

Meningitis Bacteriana Aguda

Revisión del Tema

* HUGO TRUJILLO S.
** ALVARO BUSTOS G.

Antibiotherapy has made possible the low rate of bacterial meningitis mortality. Intensive care units have helped as well in their management.

The most frequently encountered germs have been described or listed. Some of diagnostic tests and some therapeutical approaches have been proposed, according to the etiology of the disease.

Key Words: Acute bacterial meningitis
Antibiotics, therapy

Resumen:

Se comenta la disminución estadística de la mortalidad de las meningitis bacterianas agudas con el advenimiento de la antibioterapia y con la atención de estos pacientes en unidades de cuidado intensivo.

Se hace un recuento de los gérmenes más frecuentemente encontrados en este tipo de meningitis. Se plantea además algunos elementos básicos para orientar el diagnóstico y se trazan pautas para el tratamiento adecuado según la etiología.

Palabras claves: Meningitis Bacterianas agudas
Antibioterapia

* Investigador de la Corporación de Investigaciones Biológicas y Profesor de Pediatría, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

** Asociado en Investigación de la Corporación de Investigaciones Biológicas, Medellín Colombia.

Solicitud de separatas :

Dr. Hugo Trujillo. Corporación de Investigaciones Biológicas Apartado Aéreo 7378. Medellín Colombia.

La mortalidad de las meningitis bacterianas agudas que era casi del 100% se redujo drásticamente con el advenimiento de la antibioterapia de un 100% a 20%. En los últimos años con la aparición de las unidades de cuidado intensivo esta cifra ha disminuído aún más. Sin embargo la mortalidad de las meningitis por entéricos y oportunistas en recién nacidos e inmunosuprimidos continúa siendo elevada. En este grupo de pacientes se están investigando nuevas modalidades terapéuticas con el fin de mejorar el pronóstico.

En las áreas rurales posiblemente las cifras de mortalidad sean superiores a las observadas en los centros desarrollados. Los factores que inciden en este fenómeno pueden ser: 1- consulta tardía, 2- falta de atención médica, 3- carencia de métodos modernos para el diagnóstico y tratamiento. Esto podría obviarse con programas de salud que faciliten el traslado inmediato de los pacientes, con sospecha de meningitis, de los poblados a Centros Hospitalarios bien equipados. Los pacientes deberían ser enviados con la muestra de líquido cefalorraquídeo (LRC) para los exámenes, una venoclisis y la primera dosis de antibiótico ya aplicada.

FRECUENCIA.

Las meningitis bacterianas agudas son más frecuentes en la edad pediátrica. En el Hospital Infantil de Medellín fue comprobada en el 2,36% de los niños admitidos (1); en el Hospital de Pediatría del IMSS de México D.F. fué de 1% (2).

En todas las estadísticas se observa que la edad más afectada es la del primer año. En el Hospital Infantil de Medellín se encontró 6,4% en recién nacidos, 61,6% en el primer año, 77,6% en menores de 2 años. (1)

La meningitis hematogena por *S. pneumoniae* se observa con mayor frecuencia en pacientes con anemia de células falciformes, esplenectomía, diabetes, enfermedades pulmonares crónicas y en los inmunodeficientes.

ETIOLOGIA

En el recién nacido las bacterias más comunes son *E. coli* y otros entéricos y oportunistas. El estreptococo hemolítico del grupo B en el momento actual, en los países desarrollados, es tan importante como *E. coli*. En Latinoamérica no hay informes sobre la prevalencia del estreptococo del grupo B. En nuestra experiencia el *S. pneumoniae* ocupa su lugar. (3).

En los niños mayores de un mes hasta 12 años de edad, los gérmenes más frecuentes son: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Salmonellas* y *N. Meningitidis*. Las *Salmonellas* se observan poco en los países desarrollados; sin embargo, en algunos países de Latinoamérica son causa frecuente de la enfermedad en lactantes, principalmente en el primer año de edad, desnutridos y con diarrea. (4,5)

En los adultos casi siempre la etiología es por *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. En los últimos años se han descrito casos por *H. influenzae*.

En las meningitis secundarias a lesiones congénitas del sistema nervioso central y a cirugía las bacterias más frecuentes son bacilos entéricos, oportunistas y *S. albus*. En las secun-

darias a fractura postraumática de la lámina cribiforme o del peñasco el *S. pneumoniae* es el más frecuente.

Los anaerobios ocasionalmente producen meningitis. Se han descrito en recién nacidos secundaria a bacteremia por *B. fragilis* (6) . En adultos secundaria a otitis y sinusitis.

FISIOPATOLOGIA

El 85o/o de las meningitis son de origen hematógeno primario; 15o/o son secundarias a focos próximos a las meninges.

En las meningitis de origen hematógeno primario el foco infeccioso está en el árbol respiratorio, intestinal y urinario . Las bacterias más comunes son *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Salmonella*, *N. meningitidis*, *E. coli* y *Streptococos* . Los mecanismos responsables de la colonización de las leptomeninges parecen ser: 1) la presencia de receptores específicos en las membranas de las células para las bacterias, 2) la magnitud de la bacteremia, pues cuando ésta es de más de 10^3 el riesgo es más elevado, 3) la existencia de algunos antígenos en las bacterias tales como el capsular en el *H. influenzae*, y en el *S. pneumoniae* y el KI en el *E. coli*, 4) deficiencias inmunitarias especialmente en el recién nacido.

En las meningitis secundarias a focos próximos a las meninges, las bacterias más frecuentes son el *S. aureus* y *albus* y los bacilos gram negativos y oportunistas. Las puertas de entrada son la ruptura de un meningocoele, procedimientos neuroquirúrgicos, traumas y presencia de fístulas.

CLINICA

La sintomatología corresponde a tres síndromes: infeccioso, de hipertensión intracraneana y meníngeo. La edad influye notoriamente en su presentación.

En el recién nacido el cuadro clínico es atípico, predomina la infección y la hipertensión intracraneana y no se observa sino muy tardíamente el componente meníngeo. En esta edad, cerca de la mitad de las septicemias se acompañan de meningitis. Debe sospecharse la enfermedad cuando existan algunas de las siguientes manifestaciones: aspecto tóxico, apatía o irritabilidad, anorexia, vómito, diarrea, distensión abdominal, fiebre o hipotermia, polipnea o apneas, convulsiones, ictericia o cianosis, y siempre que la madre o enfermera informen que no marcha bien.

En el niño de 1 mes a 2 años de edad el motivo de consulta es: fiebre, vómito, irritabilidad y convulsiones. Al examen físico es frecuente el hallazgo de fontanela abombada y tensa y, entre mayor sea el niño, rigidez de nuca y demás signos meníngeos. Pueden observarse, petequias y artritis.

En los niños mayores de 2 años y en los adultos se presenta el cuadro clásico consistente en fiebre, escalofrío, delirio, cefalea intensa, convulsiones, vómito, rigidez de nuca y dorso, los otros signos meníngeos, rigidez de la pared abdominal, dermatografismo y a veces petequias. El paciente puede consultar en estado de choque.

La evolución antes de la consulta puede ser variable, en algunos casos fulminante, con duración de horas, en la mayor parte de uno a tres días y, ocasionalmente, de más días, principalmente cuando se administran antibióticos en forma inadecuada.

DIAGNOSTICO BACTERIOLOGICO

El diagnóstico bacteriológico es esencial para un óptimo tratamiento del paciente. Tan pronto se sospeche el diagnóstico deben obtenerse dos muestras de LCR, previo examen de fondo de ojo. Este tiene por objeto descartar los raros casos con papiledema, en quienes la punción debe hacerse con aguja delgada, posición acostada y extracción de pocas gotas de LCR suficientes para hacer los exámenes pertinentes. De las dos muestras, una, de 3 c.c., se utiliza para citoquímico y la otra, de 1 c.c., para Gram, cultivo y contraímmuno-electroforesis (CIE) para *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*.

El médico al observar el aspecto del LCR puede formarse inicialmente una idea sobre la etiología de la enfermedad. En las meningitis bacterianas agudas el LCR es turbio en 87.20/o de los casos, xantocrómico en 4.80/o y normal en 3.20/o (1). Este último se observa en casos de diagnóstico precoz, que es lo deseable, o por tratamiento previo, que pudo ser adecuado o incompleto, para juzgar lo cual se indagará sobre el tipo de antibiótico, dosis, frecuencia y vía de administración.

Con la muestra de LCR para bacteriología debe inmediatamente hacerse un Gram, CIE y cultivo. En pocos minutos el Gram nos puede demostrar la presencia de bacterias en 550/o o más de los casos (1). En una hora la CIE nos puede demostrar antígenos bacterianos en 830/o de los casos (7). En 18 a 24 horas el cultivo es positivo en 640/o o más. Los hemocultivos son positivos en 200/o o más de los casos (1).

El resultado del examen citoquímico del LCR debe estar en una hora. Es una guía muy valiosa para definir si una meningitis es purulenta. Es característica la pleocitosis polinuclear que se observa en 75.20/o o más de los pacientes. La proteinorraquia es de más de 100 mg0/o en 940/o de los casos. La glicorraquia es de menos de 50 mg0/o en 96.70/o. La evaluación de la glicorraquia debe hacerse frente a una glicemia tomada simultáneamente a la extracción del LCR. En suma es característica la presencia de turbidez, pleocitosis polinuclear, hipoglicorraquia e hiperproteinorraquia. Sin embargo cerca de 100/o no cumplen con este patrón, sea por lo precoz de la enfermedad o por tratamiento previo (1). Para definir el diagnóstico en este grupo de pacientes debemos recurrir a una cuidadosa revisión del cuadro clínico del paciente, observar los resultados del Gram, CIE y cultivos. Si esto no es suficiente, una nueva punción, horas más tarde, puede dar la respuesta.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Si el paciente presenta un cuadro clínico de meningitis, pero el LCR es transparente, el citoquímico es normal y el cultivo negativo para bacterias, el diagnóstico es meningismo. Este es secundario a neumonía, otitis o amigdalofaringitis.

La meningitis viral (aséptica) se caracteriza a veces por la concurrencia de signos clínicos de una virosis específica, por ejemplo parotiditis, poliomiелitis parálitica, etc. El LCR es transparente, con pleocitosis a predominio de linfocitos, proteínas levemente aumentadas y glicorraquia normal. Cuando la pleocitosis es a base de neutrofilos o hay hipoglicorraquia, la diferenciación es muy difícil y depende de los cultivos y de la evolución clínica. Algunas autoridades han recomendado en estos casos, cuando las condiciones del paciente lo permiten, repetir la punción lumbar 4 - 6 horas después, sin administración de antibióticos, pues en esta forma el nuevo líquido será diagnóstico. (8).

En 900/o de los pacientes, la meningitis tuberculosa es de evolución crónica; en 100/o de los mismos es aguda. En este caso podría confundirse con la bacteriana aguda. El diag-

nóstico de meningitis tuberculosa se hace por un citoquímico de LCR de aspecto claro, opalescente o xantocrómico, con pleocitosis a base de linfocitos, hipoglicorraquia leve, un cultivo negativo para bacterias piógenas, pero después positivo para bacilo tuberculoso, una radiografía de torax con lesiones características de tuberculosis, una historia de contacto y una tuberculina positiva.

También hay que hacer un diagnóstico diferencial con absceso cerebral, tumor cerebral, meningitis neoplásica y encefalopatía plúmbica.

ANTIBIOTERAPIA

La medida terapéutica más importante es la selección adecuada de la antibioterapia. Tan pronto se sospecha el diagnóstico por la clínica y por el aspecto del LCR, debe comenzarse el tratamiento. Este, mientras se determina el germen, depende de la posible etiología, determinada por la edad y algunas características clínicas.

En el recién nacido y en lactantes hasta el primer año, desnutridos o con antecedentes de gastroenteritis, lo cual sugiere la posibilidad de entéricos, se inicia con ampicilina y gentamicina o en vez de éste amikacin, si se trabaja en una área donde el porcentaje de cepas resistentes a la gentamicina es elevada (ver cuadro No. 1). En este grupo de pacientes, si no se aísla por cultivo ningún germen, debe continuarse con esta combinación durante todo el tratamiento, el cual dura tres semanas. Preferimos en estos niños la ampicilina sobre la penicilina porque hemos visto algunos casos debidos a H' influenzae en recién nacidos, además la ampicilina es tan efectiva como la penicilina para estreptococos y la combinación ampicilina y gentamicina es sinérgica para entéricos. No se ha demostrado la utilidad de la gentamicina intratecal o intraventricular en meningitis por entéricos en esta edad, por lo cual no se recomienda su uso rutinario (4,5).

Cuadro No.1

Meningitis Bacteriana Aguda
Antibioterapia mientras se investiga el germen

Recién nacidos y lactantes con sospecha de meningitis por entéricos y oportunistas

| Antibiótico | Edad | Dosis |
|-------------|-------------------|-------------------|
| Ampicilina | Menores de 7 días | 50 mg K c/12H IV |
| | Mayores de 7 días | 50 mg K c/6h IV |
| Gentamicina | Menores de 7 días | 2,5 mg K c/12h IM |
| | Mayores de 7 días | 2,5 mg K c/8h IM |
| Amikacin | Menores de 7 días | 7,5 mg K c/12h IM |
| | Mayores de 7 días | 7,5 mg K c/8h IM |

En niños mayores de un mes y en aquellos en los cuales no se sospecha etiología por entéricos y en lugares donde el *H. influenzae* no es resistente a la ampicilina, se recomienda iniciar la terapia con esta droga a la dosis de 300 mgr/kilo/día en 4 fracciones vía venosa. En aquellos lugares donde existe resistencia se recomienda iniciar con ampicilina y cloranfenicol, 100 mgr/kl/día en 4 dosis, hasta cuando se aisle el germen y se determine su sensibilidad, expresada en términos de producción de penicilinas y concentración inhibitoria mínima (Cuadro No. 2). No creemos que el método del disco sea recomendable para definir sensibilidad o resistencia en este caso. En algunos centros se ha informado de *H. influenzae* con resistencia múltiple incluyendo cloranfenicol. En estos casos se recomienda el uso de los nuevos antibióticos Cefotaxime o Moxalactam.

Cuadro No.2

Meningitis Bacteriana Aguda.

Antibioterapia mientras se investiga el germen en niños mayores de un mes

| Antibiótico | Dosis |
|---------------|-----------------------|
| Ampicilina | 50 - 100 mg K c/6h IV |
| o | |
| Ampicilina | 50 - 100 mg K c/6h IV |
| y | |
| Cloranfenicol | 50 - 100 mg K día IV |

Cuadro No.3

Selección de Antibióticos según la bacteria aislada

| Bacteria | Antibiótico |
|----------------------------------|--|
| Bacilos entéricos y oportunistas | Según la respuesta clínica y bacteriológica, y el antibiograma, seleccionar el aminoglucósido. |
| | Ampicilina |
| H. influenzae | |
| | Cloranfenicol |
| S. Pneumonie | Penicilina G |
| S. B hemolítico grupo A o B | Penicilina G |
| N. meningitidis | Penicilina G |
| S. aureus | Oxacilina |
| L. monocitógena | Ampicilina |

En adolescentes y adultos la etiología más frecuentes es *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, por lo cual lo más recomendable es iniciar la terapia con Penicilina G intravenosa cada 6 horas. Se debe estar pendiente de la evolución clínica del paciente y del resultado del cultivo, pues últimamente se han descrito casos por *H. influenzae* en estas edades,

Una vez aislado el germen por cultivo y conocida su sensibilidad se reajusta la antibioterapia en la siguiente forma. (Cuadro No. 3).

- 1.** En caso de *S. pneumoniae* o *N. meningitidis* se continúa el tratamiento con Penicilina G 250,000 a 500,000 U kilo día en niños y 3 millones cada 4 horas en adultos, vía venosa, por un término de 10 a 14 días. Se ha informado de algunos raros casos de neumococo resistente a la penicilina (CIM de 1 mcg/ml o más) por un mecanismo diferente a la producción de penicilinas. Es conveniente que se comience a investigar su presencia entre nosotros. El cloranfenicol está indicado para meningitis por neumococo resistente a la penicilina. No hay ningún caso comprobado de meningococo resistente a la penicilina.
- 2** Cuando el germen es *H. influenzae* debe hacerse producción de penicilinas y CIM. Los resistentes producen penicilinas y/o tienen una CIM mayor de 3 mcg/ml de ampicilina. Si es sensible a la ampicilina se continúa el tratamiento con ésta. Si es resistente se cambia por cloranfenicol a una dosis de 100 mgr/kilo/día en 4 dosis vía venosa.

Se ha informado de raros casos de *H. influenzae* multirresistentes. En este caso está indicado el Cefotaxime (Claforan en Francia y Alemania, de Hoechst, 200 mgr/kilo/día en 4 dosis vía venosa o el Moxalactam de Lilly que está en estudio).

- 3.** En meningitis por Gram negativos entéricos y oportunistas la selección posterior del antibiótico depende de la bacteria aislada, del antibiograma informado en CIM y de la evolución clínica y bacteriológica del paciente. Si la bacteria aislada es *Pseudomonas*, debe sustituirse la ampicilina por Carbenicilina o de preferencia Ticarcilina y continuar con gentamicina. En meningitis por cualquier bacilo observar el antibiograma y correlacionarlo con la evolución clínica y bacteriológica del paciente, la cual consiste en un Gram y cultivo diario del LCR hasta la desaparición del germen, si es el caso. Si el paciente mejora clínicamente no es necesario hacer cambios en la antibioterapia a pesar de que el antibiograma informe concentraciones inhibitorias mínimas altas, pues lo que está ocurriendo es un sinergismo entre la penicilina y el aminoglicósido, fenómeno que ya se ha comprobado in vitro e in vivo en experiencias anteriores. Si el paciente empeora y la bacteria es sensible in vitro, lo más probable es que el enfermo tenga: un absceso, ventriculitis, secreción inadecuada de hormona antidiurética etc., causas que deben investigarse inmediatamente con tomografía computarizada y electrolitos séricos y urinarios. Si la bacteria es resistente a la gentamicina, sustituirla por el más efectivo in vitro y el más indicado en meningitis según experiencias previas, como es el amikacín. Si la bacteria es resistente a la ampicilina pero sensible a la gentamicina debe seguirse con las dos.
- 4.** En meningitis por *Staphylococcus aureus*, éste casi siempre es resistente a la penicilina G. La droga de elección es meticilina u oxacilina. Hemos tenido experiencia con ésta última a dosis diarias de 300 mgr/kilo/día dividida en 4 fracciones, una cada 6 horas por vía venosa. Es muy efectiva. En meningitis post-neurocirugía debe iniciarse el tratamiento con oxacilina-amikacín, ante la sospecha de etiología por

estafilococo y/o entéricos. Si no se aísla el germen debe continuarse esta combinación; si se aísla, se modifica la terapia según el germen.

5. Meningitis por otros microorganismos. La listeria monocitógena se observa en recién nacidos, en ancianos, en pacientes inmunosuprimidos ó con enfermedades hematólogicas. La droga de elección es la ampicilina.

La meningitis por *Candida albicans* también se encuentra en recién nacidos con problemas que disminuyen su resistencia, en pacientes con prótesis valvulares y en transplantados renales. Las alteraciones del LCR pueden ser semejantes a las de las meningitis bacterianas agudas. La droga de elección es la Anfotericina B asociada a 5-fluorocitosina.

6. Duración del tratamiento con antibióticos. Depende principalmente del microorganismo. La meningitis meningocócica requiere de 7 a 10 días; las por *H. influenzae* y *S. pneumoniae* 10 a 14 días; las por entéricos, oportunistas y *S. aureus* 3 semanas. Para suspender la antibioterapia se han recomendado los criterios de Wehrle (9), que son fruto de la observación clínica y que constan de: 1) paciente afebril por 5 días, clínicamente estable, 2) LCR transparente, con 60 mgr o menos por ciento de proteínas, glucorraquia normal y 30 leucocitos o menos por ciento de predominio linfocitario 3) Gram y cultivo de LCR negativos. Sin embargo hay excepciones como el paciente que presenta fiebre por ampicilina o el número apreciable de casos con más células o más proteínas ó hipoglicorraquia diferente de las permitidas por los criterios anotados y que no obstante están curados (10). De todas maneras es muy recomendable que después de terminada la terapia el paciente quede en observación por dos días, pues los raros casos de recaída suceden casi siempre en las primeras 24 a 48 horas.

TRATAMIENTO DE APOYO

La disminución de la mortalidad por debajo del 10% en los mejores centros se debe al diagnóstico precoz, al uso adecuado de los antibióticos y, principalmente al atento seguimiento del paciente y al tratamiento general o de apoyo. El seguimiento debe incluir control frecuente de los signos vitales y de la presión arterial, toma de presión venosa central si hay hipotensión, ionograma con el objeto de detectar si hay hiponatremia y examen clínico frecuente y periódico. El tratamiento general debe incluir: 1) líquidos intravenosos para mantener la circulación arterial efectiva, 2o) Despejar las vías respiratorias, 3o) Mantener la temperatura corporal normal, 4o) Alimentación, 5o) Cambio frecuente de posición del paciente y 6o) Extrema asepsia en las venoclisis, con el objeto de evitar las flebitis y conservar las venas en buen estado.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Si aparecen convulsiones deben controlarse de inmediato con Valium o sea diazepam 0.5 mgr/kg intravenoso y fenobarbital 5 mgr/kg intramuscular. Luego de ésta dosis inicial continuar con fenobarbital por lo menos por un año. El edema cerebral debe combatirse con dexametasona 4 mg intravenoso iniciales y luego 2 mgr, cada 6 horas por 3 a 5 días. Puede usarse también manitol 2 gm por kilo para pasar en 30 minutos vía intravenosa, luego repetir igual dosis para pasar en el lapso de 4 horas. La colección subdural sintomática requiere una punción aspiración diaria o interdiaria por 2 semanas. La ventriculitis ha sido tratada con éxito en el adulto con aminoglicósidos intraventriculares, pero en el niño, principalmente recién naci-

do, no ha sido efectiva. La arteritis y la trombosis no tienen tratamiento específico. El absceso cerebral debe drenarse quirúrgicamente y emplear antibióticos por tiempo prolongado. En caso de hiponatremia se deben reducir los líquidos parenterales. La coagulopatía de consumo se trata empleando el antibiótico adecuado para la infección. Se utiliza Dipyridamol a dosis de 5 mgr/kg día o Dextran cuando solo hay trombocitopenia; y Heparina cuando además hay prolongación del tiempo de protrombina e hipofibrinogenemia. El Dipyridamol (Persantin) interfiere con la agregación de las plaquetas, a través del mecanismo de la inhibición de la fosfodiesterasa, lo cual permite el aumento del AMP cíclico, el cual a su turno impide la agregación de las plaquetas. La heparina la hemos usado a las dosis de 100 unidades por kg intravenosa directa cada 6 horas, hasta la mejoría clínica y de las pruebas de la coagulación. En teoría la heparina interrumpe el proceso, previniendo la activación del mecanismo de la coagulación. Muchas publicaciones confirman la corrección de las anomalías de la coagulación y la cesación del síndrome hemorrágico con esta terapia. Sin embargo no existe acuerdo sobre su uso. Hay una publicación sobre dos pacientes que desarrollaron coagulopatía de consumo mientras recibían heparina para otra dolencia. La fiebre por antibióticos, especialmente por ampicilina, puede tolerarse, caso contrario cambiar por cloranfenicol.

PROFILAXIS

La profilaxis de las meningitis bacterianas agudas se hace con antibióticos y con vacunas. Sin embargo solo ha sido definitivamente efectiva en meningitis meningocócica. Antiguamente cuando todas las cepas de *N. meningitidis* eran sensibles a las sulfas, estas prevenían los casos secundarios en la casa, en el colegio o en el cuartel. Actualmente se recomienda la Rifampicina 600 mgr diarios por 3 días en adultos y 20 mgr kilo día por 3 días en niños. La minociclina también es efectiva, pero tiene efectos secundarios que la hacen indeseable. La vacuna para los tipos A y C ha dado excelentes resultados para controlar epidemias, tal como se ha observado en el cinturón meningítico del Africa y recientemente en San Pablo, Brasil. Hasta el momento no se ha producido una vacuna adecuada para el tipo B, pues ésta bacteria es poco inmunogénica.

Los contactos de pacientes con meningitis por *H. influenzae* y otras bacterias, no necesitan tratamiento profiláctico con antibióticos. En el momento se continúan estudiando vacunas para prevenir la enfermedad por *H. influenzae* y *S. pneumoniae*. Sin embargo tienen hasta el momento la limitante de que no producen anticuerpos suficientes en menores de 2 años de edad.

REFERENCIAS:

1. Díaz G., F; Trujillo S., H; Barrera P., C.E.; Yepes R., L. E. Estudio prospectivo, Clínico y Bacteriológico, de las Meningitis Purulentas en Niños del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín (1965—1967). *Antioquia Médica*, 18: 193-212, 1968
2. Kumate J., Gutiérrez G. *Manual de Infectología Pediátrica*. Editorial Médica del Hospital Infantil de México. 1978. Pag. 157
3. Experiencia personal de uno de los autores (H.T.S.),—Hospital Infantil de Medellín. 1968 a 1978.
4. McCracken G. H., Mize S.G. A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in gram negative enteric meningitis of infancy. Report of the Neonatal Meningitis Cooperative Study Group. *J. Pediatrics*, 89, 66—72, 1976.
5. McCracken G. H., Mize S. G., Threlkeld N. Intraventricular Gentamicin Therapy In Gram Negative Bacillary Meningitis of Infancy. Report of the Second Neonatal Meningitis Cooperative Study Group. *The Lancet* 1 :787 -791, 1980
6. Berman W.B., King F. H., Rubinstein D. S., Long S. S., *Bacteroides fragilis* meningitis in a neonate successfully treated with metronidazole. *The Journal of Pediatrics*, 93 793-795, 1978
7. Myrhe E. B. Rapid Diagnosis of Bacterial Meningitis. *Scand. J. Infect. Dis.* 6: 227-239, 1974
8. Gellis S.S. Editorial comment. *Year Book of Pediatrics*, 1975, pag. 74
9. Wehrle F. P. *Acute Bacterial Meningitis, in the Critically Ill Child*. Edited by Clement A. Smith, W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1972.
10. Manotas R., Trujillo S. H. El líquido cefalorraquídeo como índice para suspender el tratamiento de las meningitis bacterianas agudas del niño. *Antioquia Médica* 27: 121-124, 1977.