

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**MENINGITIS BACTERIANA DESPUES DE LA ETAPA NEONATAL:
INCIDENCIA EN EL HIES EN 1994**



T E S I S

282386

PARA OBTENER EL TITULO DE PEDIATRIA MEDICA

Presenta:

DR SALVADOR ACOSTA ESTRADA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIO DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

MENINGITIS BACTERIANA DESPUES DE LA ETAPA NEONATAL:
INCIDENCIA EN EL HIES EN 1994

TESIS:

PARA OBTENER EL TITULO DE PEDIATRIA MEDICA PRESENTA:

DR SALVADOR ACOSTA ESTRADA



ENSEÑANZA

DR NORBERTO SOTELLO CRUZ

DIRECTOR DEL HIES

DR. RAMIRO GARCIA ALVAREZ

JEFE DE ENSEÑANZA

DR. RAFAEL MARTINEZ VAZQUEZ

ASESOR DE TESIS

INDICE

PROLOGO	1
INTRODUCCION Y EPIDEMIOLOGIA	2-3
ETIOLOGIA	4
FISIOPATOLOGIA	5-7
FACTORES SUCEPTIBLES A MENINGITIS BACTERIANA	8
MANIFESTACIONES CLINICAS	9
DIAGNOSTICO	10
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL Y TRATAMIENTO	12-15
PRONOSTICO	16
PREVENCION	17
OBJETIVOS MATERIAL Y METODOS	18
RESULTADOS	19-21
DISCUSION	22-24
CONCLUSIONES	25-26
BIBLIOGRAFIA	27-28

PROLOGO

En el presente trabajo queremos enfatizar, al residente de pediatría y medicina familiar a que posea un panorama ,rápido y que tenga la capacidad de realizar, diagnóstico de meningitis bacteriana despues de la etapa neonatal. Además de una estimulación para continuar investigando sobre esta patología. Basandose en en solidas nociones del orden fisiologico,bioquimico y destresa en los signos clínicos y estudios de diagnóstico,procedimientos auxiliares, para reconocer rápidamente la enfermedad y dar tratamiento oportuno y evitar así que nuestros niños continuen muriendo ,y/o presenten secuelas neurologicas, que pueden terminar en discapacidad. Además que que el manejo de este tipo de patología se debe coordinar en equipo para obtener mejores resultados. Desde sus orígenes el Hospital Infatil del Estado de Sonora tiene como objetivos la asistencia enzeñanza e investigación; es por ello importante que figure la disciplina como un fin doctrinario para la formación del médico con especialidad en pediatría y medicina familiar

Este pequeño estudio es reflejo solo de uno de sus residentes, y del trabajo de tres años. que con sacrificio y esfuerzo lo realizan todos los médicos que se encuentran en sus pasillos.

INTRODUCCION

Enfermedad del sistema nervioso central que puede ser causada por múltiples agentes bacterianos. Se caracteriza por la presencia de signos, síntomas meníngeos y encefálicos.

(1)

El término leptomeningitis designa la inflamación de la aracnoides y/o piamadre distribución habitual de la meningitis. (2)

Se puede considerar entidad clínica grave y que habitualmente no permite al médico distinguir entre los diversos agentes etiológicos. (3)

EPIDEMIOLOGIA

La enfermedad tiene una distribución universal, con brotes epidémicos ocasionales. Sobre todo por meningococo particularmente en los Estados Unidos y Brasil (1) . Mientras el número de muertes atribuido a muchas enfermedades infecciosas diversas en los Estados Unidos disminuyó entre 10 y 200 veces . Entre 1935 a 1938 el número de muertes fue menos sólo la mitad en el período de tiempo, la meningitis ha aumentado en frecuencia durante las últimas décadas. Principalmente como consecuencia de un aumento en la frecuencia de infecciones: por haemofiluz influenzae y en los últimos años por estreptococo agalctiae.

En 1972 el Center For Disease Control estimó que en los Estados Unidos existían 29000 casos de meningitis por haemofiluz influenzae, 4804 por neumococo y 4600 por meningococo.

Un factor de riesgo muy importante en el caso de la meningitis es la disminución de la respuesta inmunológica a patógenos específicos que se asocia con la lactancia y la niñez con riesgo mayor de lactantes de 1 año a 12 meses, el 95% de los casos ocurre entre el

INTRODUCCION

Enfermedad del sistema nervioso central que puede ser causada por múltiples agentes bacterianos. Se caracteriza por la presencia de signos, síntomas meníngeos y encefálicos.

(1)

El término leptomeningitis designa la inflamación de la aracnoides y/o piamadre distribución habitual de la meningitis. (2)

Se puede considerar entidad clínica grave y que habitualmente no permite al médico distinguir entre los diversos agentes etiológicos. (3)

EPIDEMIOLOGIA

La enfermedad tiene una distribución universal, con brotes epidémicos ocasionales. Sobre todo por meningococo particularmente en los Estados Unidos y Brasil (1) . Mientras el número de muertes atribuido a muchas enfermedades infecciosas diversas en los Estados Unidos disminuyó entre 10 y 200 veces . Entre 1935 a 1938 el número de muertes fue menos sólo la mitad en el período de tiempo, la meningitis ha aumentado en frecuencia durante las ultimas decadas. Principalmente como consecuencia de un aumento en la frecuencia de infecciones: por haemofiluz influenzae y en los últimos años por estreptococo agalctiae.

En 1972 el Center For Disease Control estimo que en los Estados Unidos existían 29000 casos de meningitis por haemofiluz influenzae, 4804 por neumococo y 4600 por meningococo.

Un factor de riesgo muy importante en el caso de la meningitis es la disminución de la respuesta inmunologica a patogenos específicos que se asocia con la lactancia y la niñez con riesgo mayor de lactantes de 1 año a 12 meses, el 95% de los casos ocurre entre el

1er.año de vida y los 5 años. El estrecho contacto con individuos que padecen enfermedades invasoras (residencias, guarderías, colegios, cuarteles etc.). el hacinamiento, la pobreza, la raza negra, los lactantes de 2 a 5 meses y el sexo masculino. (3)

Otras causas que contribuyen a presentar la enfermedad son enfermedades anatómicas del sistema nervioso central, presencia de cateteres de derivación ventrículo peritoneal, factores relacionados con el microorganismo infectante (que depende de los serotipos de presencia de cápsula y la configuración antigenica de la pared celular). (1)

ETIOLOGIA

La etiología en el recién nacido está dada por estreptococo del grupo B, *Escherichia coli*, otros agentes menos frecuentes; pero que están presentes son *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Listeria monocitogenes*. En niños mayores los organismos responsables son *Haemophilus influenzae* tipo B, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* siendo más frecuente la del *Haemophilus influenzae* tipo B. (4)

En 1986 *Haemophilus influenzae* fue la bacteria más común que causó meningitis aproximadamente en el 70% de los niños abajo de 5 años. (5)

Existen casos reportados que en el recién nacido se ha aislado *Haemophilus influenzae* tipo B y en la cual existe un incremento en la última década. (6)

La forma de meningitis tuberculosa en México es altamente mortal, sobre todo en niños <de 5 años. En el período de 1975 a 1985 se presentaron 80 casos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. (7)

El síndrome de meningitis aséptica se presenta con toda la sintomatología y signología común, y es más frecuente en pacientes con cirugía de fosa posterior, y la incidencia de estos pacientes es de un 70% (8). En niños con quemaduras, fibrosis quística es frecuente que la etiología sea por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*. (3)

FISIOPATOLOGIA

La meningitis bacteriana, es el resultado de la diseminación hematogena de microorganismos a partir de un punto distante de la infección. También puede ser secundaria a un foco continuo de infección; y la forma directa como es el traumatismo craneal, que es la otra forma de infección de las meninges. Otra forma frecuente es la que puede seguir de procedimientos neuroquirúrgicos.(3).

La principal vía de diseminación es la hematogena. Los déficit de las tres clases de inmunoglobulinas pueden predisponer a la infección bacteriana grave. La esplenectomía y las anemias de células falciformes incrementan la incidencia de meningitis sobre todo por microorganismos encapsulados y salmonela.

El uso de radioterapia, inmunosupresores, antimetabolitos nos predisponen a infecciones del sistema nervioso central. Y en niños desnutridos se encuentra deficiencia de la respuesta celular, bajo niveles de complemento sérico, alteración de la actividad fagocitaria por neutrófilos; disminución de las concentraciones de transferrina (posee actividad bacteriostática) los niños con diabetes e insuficiencia renal que presentan alteraciones en la quimiotaxis, fagocitosis y función bactericida. (2)

La mayoría de las veces, la infección primaria es en el tracto respiratorio y de los sitios frecuentes colonizados en la mucosa nasofaringia; algunas bacterias tienen vacuolas fagocíticas y son capaces de inhibir los mecanismos de defensa, como la fagocitosis por neutrófilos, actividad bactericida mediada por la vía clásica del complemento, las bacterias principales frecuentes capaces de bloquear estos mecanismos son: estreptococo beta hemolítico *Escherichia coli* (ki), *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*. Todas con cápsulas de polisacáridos. Estas bacterias toman la vía hematogena, hasta llegar a los capilares de los plexos coroideos, entrelazándose con proteínas de superficie facilitado por los componentes de la pared celular

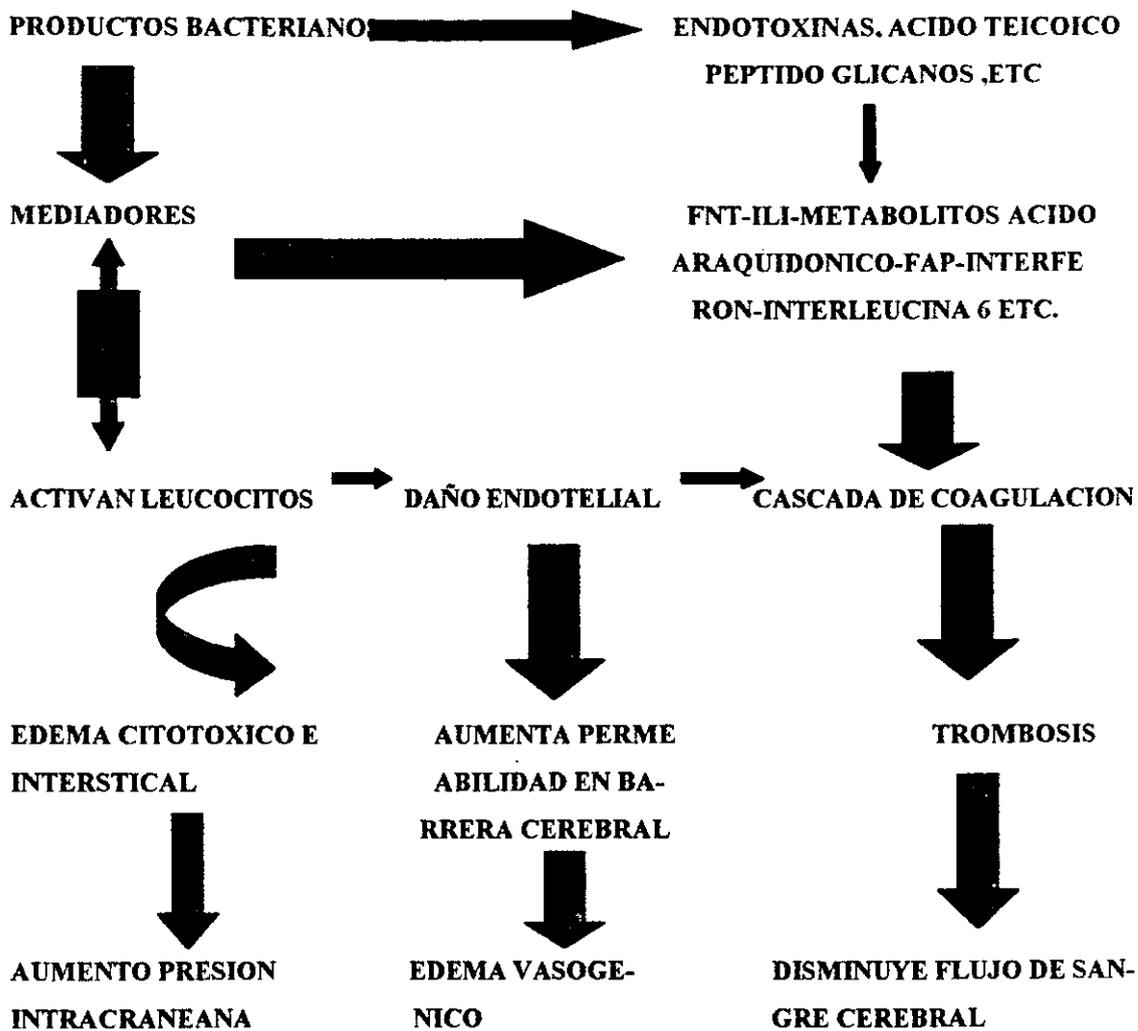
(lipopolisacaridos, ácido teicoico). Afectando células endoteliales y estimulando la producción de citoquinas; haciendo insuficiente la opsonización y actividad fagocítica.

En líquido cefalorraquídeo los organismos se multiplican rápidamente liberando de su pared celular endotoxinas, ácido teicoico. Al iniciar la terapia antimicrobiana existe lisis bacteriana en el espacio subaracnoideo con altas concentraciones de productos bacterianos estimulando la producción de citoquinas proinflamatorias por células endoteliales, macrófagos, astrositos, microglía etc. (4)

La información derivada de modelos animales aumenta la producción de interleucina 1, factor de necrosis tumoral, alfa caquectina, citoquinas que inician la inflamación de las meninges; estas citoquinas inician la estimulación de otros mediadores como interleucina 6, factor activador de plaquetas provocando lesión de las células endoteliales. Adicionalmente la fosfolipasa 2 aumenta la producción de factor activador plaquetario y metabolitos del ácido aráquidónico y células polimorfonucleares, todo esto en conjunto lesiona el endotelio, aumenta la permeabilidad vascular provocando alteración de proteínas de bajo peso molecular, dando por resultado edema vasogénico. (4)

El aumento de los leucocitos al entrar al espacio subaracnoideo nos da como resultado radicales libre de oxígeno, proteasas y otras sustancias provocando edema citotóxico.

Las consecuencias de todos estos cambios aumentan la presión intracraneal, volumen cerebral, el edema vasogénico con edema citotóxico combinado con el intersticial incrementan la viscosidad del líquido cefalorraquídeo interrumpiendo la absorción, y aumentando más el edema y la presión intracraneana. Los mecanismos autorreguladores aumentan la presión arterial para aumentar el flujo sanguíneo cerebral provocando trombosis, isquemia y daño neuronal focalizado o difuso.



(PEDIATRIC INFECTION DISEASE 1992 VOL 11 No 9 PAG. 785-814)

FACTORES SUSCEPTIBLES A MENINGITIS BACTERIANA

1.- FACTORES DEL HUSPED

- Edades muy jóvenes
- Deficiencias congénitas o adquiridas
- Sexo masculino
- Función inmunológica inmadura
- Anemias
- Deficiencias de c5, c8, igG2, IgG4 (2 4)

2.- GENETICOS

- Raza Blanca
- Histocompatibilidad a antígeno B12

3.- COMUNIDADES CERRADAS

- Hospitales
- Escuelas
- Internados (4)

MANIFESTACIONES CLINICAS

La inflamación de las meninges generalmente se asocia a náusea, vómitos, irritabilidad, anorexia, confusión, dolor de espalda, fotofobia, rigidez de nuca, diarrea, diestres respiratorio, letargía, signos clínicos como kerning o Brudzinsky positivos.

La fiebre es el signo cardinal de la infección, el edema de papila es un signo poco común en meningitis aguda; cuando se llega a observar edema de papila, hay que buscar oclusión de los senos venosos, epitema de la región subdural o absceso cerebral en el 80% de los casos hay asociación con liberación de hormona antidiurética y son comunes la sordera y las alteraciones vestibulares. (4)

La presencia de signos neurológicos focales, esta en relación con mal pronóstico y presencia de retraso mental. Las convulsiones se presentan en un 20% durante el 1er. Día y un 25% durante el 2do. Día. El derrame subdural puede causar aumento del perímetro cefálico y/o una transiluminación positiva. En caso de enfermedad meningocócica es frecuente encontrar artralgias, mialgia, lesiones petequiales o purpúricas en un 50%. (24)

En caso de *Haemophilus influenzae* puede existir hipotensión, choque y coagulación intravascular diseminada; debido a una endotoxina que se produce en la pared celular, la cual afecta la producción de citoquinas.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico debe realizarse con el examen del L.C.R. en todo paciente debe medirse la presión, el L.C.R. xantocromico se debe principalmente a la presencia de bilirrubinas, aunque cuando existe hemorragia puede presentar la misma coloración el aumento de proteínas de las mismas características.

En el L.C.R. debe examinarse inmediatamente, el número total de leucocitos debe contarse en una cámara de contaje, tras la centrifugación y debe realizarse un recuento diferencial con una tinción de wright del sedimento.

Si la punción lumbar llega a ser traumática, deben de lisarse los hematies con ácido acético y repetir un recuento de células comparandolas con las de la sangre total, si excede en L.C.R. debe sospecharse que las células blancas del L.C.R. estan aumentadas . La proteinorraquia debe estar presente y la hipogluorraquia. (Lo normal debe ser 66 en L.C.R. por 100 de glicemia) el gram se debe realizar para bacterias y kenyoum para microbacterias, también debera realizarse la aglutinación para una identificación rápida en menos de una hora, y es más eficaz cuando se toman muestras en sangre, orina y L.C.R.

El L.C.R. deberá cultivarse en una placa de agar chocolate y agar sangre, medidos de fildes o levental y en caldo de cultivo cuando el L.C.R. es acélular y tenemos disponible el test de llumulus este metodo puede identificar una endotoxina; la cual indica infección por gram negativos.

Debe realizarse una búsqueda de focos parameningeos o distantes exploraciones neurologicas repetidas para valorar grdo de difusión neuronal.

Cuando existen petequias el microorganismo puede estar presente el tomar una muestra

de la lesión, como si fuera un frotis de sangre periférica y posteriormente realizar un gram, aquí podríamos encontrar el microorganismo causante de la infección. La radiografía de cráneo, senos paranasales, columna, torax pueden ser útiles para localizar foco de infección la gamagrafia es útil para detectar acumulos de pus, derrame subdurales vsculitis o infartos cerebrales.

La tomografía axial computarizada permite valoración prospectiva y repetitiva. Este metodo no es invasivo y permite la detección de dilataciones, derrame subdural, disminución de la masa cerebral, lesiones vasculares, infartos cerebrales y vasculares, dilatación ventricular en fase aguda en la que nunca se desarrollo hidrocefalia.

La neumoencefalografia y ventriculografia ya no se proscriben, por los riesgos que existen con estas exploraciones.

La MRI (resonancia magnética por imagen) otro método no invasivo la cual ofrece mayor resolución que la t.a.c. puede detectar colecciones subdurales, trombosis vascular, abscesos, dilataciones.

Sus indicaciones son en pacientes obnubilados por tiempo prolongado, convulsiones, irritabilidad, signos neurológicos focalizados, aumento de la circunferencia cefálica, elevación persistente de la presión del L.C.R. , proteínas altas, células polimorfonucleares persistentes y recurrencia de la enfermedd. (2 3 4 7)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Los signos que se mencionan no son patognomicos de infección bacteriana aguda. Estos signos pueden aparecer en meningitis fungica, meningitis aséptica, absceso cerebral, absceso epidurales, intracraneales o espinales, endocarditis bacteriana con embolia, empiema subdural con o sin tromboflebitis, tumores cerebrales (2) La diferenciación depende del examen cuidadoso del L.C.R. y de otros exámenes adicionales inmunológicos, radiográficos e isotópicos. (3)

TRATAMIENTO

El tratamiento ha cambiado en los últimos años, debido a que se ha encontrado cepas resistentes de haemophilus influenzae tipo B a la ampicilina y el cloramfenicol; pero por lo general son los antibióticos con los que se debe comenzar para los pacientes menores de cinco años y mayores de tres meses, la dosis recomendada son de ampicilina, 300 mg. Por kilo por día cada cuatro horas y el cloramfenicol 100 mg. por kilo por día dividido cada 4 horas. Si se identifican cepas sensibles a la ampicilina se deja este antibiotico y se suspende el cloramfenicol, pero si se encuentran cepas resistentes se debe de cambiar el antibiótico. El antibiótico debera dejarse por lo menos tres días despues de que el paciente se encuentra febril y ha cumplido cuando menos diez dias de tratamiento, si la mejoría se lleva a cabo durante las primeras 24 horas no se sugiere nueva punción del L.C.R. por lo contrario si no existe mejoría deberá realizarse una nueva punción lumbar, el examen del L.C.R. deberá tener menos de 50 células por milímetro cúbico. La glucosa deberá tener la relación pertinente con la glicemia sanguínea, las células deberan ser mononucleares y no tener más de diéz polifmorfonucleares. El gram debe mostrarse negativo.

Cuando existe resistencia a ampiciina o cloramfenicol se ha encontrado cepas de

haemophilus influenzae sensibles a moxolactam a dosis de 0.25 microgramos por mililitro o a cefalosporinas de tercera generación; se requieren dosis de 200 mg. por kilo por día para encontrar niveles adecuados en L.C.R. el problema con moxolactam, es que a los gram positivos como estreptococo neumonae su respuesta es muy pobre y deberá evaluarse cuidadosamente con el cultivo correspondiente. (3)

Cuando existe meningitis por haemophilus influenzae deberá darse profilaxis con rifampicina a la familia y/o miembros de la guardería, escuela etc. Ya que el microorganismo se encuentra la mucosa nasofaríngea, la dosis recomendada es de 10 mg. Por kilo por día por cuatro días. Dosis máxima de 600 mg. En 24 horas. (3)

Para meningitis por estreptococo neumonae, la ampicilina es buena elección, pero se recomienda que se utilice la penicilina a dosis de 200,000 unidades por kilo por dosis o de 10,000,000 por metro cuadrado por día cada 4 horas, si llegara a existir estafilococo aureus, o estafilococo epidermidis la terapéutica es oxacilina, metilicina o nafcilina la dosis recomendada es de 200 mg. Por kilo por día.

En caso de meningococo, el antibiótico de elección debe ser la penicilina G. acuosa, a una dosis de 400,000 unidades por kilo por día dividida cada 6 horas cuando existiera resistencia deberá usarse ampicilina, cloramfenicol, o una cefalosporina de tercera generación.

Los pacientes que tienen leucocitos en sangre periférica menor a 7000 o los recuentos de eosinofilos arriba de 25 por mililitro cúbico sugieren choque y deberán recibir hidrocortisona, a una dosis de 10 mg. Por kilo por día divididos en 4 o 6 dosis durante 24 a 48 horas. (1 2 3 4)

Si la infección es causada por listeria monocitogenes o estreptococo del grupo B deberá llevarse a cabo por 14 a 21 días.

El uso de esteroides, es una nueva medida y entre mas se conoce la fisiopatología estos medicamentos se usan para evitar las secuelas, mas que para evitar mortalidad. Los resultados en animales sugieren que la dexametazona reduce el contenido de agua cerebral presión del L.C.R. leucocitosis en L.C.R., concentración de lactato, actividad de factor de necrosis tumoral. Y otros mecanismos que intervienen en el mecanismo inflamatorio.

El esteroide deberá administrarse junto o previo a la administración del antibiótico sobre todo por *haemophilus influenzae* *estreptococo neumonae*, existen cinco estudios en los que favorecen el uso de esteroide en el cual encontraron que las secuelas neurosensoriales disminuyen hasta un 77%. Las dosis administradas son de 0.15 mg. Por kilo por dosis, en pacientes que recibieron dosis altas de antibioticos mostraron una disminución de las secuelas mencionadas. (4)

El comite de infecciones de la academia de pediatría sugiere que en lugar de cuatro días el uso de esteroides sea de 2 días, con lo cual encontrarón una similar respuesta y esta concuerda su uso para *estreptococo neumonae*, *nisseria meningitidis*, *haemophilus influenzae* tipo B y otros microorganismos que causen meningitis bacteriana (4 11)

Las medidas de sosten son vitales y van dirigidas a la anticipación y prevención de las complicaciones. Deberán tomarse signos vitales cada 15 minutos, exploración neurológica al ingreso y diariamente; no deberá recibir nada por la boca ya que pueden presentarse broncoaspiraciones, medir electrolitos sericos seriados, control de líquidos estricto; ya que el paciente puede presentar secreción inapropiada de hormona antidiurética y complicar mas el edema cerebral, el paciente puede presentar choque y se tendrá la necesidad de tener un volumen circulante adecuado para mantener buena perfusión a órganos principales, sobre todo sistema nervioso central, y asi evitar que los radicales libres de oxígeno queden libres en el cerebro. En caso de derrames subdurales deberá realizarse punciones subdurales, solamente para aminorar los síntomas especificos.

En caso de que presente crisis convulsivas deberá administrarse diazepam o en su defecto fenobarbital, en caso de coagulación intravascular diseminada deberá usarse heparina, el uso de manitol puede ser beneficioso en pacientes con aumento de presión intracraneal. (1 3 4 11).

PRONOSTICO

El tratamiento antibiótico oportuno reduce la mortalidad, pero hasta el 50% de los sobrevivientes muestran alguna secuela. El pronóstico depende de muchos factores, la edad, la duración de la enfermedad antes de los antibióticos, la cantidad de polisacárido capsular en L.C.R. el microorganismo específico. (1 3 4)

Las complicaciones dependen principalmente de los nervios craneales, sordera, ceguera, hemiparesia. Tetraparesia hipertonia muscular, ataxia, trastornos convulsivos permanentes, hidrocefalia permanente tipo obstructivo, retraso mental, trastornos en el lenguaje y aprendizaje.

El 10% de los pacientes presentan secuelas durante los primeros cuatro años posteriores a la enfermedad y el 40% durante el primer año, por estas razones se deben de realizar tímpanometrias y seguimientos al paciente. (3)

Al momento del ingreso existen factores de mal pronóstico como son crisis convulsivas focalizadas o generalizadas, más de 10,000 células en L.C.R. gucorraquia abajo de 10 mg. por DL. más de 1 gr. de proteínas en L.C. R. no esterilización de L.C.R. en las primeras 48 horas. (4)

PREVENCION

La prevención de *haemophilus influenzae* tipo B, diversos investigadores han aportado la evidencia de anticuerpos anticapsulares sericos contra *haemophilus influenzae* tipo B; y hasta el momento se han introducido cuatro diferentes vacunas, a los Estados Unidos en la población pediátrica: Hib vacuna de polizacaridos capsulares (PRP) fue autorizada en 1985 para niños de 24 meses de edad consiste en polifosfato de poliribitol. Y un anticuerpo de polisacarido capsular (ANTIPRP). De HIB da buena protección sobre los pacientes inmunocomprometidos y en niños jóvenes de 24 meses de edad, en 1988 la primer vacuna conjugada para HIB, un conjugado de toxinas polisacarido de la difteria (PRP-D). Esta es mas efectiva en niños de 18 meses de edad. Con el uso de estas vacunas la incidencia ha disminuido en un 90% la enfermedad. (12)

El uso de rifampicina, arriba de los 48 meses contra meningococo se debe realizar la profilaxis con regimen de sulfafisoxazol 500 mg. diarios para niños, jóvenes por dos días, 500 mg. cada 12 horas, para niños de 1 a 12 años, y 1 gr. para niños arriba de doce años y adultos. Rifampicina 10 mg. por kilo maximo 600 mg. cada 12 horas por un total de cuatro dosis, ceftriaxona 125 mg. para niños abajo de 12 años y 250 mg. para adultos. Ciprofloxacina tambien elimina el microorganismo de la mucosa nasofaringea pero no debe de usarse en menores de 18 años de edad, por sus efectos tóxicos. La inmunoprofilaxis puede iniciarse junto con la profilaxis de medicamentos antes mencionados contra neumococo, los tipos mas frecuentes son: A,C,Y W. (4)

OBJETIVOS

- 1.-Sensibilización al médico pediatra a diagnosticar la neuroinfección en fases tempranas
- 2.-Sensibilización a el uso de esteroides en pacientes con neuroinfección, para evitar secuelas neurológicas, neurosensoriales, ópticas y reestabilizar el choque.
- 3.-Iniciar tratamiento oportuno, adecuado de acuerdo a el grupo etario en fases tempranas
- 4.-Detectar signos de mal pronóstico en pacientes con neuroinfección bacteriana

MATERIAL Y METODOS

Se efectua estudio retrospectivo, descriptivo, replicativo, longitudinal, no experimental, abierto y aplicado. Revisando los expedientes que se encuentran en archivo clinico con diagnóstico primario y secundario de meningitis bacteriana; excluyendo a todos los pacientes que tienen menos de 28 días de nacidos y mas de 18 años de edad.

En el periodo comprendido del 1ro. de enero de 1994 al 31 de diciembre del 1994, se definio como paciente con meningitis bacteriana, áquel que tenía manifestaciones clinicas de neuroinfección y comprobandose con alteración en el líquido cefalorraquideo, el cual se caracteriza por tener mas de diez células blancas y compredominio de polimorfonucleares. A todos estos pacientes se le estudio lugar de procedencia, edad, sexo, tratamiento previo, lugar donde recibió el tratamiento, medicamentos administrados, sintomatologia, signos neurologicos, criterios de mal pronóstico, infecciones previas a su ingreso, tiempo antes de su llegada al hospital, comportamientos de las proteínas, dias de estancia hospitalaria, , aglutinación por latex, cultivos, en sangre y en líquido cefalorraquideo, pacientes que presentaron choque y la causa de muerte.

OBJETIVOS

- 1.-Sensibilización al médico pediatra a diagnosticar la neuroinfección en fases tempranas
- 2.-Sensibilización a el uso de esteroides en pacientes con neuroinfección,para evitar secuelas neurológicas,neurosensoriales,ópticas y reestabilizar el choque.
- 3.-Iniciar tratamiento oportuno,adecuado de acuerdo a el grupo etario en fases tempranas
- 4.-Detectar signos de mal pronóstico en pacientes con neuroinfección bacteriana

MATERIAL Y METODOS

Se efectua estudio retrospectivo, descriptivo, replicativo, longitudinal, no experimental, abierto y aplicado. Revisando los expedientes que se encuentran en archivo clínico con diagnóstico primario y secundario de meningitis bacteriana; excluyendo a todos los pacientes que tienen menos de 28 días de nacidos y mas de 18 años de edad.

En el periodo comprendido del 1ro. de enero de 1994 al 31 de diciembre de 1994, se definio como paciente con meningitis bacteriana, áquel que tenía manifestaciones clínicas de neuroinfección y comprobándose con alteración en el líquido cefalorraquídeo, el cual se caracteriza por tener mas de diez células blancas y compredominio de polimorfonucleares. A todos estos pacientes se le estudio lugar de procedencia, edad, sexo, tratamiento previo, lugar donde recibió el tratamiento, medicamentos administrados, sintomatología, signos neurologicos, criterios de mal pronóstico, infecciones previas a su ingreso, tiempo antes de su llegada al hospital, comportamientos de las proteínas, días de estancia hospitalaria, , aglutinación por latex, cultivos, en sangre y en líquido cefalorraquídeo, pacientes que presentaron choque y la causa de muerte.

RESULTADOS

El total hubo 50 pacientes que presentaron meningitis, y de estos, 23(46%) presentaron meningitis viral y otras etiologías. 27 pacientes de los cuales fue el 54% de meningitis bacteriana (gráfica 1)

La edad la encontramos predominando abajo de los 5 años de edad tal y como lo refiere la literatura internacional con 26 pacientes y con un 96% (gráfica 2)

El sexo se encuentra en un 66%mas y siete pacientes predominando el masculino y un 33% al femenino 10 pacientes (gráfica 3).

En cuanto a su lugar de origen el 55.5% son residentes de la Cd. De Hermosillo le continua del 33.3% de la costa de Hermosillo y el 11.1% de Guaymas y comunidades circunvecinas a esta ciudad (gráfica 4).

Los medicamentos prescritos antes de su llegada al hospital Infantil del Estado de Sonora, en su mayoría fueron beta-lactamicos en un 92.5% (ampicilina, amoxicilina, y penporcilina), el resto de los medicamentos fueron TMP-SMX y Metronidazol pero estos ultimos se asociaron a los Beta-lactamicos (gráfica 5)

En relación de pacientes que recibieron consulta, antes de su llegada al Hospital Infantil del Estado de Sonora correspondio al 100%, recalcando que todos los pacientes recibieron una consulta previa, de todos estos pacientes el 22.5% recibio en HIES. Y el 74.1% recibio consulta por médico privado u otra institución (gráfica 6).

El tiempo de evolución de la sintomatología hasta su llegada al hospital fue hasta de 8 dias pero el numero mas alto acudio durante el 1er. dia de los sintomas (27%) (grafica 7).

Los días que permanecieron hospitalizados (estancia intrahospitalaria)la mayoría permaneció ente 10 y 15dias ocupando un 66.6% y el 30% lo ocuparon los pacientes que fallecieron y un paciente mas de 15 dias el 4% (gráfica 8)

De los criterios de mal pronóstico que presentaron los pacientes, solo fueron las crisis convulsivas, en un 44.4% y la glucórraquia abajo de 10 en un 7.4%, el resto de los criterios no lo presento ningun paciente. (gráfica 9)

La relación respecto a la estación y meses del año la mayoría fue en primavera y verano correspondiendo a un 66.6% un 27% en otoño y un 7.4% en invierno (grafica 10)

Las infecciones previas que presentaron los pacientes, antes del cuadro meningeio fueron infección de vias respiratorias 21 pacientes (78%), diarrea 4 pacientes(15%), no determinado 2(7%) pacientes. (gráfica 11).

La biometria hematica es importante en la infección de cualquier patología en este estudio, revisamos que este parametro en todos los pacientes se ve alterado y que las células blancas predominan entre los grupos de 15,000 a 25,000 correspondiendo a un 66.6% de todos los pacientes, inclusive encontramos en un paciente reacción leucemoide arriba de 30,000 correspondiendo a un 3.7% (gráfica 12).

La sintomatologia mas frecuente, fiebre 100%, irritabilidad 96.2%, nauseas 6%, vomitos 92.5%, crisis convulsivas 44.4%, signo de Kernig 59.2%, cefalea 11.1%, choque 25.9%, y la muerte en un 25.9%,siendo la causa en todos el choque.(gráfica 13)

En cuanto a los cultivos y aglutinación por partícula de latex nos ayudaron a determinar el diagnostico rapido, desafortunadamente la mayoría de los pacientes no se les realizó aglutinación y en otros resultó negativa. Solo a haemophilus influenzae obtuvimos positividad en un 14.8%, estreptococo neumonae en un 11.1%, y solo un paciente con nisseria meningitidis en un 3.7%. (gráfica 14)

El comportamiento de las células blancas, lo encontramos de la siguiente manera; el 56% fue por abajo de 1000 cel por mm³, el 33% fue entre 1000 y 5000 células y el 11% entre 5000 y 10000 células (gráfica 15)

Sobre el cultivo en líquido cefalorraquideo el 7% resulto positivo a estafilococo

epidermidis y el 93% resulto sin desarrollo. (gráfica 16)

En relación al hemocultivo fue similar al resultado anterior 7% a estafilococo epidermidis y el 93% sin desarrollo (gráfica 17)

El control de liquidodespues del tratamiento se obtuvo un 74% de exito, en cuanto a la esterilización. aunque no tenemos un control exacto a las 48 horas ,pero en la mayoria de los pacientes tenemos control de liquido cefalorraquidio, en el cual observamos que las células disminuyen notablemente en el L.C.R. no se pudo gráficar.

En relacion a los pacientes que lograron sobrevivir tenemos que 20 pacientes(74%) superaron esta etapa, 3 pacientes (11%), murieron en el 1er. día y 4 pacientes (15%) murieron en el 2do. día, de su estancia hospitalaria. (gráfica 18)

El tratamiento recibido en el HIES; fué a base de ampicilina-cloranfenicol en un 67%,ceflosporina de tercera generación 22% y penicilina sódica cristalina 11 %.(grafica 19).

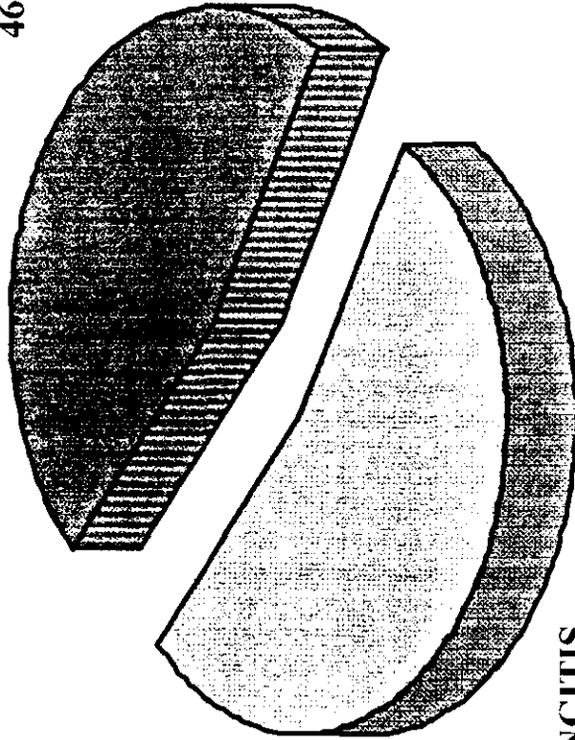
El esteroide lo recibióel 63 % de los pacientes y el 37 % no se le administro esteroide. (gráfica 20).

ETIOLOGIA

MENINGITIS

VIRAL

46%



MENINGITIS

BACTERIANA

54%

□ MENINGITIS

BACTERIANA

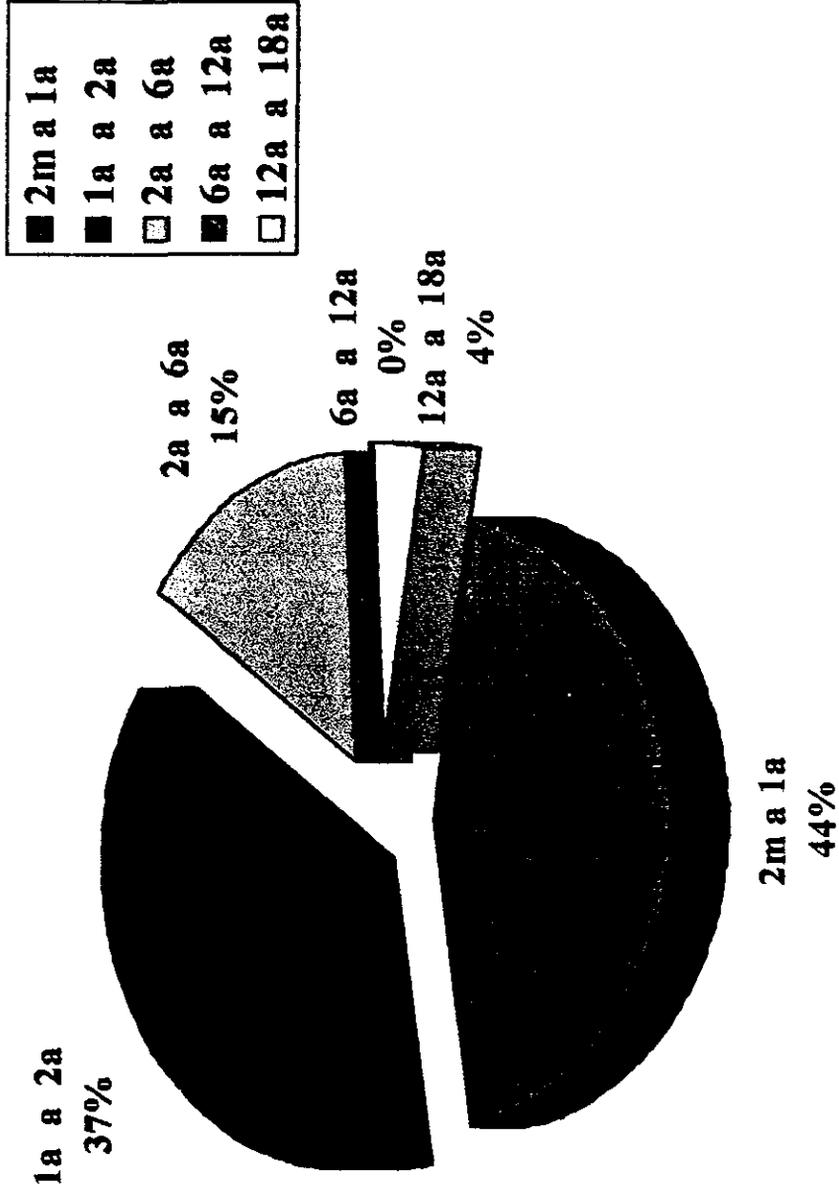
▣ MENINGITIS VIRAL

GRAFICA 1

DEMUESTRA LA ETIOLOGIA DE LA MENINGITIS EN

EL IIES DURANTE 1994

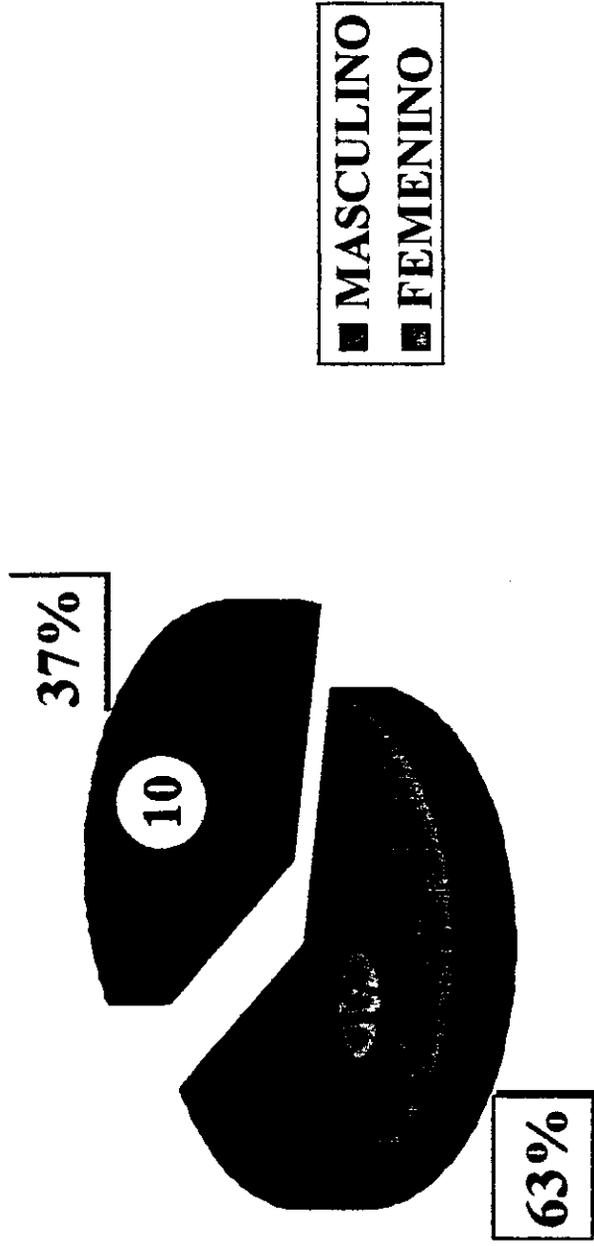
GRUPOS ETARIOS



GRAFICA 2

NOS INDICA LA FRECUENCIA DE MENINGITIS EN LOS DIFERENTES GRUPOS ETARIOS

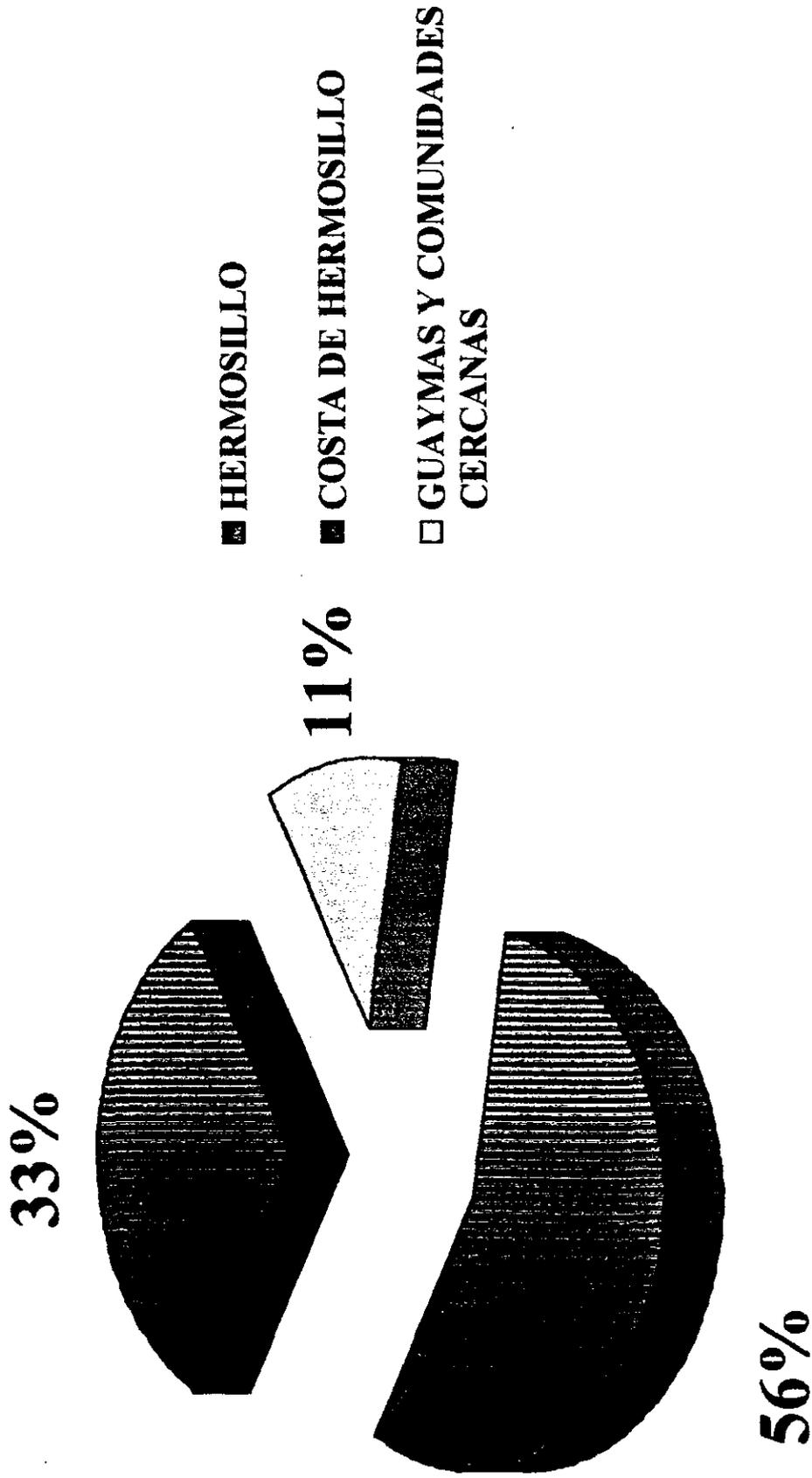
RELACION AL SEXO



GRAFICA 3

SE DEMUESTRA LA RELACION EN CUANTO AL SEXO EN MENINGITIS BACTERIANA EN HIES DURANTE 1994

LUGAR DE ORIGEN



GRAFICA 4

REPRESENTA EL LUGAR DE ORIGEN DE NIÑOS CON MENINGITIS BACTERIANA DURANTE 1994 EN HIES

TRATAMIENTO PREVIO

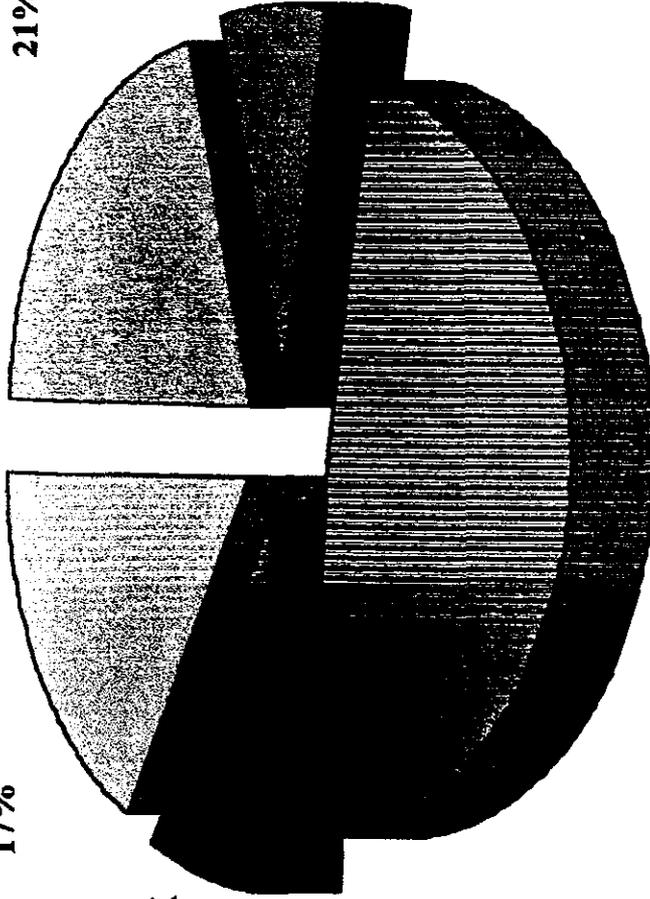
AMOXACILINA
17%

PENPROCILINA
21%

TMP/SMX
7%

METRONIDAZOL
7%

AMPICILINA
48%



■ AMPICILINA

■ TMP/SMX

□ AMOXACILINA

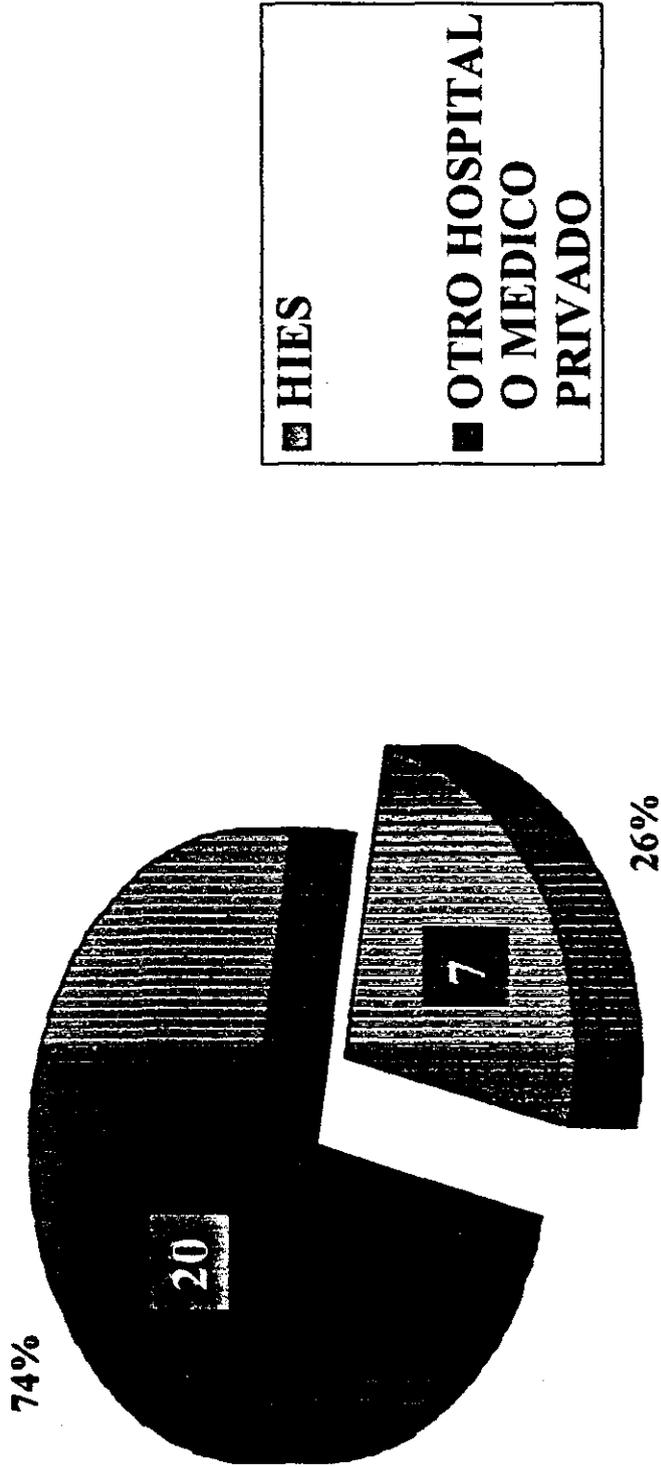
□ PENPROCILINA

■ METRONIDAZOL

GRAFICA 5

NOS INDICA EL TRATAMIENTO QUE RECIBIERON PACIENTES CON MENINGITIS BACTERIANA ANTES DE LLEGAR A LA SALA DE EMERGENCIAS DEL HIES DURANTE 1994

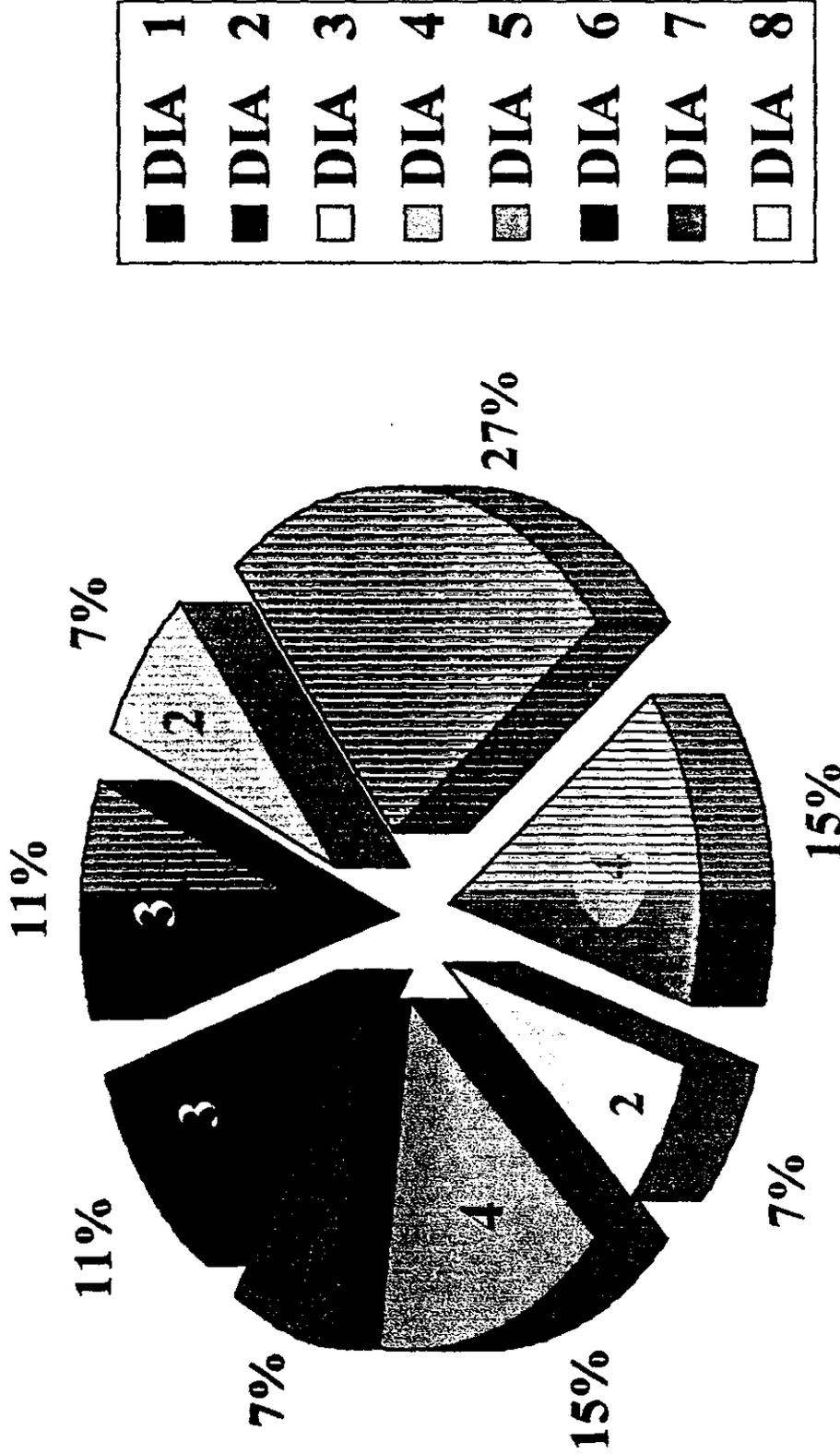
CONSULTA PREVIA



GRAFICA 6

NOS INDICA EL NUMERO , PORCENTAJE Y LUGAR DONDE RECIBIERON TRATAMIENTO, LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE MENINGITIS BACTERIANA DURANTE 1994

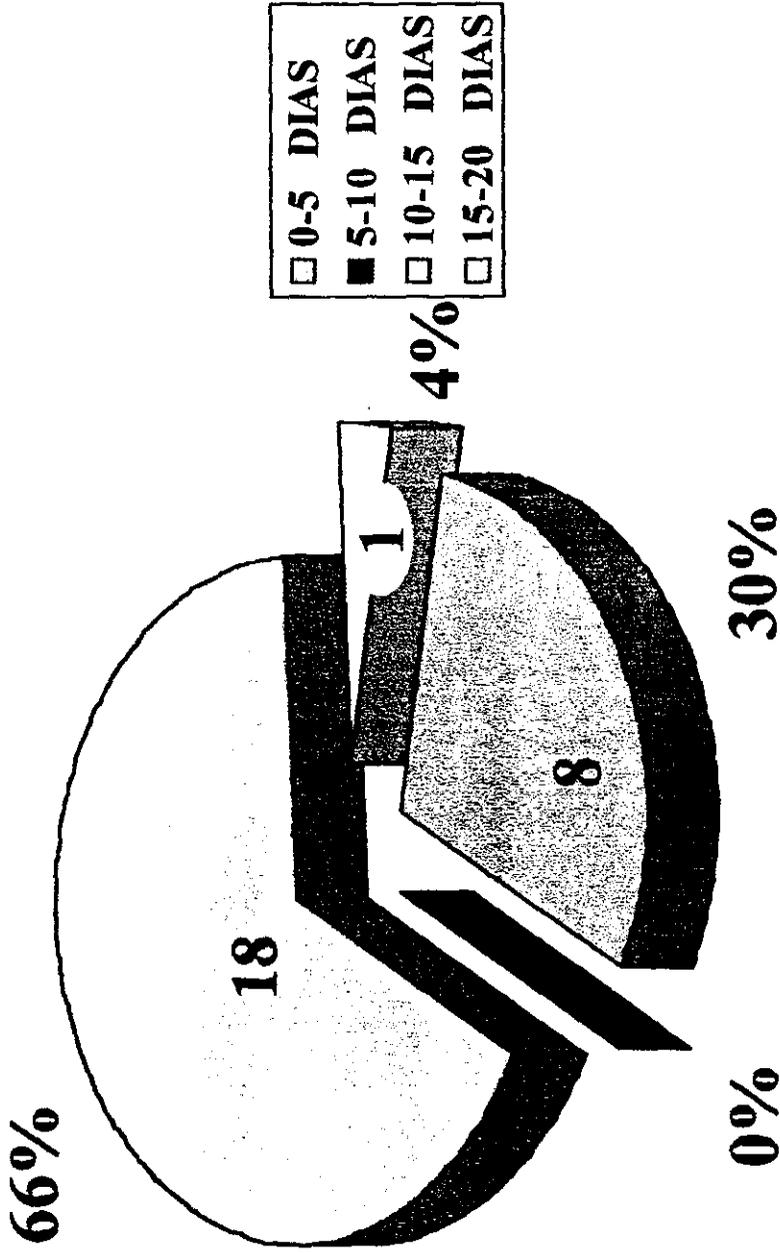
TIEMPO DE EVOLUCION



GRAFICA 7

INDICA PORCENTAJE DE PACIENTES, NUMERO Y TIEMPO DE ENFERMEDAD (EN DIAS) ANTES DE LLEGAR A EMERGENCIAS DEL HIES DURANTE 1994

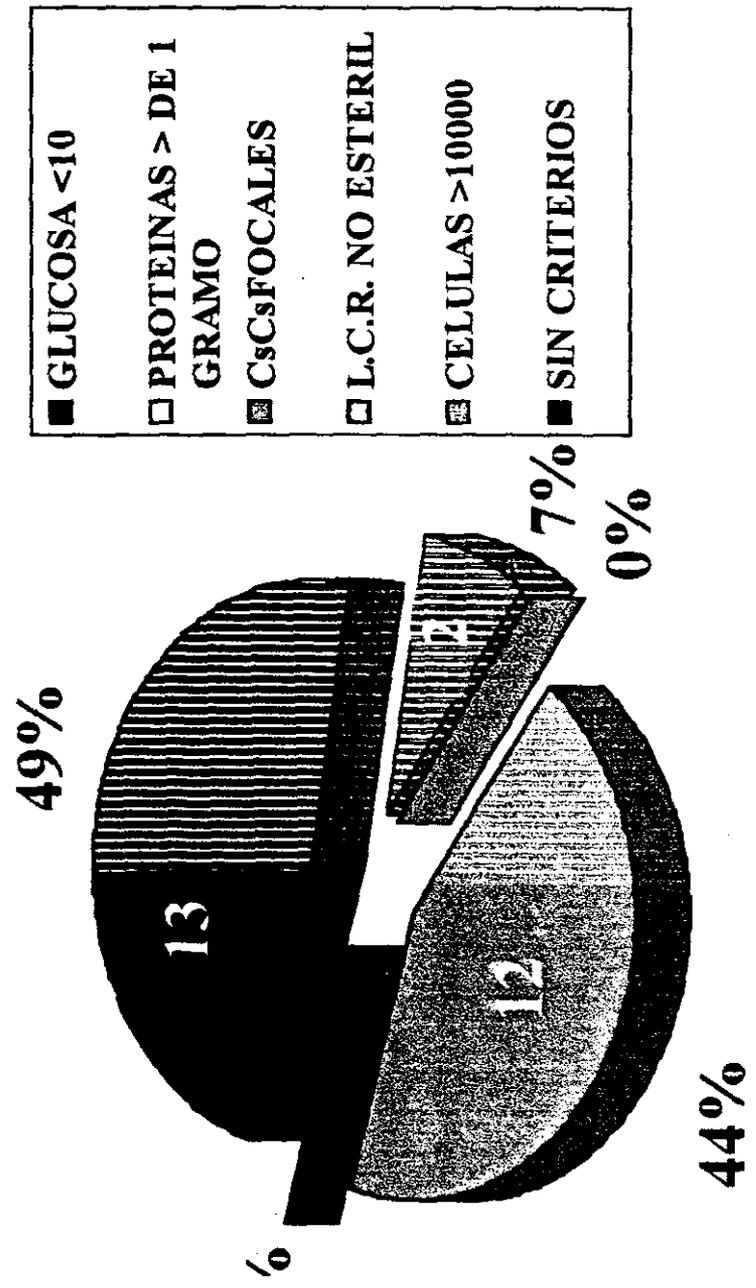
DIAS HOSPITALIZADOS



GRAFICA 8

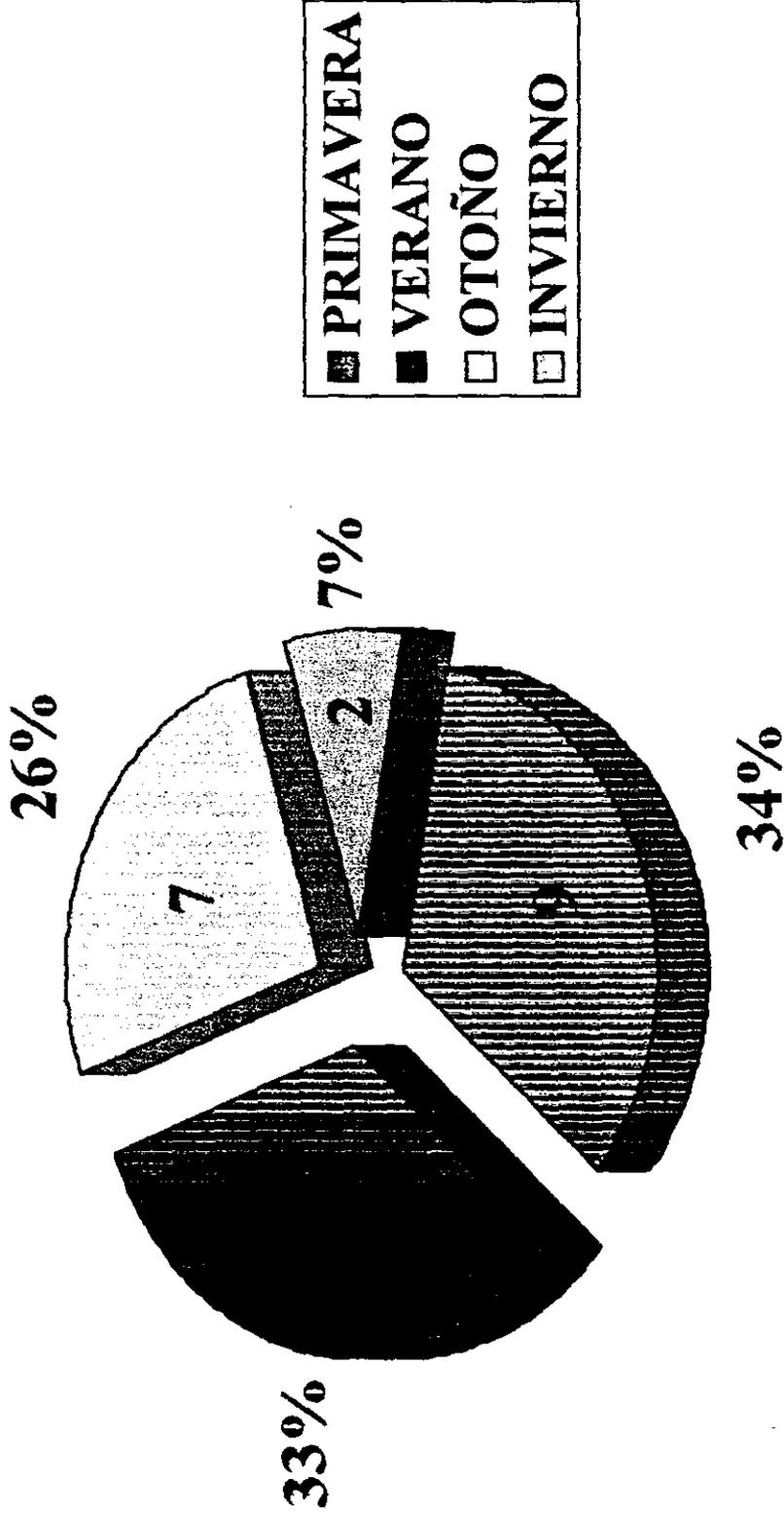
DEMUESTRA LA CANTIDAD DE PACIENTES, NUMERO DE
PACIENTES Y DIAS QUE PERMANECIERON
HOSPITALIZADOS

CRITERIOS DE MAL PRONOSTICO



GRAFICA 9
 INDICA PORCENTAJE DE 5 CRITERIOS DE MAL PRONOSTICO QUE
 PRESENTARON NIÑOS CON MENINGITIS BACTERIANA EN HIES
 DURANTE 1994

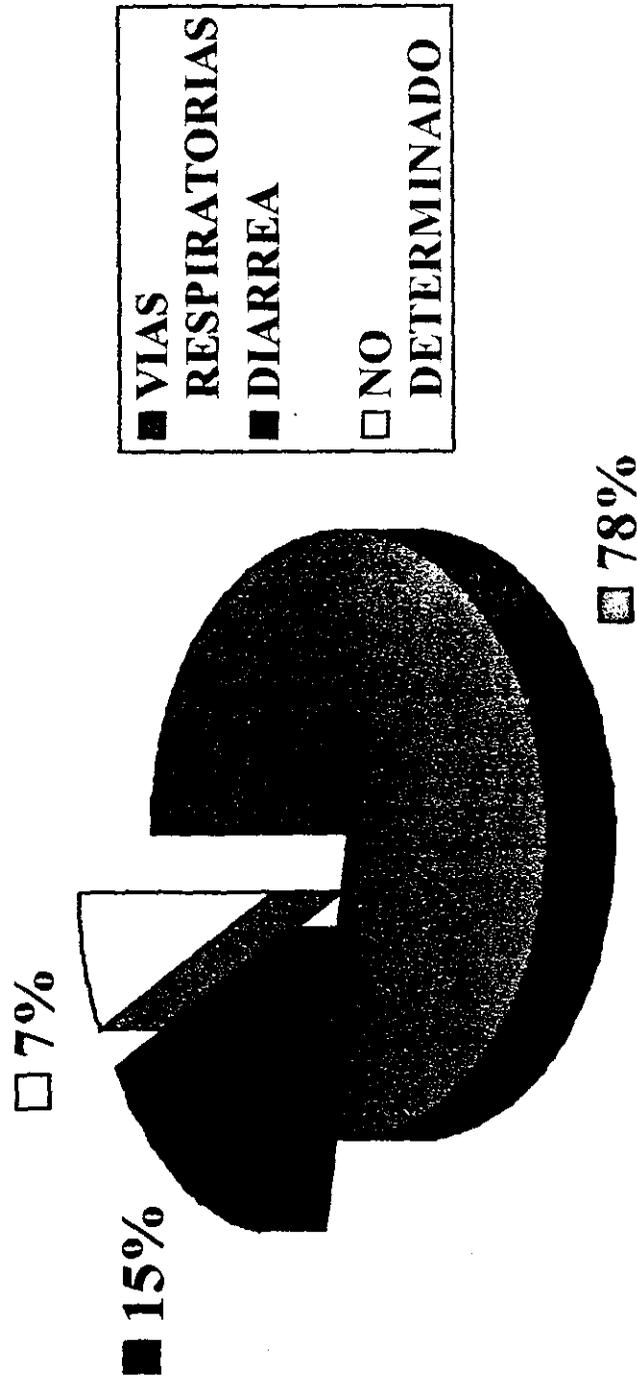
ESTACION DEL AÑO



GRAFICA 10

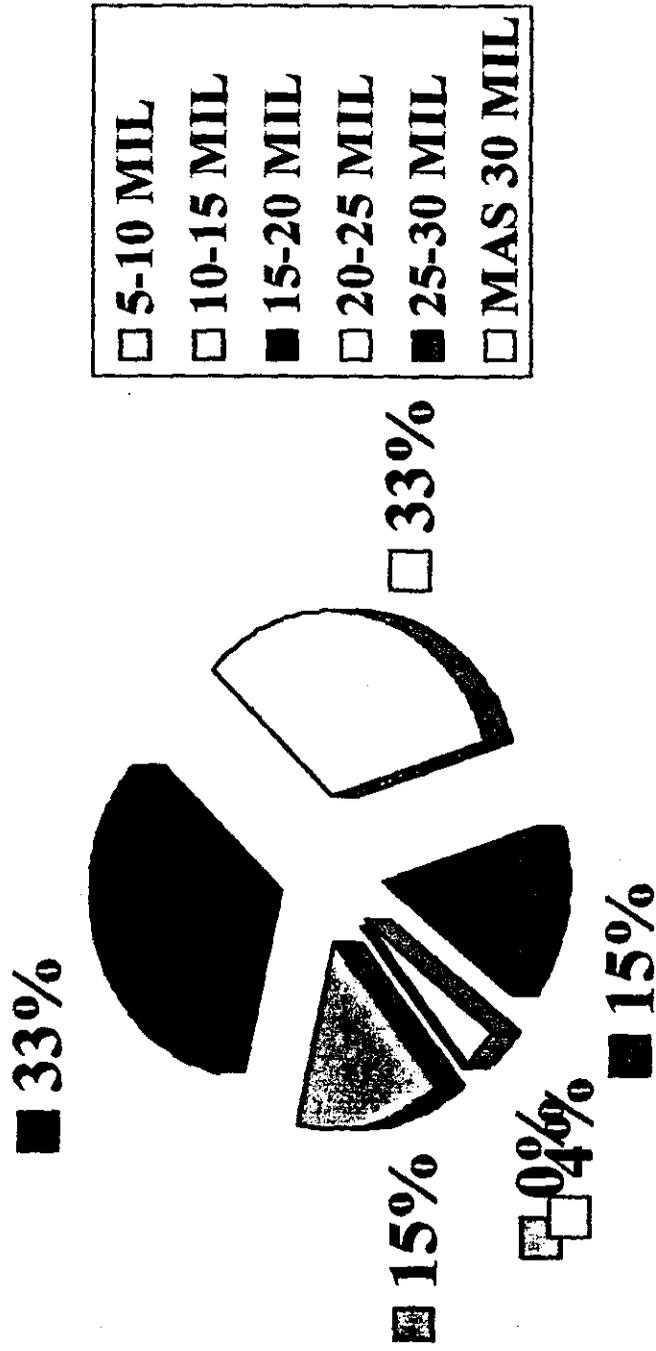
DEMUESTRA LA FRECUENCIA DE LA MENINGITIS BACTERIANA DURANTE LAS ESTACIONES DEL AÑO EN EL HIES EN EL AÑO 1994

FOCO INFECCIOSO PRIMARIO



GRAFICA # 11 NOS INDICA EL FOCO INFECCIOSO PRIMARIO DONDE SE DESENCADENO LA MENINGITIS.

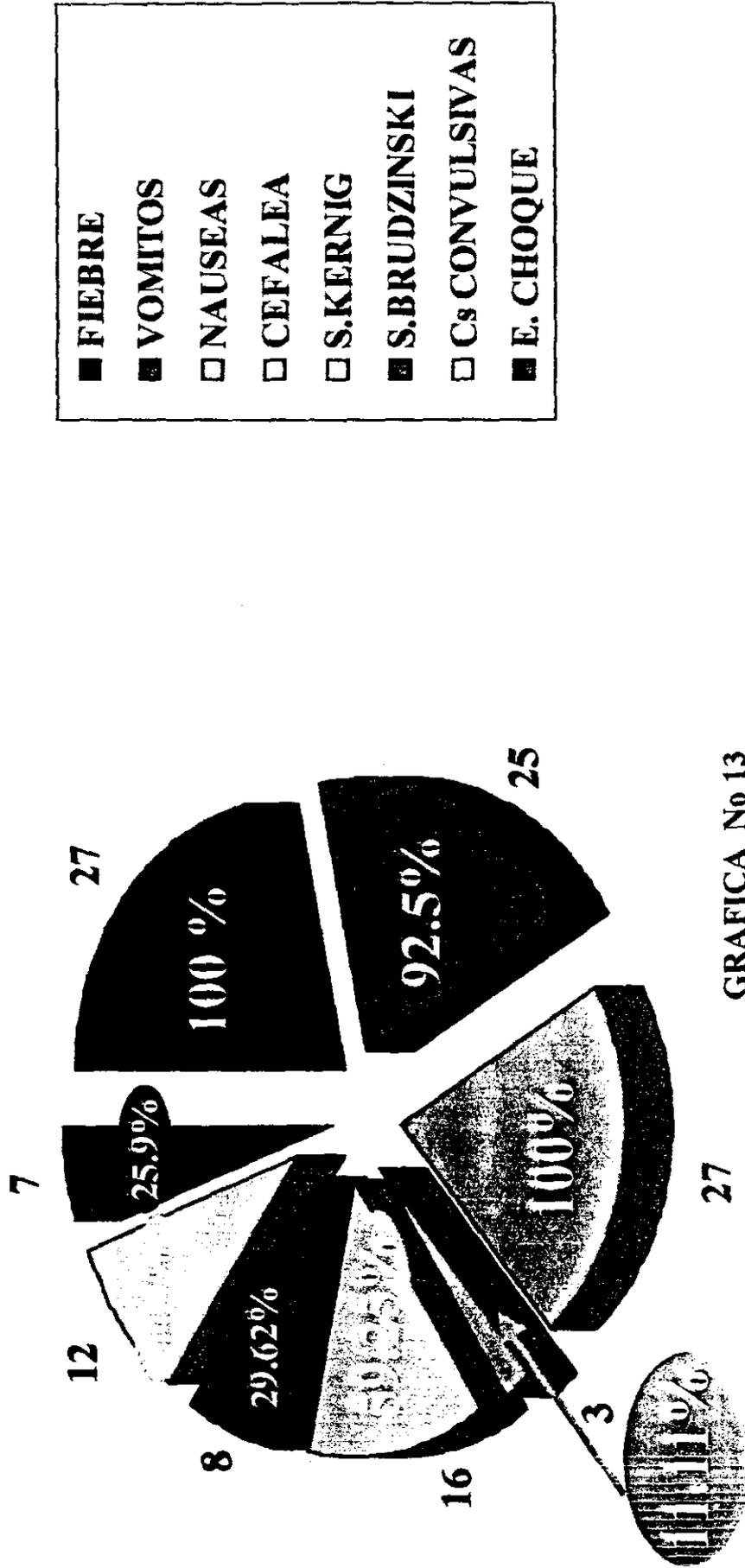
COMPORTAMIENTO DE CELULAS BLANCAS EN SANGRE PERIFERICA



GRAFICA No.12

NOS INDICA LA CANTIDAD DE CELULAS BLANCAS Y
COMO SE COMPORTAN ESTAS EN SANGRE PERIFERICA

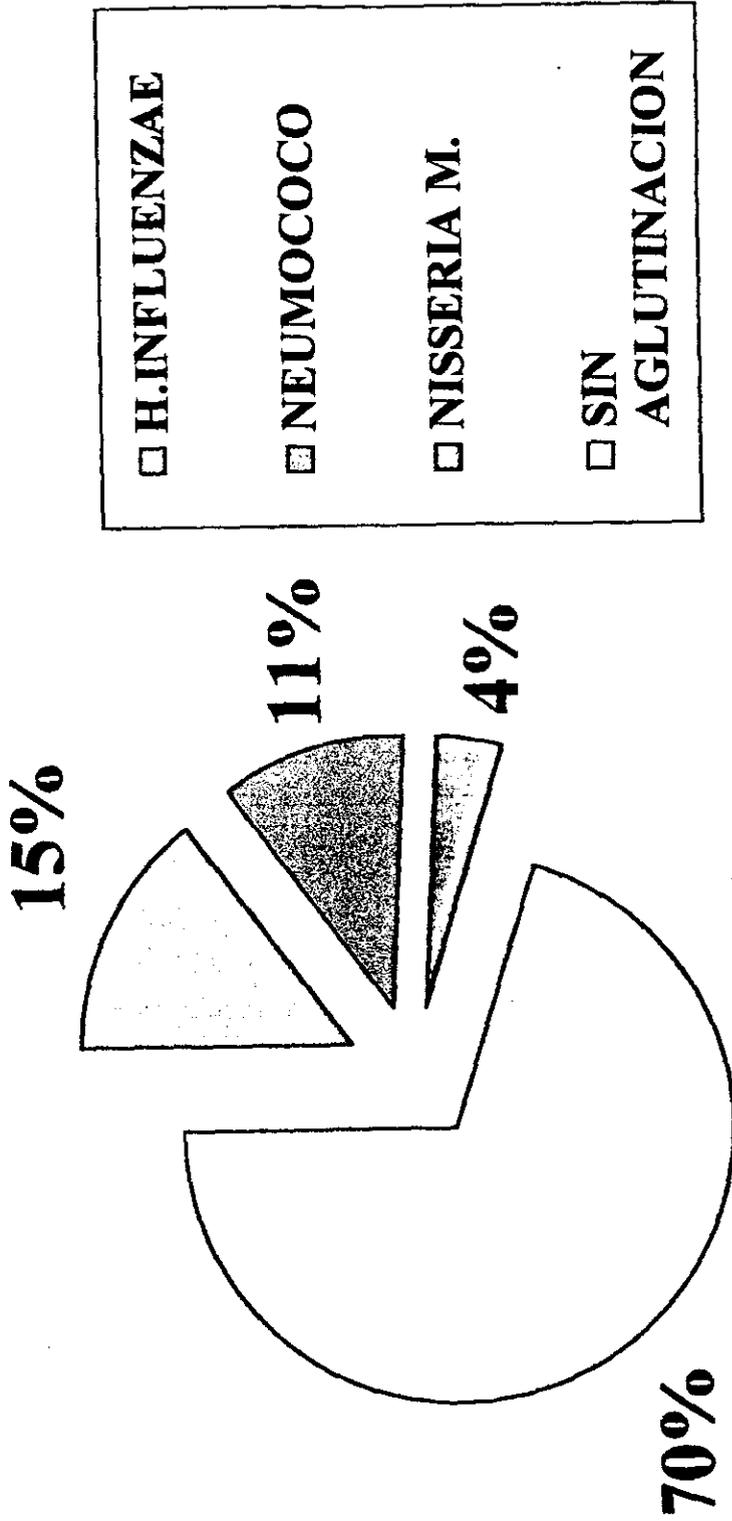
SINTOMAS PREDOMINANTES



GRAFICA No 13

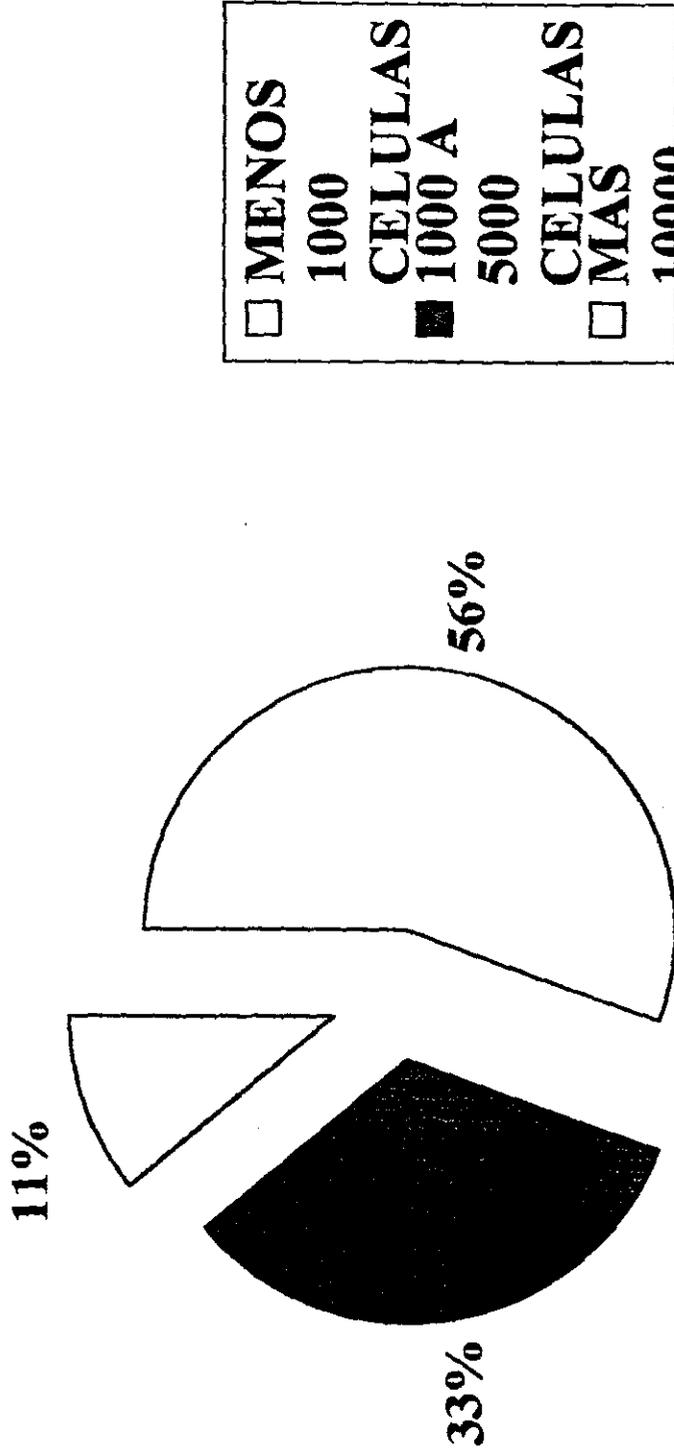
NOS ORIENTA SOBRE LOS SINTOMAS PREDOMINANTES QUE PRESENTARON LOS PACIENTES CON MENINGITIS BACTERIANA EN EL HIES DURANTE 1994

AGLUTINACION POR LATEX



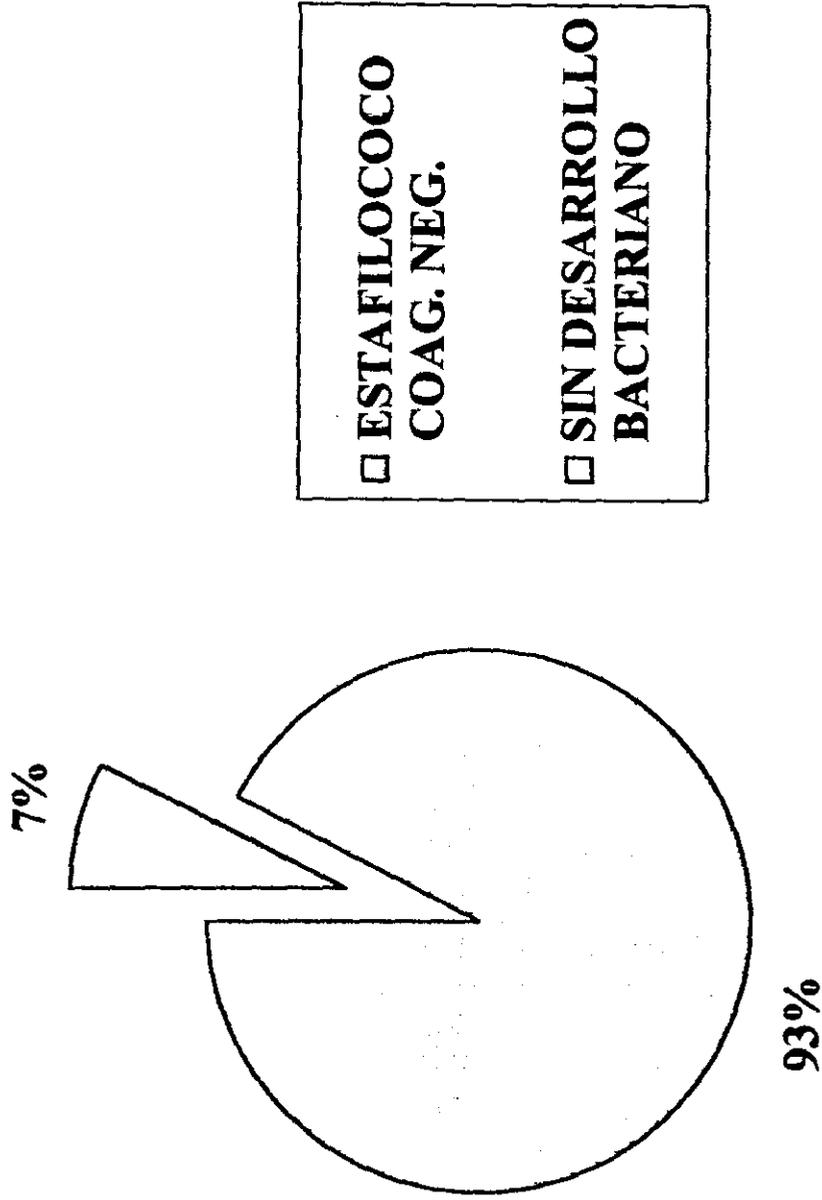
GRAFICA #14
DEMUESTRA LA CANTIDAD DE PACIENTES QUE
PRESENTARON COAGLUTINACION POSITIVA

PLEOCITOSIS



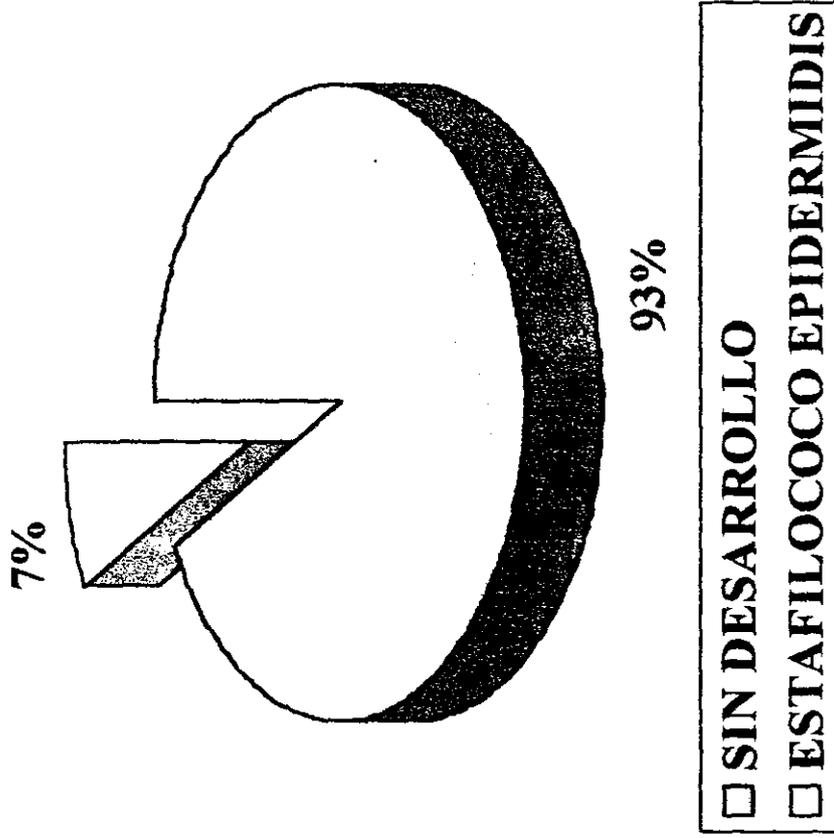
GRAFICA No 15
INDICA EL COMPORTAMIENTO DE LAS CELULAS
BLANCAS EN L.C.R.

CULTIVOS DE L.C.R.



GRAFICA # 16 NOS DEMUESTRA LA CANTIDAD DE CULTIVOS POSITIVOS EN L.C.R. PARA PACIENTES CON MENINGITIS BACTERIANA

HEMOCULTIVO

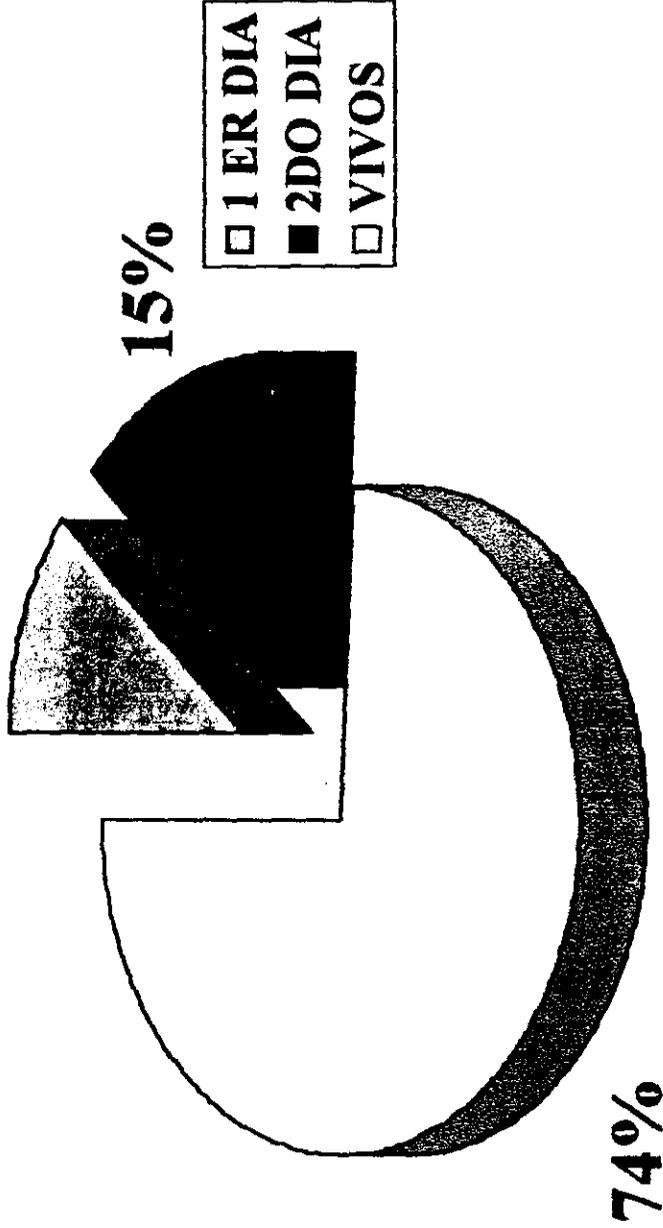


GRAFICA No.17

DEMUESTRA EL CRECIMIENTO EN SANGRE, DE LOS MICROORGANISMOS QUE SE DESARROLLARON.

MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA

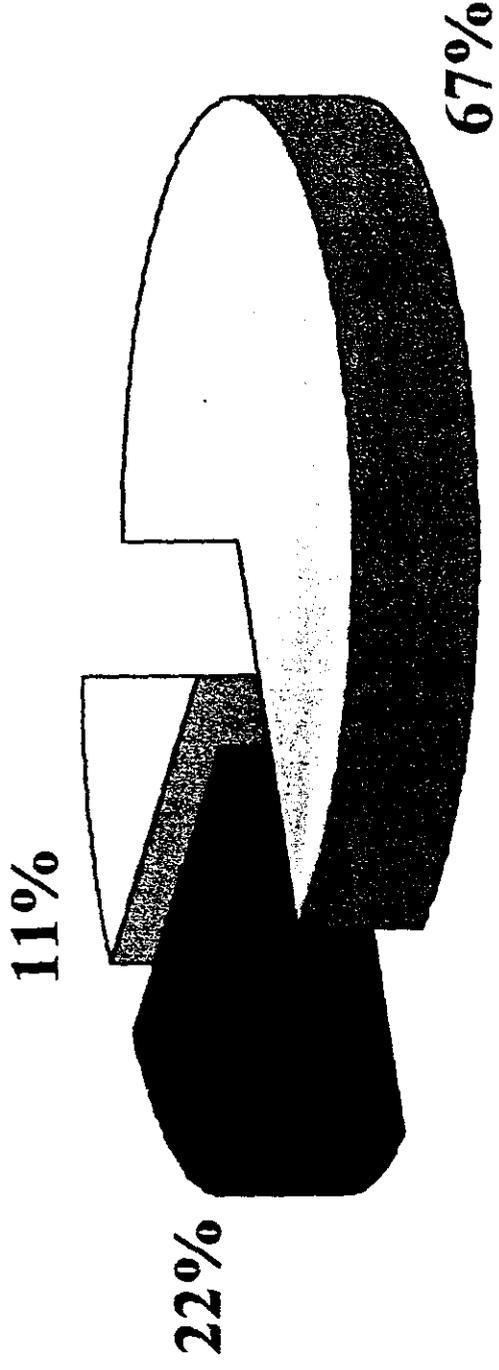
11%



GRAFICA No.18

DEMUESTRA LOS PACIENTES QUE FALLECIERON, Y EN QUE DIA DESPUES DE SU LLEGADA A EL HIES, ADEMAS LOS QUE LOGRARON SOBREVIVIR

ANTIBIOTICO RECIBIDO

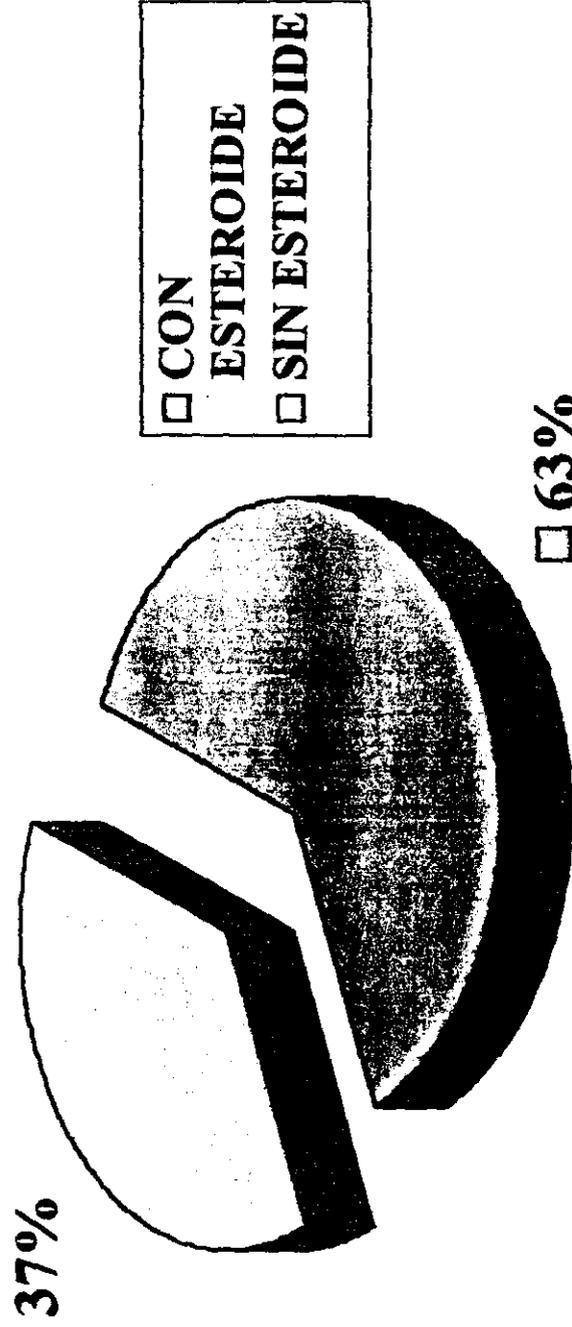


□ AMPICILINA CLORANFENICOL ■ CEFAOSPORINA 3ERA □ PGSC

GRAFICA No 19

INDICA EL TRATAMIENTO A BASE DE ANTIBIOTICO RECIBIDO DURANTE LA ESTANCIA HOSPITALARIA

ESTEROIDE RECIBIDO



GRAFICA N°20

NOS INDICA LOS PACIENTES QUE RECIBIERON ESTEROIDE DURANTE SU TRATAMIENTO

DISCUSION

En el presente estudio se observa que más de la mitad de pacientes que presentaron meningitis, fue de origen bacteriano; como se menciona en el tratado de infecciones en pediatría, el aumento de este tipo de patología va en aumento sobre todo en países en vías de desarrollo; ya que la inmunización contra el germen más frecuente como lo es *haemophilus influenzae* no existe en el cuadro básico.

En cuanto a la epidemiología, es lógico pensar que el 66% correspondió a la Cd. de Hermosillo ya que es el área más poblada donde se realizó el estudio.

La edad como se refiere en otras literaturas no tenemos diferencias significativas, estas corresponden en su mayoría a lactantes al grupo de menores de dos años de edad con un 81.4%.

El sexo también como se refiere en otras literaturas la mayoría correspondió al sexo masculino. Los factores de virulencia aquí pueden tener un papel importante; ya que como se ha demostrado que el sexo masculino es más sensible a infecciones, tener su sistema inmunológico más débil que el femenino.

El tratamiento prescrito antes de llegar al Hospital Infantil del Estado de Sonora, nos hace pensar que tenemos un déficit muy grande para diagnosticar meningitis: ya que el 100% de los pacientes fueron revisados por cuando menos un médico, que afortunadamente la mayoría de ellos fue canalizado inmediatamente al hospital para recibir un manejo adecuado; pero cabe mencionar que la mayoría de los pacientes fueron tratados con beta-lactámicos; lo que nos demuestra un abuso en cuanto al uso de estos medicamentos.

Uno de los criterios de mal pronóstico no se presentó en este estudio que fue la pleocitosis en un 55%, esta sospecha hace pensar que los cuadros de meningitis que se presentaron fueron parcialmente tratados. Los controles celulares a las 48 horas tuvimos respuesta favorable, ya que la mayoría en los niños que se pudieron realizar presentaron valores normales; esto quiere decir que el tratamiento empleado a base de la unión

cloramfenicol-ampicilina y/o cefalosporina de tercera generacion fue de utilidad máxima. La estancia hospitalaria en pacientes que fallecieron fue de tres días máximo, su causa de muerte fue el estado de choque que presentaron estos pacientes.

La estacion del año con mas insidencia fue el verano y primavera, este tipo no coincide con la incubación de haemophilus influenzae sobre todo en verano, pero la contaminacion puede ser un factor que este predisponiendo a este tipo de situaciones o a que en los últimos años las infecciones de vias respiratorias sean más frecuentes, como lo podemos corroborar en nuestro estudio, este tipo de infecciones de vias respiratorias superiores fué el foco primario mas frecuente de la meningitis bacteriana.

Los criterios de mal pronóstico que existen en nuestro estudio no se presentaron completos, esto creemos que se debe aa que la mayoría de los pacientes fueron parcialmente tratados, las crisis convulsivas fue el mayor criterio que se presentó y esto lo podemos atribuir a que la mayoría de los pacientes tenían menos de 5 años de edad; y este tipo de pacientes tienen un alta sensibilidad de presentar crisis convulsivas por fiebre, cabé aclarar que las crisis convulsivas que presentan los pacientes con meningitis bacteriana son de diferentes características que los pacientes que convulsionan por fiebre. En cuanto a los síntomas principales fue la fiebre, el vomito y nauseas, es importante explorar cautelosamente al niño ya que mucha patología presenta esta signología.

En los cultivos creemos que la mayoría de los procedimiento son algo especiales, tanto como el hemocultivo y el cultivo de líquido cefalorraquideo ya que en los dos encontramos estafilococo coagulasa negativo, y esto sospechamos de contaminacion.

Tenemos cuatro pacientes que presentaron coaglutinacion positiva a haemophilus influenzae y tres a estreptococo numonae; lo cual corresponde a lo descrito en las referencias bibliográficas.

La cantidad de células blancas en líquido cefalorraquideo encontramos que la mayoría se presentó por abajo de mil células y como lo mencionamos anteriormente creemos que fue por el tratamiento parcial que se les dio a los pacientes.

En el tratamiento cabe recalcar que la combinación cloramfenicol-ampicilina fué un éxito;

ya que responde igual que usar una cefalosporina de tercera generación y tenemos que tener en cuenta el factor económico ya que nos encontramos en un país en vías de desarrollo y que la mayoría de nuestra población no cuenta con los recursos para solventar el tratamiento como lo son las cefalosporinas de tercera generación.

No queremos decir que no es de utilidad la cefalosporina de tercera generación, el resultado que tuvimos con este tratamiento es excelente; pero el costo día-hospital es muy alto, y la comparación con el cloramfenicol más ampicilina es similar .

El tiempo de estancia hospitalaria y el gasto día-hospital, es otro gran problema que presentan este tipo de pacientes, la mayoría tienen que permanecer dentro del hospital cuando menos por diez días y algunos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

De los pacientes que murieron no pasaron de tres días de estancia hospitalaria, los cuales permanecieron en la unidad de cuidados intensivos pediátricos de la sala de urgencias; el gasto de estos pacientes es enorme, pero esto no lo vamos a poder modificar, ya que estos pacientes deben ser atendidos con alta especialidad y en conjunto con otras especialidades de la rama, en cuanto al uso de esteroide la mayoría de los pacientes recibieron este tipo de droga, el cual se uso con el fin exclusivo de tratar el choque y mejorar las secuelas que nos deja este tipo de infección, sobre todo a nivel auditivo.

Cabe mencionar también que ya existen algunos estudios que no hay diferencia significativa entre el uso y el no uso del esteroide; pero hasta el momento debemos continuar con este tipo de tratamiento hasta que no completemos un número significativo de estudios que nos demuestren que el resultado sea el mismo o mejor.

CONCLUSIONES:

Aunque en este estudio se ofrece un panorama amplio del impacto de infecciones del sistema nervioso central (meningitis); es pertinente mencionar que las fuentes de introducción corresponden a hospitales de tercer nivel de atención. Reconocemos que la mayoría de los pacientes fueron atendidos por lo menos un médico antes de llegar a el hospital; y que no tenemos infraestructura como para realizar diagnósticos rápidos como por ejemplo toma de muestras del aparato respiratorio inferior. Tampoco pensamos que el presente estudio nos da un reflejo epidemiológico de infecciones bacterianas en el sistema nervioso central, en nuestro país. Pero sin embargo reconociendo las limitaciones que tenemos, pudimos orientar el estudio y comprobar que existe la patología, además se registró una mortalidad del 25% y cabe mencionar que todos los pacientes que fallecieron presentaron estado de choque en fase 2 irreversible y además en nuestro país no existe la inmunización contra *haemophilus influenzae*, la insidencia fue más alta en niños menores de cinco años de edad; tal y como lo menciona la literatura internacional, aunque no pudimos recuperarlo (*haemophilus influenzae*) en los cultivos. Pero si logramos recuperarlo en la aglutinación por latex.

El tiempo de la sintomatología y la atención hospitalaria fue habitualmente prolongado, como debe de manejarse este tipo de infección, reconociendo las limitantes que tienen nuestros hospitales es posible mencionar lo siguiente, las enfermedades respiratorias estan aumentando en proporción, y estos son los focos primarios mas frecuentes de migración de bacterias a otros órganos y uno de estos son; el sistema nervioso central.

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora, las neumonías ocupan un alto porcentaje en la sala de infectología y las bacterias que nos colonizan este órgano son de las principales que nos originan la meningitis bacteriana.

En el caso de comprobar con más universo este tipo de patología, se sugieren más estudios y sobre todo multicentricos en nuestro país para así evaluar un impacto más certero en nuestros niños mexicanos.

El esfuerzo conjunto con otras instituciones que atienden a la población pediátrica de

nuestro país debe mejorar en cuanto a infraestructura, para así poder y dar una mejor y rápida atención a nuestros niños. Consideramos que el impacto de las vacunaciones debe de ser el primer paso para disminuir la morbilidad, secuelas y mortalidad; como ya es visto en algunas otras ciudades del mundo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Gonzalez Saldaña Napoleón,Torales Torales Andrés.Infectologia Pediatrica,6ta edición.Mexico D.F: Trillas 1994.Pag 223-250
- 2.-Feigin Ralph D. M.D.Cherry James D.M.D. Tratado de enfermedades infecciosas en pediatría.Segunda edición.Philadelphia ,Pennsylvania USA.Interamericana 1992.volumen 1.paginas 401-424.
- 3.-Nelson Waldo E. M.D. Behrman Richard E.M.D. Vaughan,Victor C.M.D.Tratado de Pediatría 14va edición Mexico D.F.Interamericana-Mcraw-Hill 1994.paginas 825-829
- 4.-Feigin,Macracken,Klein.DIAGNOSIS Y MANEGEMENT OF MENINGITIS. Pediatric Infection disease,1992.Volumen 11 No 9 pagan 785-814.
5. -Schoendorf,Adams,Kiely.NATIONAL TRENDS IN HAEMOPHILUS INFLUENZAE MENINGITIS MORTALITY AND HOSPITALIZATION.Among children,1994.Volumen 93 No 4.paginas 663-668
6. -Stewart Broke Rosenberg.HAEMOPHILUS INFLUENZAE MENINGITIS IN TWNS.Emergency Care.1993.Volumen 9 No 3.pagina 151-152
7. - Bechara,Sosa,Posada.MENINGITIS TUBERCULOSA DE 10 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ,1991. Salud Publica de México.Volumen 33 No1 paginas 70-76
8. -Crmel-Pw Greif LK.THE ASEPTIC MENINGITIS SYNDROME.Pediatrics Neurosurg.1993.Volumen 19 No 5.Paginas 276-280
9. -Awad,Mossa,Razziuddin,PLASMA ENTOTOSIN AND GICOLIPID ANTIBODIES IN CHILDREN WITH MENINGITIS,ACTA PEDIATRICA.1992.Volumen 81 No1.Paginas 560-561

10. –Johnson,Macinnes,Gilbert,ANTIBODIES TO HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B OUTER MEMBRANE PROTEINS IN CHILDREN WITH EPIGLOTTITIS OR MENINGITIS AND IN HEALTHY.Controls Infection in Immunity. 1993. Volumen 64 No 4 .Paginas 1531-1537
11. – Sycoginopoulos,Theodoridou,babilis,DEXAMETHASONE THERAPY FOR BACTERIAL MENINGITIS IN CHILDREN:2-VERSUS 4 DAY REGIMEN.The Journal of Infection Disease.1994.Volumen169 .Paginas 853-858
12. –Buchanan,Darville,Rock.IMPACT OF INMUNIZATION AGAINST HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYOE B(HIB) ON THE INCIDENCE OF HIB MENINGITIS TRATED AT ARKANSAS CHILDREN'S HOSPITAL SOUTHERN Medical Journal.1994.Volumen 87 No1.Paginas 38-39