeo (LCR) sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico.⁴ Existen una serie de trabajos que describen la sintomatología de la MBN, cuyas conclusiones sugieren que los datos clínicos no son característicos de la enfermedad, ya que pueden encontrarse en patologías propias del RN, incluso en padecimientos no infecciosos. Sin embargo, ninguno de ellos trata de darle un peso específico a cada manifestación clínica.²⁻⁵

Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue establecer los datos clínicos y los valores de laboratorio que con mayor frecuencia se asocian con el diagnóstico de neuroinfección, mediante un estudio que compara a los pacientes con infección meníngea y aquéllos en los que sólo se cuenta con el diagnóstico de sepsis o se sospecha de ella; ya que su conocimiento puede ser de utilidad en la

clínica al momento diagnosticar la MBN. Incluso, esta primera aproximación puede ser la base para desarrollar, posteriormente, escalas de identificación de pacientes con neuroinfección.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los archivos del Laboratorio de Microbiología del Departamento de Infectología e Inmunología Perinatal del INPer, de enero de 1990 a marzo del 2003, para recopilar los resultados de los cultivos microbiológicos de las muestras de LCR de RN pretérmino considerados sépticos. Dichos estudios fueron solicitados como parte del protocolo institucional que se lleva a cabo para el estudio del paciente con sospecha de sepsis. Posteriormente, se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes de donde se recopilaron los datos requeridos.

El procesamiento de las muestras y manejo microbiológico (por parte del personal del laboratorio) siguió los procedimientos estándar aceptados internacionalmente, los cuales incluyen el uso de controles (tanto internos como externos); el uso de cepas tipo, usadas como control positivo; así como la identificación de los microorganismos mediante el sistema automatizado Bact-alert® y Microscan® (Organon Teknika Corp, Durham, NC). Esto aseguró que los procedimientos y métodos de identificación utilizados fueran siempre los mismos.

Pacientes

Se estudiaron recién nacidos de pretérmino que fueron hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y en la Unidad de Cuidados Intermedios Neonatales, del INPer. A partir de los registros del Laboratorio de Microbiología, se creó una base de datos de la que se formaron dos grupos:

1. El primero se consideró como el grupo de casos y estuvo conformado por RN pretérmino, en los que se estableció el diagnóstico de MBN, por el desarrollo de un microorganismo bacteriano en el cultivo



de LCR (estándar de oro para el diagnóstico). Así como la presencia de al menos dos datos clínicos y dos valores alterados en la biometría hemática, compatibles con el Síndrome de Respuesta inflamatoria Sistémica (SIRS). Para el análisis citoquímico y citológico del LCR, se consideraron al menos dos de las siguientes alteraciones:

- a) Leucocitos por arriba de nueve células/ μ L.
 - b) Proteínas superiores a 115 mg/dL.
 - c) Glucosa menor a 50 mg/dL.
2. En el grupo control se incluyeron recién nacidos de pretérmino que tuvieran al menos dos datos clínicos y de laboratorio indicativos del SRIS, en cuya muestra de LCR no se informara de la presencia de crecimiento bacteriano alguno, ni alteraciones en el análisis citoquímico y citológico.

En ninguno de los grupos se incluyeron muestras de LCR que fueran obtenidas de derivaciones o punciones ventriculares. Los datos obtenidos fueron: la edad cronológica al momento del diagnóstico, la edad gestacional

al nacimiento, peso, características clínicas reportadas, y valores en la biometría hemática, cuantificación de glucosa sérica y el análisis citoquímico y citológico del LCR.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron mediante medidas de tendencia central y de dispersión de las diferentes variables epidemiológicas. La comparación entre grupos para variables continuas se realizó a través de la prueba t de Student para muestras independientes.

En el caso de variables categóricas, la comparación se realizó a través de la prueba de χ^2 o mediante la prueba exacta de Fisher, dependiendo de los valores encontrados en las tablas de dos por dos. Los datos se analizaron en el programa *SPSS para Windows, versión 10*.

RESULTADOS

Se registraron en la base de datos un total de 4,052 muestras de LCR a las que se les solicitó estudio microbiológico, en un periodo de 10 años.

En 302 (7.4%) LCR se obtuvo aislamiento bacteriano, de los cuales, por medio de un

Tabla 1
Características clínicas generales de los recién nacidos

Variable		Casos (n = 150) n(%)	Controles (n = 150) n(%)	Valor de p*
Sexo:	Masculino	102 (68)	98 (65.3)	0.6
	Femenino	48 (32)	52 (34.6)	
Apgar al minuto:	< 8	41 (27.3)	34 (22.6)	0.5
	≥ 8	109 (72.6)	116 (77.3)	
Clasificación:	Hipotróficos	64 (42.6)	60 (40)	0.6
	Eutróficos	78 (52)	82 (54.6)	
	Hipertróficos	8 (5.3)	8 (5.3)	
Peso:	< 1500 g	38 (25.3)	42 (28)	0.6
	> 1500 g	112 (74.6)	108 (72)	
Forma de nacimiento:	Parto	5 (3.3)	3 (2)	0.6
	Cesárea	145 (96.6)	147 (98)	

* La comparación se realizó por medio de la prueba de χ^2

Tabla 2
Microorganismos aislados en
líquido cefalorraquídeo, en
pacientes con meningitis (casos)

Microorganismo	Caso n (%)
<i>S. epidermidis</i>	62 (41.3)
<i>S. aureus</i>	56 (37.3)
<i>Escherichia coli</i>	10 (6.2)
<i>Pseudomonas</i>	5 (3.3)
<i>Enterococcus</i>	3 (2.0)
<i>Acinetobacter sp</i>	3 (2.0)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3 (2.0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (2.0)
<i>Klebsiella sp</i>	3 (2.0)
<i>Bacillus sp</i>	2 (1.3)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (0.6)
Total	150 (100)

muestro aleatorio simple (usando números aleatorios por computadora), se obtuvieron 150 registros de pacientes, los cuales fueron incluidos en el grupo de casos. Los 150 controles se obtuvieron por medio de un procedimiento de aleatorización similar, a partir de los restantes 3,750 registros que contaban con muestras de LCR, pero que no habían tenido desarrollo microbiano en los cultivos, para una muestra total de 300 recién nacidos.

La tabla 1 compara las características clínicas generales de los casos y los controles, en donde se observa que no hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos.

Microbiología

Staphylococcus epidermidis fue el microorganismo encontrado con mayor frecuencia en los LCR con aislamiento microbiológico (casos) seguido de *Staphylococcus aureus* (Tabla 2). Mientras que en el hemocultivo, *Staphylococcus epidermidis* también fue el microorganismo aislado con mayor frecuencia, seguido de *S. aureus*. El porcentaje de aislamiento de hemocultivo (casos) en pacientes con diagnóstico de meningitis fue de 62% (93 pacientes) (Tabla 3). En 63 (42%)

de estos pacientes se aisló el mismo microorganismo en sangre y LCR.

Manifestaciones clínicas

Al analizar los datos clínicos, mediante análisis bivariado, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables clínicas: dificultad respiratoria, acidosis metabólica (Tabla 4).

Datos de laboratorio

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medias de ambos grupos de las siguientes cifras de laboratorio:

1. Celularidad total.
2. Polimorfonucleares (PMN).
3. Mononucleares (MN).
4. Reticulocitos (Tabla 5).

DISCUSIÓN

La MBN se considera parte de una infección sistémica que, mediante bacteremias, produce invasión microbiana en las meninges. Algunos estudios han considerado que no existe sintomatología que pueda orientar al diagnóstico de neuroinfección en el recién nacido, e incluso, que no puede diferenciarse de otro tipo de enfermedades propias de la edad, como:

1. Síndrome de dificultad respiratoria (con todas sus variedades).
2. La asfixia perinatal.
3. Las alteraciones hidroelectrolíticas.
4. Los síndromes que se manifiestan con ictericia neonatal.
5. La enterocolitis necrozante.
6. La misma sepsis, sin repercusión en sistema nervioso central.

Por lo que el diagnóstico de meningitis en recién nacidos es difícil de realizar mediante el examen clínico.³⁻⁹

Los resultados encontrados en este estudio establecen los signos como dificultad respiratoria y acidosis metabólica tuvieron una razón de momios mayor a la unidad y los intervalos de confianza fueron estadísticamente significativos ($p \leq 0.05$).



Tabla 3
Resultado de los aislamientos en sangre de pacientes estudiados

Aislamiento	Control n (%)	Caso n (%)	Total (%)
<i>S. aureus</i>	24 (16)	24(16)	48 (16)
<i>S. epidermidis</i>	28 (18.6)	33(22)	61 (20.3)
<i>E. coli</i>	20 (13.3)	23 (15.3)	43 (14.3)
<i>Enterococcus sp</i>	11 (7.3)	10 (6.6)	21 (7)
<i>Pseudomonas sp</i>	0	1 (0.6)	1 (0.03)
Otros*	0	2(1.3)	2 (0.6)
Sin aislamiento	67(44.6)	57(38)	124 (41.3)
Total	150	150	300

* *Streptococcus agalactiae* y *Bacteroides sp*

Tabla 4
Riesgo de complicaciones clínicas según presencia de infección

Variable	Casos (n = 150) n(%)	Controles (n = 150) n (%)	OR	IC 95%
Fiebre	48 (32)	46 (30.6)	1.06	0.65-1.73
Hipotermia	33 (22)	33 (22)	1.00	0.58-1.72
Distensión abdominal	46(30.6)	38 (25.3)	1.30	0.79-2.16
Ictericia	52 (34.6)	47 (31.3)	1.16	0.72-1.88
Vómito	40 (26.6)	42 (28)	0.94	0.56-1.56
Succión débil	33(22)	33(22)	1.00	0.58-1.72
Dificultad respiratoria	63 (42)	46 (30.6)	1.64	1.02-2.63
Apnea	43 (28.6)	47 (31.3)	0.88	0.54-1.44
Hipotonía	31 (20.6)	44 (29.3)	0.63	0.37-1.06
Convulsiones	37 (24.6)	35 (23.3)	1.08	0.63-1.83
Cianosis	35 (23.3)	42 (28)	0.78	0.46-1.32
Cambios vasomotores	45 (30)	33 (22)	1.52	0.90-2.56
Sangrado	37 (24.6)	31 (20.6)	1.26	0.73-2.16
Hipoglucemia	35 (23.3)	31 (20.6)	1.17	0.67-2.02
Acidosis metabólica	47 (31.3)	31 (20.6)	1.75	1.04-2.96
Hepatomegalia	35 (23.3)	32 (21.3)	1.12	0.65-1.93
Palidez	35 (23.3)	31(20.6)	1.17	0.67-2.02
Esplenomegalia	31 (20.6)	31 (20.6)	1.00	0.57-1.75

Así mismo, datos de laboratorio, como el aumento celularidad total, de los polimorfonucleares (PMN), los mononucleares (MN) y de reticulocitos, fueron igualmente significativos.

La mayoría de los estudios que buscan relacionar los datos clínicos, con los de laboratorio en RN con MBN, lo hacen de manera descriptiva, sin hacer comparación

Tabla 5
Resultados de laboratorio reportados en ambos grupos

Variable	Controles		Casos		Valor de p*
	Media	DE	Media	DE	
Glicemia (mg/dL)	72.2	4.0	88.2	7.6	0.05
Glucorraquia (mg/dL)	39.4	2.5	50.0	4.9	0.05
Proteinorraquia (mg/dL)	137.2	25.6	188.0	20.5	0.14
Celularidad (células/ μ L)	14.3	8.1	264.1	128.0	< 0.05
Polimorfonucleares (células/ μ L)	9.9	3.6	63.5	7.1	< 0.05
Mononucleares (células/mL)	1.9	1.0	22.2	3.9	< 0.05
Hemoglobina (g/dL)	15.8	1.7	15.1	0.3	0.1
Hematocrito (%)	42.1	1.1	43.2	1.1	0.33
Leucocitos (células/ μ L)	15864	1633	14221.9	1385.6	0.48
Segmentados (%)	51.9	2.1	49.5	2.3	0.44
Bandas (células/ μ L)	5.3	0.7	6.7	1.4	0.44
Linfocitos (%)	32.8	1.9	35.3	2.4	0.18
Monocitos (%)	6.5	0.8	5.0	0.6	0.08
Reticulocitos (%)	1.1	0.2	2.6	0.7	0.05
Plaquetas (células/mL)	132 mil	40	145 mil	33	0.8

* La comparación se realizó por medio de la prueba t de Student.

con un grupo control. Ejemplo de ello son los trabajos de autores como Feigin y cols.,⁶ quienes informan que signos como la fiebre se encuentran en la mitad de los casos, o como Kumate,⁹ que informa su presencia en 81.8% de los casos. En este estudio, la fiebre fue el segundo signo en importancia, con una frecuencia de 39.4%, pero al hacer la comparación con el grupo control, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, por lo que no se le puede identificar como un signo orientador de la infección meníngea.

Otros autores mencionan a la ictericia, la letargia, el rechazo al alimento, el vómito y la diarrea, como los signos más frecuentes en este tipo de pacientes.¹⁰⁻¹⁴ En un estudio realizado previamente en nuestra institución,¹⁵ se reportó a la dificultad respiratoria y a la ictericia en tercer lugar de frecuencia.¹³⁻¹⁵ Sin embargo, en dicho estudio, por ser de naturaleza descriptiva, tampoco comparó los resultados con un grupo control que nos permitiera saber si existían diferencias en la frecuencia de presentación de estos signos

entre pacientes con meningitis y los que no la tenían. No obstante, los resultados encontrados en nuestro estudio sugieren que de los signos encontrados en otros estudios, ninguno de ellos resultó con diferencias estadísticamente significativas.

El abombamiento de la fontanela y las convulsiones no se encontraron en los expedientes de nuestro estudio, a pesar de que han sido informados en hasta 80% por otros autores.¹⁶

Por otro lado, el análisis del LCR ha sido la base para el diagnóstico de neuroinfección, a pesar de que en este grupo de edad, aproximadamente, 45% de los LCR son normales, según lo reportado en neonatos con infección meníngea por *Streptococcus agalactiae*.¹⁶⁻²²

Nosotros encontramos que en RN prematuros la cifra elevada de células, de PMN y MN, corresponde a lo informado en otros estudios, que consideran a estos valores más importantes en el análisis del LCR para diagnóstico de neuroinfección. El resto de los datos de laboratorio no demostraron ser específicos para la infección meníngea. Esto quiere decir,



que no hubo diferencia entre pacientes considerados como sépticos y los que se diagnosticaron con meningitis. Lo cual demuestra la baja especificidad que tiene la biometría hemática en el diagnóstico diferencial de pacientes con sepsis y pacientes sépticos con repercusión meníngea.

La mayoría de los niños con MB inicialmente son bacterémicos. Los estudios que relacionan hemocultivo con cultivo de LCR han reportado positividad en 90% de los casos. Estas cifras también son diferentes a las obtenidas en nuestro estudio, la cual fue de 62% de hemocultivos positivos; mientras que se observó una concordancia entre el hemo-cultivo y el líquido cefalorraquídeo de 42%, esto es, el aislamiento del mismo microorganismo en el cultivo de sangre y del LCR.²³⁻²⁷

Por otro lado, la mortalidad para MB neonatal varía de 15 a 20%,^{28,29} cifra menor a la

encontrada en este estudio, la cual fue de 28.3%.

Finalmente, podemos concluir diciendo que a pesar de la elevada inespecificidad de los datos clínicos y de laboratorio en el diagnóstico de MBN en los pacientes de pretérmino, la conjunción de datos significativos en el desarrollo de un instrumento clinimétrico con intención diagnóstica puede ser una herramienta útil en la identificación de neonatos con MBN, lo cual aún debe ser evaluado en futuros estudios. Incluso, esta primera aproximación puede ser la base para el desarrollo posterior, de una escala de identificación clínica con dichos propósitos.

Actualmente, el examen citoquímico y citológico del LCR y el cultivo positivo del LCR (estándar de oro) siguen siendo herramientas útiles en el diagnóstico de neuroinfección en el neonato.

ABSTRACT

Objective: To find the association between the of clinical manifestations and the values of laboratory in new born preterm infants with diagnosis of neonatal bacterial meningitis.

Material and methods: We studied new born preterm with sepsis and diagnosis of meningitis (cases) and to newborn with sepsis without meningitis (controls) the information was obtained from department of infectology from Instituto Nacional de Perinatología (INPer). We found clinical manifestations and values of laboratory, including: cytoquimical and cytological analysis of cerebrospinal fluid (CSF), hematic biometry and chemical sanguineous.

Results: A total of 300 newborns were studied: 150 to controls and 150 cases. The clinical manifestations that showed statistical significance were: Abdominal distension (OR 2.5; IC 95% 1-7; $p < 0.05$); marmoreal skin (OR 6.6, IC95% 1.6-30, $p < 0.05$), bleeding (OR 8.1, IC 95% 2-18; $p < 0.05$); and metabolic acidosis (OR 8.1; IC 95% 5-18; $p < 0.05$). The numbers of total cells, polimorfonuclear cells and mononuclear cells in cerebrospinal fluid and percent of reticular forms in hematology results were significant.

S. epidermidis was the microorganism found most frequently in the CSF.

Conclusions: Abdominal distention, bleeding and hypoglycemic had a significative association with meningitis. The analysis of cerebrospinal fluid is a necessary tool to neuroinfection diagnosis.

KEY WORDS: *Meningitis, preterm new born, cerebrospinal fluid.*

REFERENCIAS

- Gold R. Epidemiology of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 3: 515-25.
- Bale JF, Murph JR. Infections of the central nervous system in the newborn. *Clin Perinatol* 1997; 24: 787-806.
- Feigin DR, McCracken HG, Klein OJ. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 785-814.
- Klein OJ. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO (eds.). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001; 21: 550-3.
- Harvey D, Holt ED, Bedford H. Bacterial meningitis in the Newborn: a prospective study of mortality and morbidity. *Semin Perinatol* 1999; 3: 218-25.
- Feigin RD, Pearlman E. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Feigin RD (ed.). *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4th ed. WB Saunders; 1998, p. 400-30.
- Polin RA, Harris MC. Neonatal bacterial meningitis. *Semin Neonatal* 2001; 6: 157-72.
- Chang HY, Chui NC, Huang FY. Characteristics of neonatal bacterial meningitis in a teaching hospital in Taiwan from 1984-1997. *J Microbiol Immunol Infect* 2000; 33:100-4.
- Kumate J. Meningoencefalitis bacteriana. En: Kumate J, Gutierrez G (eds.). *Manual de Infectología Clínica*. 15 ed. México, D.F.: Méndez Editores; 1998, p. 185-92.
- Holt DE, Halket S, de Louvois J, Hayvey D. Neonatal meningitis in England and Wales: 10 years on. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001; 84: 85-9.
- De Louvois J, Blackburn J, Hurley R. Infantile meningitis in England and Wales. A two year study. *Arch Dis Child* 1991; 66: 603-7.
- De Louvois J. Acute bacterial meningitis in the newborn. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 61-73.



13. Sheta KS, Murthy R, Shivananda PG. Incidence of meningitis in Manipal. *Indian J Public Health* 1999; 43: 82-4.
14. Dawson GK, Emerson CJ, Burns LJ. Fifteen years of experience with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 816-22.
15. Reyna FJ, Ortiz IFJ, Plazola CNG, Limón RAE. Meningitis bacteriana en el recién nacido. Experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología de 1990 a 1999. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2004; 61: 402-11.
16. Nel E. Neonatal meningitis. Mortality, cerebrospinal fluid, and microbiological findings. *J Trop Pediatr* 2000; 46: 237-9.
17. Johnson CE, Whitwell JK, Pethe K, Saxena K, Super DM. Term newborns who are at risk for sepsis: are lumbar punctures necessary? *Pediatrics* 1997; 99: 76-80.
18. Klinger G, Chin NC, Beyene J, Perlman M. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis. *pediatrics* 2000; 3: 477-82.
19. Zanelli S, Gillet Y, stamm D, Lina G, Floret D. Bacterial meningitis in infants 1 to 8 weeks old. *Arch Pediatr* 2000; 7: 565s-71s.
20. Ahmed A, Hickey MS, Ehrett S, Trujillo M, Brito F, Goto C. Cerebrospinal fluid values in the term neonate. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 298-303.
21. Baziomo JM, Krim G, Kremp O, Leke L, Mahomedaly H, O´Cheik A, Retospective analysis of 1331 samples of cerebrospinal fluid in newborn infants with suspected infection. *Arch Pediatr* 1995; 2: 833-9.
22. Schrang SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000; 6: 15-20.
23. Ríos Rem, Ruiz GL, Murguía DT. Meningitis bacteriana neonatal en un centro de tercer nivel. *Rev Invest Clin* 1998; 50: 31-6.
24. Hristeva L, Booy R, Bowler I. Prospective surveillance of neonatal meningitis. *Arch Dis Child* 1993; 69: 14-8.
25. Overall JC. Neonatal bacterial meningitis. *J Pediatr* 1970; 76: 499-511.
26. Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics* 1995; 6: 803-6.
27. Gladstone M, Ehrenkranz AR, Edberg CS, Baltimore SR. A ten year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 819-25.
28. Daoud AS, Sheyyab AM, Eksteish AF, Obeidat A, Ali AA, El Shanti H. Neonatal meningitis in Northern Jordan. *J Trop Pediatr* 1996; 42: 267-70.
29. Olmedo DI, Pallas AC, Miralles MM, Simon de HR, Rodríguez OJ, Chasco IA. Neonatal meningitis: study of 56 cases. *An Esp Pediatr* 1997; 46: 189-94.