

Meningitis bacteriana aguda en niños. Aspectos generales

Por doctor Carlos Aguirre Muñoz

Pediatra virólogo

Profesor

Facultad de Medicina

Universidad de Antioquia

La meningitis bacteriana aguda (MBA), enfermedad milenaria, es una infección grave y potencialmente fatal, causada por una amplia gama de microorganismos.

La mortalidad generada por este problema alcanzaba en los albores del siglo XIX cifras cercanas al 100%, pero con el advenimiento de nuevos y mejores antibióticos, y con los avances tecnológicos en el diagnóstico rápido y en la atención de los pacientes en estado crítico, se redujo a valores fluctuantes entre el 5 y el 26%, a finales del decenio de 1980 (con mayor impacto en los neonatos). Por el contrario, la frecuencia de secuelas ha sufrido modificaciones mínimas, con valores oscilantes entre el 20 y el 50% entre los decenios de 1970 y 1990.

En los últimos años, se han hecho importantes avances en la comprensión de la fisiopatología y el tratamiento de esta enfermedad. Con la introducción de las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b, se ha reducido dramáticamente la incidencia de la meningitis por este agente. Sin embargo, el entusiasmo generado por este logro ha sido ensombrecido por el recrudecimiento de la meningitis por *Streptococcus pneumoniae* y la resistencia creciente de este microorganismo a los antibióticos. Se espera que la aplicación de las vacunas conjugadas contra neumococo, ya presentes en el mercado, contribuya también a la reducción de la incidencia global de la MBA y sus terribles consecuencias.

Las tasas más altas de esta enfermedad se presentan en los niños menores de 5 años de edad, donde ocurre el 90% de los casos, y especialmente en el período neonatal y entre los 3 y los 8 meses de edad. Existen factores de riesgo étnicos (mayor incidencia en indios Navajos y en esquimales de Alaska), genéticos (presencia del HLA-B12, ausencia del Bw40) y de género (incidencia ligeramente mayor en los hombres). Otros factores de riesgo son la sepsis neonatal (uno de cada 4 neonatos con sepsis desarrolla meningitis), los defectos del tubo neural, las traumas encefalocraneanos, las prótesis valvulares, la permanencia en instituciones cerradas y jardines infantiles, el hacinamiento, las inmunodeficiencias celulares congénitas o adquiridas, la deficiencia de subclases de inmunoglobulina G, las deficiencias del complemento sérico y la asplenia congénita o adquirida.

Patogénesis

Las bacterias causantes de meningitis llegan al órgano blanco de su efecto deletéreo principalmente por vía hematogena y, ocasionalmente, pueden hacerlo por contigüidad o por inoculación directa. Los factores predisponentes a la bacteremia también favorecen al desarrollo de meningitis. Así, una tercera parte de los niños que tienen bacteremia desarrolla MBA. Por otra parte, las bacterias implicadas en la enfermedad poseen una gama de factores de virulencia que facilitan su llegada a las leptomeninges y su efecto lesivo. En la tabla 1, modificada de Tunkel y Scheld, se resumen los factores implicados en la patogénesis de la MBA.

El paso inicial del proceso es la colonización de la nasofaringe por las bacterias agresoras. Ocurrido ésto, los microorganismos invaden localmente los tejidos, pasan luego a los ganglios linfáticos regionales y, desde allí, llegan al torrente sanguíneo. Los principales gérmenes causantes de MBA poseen un lipopolisacárido capsular, potente inhibidor de la fagocitosis y de la activación del sistema de complemento. Luego de sobrevivir y multiplicarse en el torrente sanguíneo, los microorganismos cruzan la barrera hematoencefálica (BHE), se multiplican en los plexos coroides y alcanzan el espacio subaracnoideo. Los escasos mecanismos de defensa allí presentes (concentraciones bajas de complemento y anticuerpos) son incapaces de controlar la infección del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Los fenómenos siguientes son desencadenados por la ruptura de las paredes bacterianas y la respuesta inflamatoria del hospedero: el ácido teicoico de la pared bacteriana de los microorganismos Gram positivos y el lipopolisacárido de los Gram negativos son el gatillo disparador de una intensa respuesta inflamatoria, al estimular la producción de interleuquina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (FNT). Estas citoquinas actúan en forma sinérgica para estimular otros mediadores de la respuesta inflamatoria, como la interleuquina 6 (IL-6) y el factor activador plaquetario (FAP), los cuales promueven la adherencia de los leucocitos polimorfonucleares al endotelio de los vasos cerebrales, estimulan la expresión de glicoproteínas endoteliales que sirven de receptoras para los neutrófilos.

La adhesión de éstos incrementa la producción de metabolitos reactivos de oxígeno y aumenta la permeabilidad de la BHE. Como consecuencia, se produce migración de proteínas de bajo peso molecular y otras macromoléculas y se desarrolla edema vasogénico. Los estímulos quimiotácticos generados atraen leucocitos, los cuales liberan radicales de oxígeno, proteasas y sustancias tóxicas, generadores de edema citotóxico; simultáneamente, se bloquea la reabsorción del LCR en las vellosidades subaracnoideas, con lo cual se produce edema intersticial.

Las citoquinas producidas también estimulan la producción de fosfolipasa A2 cuya consecuencia es la activación de la cascada del ácido araquidónico, con producción de prostaglandina y leucotrienos, potentes mediadores de la respuesta

inflamatoria. La inflamación origina aumento del volumen sanguíneo, edema, viscosidad del LCR, aumento de la presión intracraneana, disminución de la presión de perfusión cerebral y del flujo sanguíneo cerebral, hipoxia cerebral, desviación del metabolismo anaerobio hacia anaerobio, vasculitis y trombosis. También se anula la autorregulación vascular del sistema nervioso central, con lo cual el flujo sanguíneo cerebral queda a merced de la presión arterial sistémica. De este modo, si se produce hipotensión, el flujo sanguíneo disminuye, se produce isquemia y trombosis focales.

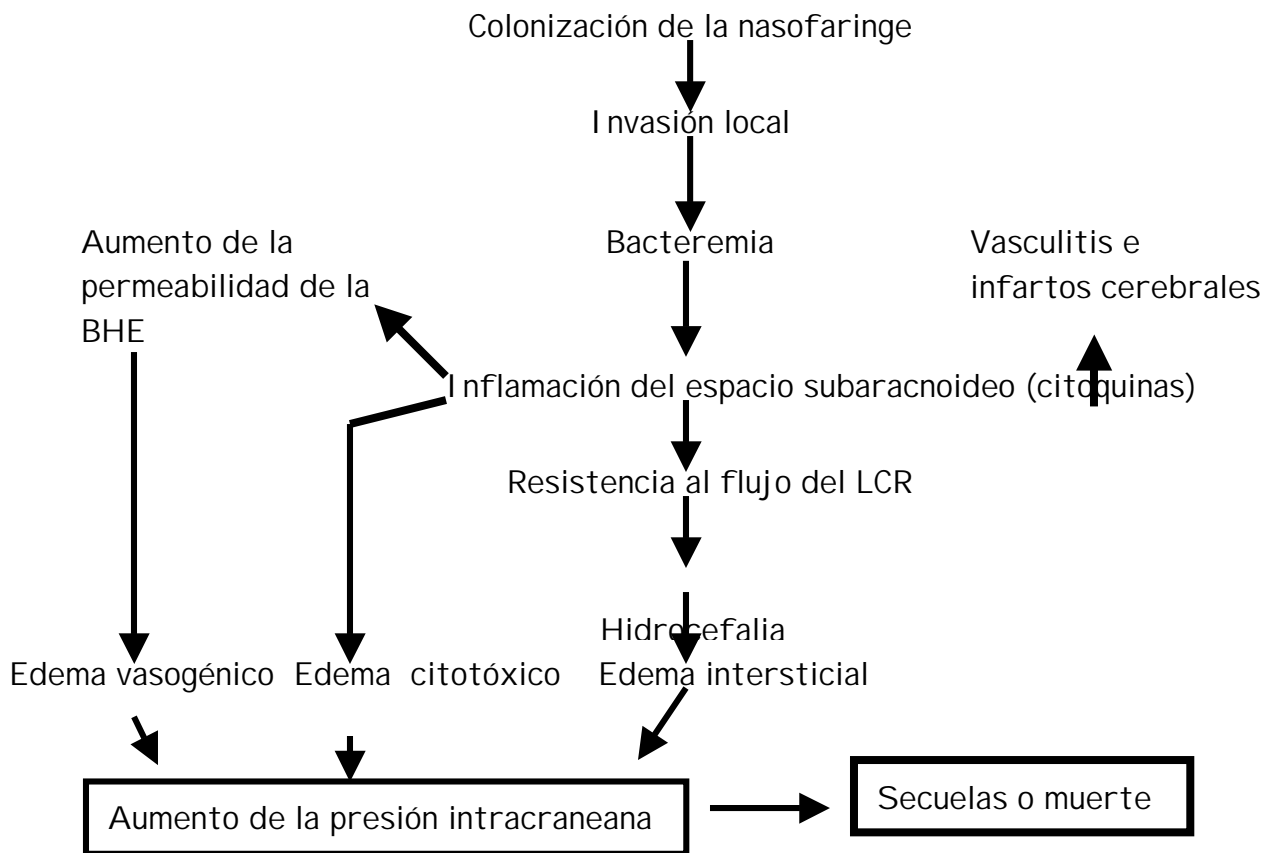
El conjunto de estos fenómenos desemboca en lesión neuronal localizada o difusa, responsables de las manifestaciones clínicas, secuelas y muerte. Los cambios patogénicos mencionados se resumen en la gráfica 1, modificada de López P et al y Tunkel et al.

Tabla 1.
Factores implicados en la patogénesis de las infecciones bacterianas del Sistema Nervioso Central.

Factores bacterianos	<ul style="list-style-type: none"> - Fimbrias - Cápsula - Proteínas de membrana externa - Lipopolisacárido - Pared celular - Peptidoglicano - Mucílago - Proteasas de inmunoglobulina A
Factores del hospedero	<ul style="list-style-type: none"> - Bajos títulos de inmunoglobulinas en el LCR - Bajas concentraciones de complemento en el LCR - Fagocitosis deficiente - Producción de citoquinas proinflamatorias (interleuquinas-1,6, 8 y 10; factor de necrosis tumoral) - Producción de metabolitos del ácido araquidónico (Ejemplo: prostaglandina E2) - Producción de factor activador plaquetario, factor beta transformante del crecimiento celular, radicales de oxígeno (óxido nítrico, anión superóxido, peroxinitrito), aminoácidos

	excitatorios (glutamina, aspartato, glicina, laurina, alanina)
--	--

Gráfica 1.
Patogénesis de la Meningitis Bacteriana Aguda.



Agentes infecciosos

Los agentes causales de la MBA son diferentes según la edad del paciente, sus condiciones de base y la epidemiología de la región donde se presenta la enfermedad. Así, en los recién nacidos predominan los bacilos Gram negativos

(especialmente *Escherichia coli* K1 y *Klebsiella pneumoniae*), lo mismo que *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes* y *Streptococcus* del grupo D.

En los niños mayores de un mes y menores de 3 meses, la MBA es causada por estos mismos microorganismos y además por *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. Los niños mayores de tres meses y menores de 5 años sufren meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* y en los mayores de esta edad disminuye radicalmente la frecuencia de *Haemophilus influenzae* tipo b, con lo cual la MBA es causada fundamentalmente por *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. Esto es muy importante para la orientación del tratamiento antibiótico empírico.

En los últimos años se ha documentado un aumento en la incidencia de *S. pneumoniae* resistente a las penicilinas y a otros antibióticos, hecho que complica el tratamiento de la meningitis causada por este agente y ensombrece su pronóstico. Así, en los Estados Unidos de América, entre el 12% y el 33% de las cepas de neumococo tienen sensibilidad disminuida a la penicilina y cerca de la tercera parte de ellas son altamente resistentes, con concentraciones inhibitorias mínimas iguales o superiores a 2µg/mL. En Colombia, el último informe del Instituto Nacional de Salud advierte que el 49% de las cepas de neumococo aisladas de pacientes con enfermedades invasoras en Bogotá, Medellín y Cali tiene sensibilidad disminuida a la penicilina y que la resistencia a los betalactámicos es mayor en las cepas aisladas del líquido cefalorraquídeo.

Manifestaciones clínicas

Varían según la edad y la severidad de la infección:

En los recién nacidos, los cambios suelen ser mínimos y sutiles, por lo cual en ellos hay que mantener un alto índice de sospecha. Puede presentarse fiebre o hipotermia, convulsiones, letargia, abombamiento de la fontanela anterior, irritabilidad, alteración del estado de conciencia y del tono muscular. También puede ocurrir bradicardia, cianosis, diarrea, mal apetito, ictericia, letargia, dificultad respiratoria, y vómito.

En los niños mayores se presenta fiebre, cefalea, fotofobia, irritabilidad o letargia, confusión mental, náusea y vómito, cambios del afecto y del estado de conciencia. Al examen físico pueden encontrarse los signos de Kernig y Brudzinski, rigidez de la nuca, exantemas maculopapulares o petequiales, convulsiones, signos neurológicos focales o ataxia.

En los adultos, la MBA usualmente sigue a un episodio de infección respiratoria aguda y se manifiesta por fiebre, cefalea, letargia, confusión o coma, náusea,

vómito, dificultad respiratoria, signos de irritación meníngea, convulsiones y signos neurológicos focales.

En los mayores de 50 años, la enfermedad suele presentarse con fiebre, confusión o coma, cefalea, síntomas respiratorios, rigidez de nuca y convulsiones. En la evaluación física se debe prestar mucha atención al examen de los oídos, mastoides y senos paranasales, se aconseja buscar lesiones de la piel o infecciones de senos dérmicos, papiledema o signos de focalización. Tener en cuenta si el paciente tiene defectos valvulares cardíacos o derivación del LCR porque ello puede proporcionar claves sobre el agente infeccioso impliado.

Diagnóstico

- Examen del líquido cefalorraquídeo

El diagnóstico de la MBA se sospecha con base en elementos clínicos y epidemiológicos. Los casos típicos usualmente no plantean problema, pero en ocasiones se requiere establecer diagnóstico diferencial con otras enfermedades que se le parecen, como meningitis aséptica (viral o de otro origen), meningitis tuberculosa, absceso cerebral, tumor cerebral, meningismo, intoxicaciones, y otras como meningitis carcinomatosa, química o por fármacos.

El estudio del LCR es crucial, siempre y cuando no haya contraindicaciones de la punción lumbar, como inestabilidad cardiorrespiratoria, signos de hipertensión endocraneana, infección en el sitio probable de la inserción de la aguja, meningocele lumbar o diátesis hemorrágica. Antes del procedimiento se debe hacer examen de fondo de ojo, para descartar papiledema; sin embargo, los niños pequeños, con fontanela anterior permeable y suturas craneanas patentes, pueden tener hipertensión endocraneana sin desarrollo temprano de papiledema. Antes de la punción, se aconseja medir la glicemia, para poder compararla con la glucorraquia.

El procedimiento debe practicarse con previa preparación del área cutánea como para una intervención quirúrgica, técnica de estricta asepsia y uso de vestido apropiado (mascarilla, bata quirúrgica y guantes). En general, se aconseja extraer unos 3 mL de LCR para análisis citoquímico y 2 para Gram y cultivo; pueden reservarse 2 mL, en condiciones de refrigeración, para la búsqueda de antígenos bacterianos mediante aglutinación de partículas de látex. Otros estudios del LCR, como los niveles de ácido láctico, la detección de deshidrogenasa láctica o sus isoenzimas, tienen poca utilidad y no se aplican en la práctica corriente.

En la Tabla 2 se anotan los valores esperados de los principales parámetros del análisis citoquímico del LCR.

Tabla 2.
Valores del líquido cefalorraquídeo según la edad, en niños normales y en meningitis bacteriana.

Parámetro	Edad			
	Recién nacidos		Mayores de 1 mes	
	Normal	MBA	Normal	MBA
Leucocitos (uL)	<30	>100	<5-10	>1000
Polimorfonucleares (%)	<60	>80	≤10	>60-80
Proteínas (mg/dL)	<170	>200	<40	>100
Glucosa (relación LCR/suero)	>0,6	<0,5	>0,5	<0,4
Presión (mm/H2O)	<60	>100	<90	>150

En la tabla 3 se muestran los cambios típicos de la MBA, en comparación con la meningitis de otras causas.

Tabla 3.
Hallazgos del líquido en meningitis bacteriana y meningitis de otras causas.

Características del LCR	Meningitis bacteriana	Meningitis de otra causa
Presión de apertura	Elevada (>180 mm H2O)	Normal o ligeramente elevada
Recuento leucocitario	Aumentado (frecuentemente >1000/mm ³) Predominio de neutrófilos	Aumentado (10-200/mm ³) Predominio de linfocitos
Glucosa	Disminuida (<40 mg/dL)	Normal (>45 mg/dL)
Relación de glucosa (LCR/suero)	<0,3	>0,6
Proteínas	Aumentadas (frecuentemente >100 mg/dL)	Normal o levemente aumentadas

Tinción de Gram	Microorganismos visibles en el 50-80% de los pacientes sin tratamiento antibiótico	No se ven bacterias
Cultivo bacteriológico	Positivo	Negativo

La tinción del sedimento de LCR con coloración de Gram es un método sensible, útil y más barato que la búsqueda de antígenos bacterianos mediante partículas de látex. Su sensibilidad depende del microorganismo implicado, de la cantidad de bacterias presentes y del tratamiento previo del paciente con antibióticos que crucen la barrera hematoencefálica. En manos de personal bien entrenado, la tinción de Gram tiene una sensibilidad promedio del 80%, en los pacientes con MBA que no han recibido terapia con antibióticos. Puede dar resultados falsos positivos, debido a la contaminación de los reactivos o de las láminas portaobjetos o cubreobjetos. El método es útil para orientar el tratamiento empírico, pero no debe usarse para modificarlo, hasta cuando se conozca el resultado del cultivo del LCR.

La aglutinación de partículas de látex se utiliza para la búsqueda de los antígenos capsulares de bacterias como *S pneumoniae*, *H influenzae* tipo b, *N meningitidis*, y *S agalactiae*, en el LCR en los pacientes previamente tratados con antibióticos o en aquellos en los que la tinción de Gram fue negativa y persiste la sospecha clínica de MBA. Es un coadyuvante diagnóstico, rápido y útil que no reemplaza el cultivo ni la tinción de Gram. Su sensibilidad es equivalente a la de este último. Puede arrojar resultados falsos negativos y, a veces, falsos positivos.

El cultivo del LCR es el “estándar de oro” para el diagnóstico de la MBA. Las muestras deben enviarse al laboratorio, lo más pronto posible y sin refrigerar (para evitar la muerte o la autodestrucción bacteriana). Allí se siembran en los medios de cultivo adecuados, según la sospecha clínico epidemiológica.

- Exámenes complementarios

Para la búsqueda de la bacteria causal, se recomienda practicar 2 o 3 hemocultivos seriados, con intervalos de 20 a 30 minutos, antes del comienzo de los antibióticos. Algunos estudios prospectivos demuestran una sensibilidad de los hemocultivos del 80%, en el caso de meningitis por *H influenzae*, del 52% en el caso de *S pneumoniae* y del 33% en el caso de *N meningitidis*.

Se recomienda practicar los siguientes exámenes complementarios: hemoleucograma, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva cuantitativa, ionograma, gasometría, citoquímico de orina y urocultivo. Los demás

exámenes se orientarán según el estado del enfermo y las complicaciones que presente. Los estudios imaginológicos cerebrales (tomografía axial computadorizada o resonancia magnética nuclear) se reservan para los pacientes sospechosos de tener hipertensión endocraneana o los que tienen convulsiones o signos neurológicos focales.

Tratamiento

Los objetivos de la terapia de la MBA se basan en lo siguiente:

- Medidas de soporte y control del edema cerebral y de la hipertensión endocraneana.
- Reducción de la lesión originaria del daño neuronal y el edema cerebral
- Reducción de la población bacteriana a niveles manejables por el sistema inmune activado.

Se recomienda, además, mantener estable la temperatura corporal, garantizar una adecuada nutrición del paciente, hacer cambios frecuentes de posición, tener buena asepsia de las venoclisis, para evitar las flebitis y las infecciones agregadas.

Debido a la alta morbilidad y mortalidad de la enfermedad, es necesario iniciar rápidamente la terapia antibiótica empírica, con base en la bacteria sospechada. Las cefalosporinas de tercera generación (ceftraxona o cefotaxima) son de gran utilidad. En los pacientes menores de 3 meses de edad, en los que están recibiendo terapia prolongada con esteroides o los que tiene neoplasias hematológicas, se recomienda agregar ampicilina al tratamiento para atacar *L monocytogenes*. Si se sospecha *S pneumoniae* resistente a penicilina (resistencia cercana al 50% en Colombia), se recomienda agregar vancomicina a la cefalosporina de tercera generación. No se conoce la eficacia real de las cefalosporinas de cuarta generación (como la cefepima) ni de los carbapenemes (imipenem, meropenem) en el tratamiento de la MBA, por lo cual no se incluyen en la terapia empírica. En las tablas 4 y 5 se presentan algunas guías adicionales para el tratamiento empírico de los niños con MBA.

Tabla 4.

Tratamiento de la meningitis bacteriana aguda, según la edad del paciente.

Edad	Terapia de elección
Recién nacidos	Ampicilina + cefotaxima Alternativa: ampicilina + gentamicina

1 a 3 meses	Ampicilina + cefotaxima o ceftriaxona
3 meses a 5 años	Cefalosporina de tercera generación sola o con vancomicina (según la frecuencia de neumococo resistente a la penicilina)
Mayores de 5 años	Cefalosporina de tercera generación sola o con vancomicina (según la frecuencia de neumococo resistente a la penicilina)

Tabla 5.
Tratamiento de la meningitis bacteriana según la bacteria implicada

Con base en la tinción de Gram	
Sin coloración de Gram o coloración negativa	Cefalosporina de tercera + ampicilina
Cocos Gram positivos	Cefalosporina de tercera + vancomicina
Bacilos Gram positivos	Ampicilina + gentamicina
Cocos Gram negativos	Penicilina G
Bacilos Gram negativos	Cefalosporina de tercera + gantamicina
Con base en el cultivo	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
CIM $\leq 0,06$	Penicilina G (10-14 días)
CIM $\geq 0,06$	Cefalosporina de tercera + vancomicina (10-14 días)
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina G (7 días)
<i>Haemophilus influenzae</i> no productor de betalactamasa	Ampicilina (7-10 días)
<i>Haemophilus influenzae</i> productor de betalactamasa	Cefalosporina de tercera generación (7-10 días)
<i>Lysteria monocytogenes</i>	Ampicilina + gentamicina (14 días)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Penicilina G sola o potenciada con gentamicina (14 días)

Como se anotó, la respuesta inmunológica disparada por los componentes de la pared celular bacteriana es la responsable de los síntomas, las complicaciones y la muerte en la meningitis. Actualmente, se acepta que dicha respuesta puede ser modulada mediante la aplicación de esteroides por vía parenteral y que la primera dosis debe ser media hora antes de la primera dosis de antibióticos o, en su defecto, simultáneamente a ésta. Aunque los estudios fueron hechos en pacientes infectados por *H influenzae* tipo b, la recomendación se extiende a todos los pacientes con MBA. El esteroide recomendado es la dexametasona, de la cual existen dos esquemas terapéuticos: el primero y más estudiado es la aplicación del medicamento por vía intravenosa, razón de 0,15 mg/ Kg./dosis, cada 6 horas, durante 4 días (es decir, en 16 dosis); el segundo, indica el medicamento también por vía intravenosa, a razón de 0,4 mg/Kg./dosis, cada 12 horas, durante 2 días (es decir, 4 dosis).

Los esteroides están indicados en niños mayores de 6 semanas de edad ya que su eficacia no ha sido probada en los menores de esta edad. Tampoco tienen cabida en los pacientes con meningitis aséptica y están contraindicados en los que tienen hemorragia activa del tracto gastrointestinal. Pueden causar esta última complicación, lo mismo que hiperglicemia y aumentan el riesgo de infección intrahospitalaria.

El uso de corticosteroides en adultos con MBA es controvertido y no se aconsejan en forma rutinaria. Algunos autores recomiendan utilizarlos cuando la coloración de Gram del LCR demuestra bacterias, cuando hay afectación del estado de conciencia, edema cerebral o elevación de la presión intracraneana.

Ya no se recomienda la restricción hídrica, práctica que buscaba impedir la aparición del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHA). Por tanto, se aconseja suministrar los líquidos que requiera el paciente y además reponer las pérdidas que haya tenido y se vigila la aparición del SIHA mediante peso diario del paciente, medición del volumen urinario, vigilancia del estado de conciencia, aparición de convulsiones e hiponatremia dilucional.

Es conveniente elevar la cabecera del paciente a unos 30 grados, para disminuir el edema cerebral y evitar la aspiración nasofaríngea vigorosa para disminuir o hacer mínima la hipertensión endocraneana.

Desde cuando se sospecha el diagnóstico de MBA en la sala de urgencias o en el consultorio se deben iniciar las prácticas relacionadas con el “aislamiento por gotas” del enfermo (además de las llamadas “precauciones estándar”). El aislamiento se mantendrá durante 72 horas, si se trata de una infección por *H influenzae* o por *N meningitidis* y el paciente recibe tratamiento con cefalosporinas de tercera generación, en cuyo caso no es necesaria la quimioprofilaxis con rifampicina. Si la meningitis es por estos agentes y el tratamiento antibiótico es

diferente, se recomienda la profilaxis con rifampicina, durante 4 y 2 días, respectivamente; en estos casos el aislamiento puede levantarse al cabo de 24 a 48 horas. En nuestro medio es obligatoria la notificación de los casos de MBA por *H influenzae* y por *N meningitidis* a las autoridades de epidemiología correspondientes.

Bibliografía

1. López P. Meningitis bacteriana. En: Quevedo A, Martínez Y, Duque JI, Mejía JA, ed. El niño en estado crítico. Medellín, corporación para Investigaciones Biológicas, 2001. pp: 467-483.
2. Sáez-Lorens X, McCracken GH. Meningitis. En:Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ, ed. *Krugman's Infectious Diseases of Children*, 10 ed. Saint Louis, Mosby, 1998. pp: 265-279.
3. Lebel MH. Meningitis. En: McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, ed. *Oski's Pediatrics*, 3a ed. Principles and Practice. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999. pp: 413-416.
4. Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and physiopathology of bacterial infections. En: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, ed. *Infections of the central nervous system*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997. pp: 297-312.
5. Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis in children and adults. : Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, ed. *Infections of the central nervous system*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997. pp:335-416.
6. Palau JM. Neuroinfección. En: Álvarez E, Palau JM. *Infecciones en Pediatría. Prevención, diagnóstico y tratamiento*. Santafé de Bogotá, Interamericana, MCGraw-Hill, 1996. pp: 307-328.
7. Phillips EJ, Simor AE. Postgraduate Medicine Symposium: Bacterial meningitis in children and adults. Changes in community acquired disease may affect patient care. McGraw-Hill Companies, 1998. Disponible en: http://www.posgradmed.com/issues/1998/03_98/phillips.htm
8. Infecto (sitio para la formación médica). Guías de tratamiento. Tratamiento antibiótico de la meningoencefalitis aguda supurada del adulto. Disponible en: <http://www.infecto.edu.uy/espanol/quiatrat/guiaath/mening.html>
9. Pediatric Database (PEDBASE). Bacterial meningitis. Disponible en: <http://www.icndata.com/health/pedbase/files/bacterm.htm>
10. Gómez CI. Infecciones del sistema nervioso central. En: Restrepo A, Bobledo J, Leiderman E, Restrepo M, Botero D, Bedoya VI (eds). *Fundamentos de Medicina: Enfermedades infecciosas*, 6ª. ed. Medellín, corporación para Investigaciones Biológicas, 2003, pp:93-104