

**DR. med. FERNANDO FÉLIX MONTES TAPIA**  
Secretario Académico del Área Clínica  
Facultad de Medicina y Hospital Universitario, UANL  
P r e s e n t e.-

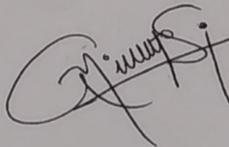
Estimado Dr. Montes Tapia:

Por medio de la presente, hago constar que la tesis titulada **“PREVALENCIA DE MENINGITIS EN RECIEN NACIDOS FEBRILES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO “Dr. José Eleuterio González”**, clave de registro PE20-00021, cuyo autor es la **DRA. MÓNICA MARIELA BRIONES CASTELLANOS** del Curso de Especialidad en Neonatología, ha sido revisada por el programa Turnitin, encontrando un 24% de similitud.

Después de la interpretación de los datos, se ha llegado a la conclusión que no existe evidencia de plagio de la tesis.

Quedo a sus órdenes para cualquier duda o aclaración.

Atentamente,  
“Alere Flammam Veritatis”  
Monterrey, Nuevo León a 15 de febrero de 2021.



**DRA. med. ADRIANA NIETO SANJUANERO**  
Coordinador de Enseñanza de la Especialidad en Neonatología



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**DR. med. FERNANDO FÉLIX MONTES TAPIA**  
Secretario Académico del Área Clínica  
Facultad de Medicina y Hospital Universitario, UANL  
Presente.-

Estimado Dr. Montes Tapia:

Por medio de la presente, hago constar que la tesis titulada **“PREVALENCIA DE MENINGITIS EN RECIEN NACIDOS FEBRILES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO “Dr. José Eleuterio González”**, clave de registro PE20-00021, cuyo autor es la **DRA. MÓNICA MARIELA BRIONES CASTELLANOS** del Curso de Especialidad en Neonatología, ha sido revisada por el programa Turnitin, encontrando un 24% de similitud.

Después de la interpretación de los datos, se ha llegado a la conclusión que no existe evidencia de plagio de la tesis.

Quedo a sus órdenes para cualquier duda o aclaración.

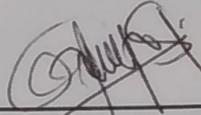
Atentamente,  
“Alere Flammam Veritatis”  
Monterrey, Nuevo León a 15 de febrero de 2021.

**DRA. med. ADRIANA NIETO SANJUANERO**  
Coordinador de Enseñanza de la Especialidad en Neonatología



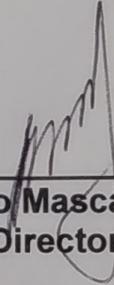
**"Prevalencia de meningitis en recién nacidos febriles en el  
Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González»**

**Aprobación de la tesis:**



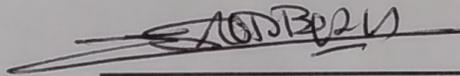
---

**Dra. med. Adriana Nieto Sanjuanero  
Director de Tesis**



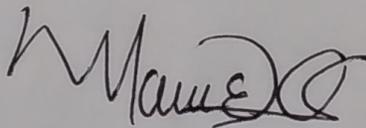
---

**Dr. Abiel Homero Mascareñas de los Santos  
Co-Director de Tesis**



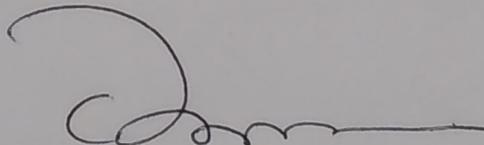
---

**Dr. med. Isaías Rodríguez Balderrama  
Profesor Titular de la Especialidad en Neonatología**



---

**Dr. med. Manuel Enrique de la O Cavazos  
Jefe del Departamento de Pediatría**



---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado**

# “Prevalencia de meningitis en recién nacidos febriles en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

*por* Mónica Mariela Briones Castellanos

---

**Fecha de entrega:** 11-feb-2021 12:20p.m. (UTC-0600)

**Identificador de la entrega:** 1507273389

**Nombre del archivo:** TESIS\_MENINGITIS\_RN\_FEBRILES\_11\_FEB\_2021.docx (359.19K)

**Total de palabras:** 8221

**Total de caracteres:** 44737

<sup>2</sup>  
**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“Prevalencia de meningitis en recién nacidos febriles en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”**

-Por

**DRA. MÓNICA MARIELA BRIONES CASTELLANOS**

<sup>2</sup>  
Como requisito parcial para obtener el grado de

**ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

**FEBRERO 2021**

**“Prevalencia de meningitis en recién nacidos febriles en el Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González»**

**Aprobación de la tesis:**

---

**Dra. med. Adriana Nieto Sanjuanero**  
**Director de Tesis**

---

**Dr. Abiel Homero Mascareñas de los Santos**  
**Co-Director de Tesis**

---

**Dr. med. Isaías Rodríguez Balderrama**  
**Profesor Titular de la Especialidad en Neonatología**

---

**Dr. med. Manuel Enrique de la O Cavazos**  
**Jefe del Departamento de Pediatría**

---

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

## **DEDICATORIA**

*Primero a mi Dios, a mis pacientes y sus madres.*

*A mi padre, quien se durmió en el sueño eterno de ver a su hija estudiante convertida en Doctora.*

*A quien debo todo lo que soy: Lety Castellanos, mi señora madre.*

*A quien ha crecido viéndome trabajar, como hoy, mi pequeño gran tesoro; mi María Ximena, mi bebé.*

*A mi mejor amigo y gran amor: Salvador.*

*A mi mayor alegría al llegar a casa: Rigoberto*

*A la mejor maestra que uno puede tener en la vida y en la neonatología: Dra. Adriana Nieto.*

*A quien me enseñó que la neonatología es mucho más que la UCIN: Dra. Yesenia Medina.*

*A quien, con sus retos, consejos y “libritos” me guió estos dos años y creo yo: por toda mi vida: Dr. Fernando Félix Montes Tapia.*

*A todos: Infinitas gracias.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*Al Dr. Abiel Mascareñas profesor del servicio de Infectología Pediátrica, mi Codirector de tesis, por sus enseñanzas, consejos y paciencia durante la elaboración de este trabajo y por compartir siempre sus conocimientos y tener disposición total para sacarnos de la ignorancia. Siempre con esa actitud tan positiva, amable y que despierta en quien lo escucha el interés por saber un poquito más. Gracias, maestro.*

*A la Dra. Adriana Nieto Sanjuanero. Profesora de Neonatología. Nunca terminaré de agradecer su paciencia, su amor por la enseñanza, sus consejos, sus regaños, sus ejemplos.*

## TABLA DE CONTENIDO

<b>Contenido</b>	
<b>pág.</b>	
<b>CAPÍTULO I.</b> .....	1
<b>CAPITULO II.</b> .....	5
Introducción.....	5
Marco teórico.....	6
Antecedentes.....	13
Planteamiento del problema.....	15
Justificación.....	17
<b>CAPÍTULO III.</b> .....	18
Hipótesis. ....	18
Hipótesis alterna.....	18
Hipótesis nula.....	18
<b>CAPITULO IV.</b> .....	19
Objetivos. ....	19
General.....	19
Específicos .....	19
<b>CAPITULO V.</b> .....	20
Material y métodos.....	20
Diseño del estudio.....	20
Población y muestra.....	21
Diseño metodológico.....	21
Análisis estadístico.....	22
<b>CAPITULO VI.</b> .....	23
Definiciones operacionales.....	23
Meningitis neonatal:.....	23
Prematurez.....	23
<b>CAPITULO VII.</b> .....	24
Resultados.....	24
<b>CAPITULO VIII.</b> .....	29

Discusión.....	29
<b>CAPITULO IX.....</b>	<b>31</b>
Conclusión .....	31
<b>CAPITULO X.....</b>	<b>32</b>
Bibliografía .....	32
<b>CAPITULO XI.....</b>	<b>34</b>
Anexos .....	34

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características demográficas de las madres de los RN con fiebre .....	34
<b>Tabla 2.</b> Características neonatales al ingreso y durante la estancia en UCIN.....	35
<b>Tabla 3.</b> Análisis del citoquímico y cultivo de líquido cefalorraquídeo y hemocultivo .....	36
<b>Tabla 4.</b> Análisis de signos y síntomas en recién nacidos con meningitis y análisis del seguimiento.....	37

63

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Hiporexia .....	38
<b>Figura 2.</b> Vómito .....	38
<b>Figura 3.</b> Diarrea.....	38
<b>Figura 4.</b> Hiporreactividad.....	38
<b>Figura 5.</b> Taquicardia.....	38
<b>Figura 6.</b> Apnea .....	38
<b>Figura 7.</b> Intubación.....	38
<b>Figura 8.</b> Pérdida de peso .....	38
<b>Figura 9.</b> Choque séptico.....	38
<b>Figura 10.</b> Irritabilidad.....	38
<b>Figura 11.</b> SDR.....	38
<b>Figura 12.</b> Seguimiento en consulta neonatal de alto riesgo .....	38

## LISTADO DE ABREVIATURAS

**BLEE:** Betalactamasas de Espectro Extendido.

**EGO:** Examen General de Orina.

**Hib:** Haemophilus influenzae tipo b

**L. monocytogenes:** Listeria monocytogenes

**LCR:** Líquido cefalorraquídeo.

**Leucocitos/ $\mu$ l:** (leucocitos/microlitro).

**PL:** Punción lumbar.

**RN:** Recién nacido (período comprendido del nacimiento hasta los 28 días de vida).

**RNP:** Recién nacido prematuro (< 37 semanas de gestación).

**RNT:** Recién nacido (desde el nacimiento y hasta los 28 días de vida).

**S. Agalactiae:** Streptococcus agalactiae

**SDG:** Semanas de gestación.

**SGB:** Estreptococo del Grupo B.

**SNC:** Sistema nervioso central.

**UCIN:** Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

**UFC/mL:** Unidades formadoras de colonias / mililitro.

## CAPÍTULO I.

**INTRODUCCIÓN:** La meningitis bacteriana es un proceso infeccioso agudo, caracterizado por inflamación de las meninges que rodean al cerebro y médula espinal. En neonatos es una causa importante de morbimortalidad y discapacidad a largo plazo.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Realizamos un estudio retrospectivo, analítico, comparativo y de cohorte. Se incluyeron neonatos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Neonatales con fiebre sin foco aparente y análisis citoquímico/cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), del 1 de enero al 31 de diciembre del 2019. Recopilamos variables demográficas maternas y neonatales, análisis bioquímicos de LCR, cultivos de LCR y sangre. El tamaño de la muestra fue por conveniencia y para el análisis estadístico utilizamos el programa SPSS 21, considerando un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

**RESULTADOS:** Se incluyeron un total de  $n=65$  neonatos febriles y se separaron en dos grupos para comparación de variables, Grupo A (fiebre/meningitis)  $n=37$  y Grupo B (fiebre/sin-meningitis)  $n=28$ . No hubo diferencia estadísticamente significativa en el grado de hipertermia así como en las manifestaciones clínicas acompañantes entre ambos grupos. La ruptura prematura de membranas fue un factor de riesgo estadísticamente significativo ( $p=0.16$ ). En el análisis del LCR encontramos: leucocitos en el Grupo A  $62.2 \pm 125.5$  cel/mm<sup>3</sup> vs Grupo B  $5.3 \pm 5.8$  cel/mm<sup>3</sup> ( $p=0.009$ ), lactato  $1.7 \pm 1.2$  mmol/l en el Grupo A vs  $1.2 \pm 0.9$  mmol/l ( $p=0.49$ ), proteínas  $117.2 \pm 84.3$  mg/dl para el Grupo A vs  $77.9 \pm 4.1$  mg/dl en el

Grupo B ( $p=0.27$ ). Los microorganismos aislados en LCR fueron *Lysteria monocytogenes* (5.4%) y *Staphylococcus coagulasa negativo* (8.1%). Los microorganismos aislados en sangre fueron *Lysteria monocytogenes* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

**DISCUSIÓN:** La prevalencia de meningitis en neonatos febriles fue de 57%. Pleocitosis, hiperproteinorraquia y elevación de lactato en LCR fueron estadísticamente significativos, sin embargo, la hipogluorraquia no resulto ser una variable significativa para el diagnóstico como ya reportan otros autores. La tasa de aislamiento bacteriana en LCR fue baja, 13.5%, a diferencia de lo encontrado por otros autores, 31%. La sobrevida fue del 100% que contrasta con lo reportado en la literatura, una tasa de mortalidad 5 a 20%.

**CONCLUSIONES:** La prevalencia de meningitis en neonatos febriles fue de 57%. Un factor de riesgo contribuyente fue la ruptura prematura de membranas. La pleocitosis, proteinorraquia y elevación de lactato en LCR resultaron ser valores estadísticamente significativos para el diagnóstico. El porcentaje de aislamiento bacteriano en LCR fue de 13.5%. La sobrevida fue del 100%.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Bacterial meningitis is an acute infectious process, characterized by inflammation of the meninges surrounding the brain and spinal cord. In neonates it is a major cause of long-term morbidity and disability.

**MATERIALS AND METHODS:** We carry out a retrospective, analytical, comparative and cohort study. Hospitalized neonates were included in the Neonatal Care Unit with unprecedented focus fever and cytochemical/cerebrospinal fluid culture (CSF) analysis from January 1 to December 31, 2019. We collect maternal and neonatal demographic variables, biochemical CSF tests, CSF and blood cultures. The sample size was for convenience and for statistical analysis we used the SPSS 21 program, considering a value of  $p < 0.05$  as statistically significant.

**RESULTS:** A total of 65 febrile neonates were included and separated into two groups for variable comparison, Group A (fever/meningitis)  $n = 37$  and Group B (fever/sin-meningitis)  $n = 28$ . Premature rupture of membranes was a statistically significant risk factor ( $p = 0.16$ ). In the CSF analysis we find leukocytes in Group A  $62.2 \pm 125.5 \text{ cel/mm}^3$  vs Group B  $5.3 \pm 5.8 \text{ cel/mm}^3$  ( $p = 0.009$ ), lactate  $1.7 \pm 1.2 \text{ mmol/l}$  in Group A vs  $1.2 \pm 0.9 \text{ mmol/l}$  ( $p = 0.49$ ), proteins  $117.2 \pm 84.3 \text{ mg/dL}$  for Group A vs  $77.9 \pm 4.1 \text{ mg/dL}$  in Group B ( $p = 0.27$ ). Isolated microorganisms in CSF were *Listeria monocytogenes* (5.4%) *staphylococcus coagulase negative* (8.1%). Isolated microorganisms in the blood were *Listeria monocytogenes* and *Stenotrophomonas maltophilia*.

**DISCUSSION:** The prevalence of meningitis in febrile neonates was 57%. Pleocytosis, hyperproteinorrachia and elevation of lactate in CSF were statistically significant, however, hypoglycorrquia did not turn out to be a significant variable for diagnosis as other authors already report. The rate of bacterial ailsing in CSF was low, 13.5%, as found by other authors, 31%. Survival was 100% contrasting with what was reported in the literature, a mortality rate of 5 to 20%.

**CONCLUSIONS:** The prevalence of meningitis in febrile neonates was 57%. A contributing risk factor was premature membrane rupture. Pleocytosis, proteinorrachia and elevation of lactate in CSF turned out to be statistically significant values for diagnosis. The percentage of bacterial isolation in CSF was 13.5%. Survival was 100%.

## CAPITULO II.

### Introducción.

La meningitis es una enfermedad devastadora en la etapa neonatal. Los primeros reportes datan de hace más de un siglo, en los que resaltaban su rareza clínica y engorroso diagnóstico en etapas avanzadas de la enfermedad. Con el transcurso del tiempo, a pesar de los avances científicos y tecnológicos, no se ha logrado reducir significativamente la tasa de secuelas en los supervivientes. De acuerdo con la localización geográfica, la incidencia varía considerablemente. En los países desarrollados se estima que es 0.3 casos por mil nacidos vivos; mientras que, en los países en vías de desarrollo las cifras ascienden hasta 6.1 casos por mil nacidos vivos.

19, 20

A pesar del desarrollo de vacunas eficaces, las herramientas para identificación rápida de patógenos y fármacos antimicrobianos potentes, la meningitis neonatal contribuye sustancialmente a la discapacidad neurológica en todo el mundo. La persistencia de la meningitis neonatal es el resultado de un número creciente de recién nacidos que sobreviven a un parto prematuro y de un mayor acceso a recursos médicos en países en desarrollo.<sup>1,2</sup>

La ausencia de hallazgos clínicos específicos hace el diagnóstico de meningitis más difícil en los recién nacidos que en niños mayores y adultos. Los recién nacidos tienen mayor riesgo de sepsis y meningitis que otros grupos de edad debido a la inmadurez en

la inmunidad humoral, celular y en función fagocítica. La defensa de las células T y la mediación de la actividad de las células B también están comprometidas, deficiente migración de neutrófilos y fagocitosis también contribuyen a la vulnerabilidad neonatal incluso a patógenos de baja virulencia. Por lo tanto, la meningitis neonatal sigue siendo un desafío de salud pública debido a la alta incidencia asociada de mortalidad y secuelas.<sup>19,20</sup>

### Marco teórico

La meningitis también llamada aracnoiditis o leptomeningitis, es una inflamación de las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal, por lo tanto implica la aracnoides, piamadre y líquido cefalorraquídeo (LCR). El proceso inflamatorio se extiende a lo largo del espacio subaracnoideo alrededor del cerebro, médula espinal, y los ventrículos.<sup>3,4</sup>

La meningitis bacteriana es un proceso infeccioso agudo, caracterizado por la inflamación de las meninges que rodean al cerebro y médula espinal. Dicha inflamación se caracteriza por presencia de un número anormal de células (leucocitos) en líquido cefalorraquídeo (LCR), aunado a ello, la evidencia de algún patógeno bacteriano en LCR más el cuadro clínico de meningitis.<sup>3,4,19</sup>

La meningitis bacteriana neonatal sigue siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad a pesar de los avances logrados en el campo de las inmunizaciones y de los nuevos antimicrobianos contra los patógenos responsables de la meningitis bacteriana;

ésta es un importante problema clínico caracterizado por una intensa reacción inflamatoria del espacio subaracnoideo y ventricular, ruptura de la barrera hematoencefálica y subsiguiente edema cerebral y vasculitis de los vasos cerebrales con las consecuentes secuelas neurológicas que resultan de la destrucción neuronal, debido a una intensa respuesta inflamatoria más que a la acción del agente infeccioso.<sup>3,4,20</sup>

El daño al parénquima cerebral es la consecuencia más importante de meningitis bacteriana. La muerte neuronal puede estar dada por tres vías: muerte celular programada por medio de la vía clásica de la caspasa 3, muerte celular independiente de la caspasa 3, ocasiona una condensación irreversible de la cromatina en el núcleo de la célula que está teniendo apoptosis y necrosis, muerte no natural de células y tejido vivo a través de edema celular, digestión de la cromatina y disrupción de la membrana plasmática y organelos celulares. El desarrollo de inflamación dentro del espacio subaracnoideo es seguido por un proceso que involucra el parénquima cerebral; la <sup>44</sup> infiltración inflamatoria de grandes y pequeñas arterias y venas puede resultar en trombosis. La necrosis focal es frecuentemente hallada y en algunos casos infartos mayores pueden ocurrir debido a la oclusión de grandes arterias. El daño al parénquima cerebral es evidenciado por la presencia de edema cerebral, áreas de infarto cerebral resultantes de la isquemia y por cambios histológicos, los cuales muestran pérdida neuronal se observa particularmente en el giro dentado del hipocampo.<sup>1,19,20</sup>

Prevenir los factores que contribuyen a dicha morbimortalidad incluyen el entendimiento de la patogénesis de cómo las bacterias que causan la meningitis penetran en la barrera hematoencefálica, la aparición de resistencia a los antimicrobianos y la dificultad en el diagnóstico precoz de la meningitis. La detección de

patógenos y biomarcadores <sup>6</sup> en el líquido cefalorraquídeo ayuda en el diagnóstico precoz de la meningitis neonatal.<sup>3,4,19,20</sup>

Los signos clínicos de la meningitis neonatal suelen ser muy graves y más del 30% de ellos ocurren en recién nacidos asintomáticos. Con frecuencia, los hallazgos asociados con la sepsis neonatal (por ejemplo, inestabilidad de temperatura, dificultad respiratoria, ictericia, apnea) son evidentes.<sup>1, 2,</sup>

Las manifestaciones clínicas anormales del SNC, como letargo, convulsiones (particularmente focales), vómito, irritabilidad, sugieren más específicamente meningitis.<sup>1,2</sup>

Una fontanela abombada o llena ocurre en aproximadamente el 25% y la rigidez de nuca en sólo el 15%. Anormalidades de los nervios craneales (particularmente aquellas que involucran el nervios tercero, sexto y séptimo) también pueden estar presentes. Las convulsiones se observan con mayor frecuencia con *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) (40-45%) que en meningitis por *Escherichia coli* (*E. coli*) (20%).<sup>2,6,7</sup>

Casos de meningitis en humanos y modelos experimentales en animales sugieren que el *S. agalactiae* y *E. coli* penetran en el cerebro a través de la microvasculatura de la barrera hematoencefálica como bacterias vivas

<sup>1</sup> Los agentes etiológicos más frecuentes en Estados Unidos son el estreptococo del grupo B (42%) y *Escherichia coli* (16%) con porcentajes diversos, según la literatura.<sup>1,2,6</sup>

Un tratamiento antibiótico empírico oportuno es fundamental para el manejo de neonatos con esta patología, pero el reconocimiento temprano de la meningitis bacteriana continúa siendo un desafío <sup>1,20</sup>

La erradicación del patógeno infeccioso del LCR es totalmente dependiente de antibióticos y debe administrarse por vía intravenosa a dosis meníngeas. Se diseña la selección de esquemas antibióticos empíricos para cubrir los posibles patógenos basados en la edad del paciente (p. ej., meningitis de inicio temprano) y factores de riesgo específicos (p. ej., posquirúrgico, nosocomial) con modificaciones según el resultado de la tinción de Gram y si LCR es positivo.<sup>1,19,20</sup>

La identificación temprana e inicio rápido de la antibioticoterapia son cruciales para reducir la morbilidad y mortalidad de la meningitis. Recientemente, el manejo de la meningitis ha sido complicado por la emergencia de un alto porcentaje de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y el incremento en cepas de *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) resistentes a ampicilina. En los últimos 40 años el tratamiento contra *S. pneumoniae* se basó en penicilina G, pero la resistencia a ésta, en la década de los 80, condujo al uso de cefalosporinas de espectro extendido como terapia empírica para meningitis bacteriana aguda. Sin embargo, en los últimos años han sido reportadas cepas de *S. pneumoniae* resistentes a las cefalosporinas de espectro amplio, condicionando falla clínica y retraso en la esterilización del líquido cefalorraquídeo (LCR). No obstante los antibióticos de tercera generación, como ceftriaxona y cefotaxima, continúan considerándose en muchos de los países desarrollados y en algunos en vías de desarrollo los estándares de elección para iniciar el manejo de tratamiento de la meningitis.

En México los principales agentes etiológicos en la etapa neonatal son: Enterobacterias: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp. *Streptococcus* del grupo B. *Listeria Monocytogenes* *Enterococcus* spp. El tratamiento empírico en este

grupo etario deberá llevarse a cabo mediante Ampicilina + Cefotaxima o Ceftriaxona, y como terapia alternativa Ampicilina + Gentamicina o Amikacina. <sup>4</sup> 1,2,6,19,20

Para realizar el diagnóstico de meningitis en los recién nacidos es importante analizar además de los datos clínicos, biometría hemática completa en búsqueda de leucocitosis o neutrofilia, así como realizar proteína C reactiva y procalcitonina como reactantes de fase aguda, así como el abordaje completo en búsqueda de foco infección ya que en el neonato la sepsis y la sepsis son clínicamente indistinguibles. Deberá realizarse examen general de orina y urocultivo, cultivo de sangre, perfil bioquímico completo así como punción lumbar para análisis citoquímico y realización de cultivo del líquido cefalorraquídeo. <sup>1,2,7,19,20</sup>

La sospecha de infección bacteriana se confirma a menudo, pero no uniformemente, por resultados positivos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o hemocultivo. Se hace el diagnóstico definitivo por examen del LCR mediante punción lumbar (PL), que debe realizarse en cualquier neonato sospechoso de tener sepsis o meningitis. Sin embargo, la PL puede ser difícil de realizar en un recién nacido y no debe realizarse en neonatos inestables ó en malas condiciones clínicas (por ejemplo: estado de choque, trombocitopenia, tiempo de coagulación prolongados o datos clínicos de sangrados anormales). Los cultivos de LCR deben obtenerse en todos los lactantes sintomáticos. Se ha estimado que entre el 15 y el 30% de los lactantes con meningitis comprobada en LCR tendrán hemocultivos negativos y aproximadamente el 15% A 30 % de los recién nacidos con hemocultivos negativos tienen cultivos de LCR positivos. <sup>6</sup> 2,3,4

6

La punción lumbar debe repetirse a las 24-48 horas si la respuesta al tratamiento y el cuadro clínico es cuestionable y a las 72 horas cuando están involucrados organismos gram-negativos (para asegurar la esterilización).<sup>2</sup>

La interpretación de los hallazgos del LCR es más difícil en los recién nacidos que en los niños mayores, especialmente en los bebés prematuros cuya barrera hematoencefálica más permeable provoca niveles más altos de glucosa y proteínas. El clásico hallazgo de disminución de glucosa en LCR (LCR/sangre proporción <40%), proteína en LCR elevada y pleocitosis es visto más frecuentemente en meningitis por gram negativos y meningitis con sepsis tardía y por gram positivos. Sólo cuando los tres parámetros son normales, la PL proporciona evidencia en contra de la infección; no existe un único parámetro que pueda excluir la presencia de meningitis en un recién nacido.<sup>1,2,3</sup>

La meningitis bacteriana comúnmente causa pleocitosis mayor de 100 glóbulos blancos WBC/mL, con predominantemente leucocitos polimorfonucleares evolucionando gradualmente a linfocitos. Durante los primeros días de vida, una pleocitosis mayor de 20 glóbulos blancos / ml se considera como evidencia de meningitis.<sup>19,20</sup>

Los cultivos de LCR de recién nacidos con GBS suelen ser estériles dentro de las primeras 24 horas de la terapia antimicrobiana. En la meningitis por bacilos gramnegativos el LCR permanece positivo durante un promedio de 3½ días.<sup>19,20</sup>

La falta de esterilidad del LCR podría deberse a una localización intraparenquimatosa (cerebritis, infarto, absceso cerebral, derrame subdural o empiema), baja dosis de antibióticos, alta concentración microbiana en el LCR, o cepas resistentes de GBS o *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*).<sup>19,20</sup>

El ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una poderosa herramienta de diagnóstico con excelente sensibilidad y especificidad.<sup>20</sup>

Particularmente cuando una madre es sintomática, la investigación materna como cultivos bacterianos o virales puede proporcionar información complementaria valiosa.<sup>20</sup>

<sup>1</sup> La prevención puede ser el mejor medio para mejorar los resultados a largo plazo. Dentro de las estrategias preventivas se incluyen la profilaxis antibiótica intraparto para prevenir la aparición temprana de la enfermedad por estreptococo del grupo B, la prevención de infecciones nosocomiales en neonatos hospitalizados sobre todo por bacilos gram negativos entéricos, que puede reflejar falla en las medidas de control de las infecciones hospitalarias, la prevención de infecciones en la comunidad que puede reflejar deficiencias en la higiene en el hogar, como el lavado de manos, la prevención de la diseminación de patógenos mediante la mejora en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones y la posibilidad de síntesis de vacunas contra estreptococo del grupo B y E. coli, que puede ser una buena alternativa por la posibilidad de prevenir infecciones tempranas y tardías, esto aún no es una realidad por diversos factores como el polisacárido proteico que debe actuar como inmunógeno, pero sobre todo por las dificultades en la regulación y legislación para la administración de vacunas en el embarazo.<sup>4,5</sup>

Las complicaciones de la meningitis neonatal pueden dividirse en tres tipos de acuerdo con el tiempo de presentación. Siendo complicaciones inmediatas aquellas que se presentan dentro de las primeras 72 horas del cuadro clínico y son: <sup>4</sup> edema cerebral, choque séptico, coagulación intravascular diseminada, miocarditis, hiponatremia, estado epiléptico, hemorragia, infarto o trombosis. Complicaciones mediatas las que surgen a

más de 72 horas del diagnóstico como son: hiponatremia, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, crisis convulsivas, hidrocefalia, hemiparesia o signos de déficit neurológico focal, higromas, absceso cerebral hemorragia, infarto o trombosis. Y complicaciones tardías: Sordera, empiema subdural, fiebre persistente o recurrente (25%), hidrocefalia, retraso psicomotor, ataxia, debilidad, cuadriparesia espástica.<sup>2,4,5,7</sup>

## Antecedentes

La meningitis neonatales un proceso inflamatorio agudo del SNC causado por microorganismos que afectan las leptomeninges. El examen del LCR realizarse en cualquier recién nacido en quien se sospecha una sepsis o meningitis.<sup>1,2</sup>

Alrededor del 15 al 35% de los recién nacidos con hemocultivos negativos tienen cultivos positivos de LCR. La meningitis neonatal es usualmente, una secuela de bacteriemia.<sup>1</sup>

Actualmente los bacilos gram (-) y el SGB corresponden a la mayoría de los casos. Tiene una incidencia de 0.5/1000 recién nacidos vivos. Más frecuente el primer mes, que en otra etapa de vida. El factor de riesgo más frecuente es el peso bajo al nacer, sin embargo, también contribuyen, la prematurez, RPM, corioamnionitis, infección periparto, parto traumático y asfixia.<sup>1,2</sup>

Los RN <2000gr tienen 6 veces mayor riesgo que el resto de la población de presentar infección al sistema nervioso central.<sup>3</sup>

Tan pronto se sospeche un caso de meningitis neonatal, se debe dar inicio al tratamiento antibiótico empírico, tomando en cuenta el escenario clínico de la enfermedad. No obstante, el diagnóstico resulta complejo debido a la baja especificidad de los signos y síntomas, difícil aislamiento del germen y aunado a la carencia de protocolos sistemáticos de detección en nuestro país. En consecuencia, si bien la mortalidad ha disminuido, la morbilidad se mantiene elevada (20-60%). De esta manera, resulta de suma importancia tener un mejor conocimiento del impacto, comportamiento epidemiológico y clínico de la meningitis neonatal en nuestra población.<sup>3,4</sup>

Hasta el momento, existe una línea de investigación sobre el tema y diversas publicaciones al respecto; sin embargo, la mayoría son estudios retrospectivos, con limitado número de pacientes y cobertura territorial.<sup>2</sup>

6 Sin tratamiento la tasa de mortalidad de la meningitis neonatal bacteriana neonatal se acerca al 100%.<sup>8</sup> La tasa de mortalidad de la meningitis bacteriana neonatal tratada es de 5 a 20%. Para los microorganismos que causan vasculitis o absceso cerebral (meningitis necrosante), la tasa de mortalidad puede acercarse al 75%. Se observan secuelas neurológicas (p. ej., hidrocefalia, hipoacusia, discapacidad intelectual) en el 20-50% de los recién nacidos que sobreviven, con peor pronóstico cuando los agentes etiológicos son bacilos entéricos gramnegativos.<sup>3,4,20</sup>

En un estudio multicéntrico realizado en Lima, Perú (Malga y Yetay, 2019) cuyo objetivo fue determinar la incidencia, características clínicas y del LCR, etiología y complicaciones de la enfermedad, encontraron que la incidencia hospitalaria fue 1.4 por mil nacidos vivos, siendo diez veces superior la ocurrencia en prematuros. La dificultad respiratoria fue el síntoma más frecuente en la forma temprana, mientras que fiebre e

irritabilidad en los casos tardíos. El LCR mostró pleocitosis sin predominio de PMN. Los gérmenes más frecuentes fueron E. coli y L. monocytogenes. La ventriculitis e hidrocefalia fueron las complicaciones neurológicas más comunes.<sup>19</sup>

En un estudio realizado en San Pedro Sula, Honduras (Zepeda y Hasbun,2019) la presencia de cuadro febril fue el factor de riesgo materno más frecuente para el diagnóstico, seguido de infecciones del tracto urinario, ruptura prematura de membranas y corioamnionitis.<sup>21</sup>

### Planteamiento del problema

La <sup>1</sup>meningitis bacteriana en el primer mes de vida es la infección más común del sistema nervioso central, incluso más que en cualquier otro momento de la vida. La meningitis es una enfermedad devastadora en la etapa neonatal. Los primeros reportes datan de hace más de un siglo, en los que resaltaban su rareza clínica y engorroso diagnóstico en etapas avanzadas de la enfermedad.<sup>1,2</sup>

Con el transcurso del tiempo, <sup>3</sup>a pesar de los avances científicos y tecnológicos, no se ha logrado reducir significativamente la tasa de secuelas en los supervivientes. De acuerdo con la localización geográfica, la <sup>3</sup>incidencia varía considerablemente. En los países desarrollados se estima que es 0.3 casos por mil nacidos vivos; mientras que, en los <sup>3</sup>países en vías de desarrollo las cifras ascienden hasta 6.1 casos por mil nacidos vivos.

2

Las meningitis representan una verdadera urgencia médica, debido a que <sup>65</sup> el retraso en su diagnóstico y tratamiento tiene una alta tasa de complicaciones, discapacidad y muerte.<sup>3</sup>

En nuestro hospital no se cuenta con estadística en cuanto a la prevalencia del diagnóstico de meningitis <sup>21</sup> en recién nacidos febriles ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, manifestaciones clínicas, perfil bacteriológico, análisis de LCR y/o complicaciones en quienes se diagnostica esta patología.

Es necesario realizar el abordaje completo para diagnóstico de proceso infeccioso en aquellos recién nacidos que presenten fiebre; el cual debe incluir realización de punción lumbar así como dar seguimiento a los pacientes con diagnóstico de meningitis en el periodo neonatal para así reconocer oportunamente y establecer medidas tempranas de rehabilitación y tratamiento en quienes las presenten.

## Justificación

En el recién nacido con fiebre la <sup>12</sup> sepsis neonatal y la meningitis son clínicamente indistinguibles ya que se caracterizan por inestabilidad de la temperatura, irritabilidad o letargo, rechazo a la alimentación, vómito, dificultad respiratoria o apnea. La meningitis bacteriana <sup>6</sup> ha sido identificada por el cultivo en los recién nacidos con índices de LCR normales.<sup>6</sup>

Tan pronto se sospeche un caso de meningitis, se debe dar inicio al tratamiento antibiótico empírico, tomando en cuenta el escenario clínico de la enfermedad. No obstante, <sup>3</sup> el diagnóstico resulta complejo debido a la baja especificidad de los signos y síntomas, difícil aislamiento del germen y aunado a la carencia de protocolos sistemáticos de detección en nuestro país.<sup>6</sup>

En consecuencia, si bien <sup>3</sup> la mortalidad ha disminuido, la morbilidad se mantiene elevada. De esta manera, resulta de suma importancia tener un mejor conocimiento del impacto, <sup>5</sup> comportamiento epidemiológico y clínico de la meningitis neonatal en nuestra población.<sup>6</sup>

Existen diversas publicaciones al respecto; sin embargo, la mayoría son estudios retrospectivos, con limitado número de pacientes y cobertura territorial. Por lo que es de suma importancia realizar un estudio en nuestra institución en el cual podamos establecer la prevalencia de meningitis en recién nacidos febriles, así como identificar los factores de riesgo y la sintomatología que se presentan con mayor frecuencia. Es necesario establecer cuáles son los gérmenes más frecuentemente aislados, <sup>31</sup> así como las complicaciones a corto y largo plazo en esos pacientes.

## CAPÍTULO III.

### Hipótesis.

60

#### **Hipótesis alterna**

Existe relación entre la presencia de fiebre y LCR patológico.

59

#### **Hipótesis nula**

No existe relación entre la presencia de fiebre y LCR patológico.

## CAPITULO IV.

### Objetivos.

#### General

Conocer la prevalencia de meningitis en recién nacidos febriles ingresados en el Servicio de Medicina Crítica Pediátrica en las áreas de UCIN (Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales) 1,2 y 3.

#### Específicos

1. Conocer el porcentaje de cultivos de LCR positivos.
2. Conocer el germen aislado con mayor frecuencia en cultivo de LCR y hemocultivos.
3. Conocer la mortalidad asociada a meningitis neonatal.
4. Conocer los parámetros del LCR con mayor relevancia para el diagnóstico.
5. Conocer los síntomas más frecuentes al diagnóstico.
6. Conocer la prevalencia y el estado neurológico de los <sup>29</sup>pacientes con diagnóstico de meningitis neonatal que acuden a consulta de seguimiento neonatal de alto riesgo.

## **CAPITULO V.**

### **Material y métodos**

#### **Diseño del estudio**

Estudio analítico, observacional, descriptivo, retrospectivo. Se realizó en el Servicio de Medicina Crítica Pediátrica en las áreas de UCIN (Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales) 1,2 y 3 del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en donde se analizaron de manera retrospectiva 67 expedientes de recién nacidos febriles ingresados en UCIN durante el periodo del 1 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2019. Se analizaron los datos capturados, una vez obtenida la autorización por el Comité de Ética y el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la UANL con el numero PI20-00117.

#### ***Criterios de inclusión, exclusión y eliminación***

Los ***criterios de inclusión*** que se integraron para la realización de este estudio fueron: recién nacidos ingresados con fiebre y análisis del LCR en UCIN 1,2 y 3 del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Los ***criterios de exclusión*** que se tomaron en cuenta fueron: recién nacidos con fiebre en quienes por alguna razón no se realizó la punción lumbar. Por otra parte los ***criterios de eliminación*** empleados fueron: recién nacidos con expediente incompleto.

De acuerdo con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación previamente descritos se analizaron las siguientes variables:

Variables Maternas: edad, número de gestas, CPN (control prenatal), RPM ruptura prematura de membranas, vía de nacimiento, tipo de alimentación al recién nacido,

Variables neonatales: género, edad gestacional, peso al nacer, peso bajo para la edad gestacional, edad al diagnóstico.

Análisis del LCR: lactato, pH, glucosa, proteínas, aspecto, cultivo, microorganismo aislado, sensibilidad y resistencia.

### **Población y muestra**

Tipo de estudio: poblacional. Recién nacidos ingresados con fiebre y análisis de LCR en UCIN 1,2 y 3 del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González de Enero a diciembre de 2019

Se realizó un muestreo no probabilístico. Tamaño de la muestra 67 recién nacidos.

### **Diseño metodológico**

Se realizó recolección de datos por medio de revisión de expedientes de recién nacidos ingresados con fiebre y análisis del LCR en UCIN 1,2 y 3 del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Se analizaron los resultados de los estudios de LCR y se dividió la cohorte en dos grupos: Grupo A/RN Fiebre+Meningitis y Grupo B/ Fiebre+Sin meningitis y se analizaron las siguientes variables:

Variables Maternas: edad, número de gesta, control prenatal (CPN), ruptura prematura de membranas (RPM), vía de nacimiento, tipo de alimentación al recién nacido,

Variables Neonatales: género, edad gestacional (EG), peso al nacer (PN), peso bajo para la edad gestacional (PBEG), edad al diagnóstico.

Análisis Bioquímico del LCR: lactato, pH, glucosa, proteínas, aspecto, cultivo, microorganismo aislado, sensibilidad y resistencia.

### **Análisis estadístico**

Se describieron por media y desviación estándar aquellas variables cuantitativas de distribución normal y por mediana y rangos intercuartiles para variables cuantitativas de distribución anormal.

Para comparar los datos entre los grupos se utilizó la prueba T de Student y la prueba Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher según el tipo de dato, y para correlaciones se usó el coeficiente de correlación de Pearson usando el programa computacional SPSS v21 (SPSS Inc. Software, Chicago, Illinois, USA)

Se consideró una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa, aquellas variables que resultaron con significancia estadística se incluyeron en un modelo de regresión logística.

## CAPITULO VI.

### Definiciones operacionales

#### Meningitis neonatal:

- Criterios mayores (1 o más de ellos)
  1. Pleocitosis igual o mayor a 20 células/mm<sup>3</sup>.
  2. Cultivo de LCR positivo.
- Criterios menores (2 o más de ellos)
  1. Hipogluorraquia (menor que 40mg/dl).
  2. Lactato igual o mayor a 2 mmol/l.
  3. Proteínas igual o mayor 100mg/dl.

#### Prematurez

<sup>46</sup> Recién nacido cuando nace antes de haberse completado las 37 semanas de gestación.

## CAPITULO VII.

### Resultados

Se revisaron 67 Expedientes. Se eliminaron dos pacientes porexpediente incompleto. El total de la cohorte fue de 65 <sup>16</sup> pacientes los cuales se dividieron en dos grupos y se compararon para cumplir con los objetivos del estudio.

En el **Grupo A: RN con fiebre+meningitis** con una n=37 y en el **Grupo B: RN con fiebre sin meningitis** con una n=28 recién nacidos y se analizaron las variables ya descritas.

En cuanto a las características demográficas maternas, encontramos en el Grupo A <sup>42</sup> una edad de  $24 \pm 5.7$  años y en el Grupo B  $22.6 \pm 5.7$  años con una p de 0.362, el número de gestaciones fue  $2.3 (\pm 1.3)$  para el Grupo A vs  $2.1 \pm 1.4$  para el Grupo B con una p de 0.65. En cuanto a la vía de nacimiento, fueron obtenidos por parto vaginal 17(45.9%) y por cesárea 20 (54.1%) en el Grupo A vs 16 (57.1%) y 12 (42.9%) respectivamente para el Grupo B sin <sup>11</sup> diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.455$ ).

Las 33 madres del grupo A llevaron un adecuado control prenatal y 26 del grupo B; no estadísticamente significativo ( $p=0.692$ ). El antecedente de ruptura prematurade membranas se presentó en 7 madres (18.9%) del grupo A y en ninguna del Grupo sin meningitis. Lo cual es estadísticamente significativo con una p de 0.016.

Las horas de ruptura prematura de membranas con una media de 17.4 horas ( $\pm 47.1$ ) para el grupo A, lo cual fue estadísticamente significativo con un valor de p de 0.03 (Ver <sup>68</sup>Tabla 1. Características demográficas de las madres de los recién nacidos con fiebre)

En cuanto a las características neonatales al ingreso y <sup>50</sup> durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales encontramos que en el grupo A (n=37) fueron 18 (48.6%) del sexo femenino y 19 (51.4%) masculinos y en el grupo B (n=28) 14 femeninos (50%) y 14 (50%) masculinos. No estadísticamente significativo con una p de 0.914.

En el grupo con meningitis la media de edad gestacional al nacimiento fue de 38.4 semanas ( $\pm 1.5$ ) y de 38.1 semanas ( $\pm 1.3$ ) en los pacientes sin meningitis. Sin significancia estadística; con un valor de p de 0.435.

En el grupo con meningitis el peso a nacer fue de 3.053 gramos ( $\pm 611$ ) mientras que en el grupo B el peso al nacer fue de 2906.7 gramos ( $\pm 573$ ) lo cual no fue estadísticamente significativo con una p de 0.330.

Del grupo A 8 neonatos (21.6) tenían peso bajo para la edad gestacional y 6 (21.4) del grupo B, no estadísticamente significativo ( $p=0.985$ )

<sup>53</sup> La media de edad al momento del diagnóstico fue de 6 días (21.4) para el grupo A vs 10.3 días ( $\pm 8.5$ ) para el grupo B. Lo cual no fue estadísticamente significativo con un valor de p de 0.689.

En cuanto al tipo de alimentación, en el grupo A, 24 recién nacidos (64.9%) eran alimentados al seno materno exclusivo, 5 con fórmula (13.5%) y 8 (21.6%) con técnica mixta. En el grupo B, 15 (53.6%) alimentados con seno materno exclusivo, 3 (10.7%) con fórmula y 10 (32.7%) con técnica mixta. Con una p de 0.453, no significativo.

En el grupo con meningitis una media de días de antibioticoterapia de 12.1 ( $\pm$  4.7) vs 5.7 días ( $\pm$  3.2) en el grupo B lo cual fue estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ )

En cuanto a los días de hospitalización en los neonatos del grupo A se reportó una media de 13.3 días ( $\pm$  7.5) vs 6.07 ( $\pm$  3.2) en pacientes sin meningitis lo cual fue estadísticamente significativo con una  $p < 0.001$ . (Ver tabla 2. Características neonatales al ingreso y durante la estancia en UCIN)

Del análisis del citoquímico de LCR se reportó en el grupo de recién nacidos con neuroinfección color xantocrómico en 35 neonatos (94.6%), líquido claro en 1 paciente (2.7%) y líquido sanguinolento en 1 neonato (2.7%). En los pacientes sin neuroinfección el citoquímico presentó color xantocrómico en 26 recién nacidos (92.9%) líquido claro en 2 bebés (7.1%) y no se reportó ningún líquido sanguinolento en recién nacidos sin meningitis. Estos datos no fueron estadísticamente significativos ( $p=0.486$ )

Del pH del LCR en grupo A: una media de 7.5 ( $\pm$  2.6) y de 7.5 ( $\pm$  2.6) en el grupo B lo cual no es estadísticamente significativo con un valor de p de 0.996

Para el lactato una media de 1.7 mmol/l ( $\pm$  1.2) en el grupo A y para el grupo B 1.2 mmol/l ( $\pm$  0.9). No estadísticamente significativo ( $p=0.049$ )

Los leucocitos con media de 62.2 cel/mm<sup>3</sup> ( $\pm$  125.5) en el grupo A y una media de 5.3 cel/mm<sup>3</sup> ( $\pm$  5.8). Lo cual fue estadísticamente significativo con un valor de p de 0.009.

La proteinorraquia en el grupo A presentó una media de 117.2 ( $\pm$  84.3) y en el grupo B una media de 77.9 ( $\pm$  41) lo cual fue estadísticamente significativo, ( $p$  de 0.027)

En cuanto a la glucorraquia en el grupo con meningitis presentaron un nivel de glucosa de 43.2mg/dl ( $\pm 16$ ) y en el grupo B 47.3 mg/dl ( $\pm 24.2$ ). no estadísticamente significativo ( $p=0.429$ ).

Se reportaron positivos 5 cultivos de LCR (13.5%) de los pacientes del grupo A; en 2 recién nacidos se aisló *Lysteria monocytogenes* (5.4%) y en 3 (8.1%) *Staphylococcus coagulasa negativo*. En el grupo B ningún paciente presentó germen aislado en LCR. Estos datos no fueron estadísticamente significativos ( $p=0.065$ ).

De los pacientes con meningitis 3 (8.1%) presentaron hemocultivo positivo. Los gérmenes aislados fueron *Lysteria monocytogenes*, *Stenotrophomonas maltophilii* y *Staphylococcus epidermidis*. En el grupo sin meningitis se aisló en 3 pacientes (10.7%) *Staphylococo coagulasa negativo*. No estadísticamente significativo ( $p=0.181$ ) Ver tabla

### 3. Análisis del citoquímico de líquido cefalorraquídeo.

Variable	Grupo A (n=37) n (%)	Grupo B (n=28) n (%)	Valor de <i>p</i> ( <i>&lt; 0.05</i> )
Manifestaciones clínicas asociadas	13 (35.1)	10 (35.7)	
Hiporexia	1 (2.7)	1 (3.5)	0.841
Vómito	0	2 (7.1)	0.099
Diarrea	2 (5.4)	2 (7.1)	0.211
Estupor	0	1 (3.5)	0.247
Taquicardia	0	1 (3.5)	0.247
Apnea	1 (2.7)	0	0.247
Dificultad Respiratoria	0	1 (3.5)	0.247
Intubación	2 (5.4)	0	0.211
Pérdida de peso	3 (8.1)	1 (3.5)	0.451
Irritabilidad	3 (8.1)	1 (3.5)	0.451
Estado de Choque	1 (2.7)	0	0.380
Consulta de seguimiento			
Asistieron	13 (35.1)	2 (7.1)	0.024
No asistieron	24 (64.9)	26 (92.9)	
Examen neurológico en el seguimiento			
Normal	9 (69.2)	2 (100)	
Anormal	4 (30.7)	0	

En cuanto a los síntomas presentados al momento del diagnóstico, la hiporexia se reportó en 2 recién nacidos, uno en cada grupo, 5.4 % vs 7.1%, sin diferencia estadística ( $p=0.841$ ), vómito 2 (7.1%) en el Grupo B ( $p=0.099$ ) no significativo, diarrea 2 pacientes del grupo A (5.4%)  $p=0.211$  no significativo, estupor 1 paciente del grupo B (3.5 %) no significativo con una  $p=0.247$ , taquicardia 1 paciente del grupo B (3.5 %) no significativo ( $p=0.247$ ), apnea 1 (2.7%) para el Grupo A, no significativo ( $p=0.38$ ), dificultad respiratoria 1 (3.5%) en el Grupo B ( significativo ( $p=0.247$ ), requirieron intubación endotraqueal 2 (5.4%) en Grupo A y ninguno en el Grupo B con una  $p=0.211$ , reportamos pérdida de peso para el Grupo A 3 (8.1%) vs 1 (3.5%) en el Grupo B, sin diferencia estadísticamente significativa con  $p=0.451$ , presentaron irritabilidad 3 (8.1%) del Grupo A y 1 (3.6%) del Grupo B con una  $p=0.451$ , sin significancia estadística y estado de choque 1 (2.7%) paciente en el Grupo A y ninguno en el Grupo B con una  $p=0.38$ .

Del total de la muestra  $n=65$ , 15 pacientes (23%) acudieron a consulta de seguimiento del neurodesarrollo, 13 (35.1%) del Grupo A vs 2 (7.1%) del Grupo B. En el Grupo A 9 (69.2%) se encontró una exploración neurológica normal 4 (30.7%) anormal. Los 2 pacientes del Grupo B que acudieron al seguimiento la exploración neurológica fue normal, los otros 26 (92.9%) no tienen ninguna consulta de seguimiento al momento de la revisión del expediente. Estos datos son estadísticamente significativos con una  $p=0.024$ .

## CAPITULO VIII.

### Discusión

En nuestra población la prevalencia de meningitis en recién nacidos febriles fue de 57% lo cual es similar a los resultados del estudio publicado en 2019 por Málaga y cols. quienes reportan un 58.3% de casos en una muestra de 53 pacientes. <sup>19</sup>

En este mismo estudio en el LCR destacó la pleocitosis y proteinorraquia lo cual es idéntico en nuestra muestra en la que en el análisis bioquímico del LCR encontramos la pleocitosis ( $p 0.009$ ), la proteinorraquia ( $p 0.027$ ) y el lactato ( $0.049$ ) como valores estadísticamente significativos para el diagnóstico de meningitis. <sup>19</sup>

Es importante destacar, que en contraste con lo reportado en los estudios de A Silva C, Días L, Cardona RSB, Smith y cols (2020), la hipogluorraquia no resulto ser una variable significativa, en nuestro estudio la gluorraquia fue igual en ambos grupos. <sup>4</sup>

En nuestro trabajo el porcentaje de hemocultivos positivos en el grupo con meningitis fue de 8.1% lo cual representa una tercera parte de lo reportado en el trabajo de Malaga y cols, (23.8%) los gérmenes aislados con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*. En nuestra población los agentes más frecuentes causantes de meningitis fueron *Estafilococo coagulasa negativo* y *Listeria monocytogenes*.

En nuestra institución la toma de hemocultivo en recién nacidos con fiebre se realiza al ingreso del paciente. El porcentaje de aislamiento bacteriano en LCR en recién nacidos febriles con meningitis en nuestra muestra fue de 13.5%; la baja tasa de

aislamiento lo podríamos atribuir al inicio de la antibioticoterapia al momento del ingreso del paciente, y a que por cuestiones administrativas la punción lumbar se realiza posterior a una o dos dosis de antibióticos.

En el estudio de Malaga y cols, la media de edad de presentación del cuadro clínico fue de 17.5 días lo cual es similar con nuestra muestra que fue de 11.5 días. En ambos estudios los pacientes con meningitis fueron recién nacidos a término lo cual llama la atención ya que se menciona en la literatura a la prematurez como factor de riesgo para infección en el sistema nervioso central.<sup>19</sup>

Se reporta en la literatura una tasa de mortalidad de la meningitis bacteriana neonatal tratada que va del 5 a 20%. La mortalidad en nuestra muestra fue de 0.<sup>6,7</sup>

La presentación clínica de la meningitis bacteriana es clínicamente indistinguible de la sepsis neonatal. En nuestro estudio incluimos a todos los recién nacidos febriles en quienes se realizó punción lumbar. Encontramos que en el grupo A la media de temperatura fue de 38 ( $\pm 0.77$ ) y en el grupo B fue de 38.2 ( $\pm 0.13$ ) lo cual no fue estadísticamente significativo ( $p=0.099$ ). A diferencia de lo que se reporta en el estudio de Malaga y cols., en 2019 donde encontraron que los síntomas con mayor frecuencia en los pacientes con meningitis fueron fiebre en 31 de 53 pacientes con una media de 39.9 grados centígrados, ellos también reportaron en su muestra irritabilidad en 30 pacientes, estupor en 14 y dificultad respiratoria en 26 sujetos, apnea en 13 recién nacidos y vómitos en 7 pacientes, en nuestra muestra las manifestaciones clínicas no fueron estadísticamente significativas y el grado de hipertermia no orientó hacia la meningitis.<sup>19</sup>

## **CAPITULO IX.**

### **Conclusión**

La prevalencia de meningitis en recién nacidos febriles el periodo comprendido de enero adiciembre de 2019 fue de 57% y un factor de riesgo contribuyentes el antecedente de ruptura prematura de membranas.

En el análisis bioquímico del LCR encontramos la pleocitosis, la proteinorraquia y el lactato como valores estadísticamente significativos en el diagnóstico. Es importante destacar, que la hipogluorraquia no resulto ser una variable significativa, la gluorraquia fue igual en ambos grupos.

El porcentaje de aislamiento bacteriano en LCR en RN febriles con meningitis fue de 13.5%; la baja tasa de aislamiento la podríamos atribuir al inicio de antibióticos al momento del ingreso del paciente, y por cuestiones administrativas la punción lumbar y análisis del LCR se realiza posterior a uno o dos dosis de antibióticos.

El porcentaje de hemocultivos positivos en recién nacidos febriles fue de 9.2%. El porcentaje de hemocultivos positivos en el grupo con meningitis fue de 8.1%. La sobrevida fue del 100%.

## CAPITULO X.

### Bibliografía

- 24  
1. Heath, P., Okike, I. y Oeser, C. (2011). Neonatal Meningitis: Can we do better? *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 719:11-24.
- 38  
2. Baud, O. y Aujard, Y. (2013). Neonatal bacterial meningitis. *Handbook of Clinical Neurology*.; 112:1109-13.
- 37  
3. Polin, R. y Harris, M. (2001). Neonatal bacterial meningitis. *Semin Neonatol*. 6:157-172.
- 27  
4. de, A. S. C., Dias, L., Cardona, R. S. B., Variane, G. F. T., do Nascimento, S. D., de Oliveira, S. R. P., y Richtmann, R. (2020). Anaerobic neonatal meningitis: A diagnostic challenge. *Anaerobe*, 61, 102134.
- 54  
5. Liu, M. D., Xu, F. L., Duan, W. L., Liu, J. X., Li, X. N., Liu, Y. X., y Wang, Y. J. (2019). [Risk factors for poor prognosis of neonatal bacterial meningitis]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 21(11), 1064-1068.
- 15  
6. Xu, M., Hu, L., Huang, H., Wang, L., Tan, J., Zhang, Y., . . . Huang, L. (2019). Etiology and Clinical Features of Full-Term Neonatal Bacterial Meningitis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Front Pediatr*, 7, 31. doi:10.3389/fped.2019.00031
- 13  
7. Mao, D. H., Miao, J. K., Zou, X., Chen, N., Yu, L. C., Lai, X., . . . Chen, Q. X. (2018). Risk Factors in Predicting Prognosis of Neonatal Bacterial Meningitis-A Systematic Review. *Front Neurol*, 9, 929.
- 32  
8. Chusid, M. J. (2017). Fever of Unknown Origin in Childhood. *Pediatr Clin North Am* 2017;64(1);205-230.
- 30  
9. Ritz, N. [Fever without focus and fever of unknown origin in childhood]. *Praxis* 2013;102(3), 157-164.
- 17  
10. Szymanski, A. M., Clifford, H., y Ronis, T. Fever of unknown origin: a retrospective review of pediatric patients from an urban, tertiary care center in Washington, DC. *World J Pediatr* 2020;16(2), 177-184.

- 10  
11. Antoon, J. W., Potisek, N. M., y Lohr, J. A. Pediatric Fever of Unknown Origin. *Pediatr Rev* 2015;36(9), 380-390.
- 10  
12. Antoon, J. W., Peritz, D. C., Parsons, M. R., Skinner, A. C., y Lohr, J. A. Etiology and Resource Use of Fever of Unknown Origin in Hospitalized Children. *Hosp Pediatr* 2018; 8(3), 135-140.
- 18  
13. Chien, Y. L., Huang, F. L., Huang, C. M., y Chen, P. Y. Clinical approach to fever of unknown origin in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2017; 50(6), 893-898.
- 23  
14. Dayal, R., y Agarwal, D. Fever in Children and Fever of Unknown Origin. *Indian J Pediatr* 2016;83(1), 38-43.
- 20  
15. Kacenenbogen, N. [The acute episode of fever of unknown origin among children under the age of 3: strategy against uncertainty in outpatient medicine]. *Rev Med Brux* 2014; 35(5), 422-430.
- 26  
16. Mukhopadhyay, S., Wade, K. C., y Puopolo, K. M. Drugs for the Prevention and Treatment of Sepsis in the Newborn. *Clin Perinatol* 2019;46(2), 327-347.
- 19  
17. Poggi C, Dani C. Sepsis and Oxidative Stress in the Newborn: From Pathogenesis to Novel Therapeutic Targets. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:9390140.
- 45  
18. Shakib, J. H. Newborn Early-Onset Sepsis Guidelines: The Not So Simple Truth. *Hosp Pediatr*, 2018;8(5), 302-303.
- 5  
19. Málaga, X. y Ye, J. Meningitis neonatal: estudio multicéntrico en lima, Perú, J, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Facultad de Medicina. 2019
20. Kim, K, Neonatal Bacterial Meningitis. *NeoReviews* Vol. 16 No. 9 September 2015 e 535
- 37  
21. Zepeda, A. Casco, E. Factores de Riesgo para Sepsis Neonatal Temprana. Hospital Nacional Doctor Mario Catarino Rivas 2017-2018. Universidad nacional autónoma de honduras valle de sula universitaria de ciencias de la salud

## CAPITULO XI

### Anexos

**Tabla 1.**

Características demográficas de las madres de los RN con fiebre

Variable	GRUPO A CON MENINGITIS n= 37		GRUPO SIN B MENINGITIS n= 28		Valor de p ( <b>&lt; 0.05</b> )
	Media (DE)	n (%)	Media (DE)	n (%)	
<b>Edad materna</b>	24 ± 5.7		22.6 ± 5.7		0.362
<b>Número de gesta</b>	2.3 ± 1.3		2.1 ± 1.4		0.65
<b>Vía de nacimiento</b>					
<b>Parto</b>		17 (45.9)		16 (57.1)	0.455
<b>Cesárea</b>		20 (54.1)		12 (42.9)	
<b>Control prenatal</b>		33		26	0.692
<b>RPM</b>		7 (18.9)		0	<b>0.016</b>
<b>Horas de RPM</b>	17.4 ± 47.1		0	0	<b>0.03</b>
<i>RPM (ruptura prematura de membranas).</i>					

**Tabla 2.**

Características neonatales al ingreso y durante la estancia en UCIN

Variable	GRUPO A CON MENINGITIS n= 37		GRUPO B SIN MENINGITIS n= 28		Valor de p ( <b>&lt; 0.05</b> )
	Media (DE)	n (%)	Media (DE)	n (%)	
<b>Género</b>					
Femenino		18 (48.6)		14 (50)	0.914
Masculino		19 (51.4)		14 (50)	
<b>Edad gestacional al nacimiento (semanas)</b>	38.4 ± 1.5		38.1 ± 1.3		0.435
<b>Peso al nacer (gr)</b>	3053.2 ± 611		2906.7 ± 573		0.330
<b>Peso bajo para la edad gestacional</b>		8 (21.6)		6 (21.4)	0.985
<b>Edad al diagnóstico (días)</b>	6 (21.4)		10.3 ± 8.5		0.689
<b>Alimentación</b>					
Leche materna		24 (64.9)		15 (53.6)	0.453
Fórmula		5 (13.5)		3 (10.7)	
Mixta		8 (21.6)		10 (32.7)	
<b>Días de antibioticoterapia</b>	12.1 ± 4.7		5.7 ± 3.2		<b>&lt; 0.001</b>
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	13.3 ± 7.5		6.07 ± 3.2		<b>&lt; 0.001</b>
<b>Gr (gramos).</b>					

**Tabla 3.**

Análisis del citoquímico y cultivo de líquido cefalorraquídeo y hemocultivo

Variable	GRUPO A CON MENINGITIS n= 37		GRUPO B SIN MENINGITIS n= 28		Valor de p ( 0.05)
	Media (DE)	n (%)	Media (DE)	n (%)	
<b>Color</b>					
<b>Xantocrómico</b>		35 (94.6)		26 (92.9)	0.486
<b>Claro</b>		1 (2.7)		2 (7.1)	
<b>Sanguinolento</b>		1 (2.7)		0	
<b>pH</b>	7.5 ± 2.6		7.5 ± 2.6		0.996
<b>Lactato</b>	1.7 ± 1.2		1.2 ± 0.9		<b>0.049</b>
<b>Leucocitos</b>	62.2 ± 125.5		5.3 ± 5.8		<b>0.009</b>
<b>Glucosa</b>	43.2 ± 16.8		47.3 ± 24.2		0.429
<b>Proteínas</b>	117.2 ± 84.3		77.9 ± 41		<b>0.027</b>
<b>Cultivo</b>					
<b>Positivo</b>		5 (13.5)		0	0.065
<b>Negativo</b>		32 (86.5)		28 (100)	
<b>Germen aislado LCR</b>					
<b>Ninguno</b>		32 (86.7)		28 (100)	0.129
<b>Lysteriamonocytogenes</b>		2 (5.4)			
<b>Staphylococcus coagulasa negativo</b>		3 (8.1)			
<b>Hemocultivo positivo</b>		3 (8.1)		3 (10.7)	0.720
<b>Germen aislado en sangre</b>				25 (89.3)	0.181
<b>Ninguno</b>		34 (91.9)		3 (10.7)	
<b>Staphylococo coagulasa negativo</b>		0		0	
<b>Lysteriamonocytogenes</b>		1 (2.7)		0	
<b>Klepsiellapneumoniae</b>		1 (2.7)		0	
<b>Stenotrophomonasmaltophilia</b>		1 (2.7)		0	
<i>LCR (líquido cefalorraquídeo).</i>					

**Tabla 4.**

**Análisis de signos y síntomas en recién nacidos con meningitis y análisis del seguimiento del neurodesarrollo.**

Variable	Grupo A (n=37) n (%)	Grupo B (n=28) n (%)	Valor de <i>p</i> ( <i>&lt; 0.05</i> )
Manifestaciones clínicas asociadas	13 (35.1)	10 (35.7)	
Hiporexia	1 (0.3)	1 (0.3)	0.841
Vómito	0	2 (0.5)	0.099
Diarrea	2 (0.7)	2 (0.5)	0.211
Estupor	0	1 (0.3)	0.247
Taquicardia	0	1 (0.3)	0.247
Apnea	1 (0.3)	0	0.247
Dificultad Respiratoria	0	1 (0.3)	0.247
Intubación	2 (0.7)	0	0.211
Pérdida de peso	3 (1.1)	1 (0.3)	0.451
Irritabilidad	3 (1.1)	1 (0.3)	0.451
Estado de Choque	1 (0.3)	0	0.380
Consulta de seguimiento			
Asistieron	13 (35.1)	2 (7.1)	0.024
No asistieron	24 (64.9)	26 (92.9)	
Examen neurológico en el seguimiento			
Normal	9 (69.2)	2 (100)	
Anormal	4 (30.7)	0	

## FIGURAS.

Síntomas al momento del diagnóstico en pacientes con neuroinfección y sin neuroinfección.

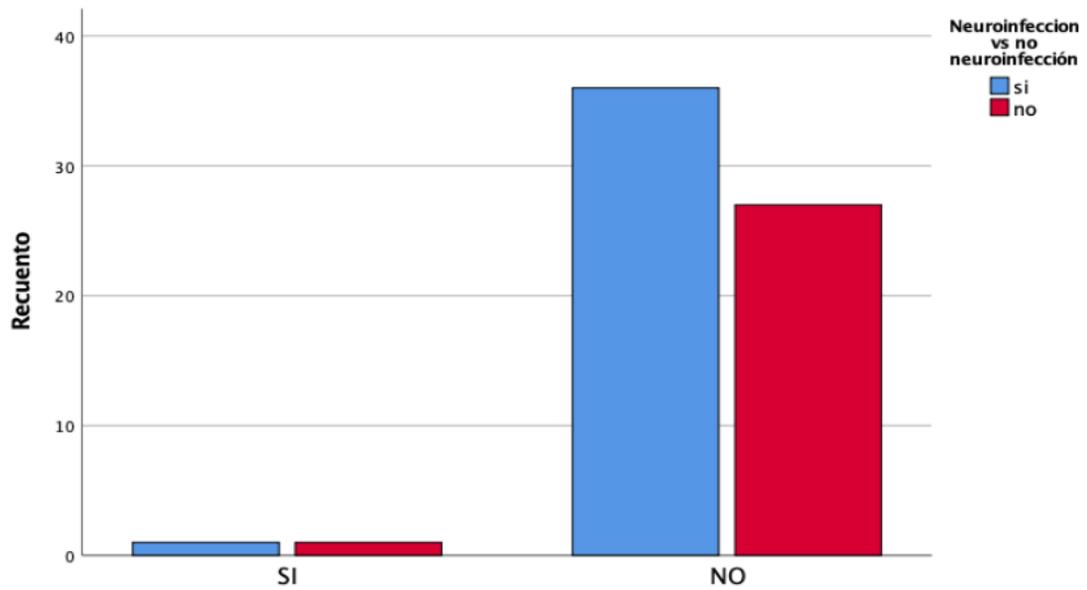


Figura 1. Hiporexia

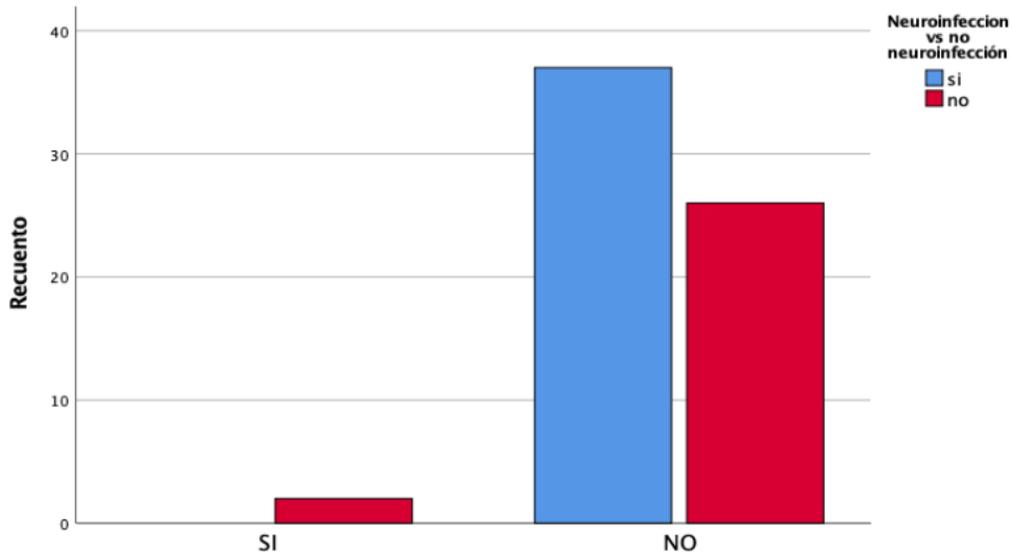


Figura 2. Vómito

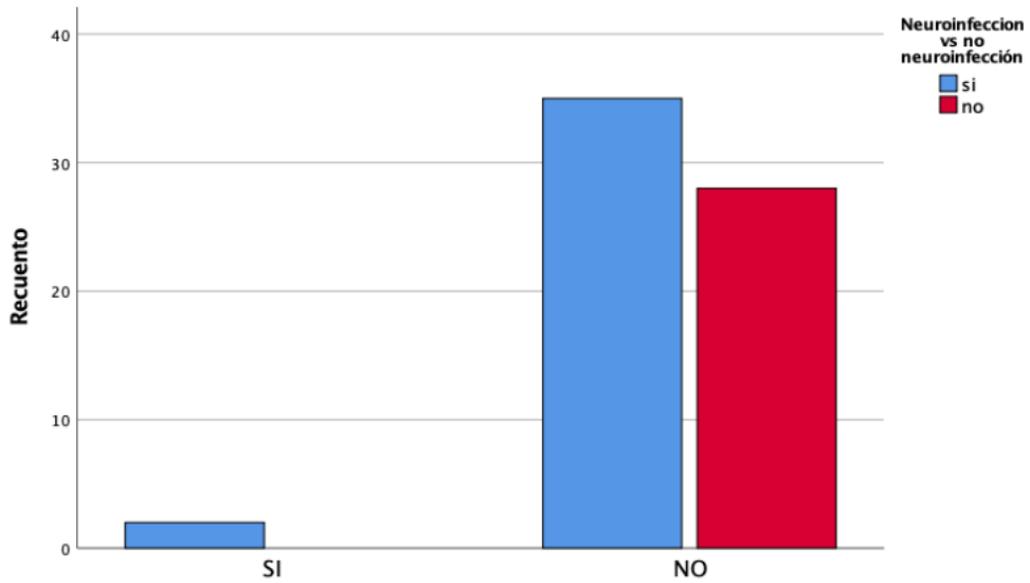


Figura 3. Diarrea

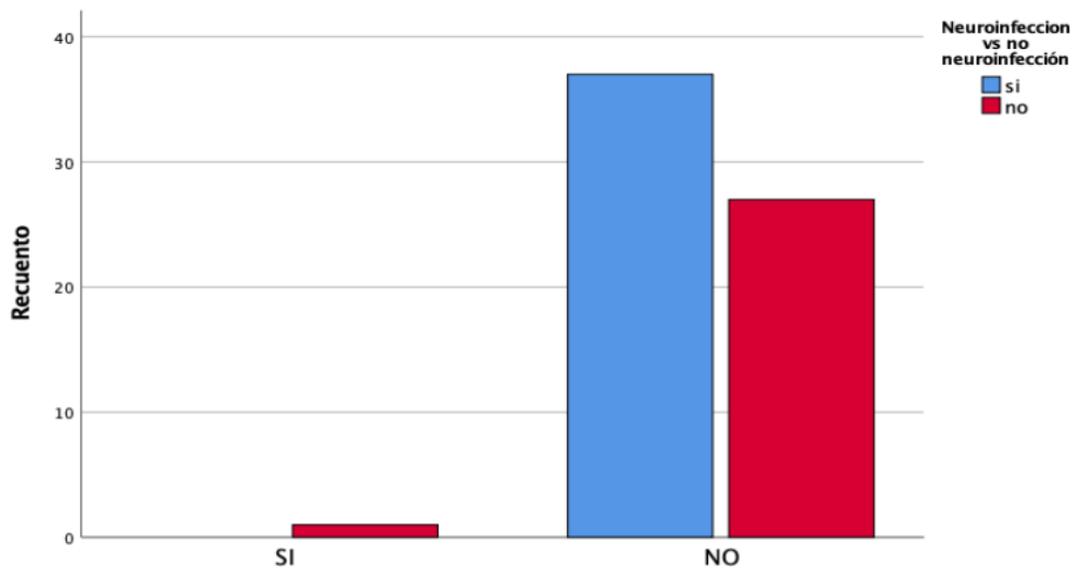
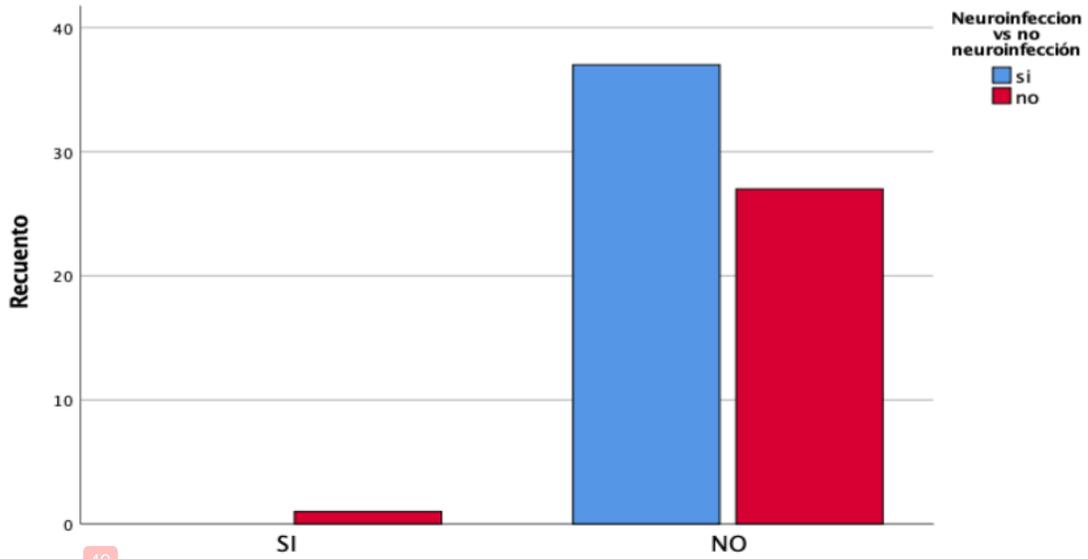


Figura 4. Hiporreactividad



49  
 Figura 5. Taquicardia

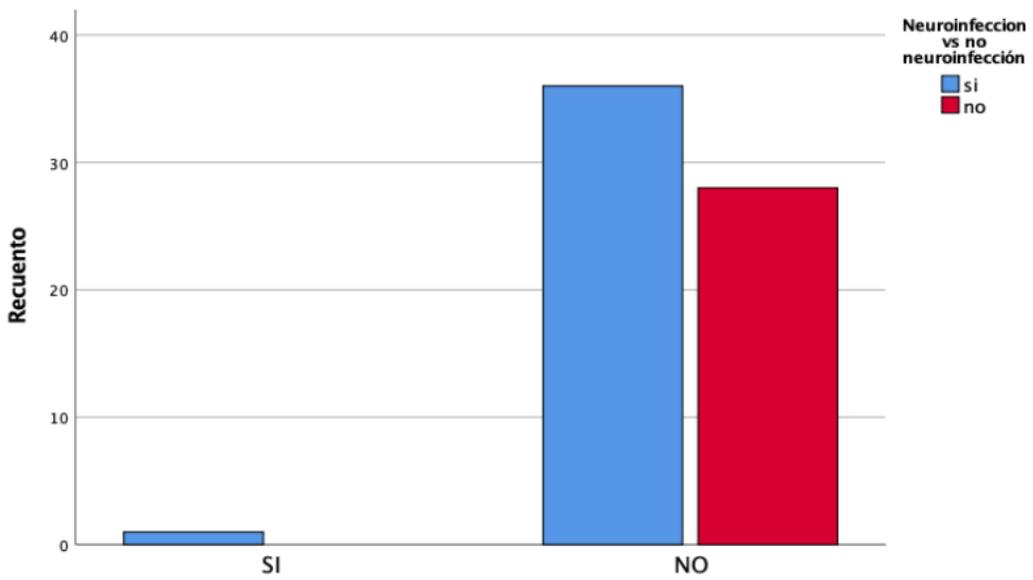


Figura 6. Apnea

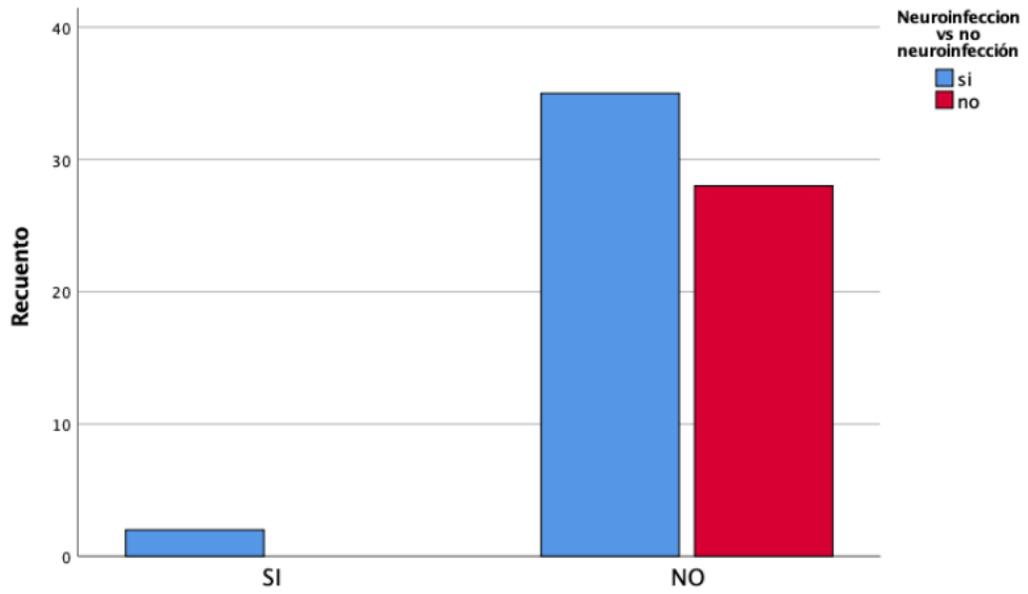


Figura 7. Intubación

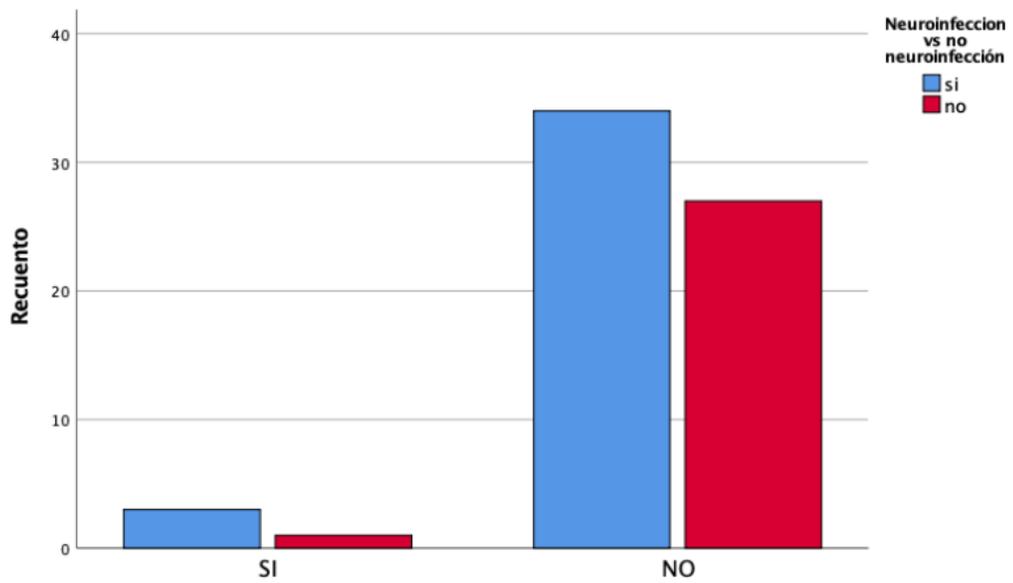


Figura 8. Pérdida de peso

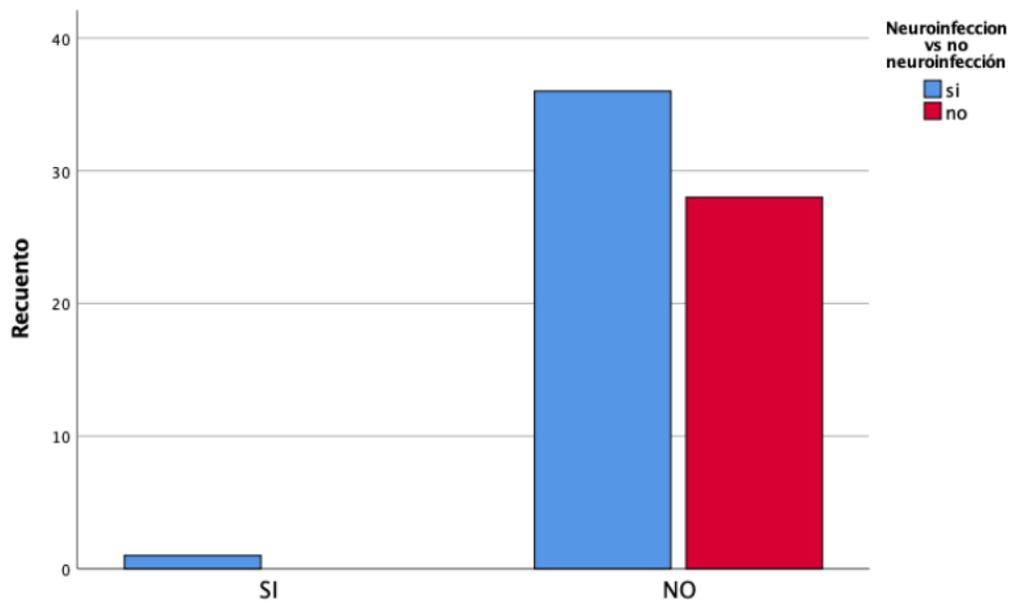


Figura 9. Choque séptico

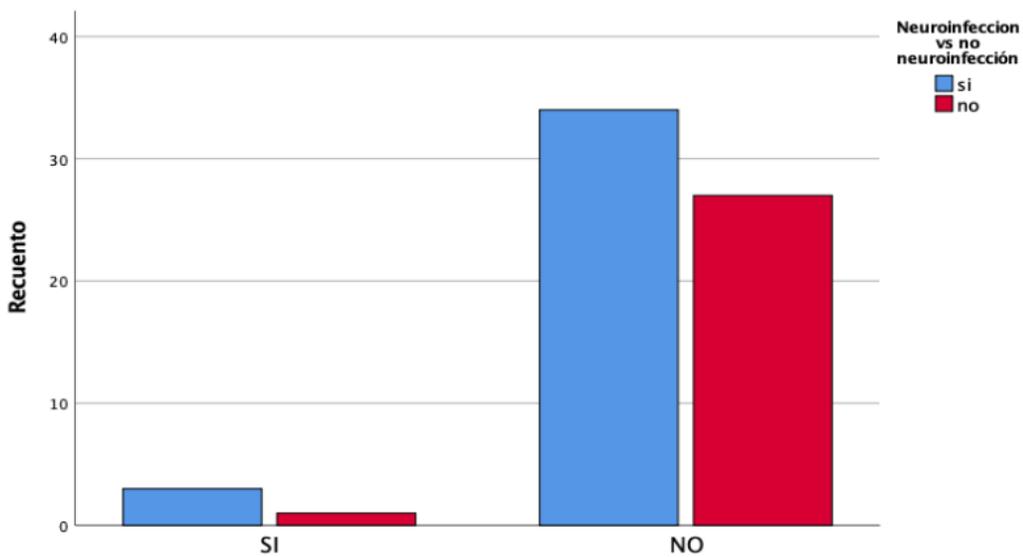


Figura 10. Irritabilidad

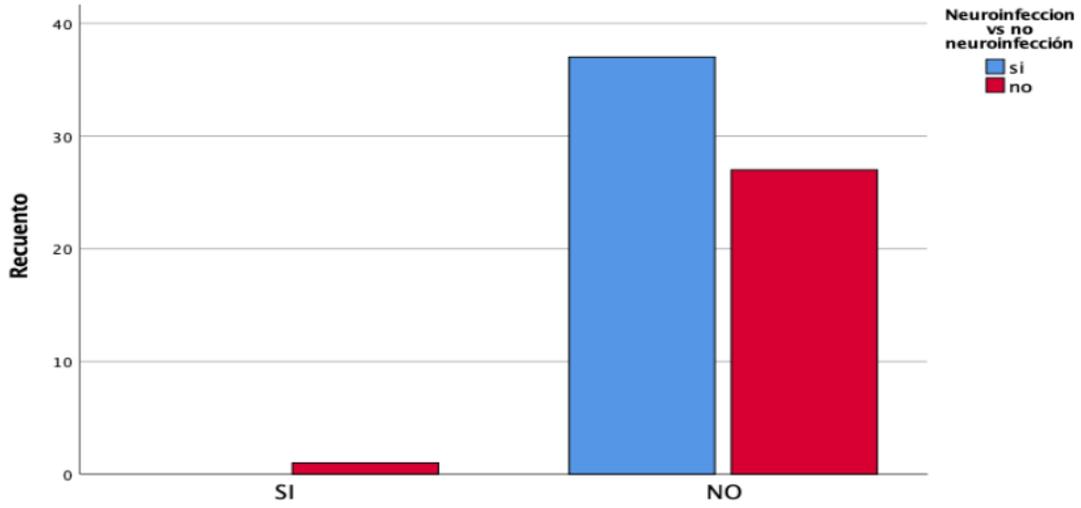


Figura 11. SDR

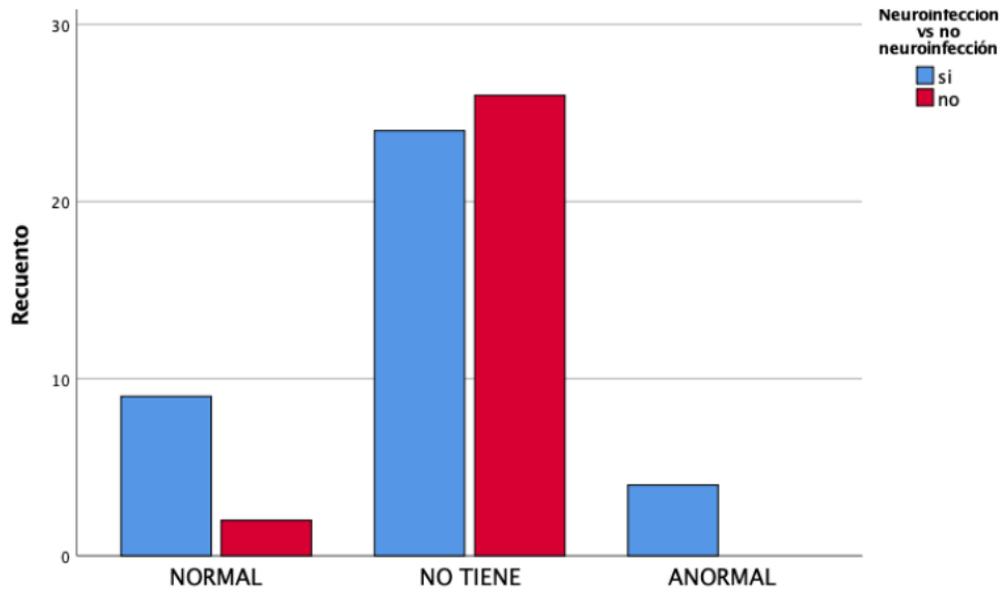


Figura 12. Seguimiento en consulta neonatal de alto riesgo

# “Prevalencia de meningitis en recién nacidos febriles en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

## INFORME DE ORIGINALIDAD

24%

INDICE DE SIMILITUD

21%

FUENTES DE INTERNET

6%

PUBLICACIONES

9%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1

[www.amipmx.com](http://www.amipmx.com)

Fuente de Internet

3%

2

Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León

Trabajo del estudiante

2%

3

[www.scielosp.org](http://www.scielosp.org)

Fuente de Internet

2%

4

[docplayer.es](http://docplayer.es)

Fuente de Internet

1%

5

[repositorio.upch.edu.pe](http://repositorio.upch.edu.pe)

Fuente de Internet

1%

6

[www.merckmanuals.com](http://www.merckmanuals.com)

Fuente de Internet

1%

7

Submitted to Universidad de San Martín de Porres

Trabajo del estudiante

1%

8

[www.msdmanuals.com](http://www.msdmanuals.com)

Fuente de Internet

1%

9

[www.elportaldelasalud.com](http://www.elportaldelasalud.com)

Fuente de Internet

1%

10

[www.choosingwisely.org](http://www.choosingwisely.org)

Fuente de Internet

1%

11

[hdl.handle.net](http://hdl.handle.net)

Fuente de Internet

1%

12

[dspace.ucuenca.edu.ec](http://dspace.ucuenca.edu.ec)

Fuente de Internet

<1%

13

Submitted to Pennsylvania State System of Higher Education

Trabajo del estudiante

<1%

14

[www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)

Fuente de Internet

<1%

15

Xiaoshan Peng, Qingxiong Zhu, Jing Liu, Mei Zeng et al. "Prevalence and antibiotic resistance of bacteria isolated from cerebrospinal fluid among children with bacterial meningitis in China from 2016 to 2018: A multicenter retrospective study", Research Square, 2020

Publicación

<1%

16

[worldwidescience.org](http://worldwidescience.org)

Fuente de Internet

<1%

Teng Xu, Li Wang, Shi Wu, Fenfen Zhou, Haihui

17

Huang. "Utility of a Simple Scoring System in Differentiating Bacterial Infections in Cases of Fever of Unknown Origin", Clinical Infectious Diseases, 2020

Publicación

<1%

18

[www.scielo.edu.uy](http://www.scielo.edu.uy)

Fuente de Internet

<1%

19

[www.alliedacademies.org](http://www.alliedacademies.org)

Fuente de Internet

<1%

20

[pesquisa.bvs.br](http://pesquisa.bvs.br)

Fuente de Internet

<1%

21

[doczz.es](http://doczz.es)

Fuente de Internet

<1%

22

[www.elsevier.es](http://www.elsevier.es)

Fuente de Internet

<1%

23

[www.jmsronline.com](http://www.jmsronline.com)

Fuente de Internet

<1%

24

Submitted to University of Auckland

Trabajo del estudiante

<1%

25

[eprints.uanl.mx](http://eprints.uanl.mx)

Fuente de Internet

<1%

26

Submitted to University of Queensland

Trabajo del estudiante

<1%

27

Camila de A. Silva, Livio Dias, Rita S.B.

Cardona, Gabriel F.T. Variane et al. "Anaerobic neonatal meningitis: A diagnostic challenge", Anaerobe, 2020

Publicación

<1%

28

Filipecki, A.. "Three-dimensional noncontact mapping demonstrates synergistic electrophysiologic effects of multisite atrial pacing and linear atrial ablation in patients with refractory atrial fibrillation", Journal of the American College of Cardiology, 20030319

Publicación

<1%

29

[www.sccot.org.co](http://www.sccot.org.co)

Fuente de Internet

<1%

30

[pennstatehershey.adam.com](http://pennstatehershey.adam.com)

Fuente de Internet

<1%

31

[doaj.org](http://doaj.org)

Fuente de Internet

<1%

32

[peds2017.org](http://peds2017.org)

Fuente de Internet

<1%

33

[insights.ovid.com](http://insights.ovid.com)

Fuente de Internet

<1%

34

"POSTER SESSION 1 Thursday, 27 May 2010 11.30 a.m–03.00 p.m.", The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2010

Publicación

<1%

35	Submitted to BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA BIBLIOTECA Trabajo del estudiante	<1%
36	<a href="http://www.medigraphic.com">www.medigraphic.com</a> Fuente de Internet	<1%
37	<a href="http://preview-springerplus.springeropen.com">preview-springerplus.springeropen.com</a> Fuente de Internet	<1%
38	<a href="http://uknowledge.uky.edu">uknowledge.uky.edu</a> Fuente de Internet	<1%
39	<a href="http://es.scribd.com">es.scribd.com</a> Fuente de Internet	<1%
40	<a href="http://test.dovepress.com">test.dovepress.com</a> Fuente de Internet	<1%
41	Submitted to Infile Trabajo del estudiante	<1%
42	Miguel Ángel Corona Perezgrovas, Javier Alejandro Sagahón Martínez, Benjamín Iván Hernández Mejía, Humberto Jorge Martínez Hernández et al. "Abordaje mínimamente invasivo versus esternotomía total en la sustitución valvular aórtica: estudio comparativo de la evolución posoperatoria temprana", Cirugía Cardiovascular, 2015 Publicación	<1%
43	<a href="http://productividad.cimav.edu.mx">productividad.cimav.edu.mx</a>	

Fuente de Internet

<1%

44

[www.slideshare.net](http://www.slideshare.net)

Fuente de Internet

<1%

45

Submitted to University of Lancaster

Trabajo del estudiante

<1%

46

Submitted to Universidad Catolica San Antonio de Murcia

Trabajo del estudiante

<1%

47

[repository.usta.edu.co](http://repository.usta.edu.co)

Fuente de Internet

<1%

48

[www.medicina.uanl.mx](http://www.medicina.uanl.mx)

Fuente de Internet

<1%

49

Felipe Otayza. "TUMORES DE LA FOSA POSTERIOR EN PEDIATRÍA", Revista Médica Clínica Las Condes, 2017

Publicación

<1%

50

[www.prematuros.cl](http://www.prematuros.cl)

Fuente de Internet

<1%

51

[www.economia.puc.cl](http://www.economia.puc.cl)

Fuente de Internet

<1%

52

[www.revmatanzas.sld.cu](http://www.revmatanzas.sld.cu)

Fuente de Internet

<1%

53

[pesquisa.bvsalud.org](http://pesquisa.bvsalud.org)

<1%

54

Ely Cristina Cortés-Peralta, Verónica Garza-Rodríguez, Osvaldo Tomás Vázquez-Martínez, Ilse Marilú Gutiérrez-Villarreal et al. "Mohs micrographic surgery: 27 year experience in the Northeast of Mexico", Cirugía y Cirujanos (English Edition), 2017

Publicación

<1%

55

[www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)

Fuente de Internet

<1%

56

[www.nunalifestyle.com](http://www.nunalifestyle.com)

Fuente de Internet

<1%

57

[www.coursehero.com](http://www.coursehero.com)

Fuente de Internet

<1%

58

[www.mdpi.com](http://www.mdpi.com)

Fuente de Internet

<1%

59

[www.e-pfb.com](http://www.e-pfb.com)

Fuente de Internet

<1%

60

Submitted to Universidad del Rosario

Trabajo del estudiante

<1%

61

[www.consumer.es](http://www.consumer.es)

Fuente de Internet

<1%

62

[pejouhesh.sbmu.ac.ir](http://pejouhesh.sbmu.ac.ir)

Fuente de Internet

<1%

---

63 [www.clubensayos.com](http://www.clubensayos.com) <1 %  
Fuente de Internet

---

64 [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) <1 %  
Fuente de Internet

---

65 [saludyalimentacion.consumer.es](http://saludyalimentacion.consumer.es) <1 %  
Fuente de Internet

---

66 [www.ser.es](http://www.ser.es) <1 %  
Fuente de Internet

---

67 [www.medonet.ru](http://www.medonet.ru) <1 %  
Fuente de Internet

---

68 Hernán Manotas, Milton Ibarra, Ángela Arteaga, Andrés Romero, Jorge Sanchez. "Lesión renal aguda en niños críticos", Acta Colombiana de Cuidado Intensivo, 2018 <1 %  
Publicación

---

69 [www.science.gov](http://www.science.gov) <1 %  
Fuente de Internet

---

---

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

# “Prevalencia de meningitis en recién nacidos febriles en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

INFORME DE GRADEMARK

NOTA FINAL

**/0**

COMENTARIOS GENERALES

**Instructor**

PÁGINA 1

PÁGINA 2

PÁGINA 3

PÁGINA 4

PÁGINA 5

PÁGINA 6

PÁGINA 7

PÁGINA 8

PÁGINA 9

PÁGINA 10

PÁGINA 11

PÁGINA 12

PÁGINA 13

PÁGINA 14

PÁGINA 15

PÁGINA 16

PÁGINA 17

PÁGINA 18

PÁGINA 19

PÁGINA 20

---

PÁGINA 21

---

PÁGINA 22

---

PÁGINA 23

---

PÁGINA 24

---

PÁGINA 25

---

PÁGINA 26

---

PÁGINA 27

---

PÁGINA 28

---

PÁGINA 29

---

PÁGINA 30

---

PÁGINA 31

---

PÁGINA 32

---

PÁGINA 33

---

PÁGINA 34

---

PÁGINA 35

---

PÁGINA 36

---

PÁGINA 37

---

PÁGINA 38

---

PÁGINA 39

---

PÁGINA 40

---

PÁGINA 41

---

PÁGINA 42

---

PÁGINA 43

---

PÁGINA 44

---

PÁGINA 45

---

PÁGINA 46

---

PÁGINA 47

---

PÁGINA 48

---

PÁGINA 49

---

PÁGINA 50

---

PÁGINA 51

---