

# Las Meningitis Bacterianas en Pediatría

Dr. A Carrillo Alvarez

Hospital Gral. Gregorio Marañón. Madrid.

## Introducción

El síndrome meníngeo es el resultado de la irritación de las meninges, de las raíces sensitivas y del aumento de la presión intracraneal.

El número de las enfermedades que cursan con irritación meníngea es tan elevado que su sola enumeración ocuparía los límites de este artículo. Ni siquiera acotando la exposición a los procesos infecciosos del Sistema Nervioso, podría ir más allá de una somera descripción de los mismos.

Las razones por las que me ha parecido interesante hacer una revisión de los progresos más recientes en la evaluación y el tratamiento de las meningitis bacterianas son las siguientes:

1. La meningitis bacteriana es una causa frecuente de ingreso en los menores de 5 años, tiene una incidencia de 5/100.000 habitantes, el 75% de los cuales tiene menos de 15 años.

2. Aunque en nuestro país el microorganismo *Neisseria Meningitidis* sigue siendo el máximo responsable de las meningitis bacterianas, los cambios sociales surgidos en los últimos años con la progresiva incorporación de la mujer al mundo laboral y el consecuente incremento del uso de las guarderías infantiles, hacen que el *H. Influenzae* adquiera, cada vez más, un protagonismo similar al que tiene en otros países occidentales.

3. La variable expresión clínica y analítica según sea la edad del paciente pueden sembrar dudas diagnósticas<sup>1</sup>.

4. La aparición progresiva de cepas resistentes a los antibióticos, especialmente alarmante en nuestro país<sup>2</sup>.

5. El uso de las cefalosporinas de 3ª generación capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y las combinaciones de antibióticos que amplían sus espectros o aceleran su velocidad de acción.

6. La persistencia de cifras de mortalidad y secuelas inaceptablemente elevadas, sobre todo en los neonatos.

7. La estandarización de las normas profilácticas y la constante investigación para mejorar las vacunas.

## Evaluación del cuadro clínico

Los síntomas típicos de meningitis en los adultos son menos frecuentes en los niños y a menudo la fiebre, cefalea y meningismo están ausentes en la meningitis de los lactantes menores de un año.

En los recién nacidos suelen predominar los síntomas extrameníngeos como dificultad respiratoria, pausas de apnea, distermia, aspecto séptico y convulsiones<sup>3</sup>.

En los lactantes de mayor edad la fiebre resistente a los antitérmicos, la letargia e irritabilidad alternantes y, menos frecuentemente, las convulsiones son los síntomas en el 90% de los casos. Sin embargo, la fontanela hipertensa o prominente sólo aparece en el 25% de los casos y el meningismo es infrecuente incluso en los niños mayores de un año.

Las típicas petequias de la sepsis meningocócica también pueden aparecer en las producidas por *H. Influenzae*, por *S. Pneumoniae* e incluso por algunos virus, pero cuando evolucionan rápidamente y se acompañan de shock, fiebre pertinaz, leucopenia, V.S.G. normal y L.C.R. sin alterar deben hacer pensar en la meningococemia de mal pronóstico<sup>4</sup>.

## Evaluación de la punción lumbar

A las contraindicaciones para realizar la punción lumbar en los pacientes con hipertensión intracraneal o en aquellos que tienen infectados los tejidos blandos de la zona, hay que añadir otra de especial significación pediátrica que es la afección grave cardiopulmonar que puede empeorar al colocar al paciente en la posición adecuada. En esas circunstancias, deben realizarse las demás pruebas indirectas que ayuden al diagnóstico e iniciar inmediatamente el tratamiento antibiótico empírico. Cuan-

do las patologías que contraindicaron la punción lumbar hayan desaparecido, deberá realizarse a pesar de que, probablemente, los cultivos L.C.R. serán negativos, pero el estudio de antígenos, las alteraciones celulares y bioquímicas permitirán confirmar el diagnóstico.

En los pacientes leucémicos con neutropenia y trombocitopenia inducidas por la quimioterapia en los que se plantea el diagnóstico diferencial entre recidiva y meningitis, la punción lumbar debe diferirse hasta después de la transfusión de plaquetas.

La punción lumbar debe ser rutinaria en toda sospecha de sepsis en los recién nacidos y lactantes pequeños<sup>5</sup>.

Asimismo, debe practicarse cuando aparecen convulsiones prolongadas en un cuadro febril con exploración neurológica dudosa. Sin embargo, sería preferible diferirla si la crisis convulsiva ha cedido y no hay alteración neurológica, sobre todo, si existen antecedentes personales o familiares de convulsiones febriles<sup>6</sup>.

### Evaluación del L.C.R.

En general se acepta que el número normal máximo de células es de  $10/\text{mm}^3$  durante el primer año de vida, de 8 entre el primer y quinto año y 5 a partir de entonces, aunque en el recién nacido puedan llegar a  $40 \text{ células}/\text{mm}^3$ . Sin embargo, los recientes estudios de Portnoy y Olson sugieren que el 95% de los niños menores de 6 semanas tienen menos de 4 células mononucleares/ $\text{mm}^3$ .

Hay situaciones en las que la fórmula leucocitaria del L.C.R. debe ser interpretada con precaución como en el caso del recién nacido en el que pueden coexistir linfocitos y polinucleares al 50%<sup>7</sup>. Las meningitis bacterianas previamente tratadas pueden presentar un claro predominio linfocitario<sup>8</sup>; por el contrario, algunas meningitis víricas en las primeras 12 horas de su evolución pueden mostrar un predominio de polinucleares. La meningitis tuberculosa cuya norma es que el número de células no sea muy elevado y de tipo mononuclear puede, ocasionalmente, ascender a  $1.000-1.500/\text{mm}^3$  con un 80% de polinucleares en su fase inicial.

A pesar de todo, hoy se acepta que sólo un 5% de neonatos tendrán hasta 3 polinucleares/ $\text{mm}^3$ , por lo que la presencia de más de 4 polinucleares en un neonato o más de 1 sólo en un niño mayor de 6 semanas debe hacer sospechar una meningitis bacteriana<sup>9</sup>. En sentido contrario, recientes comunicaciones confirman la existencia ocasional de meningitis bacterianas agudas sin respuesta celular en L.C.R. en niños con sepsis fulminantes<sup>10</sup>.

### Evaluación microbiológica

La tinción por el método de Gram positiva proporciona una información útil, pero una tinción negativa no descarta una meningitis bacteriana. Cuando la densidad bacteriana es inferior a  $100.000 \text{ ufc}/\text{ml}$  sólo da positividad en el 60% de los estudios<sup>11</sup>. Por otro lado, en las meningitis por H. Influenzae, la tinción de Gram puede cometer

errores de identificación con el neumococo ya que, a menudo, contiene dos gránulos de color azul violáceo oscuro que le dan una falsa apariencia de diplococo.

Debería ser rutinario el cultivo cuantitativo de L.C.R. ya que se ha demostrado que cuanto más altos son los recuentos de colonias, mayor es la probabilidad de persistencias bacterianas y, lo que es lo mismo, mayor número de complicaciones y secuelas<sup>12,13,14</sup>.

Actualmente se utilizan pruebas rápidas para detectar los antígenos bacterianos relacionados con cada uno de los patógenos más frecuentes tanto en el L.C.R. como en la orina. La más específica ha demostrado ser la aglutinación de látex por tener una sensibilidad del 90% y a la inmunoelectroforesis a contracorriente con un 70%<sup>15</sup>. Estas pruebas son especialmente útiles cuando las meningitis han sido previamente tratadas en las que, con toda probabilidad, los cultivos pueden resultar negativos. En las meningitis por H. Influenzae el antígeno puede persistir hasta 2 meses, a pesar de la buena respuesta del tratamiento<sup>16</sup>.

Cuando no se ha podido aislar un germen en un L.C.R. con alteraciones celulares bioquímicas compatibles con meningitis, los hemocultivos o los cultivos de otros focos, si los hubiere (secreción ótica, celulitis periorbitaria, artritis, etc.), podrían ser útiles para su identificación.

Las determinaciones de Lactato por un procedimiento enzimático<sup>17</sup>, o de la Proteína C Reactiva<sup>18</sup>, son pruebas indirectas para detectar meningitis bacterianas aunque no han demostrado su fiabilidad de manera concluyente.

La prueba del amebocito de límulo es positiva en el 97% de las meningitis por gramnegativos, pero al depender de la detección de endotoxinas no sería útil para excluir otras etiologías<sup>19</sup>.

### Tratamiento inespecífico

Es prioritario el tratamiento del shock cuando aparece como manifestación aguda dentro de un cuadro séptico haciéndose imprescindible la monitorización hemodinámica continua en la U.C.I. y el estudio de la contractilidad miocárdica (Índice de acortamiento) que ayuden al uso correcto de los expansores y las drogas vasoactivas para normalizar y estabilizar el compromiso hemodinámico precozmente.

La acidosis metabólica suele corregirse al tiempo que se soluciona el shock, pero en aquellas circunstancias en las que se necesiten drogas vasoactivas, la perfusión de Bicarbonato puede conseguir elevar el pH a valores en los que aquéllas ejercen su máxima acción.

La corrección de estas anomalías se sigue con frecuencia de una mejoría inmediata del estado de consciencia. Sin embargo, el Shock y el edema cerebral pueden aparecer simultáneamente planteando el dilema terapéutico de si lo prioritario es el aporte abundante de líquidos o, por el contrario, su restricción y el uso de diuréticos. Un reciente estudio ha demostrado que lo primordial es el tratamiento del shock para conseguir una presión arterial

que garantice una presión de perfusión cerebral superior a 30 mm Hg<sup>20</sup>.

De la misma manera, cuando la secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD) complique aún más esta situación<sup>21</sup>, su tratamiento con restricción de líquidos debe diferirse hasta asegurar la homeostasis circulatoria<sup>22</sup>.

Las convulsiones que aparecen en el 40% de los niños con meningitis son consecuencia, principalmente, de la fiebre y la cerebritis sin olvidar otras causas como el edema cerebral, empiema subdural y trombosis venosa cortical. Por ello, la evaluación neurológica debe ser muy frecuente hasta que su estabilización permita distanciar los controles.

### Tratamiento antimicrobiano

La ampicilina y el cloranfenicol fue la asociación antibiótica de elección en las meningitis infantiles, pero cuando en 1974 se encontraron por primera vez *H. Influenzae* resistentes a la ampicilina<sup>23</sup>, aparecieron cepas de *S. Pneumoniae* resistentes a la penicilina<sup>24</sup> y en España se encontraron neumococos y *H. Influenzae* en L.C.R. con una alta resistencia a la ampicilina, al cloranfenicol o a ambos<sup>1</sup>, se hizo necesario el uso de nuevos agentes antimicrobianos entre los que se encuentran las cefalosporinas de 3ª generación, los carbapenemos y monobactamos.

La conocida toxicidad del cloranfenicol y su interacción farmacocinética con otros medicamentos utilizados con frecuencia en los pacientes con meningitis (fenobarbital, fenitoina, paracetamol, etc)<sup>25,26</sup>, son otros factores que aconsejaban su sustitución.

Recientes investigaciones sugieren:

1ª.- Los antibióticos a emplear en la meningitis deben ser bactericidas.

2ª.- Las concentraciones de los antibióticos en L.C.R. obtienen mejor respuesta cuando superan en 10 veces la C.B.M.

3ª.- La bioactividad de los antibióticos varía con su concentración en L.C.R., su actividad en el líquido purulento y con las diferentes sensibilidades asociadas a una alta densidad de bacterias en el inóculo.

PENETRACIÓN (%) EN L.C.R. Y T/2			
ANTIBIÓTICO	P. sin Inf.	P. con Inf.	t/2
Penicilina	< 1	5	0,5
Cloranfenicol	66	> 70	1,8
Ampicilina	0	8	1
Cefotaxima	< 1	12	1
Ceftriaxona	0	8	8
Ceftazidima	0	15	1,8
Meticilina	0	10	0,5
Amikacina	15	20	2
Gentamicina	0	15	2
Vancomicina	0	25	1

El tratamiento antimicrobiano de comienzo es empírico, ya que el resultado del cultivo se demora, las tinciones por el Gram pueden ser erróneas y las pruebas rápidas de antígenos no proporcionan información sobre la sensibilidad a los antibióticos. Por tanto, en dependencia de la edad y de la situación clínica del paciente, la terapia de elección sería<sup>27</sup>: (ver figura 1).

A pesar de todo, las meningitis neonatales siguen mostrando unas cifras de mortalidad (15%) y secuelas (50%) inaceptables tanto con la asociación ampicilina-aminoglucósido como con la administración conjunta ampicilina-cefalosporina de 3ª generación<sup>28,29</sup>. Actualmente, parece demostrado que los aminoglucósidos incrementan la velocidad de acción de la ampicilina y cefotaxima; sería aconsejable, por tanto, una triterapia aminoglucósido-ampicilina-cefotaxima al menos durante los 3 primeros días en las meningitis neonatales, continuando con biterapia hasta el final del tratamiento una vez identificado el germen<sup>30</sup>. Además, los aminoglucósidos son sustancias policatiónicas que al fijarse en el lípido A de los polisacáridos, disminuye la liberación de endotoxina libre en el L.C.R.<sup>31</sup>.

La duración del tratamiento antibiótico debe prolongarse por 2 semanas en las meningitis neonatales por grampositivos y por 3 cuando son gramnegativos. En los lactantes y niños la respuesta bacteriológica suele ser suficiente con una semana de tratamiento<sup>32,33</sup>, aunque nosotros los mantenemos durante diez días.

La fiebre secundaria o mantenida no es razón suficiente para prolongar el tratamiento a menos que esté relacionada con un foco secundario, ya que hay otras causas más frecuentes en su origen entre las que se encuentran la fiebre prolongada que aparece en el 25% de las meningitis por *H. Influenzae*<sup>34</sup> o aquella derivada de infecciones nosocomiales víricas de las vías respiratorias y digestivas.

Algunos recomiendan repetir la punción lumbar a las 24 horas<sup>35</sup>, aunque la mayoría se inclina por hacerlo sólo si la evolución no es favorable. Sin embargo, todos los autores están de acuerdo en la inutilidad de realizarla al finalizar el tratamiento<sup>36,37</sup>.

El resultado del tratamiento con corticoides del edema cerebral o la vasculitis no es concluyente, pues mientras que unos autores sugieren que su efecto antiinflamatorio podría influir negativamente en la penetración del antibiótico a través de la barrera hematoencefálica<sup>38</sup>, otros sugieren que su uso disminuye las secuelas<sup>39</sup>.

Después del estudio de una amplia serie se ha publicado que los corticoides pueden aumentar la mortalidad cuando se usan en los enfermos sépticos. Nosotros estamos a punto de finalizar un estudio comparativo a este respecto.

### Complicaciones

La utilización de gammagrafía cerebral, ecografía y, sobre todo, la T.A.C. han permitido detectar alteraciones

EDAD	PATÓGENO	TERAPIA
Lactante < 1 mes	Estreptococo B o D Enterobacterias Listeria H. Influenzae Neumococo	Ampicilina + Aminoglucósido y/o Cefotaxima
Lactante 1-3 meses	H. Influenzae Meningococo Neumococo Estreptococo	Ampicilina + Cefotaxima o Ceftriaxona
Niño 3 meses a 10 años	Meningococo H. Influenzae Neumococo	Cefotaxima o Ceftriaxona
Adulto < 60 años	Meningococo Neumococo Estreptococo A	Penicilina G
Adulto > 60 años o Alcohólico o Inmunodeprimido	Meningococo Neumococo Estreptococo A Enterobacterias H. Influenzae Listeria Pseudomonas	Ampicilina + Cefotaxima o Ceftriaxona o Ceftazidima*
T. Postquirúrgica	Pseudomona Staph. Aureus Enterobacterias	Ceftazidima + Aminoglucósido + Cloxacilina (Vanco)
Postraumatismo cráneo-espinal 0-3 días	Neumococo Estreptococo A	Penicilina G
Idem > 4 días	Coliformes Staph. Aureus Pseudomona	Ceftazidima + Aminoglucósido + Cloxacilina

Fig. 1

cerebrales en un elevado porcentaje de los pacientes afectados de meningitis bacterianas que en algún momento de su evolución presentan signos de focalidad neurológica. Las alteraciones más frecuentes puestas en evidencia por la T.A.C. son:

- Dilatación ventricular: 67%
- Derrame subdural: 24%
- Infarto cerebral isquémico: 19%
- Necrosis cortical focal: 9%

El derrame subdural puede demostrarse hasta en un 50% de los casos de meningitis bacterianas, sobre todo en los pacientes menores de 18 meses y en las meningitis por *H. Influenzae* y *S. Pneumoniae*. Sin embargo, sólo un 15%

ocasionan sintomatología. En todo caso, el neurocirujano debe estar alerta y decidir si considera indicada su evacuación.

El edema cerebral contribuye a la aparición de convulsiones, obnubilación y coma, y exige la instauración de un tratamiento inmediato. Si el estado de shock del paciente permite la restricción de líquidos y el estado neurológico se deteriora, el uso de corticoides, la perfusión continua de barbitúricos y la hiperventilación mecánica pueden mejorar la hipertensión intracraneal.

La SIHAD puede demostrarse hasta en un 80% de los pacientes con meningitis bacteriana<sup>40</sup>, debiendo sospecharse y tratarse cuando, en ausencia de hipovolemia,

aparece hiponatremia e hiposmolaridad plasmáticas con eliminación urinaria de sodio superior a 80 m Eq/l e hiperosmolaridad urinaria.

La artritis es una complicación frecuente en la enfermedad meningocócica, apareciendo en el 15% de los casos, aunque sólo el 20% de ellas son sépticas.

### Pronóstico

Las mortalidades más elevadas corresponden a las meningitis neonatales y a las neumocócicas que se elevan al 15%.

Las meningitis por H. Influenzae y meningocócicas tienen una mortalidad del 7 y 5 % respectivamente. Sin embargo cuando el shock séptico es la expresión clínica predominante, la mortalidad puede ser mucho más elevada, pero sin llegar afortunadamente a los porcentajes que Stiehm dio en 1965 al describir sus famosos factores pronósticos de las meningococemias.

Las secuelas a largo plazo se sitúan alrededor del 40% de los pacientes. Tienen peor pronóstico los enfermos menores de un año, los que presentan alteraciones neurológicas, SIHAD y los afectos por H. Influenzae con concentraciones superiores a  $10^7$  ufc/ml en L.C.R.<sup>41</sup> o una esterilización tardía del mismo<sup>35</sup>.

### Profilaxis

Aunque la intención de este artículo ha sido el hacer una actualización de la evaluación y tratamiento de las meningitis bacterianas, la prevención es tradicionalmente un planteamiento pediátrico y una constante consulta de los familiares y personas relacionadas con el paciente.

La quimioprofilaxis se hace con Rifampicina a la dosis de 20 mg/Kg/día en 1 dosis durante 4 días, sin sobrepasar 600 mg/día.

También se ha recomendado la Espiramicina a 50 mg/Kg/día en 4 dosis (adultos 500 mg/6 horas) como quimioprofilaxis de los contactos íntimos con pacientes de meningococemia.

Se realiza sobre los contactos, es decir, personas que conviven con el enfermo o que pasaron 4 horas o más al día con él en 5 de los 7 días previos a la aparición de la enfermedad.

Se debe hacer profilaxis en todos los hogares de pacientes donde haya niños menores de 4 años, y tanto en niños como en adultos (excepto embarazadas).

Los niños vacunados y los que han padecido enfermedad invasiva por H. Influenzae no están exentos de recibir profilaxis, ya que la inmunización activa no impide el estado de portador. Además, si el paciente es menor de 2 años debería ser vacunado a los 24 meses.

En cuanto a la profilaxis en guarderías, donde los riesgos de colonización son mayores que entre los contactos domiciliarios<sup>42</sup>, sobre todo si son pequeñas y atien-

den a niños menores de 2 años, debe hacerse simultáneamente a todos los niños, en el personal que los atiende y sus contactos domiciliarios.

Las vacunas existentes en la actualidad del polisacárido del Haemophilus tipo b, sólo eficaces en los niños mayores de 24 meses, podrían intervenir hasta un 20% de las meningitis infantiles<sup>43</sup>. Las nuevas vacunas conjugadas, que están siendo estudiadas actualmente, pueden ser eficaces cuando se aplican en niños de sólo 2 meses con lo que se iniciaría la prevención en el grupo de edad con mayores riesgos y reduciría notablemente la incidencia de esta grave infección en un futuro no muy distante<sup>44</sup>.

En España, donde el meningococo del serogrupo B es el responsable del 70% de las meningococemias, las vacunas meningocócicas no son recomendadas sistemáticamente. A pesar de la eficacia comprobada con la vacuna meningocócica bivalente AC, ni siquiera en EEUU se recomienda rutinariamente, ya que su impacto sobre la enfermedad meningocócica sería menor del 50%. Sin embargo en la actualidad se está estudiando una vacuna tetravalente (ACY-W<sub>135</sub>) que ampliaría el espectro de protección. La inmunización sistemática estaría justificada casi definitivamente si se pudiera añadir una vacuna eficaz del grupo B a la vacuna tetravalente<sup>45</sup>.

### Bibliografía

1. PABST, H. F. *Ontogeny of the Immune response as a basis of Childhood Disease*. J. Ped. 1980; 97: 519.
2. CAMPOS, J., GARCÍA-TORNEL, S., GAIRI, J.M. Y COLS. *Multiply resistant Haemophilus influenzae type b causing meningitis: Comparative clinical and laboratory study*. J. Pediatr 1986; 108: 897-902.
3. KLEIN, J.O., MARCY, S.M. *Bacterial Sepsis and meningitis. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn infant*. En: REMINGTON, J.S., KLEIN, J.O. (Eds.) W.B. Saunders, Filadelfia 1983; 20: 679
4. STIEHM, E.R., DAMROSCH, D.S.: *Factors in prognosis of meningococcal infection*. J. Pediatr. 1965; 68, 547.
5. VISSER, V.E., HALL, R.T. *Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis*. J. Pediatr. 1980; 96: 1063-1067
6. JOFFE, A., MCCORMICK, M., DEANGELIS C. *Which children with febrile seizures need lumbar puncture?* Am J Dis Child 1983; 137: 1153-1156.
7. LAKSHMI, D.P., PUROHIT, D.M.: *CSF cytology in the neonate*. Am J. Dis. Child, 1972; 136: 297-298.
8. POWERS, W. J. *Cerebrospinal fluid lymphocytosis in acute bacterial meningitis*. Am J. Med. 1985; 79: 216-220
9. PORTNOY, J.M., OLSON, L.C. *Normal cerebrospinal fluid values in children: Another look*. Pediatrics 1985; 75:484-487.
10. FISHBEIN, D.B., PALMER, D.L., PORTER, K.M. Y COLS. *Bacterial Meningitis in the absence of CSF pleocytosis*. Arch Intern Med. 1981; 141: 1369-1372.
11. LA SCOLEA, L.J. Jr, DRYJA, D. *Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid in blood of children with meningitis and its diagnostic significance*. J Clin Microbiol 1984; 19: 187-190.
12. FELDMAN, W. E. *Concentrations of bacteria in cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis*. J Pediatr. 1976; 88:549-552
13. FELDMAN, W.E. *Relation of concentrations of bacteria and bacterial antigen in cerebrospinal fluid to prognosis in patients with bacterial meningitis*. N Engl J Med 1977; 296: 433-435
14. FELDMAN, W.E., GINSBURG, C. M., MCCracken, G. H. JR. Y COLS. *Relation of concentrations of Haemophilus influenzae type b in cerebrospinal fluid to late sequelae of patients with meningitis*. J. Pediatr 1982; 100: 209-212.
15. HOBAN, D. J., WITWICKI, E., HAMMOND, G.W. *Bacterial*

- antigen detection in cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1985; 3: 373-379.
16. LA SCOLEA, L. J. JR., ROSALES, S. V., OGRA, P.L. *Haemophilus influenzae type b infection in childhood: History of bacteremia and antigenemia.* *Infect Immun* 1985; 50: 753-756.
  17. VARGAS-ORIGEL, A., ABREGO-MORALES, R., MARTÍNEZ, M.C. Y COLS. *Independent changes in cerebrospinal fluid an in blood pH an lactate concentrations in children with purulent meningitis.* *Neuropediatrics* 1983; 14: 160-163.
  18. KOMOROWSKI, R.A., FARMER, S.G., KNOX, K.K., *Comparison of cerebrospinal fluid C-reactive protein and lactate for diagnosis of meningitis.* *J Clin Microbiol* 1986; 24: 982-985.
  19. DWUELLE, T. L., DUNKE, L.M., BLAIR, L. *Correlation of cerebrospinal fluid endotoxinlike activity with clinical and laboratory variable in gramnegative bacterial meningitis in children.* *J Clin Microbiol* 1987; 25: 856-858.
  20. GOITEIN, K.J., TAMIR, I. *Cerebral perfusion pressure in central nervous system infections of infancy and childhood.* *J Pediatr* 1983; 103: 40-43.
  21. KAPLAN, S.L., FEIGIN, R.D. *The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in children with bacterial meningitis.* *J Pediatr* 1978; 92: 758-761.
  22. STUTMAN, H.R., MARKS, M.I. *MTA-Pediatria 1988; (12): 619-634*
  23. MARKS, M.I. *Haemophilus influenzae infections.* *Clin Pediatr* 1984; 23: 535-541.
  24. WARD, J. *Antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae: Clinical and epidemiologic aspects.* *Rev Infect Dis* 1981; 3: 254-266.
  25. PROBER, C. G. *Effect of rifampin on chloramphenicol levels.* *N Engl J Med* 1985; 312: 788-789.
  26. POWELL, D. A., NAHATA, M.C., DURRELL, D. C. Y COLS. *Interactions among chloramphenicol, phenytoin, and phenobarbital in a pediatric patient.* *J Pediatr.* 1981; 98: 1001-1003.
  27. SANFORD, J. P., *Guía de Terapéutica Antimicrobiana (Español)* 1988: 5-6.
  28. NAQVI, S. H., MAXWELL, M. A., DUNKLE, L.M. *Cefotaxime therapy of neonatal gram-negative bacillary meningitis.* *Ped Infect Dis* 1985; 4: 499-502.
  29. STEELE, R. W. *Ceftriaxone therapy of meningitis and serious infections.* *Am J Med* 1984; 77: 50-53.
  30. AUJARD, Y. *Cefalosporinas de tercera generacion en el tratamiento de las infecciones neonatales.* *La Presse Medicale (Español)* Dic 1988: 36-39.
  31. SHENEP, J. L. BARTON, R.P.: *Role of antibiotic class in the rate of liberation of endotoxin during therapy for experimental Gram-negative.*
  32. JADAVJI, T. BIGGAR, W.D., GOLD, R. Y COLS. *Sequelae of acute bacterial meningitis in children treated for seven days.* *Pediatrics* 1986; 78:
  33. LIN, T. -Y., CHRANE, D.F., NELSON, J.D. Y COLS. *Seven days of ceftriaxone therapy is as effective as ten days' treatment for bacterial meningitis.* *JAMA* 1985; 253: 3559-3563.
  34. RUTMAN, D.L., WALD, E.R. *Fever in Haemophilus influenzae type b meningitis.* *Clin Pediatr* 1981; 20:192-195.
  35. MARC H.L. *Esterilización tardía del L.C.R.* *Pediatric (Español)* 1989; 27, 2: 57-62
  36. SCHAAB, U.B., NELSON, J.D., MCCracken, G.H. JR. *Recrudescence and relapse in bacterial meningitis of childhood.* *Pediatrics* 1981; 67: 188-195.
  37. DURACK, D.T., SPANOS, A. *End-of-treatment spinal tap in bacterial meningitis.* *JAMA* 1982; 248: 75-78.
  38. BRADY, N.T., KAPLAN, S.L., TABER, L.H. *Association between persistence of pneumococcal meningitis and dexamethasone administration.* *J. Pediatr* 1981; 99: 924-926.
  39. SYROGIANNOPOULOS, G.A., FRELJ, B.J., CHRANE, D.F. Y COLS. *Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in infants and children.* *Abstracts of the 1986 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstract : 868.*
  40. FEIGIN, R. D., *Bacterial meningitis newer concepts of pathophysiology and neurologic sequelae.* *Pediatric Clin. North. Am.,* 1976; 23: 541-546
  41. FELDMAN, W.E., GINSBURG, C.M. ET AL. *Relation of concentration of Haemophilus influenzae type b in cerebrospinal fluid to late sequelae of patients with meningitis.* *J. Pediatr.* 1982; 100: 925-926.
  42. LI KI, DASHEFSKY, G.H. *Influenzae type b conolization in household contacts of infected and colonized children enrolled in day care.* *Pediatrics* 1986; 78:15.
  43. *Polysaccharide vaccine for prevention of Haemophilus influenzae type b disease.* *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1985; 34: 201-206.
  44. ALLEN, A., LENOIR, P.C., *Efecto inmunogeno de la vacuna conjugada a base de polisacárido de H. Influenzae y proteína externa de N. Meningitidis en lactantes de dos a 6 meses.* *Pediatrics (Ed. Española)* 1987; 24, 2: 114-118.
  45. HIKKI, P. ASSAD, F.: *Valoración de dos vacunas meningococicas tetravalentes en lactantes y niños.* *Pediatrics (Ed. Española)* 1985; 20, 1: 54-58.