

Meningo encefalitis aguda supurada.

PALABRAS CLAVE: *meningitis bacteriana, líquido cefaloraquídeo, tratamiento, profilaxis.*

KEY WORDS: *bacterial meningitis; cephalorhachidian fluid; treatment; prophylaxis.*

*Alf. Med. Ana Cortés,
Alf. Med. Carola López,
Alf. Med. Teresita Sábat.*

RESUMEN

A partir de un trabajo retrospectivo de análisis de historias clínicas de pacientes pediátricos que padecieron meningoencefalitis aguda supurada entre el 1 de Enero 1990 y el 31 de Diciembre 1993 se realizó una revisión y puesta al día del tema. Se destacan los nuevos conceptos respecto a la fisiopatología de esta enfermedad, el análisis del estudio citoquímico y bacteriológico del líquido cefaloraquídeo (LCR) y las sugerencias terapéuticas.

SUMMARY

Acute Suppurative Meningoencephalitis.

Based on a retrospective analysis of clinical histories of pediatric patients who presented acute suppurative meningoencephalitis between January 1, 1990 and December 31, 1993, it was prepared a review and updating of the subject. New concepts about the physiopathology of the disease are emphasized, as well as the analysis of the cytochemical and bacteriological study of the cephalorhachidian fluid (CLF) and therapeutic suggestions.

RESUME

A partir d'un travail rétrospectif d'analyse des histoires cliniques de malades pédiatriques qui ont souffert méningoencéphalite aiguë suppurée

entre le 1er. Janvier 1990 et le 31 Décembre 1993, on a fait une révision et une mise à jour du sujet. On souligne de nouveaux concepts à propos de la physiopathologie de cette maladie, et l'analyse cytochimique et bacteriologique du liquide céphalo-rachidien (LCR) et des propositions thérapeutiques.

DEFINICION Y CONSIDERACIONES GENERALES

Meningoencefalitis aguda supurada (MEAS) es la inflamación de las leptomeninges del encéfalo y la médula provocada por diversas bacterias, causando una signosintomatología general característica dominada por el síndrome meníngeo y el líquido cefaloraquídeo (LCR) turbio o purulento con pleocitosis polinuclear. De acuerdo a múltiples trabajos internacionales cerca del 90% ocurre en niños menores de 5 años, con una mortalidad variable entre 5 y 10% y secuelas a largo plazo en un 30% o más de los sobrevivientes (1, 4, 6, 7).

El presente es un trabajo retrospectivo, de revisión y puesta al día, realizado en el H.C.FF.AA. Se revisaron las historias clínicas de archivo de pacientes pediátricos en los cuales se realizó diagnóstico de meningoencefalitis aguda supurada en el período comprendido entre el 1 de Enero 1990 y el 31 de Diciembre 1993. Se encontró que de 44 historias clínicas de MEAS en niños el 70% correspondió a menores

de 5 años y el 30% a niños entre 5 y 14 años. La mortalidad fue de 1% y se otorgó el alta en buenas condiciones al 86% de los pacientes, mientras que el 13% restante presentó secuelas.

Otros datos analizados fueron:

- incidencia según sexo: masculino 73%
femenino 27%
- incidencia estacional: mayor frecuencia en los meses de Junio a Setiembre con un pico máximo en Agosto,
- días de internación: promedio 12.7 días,
- número de punciones lumbares realizadas: 1 en 28 casos, en los restantes fueron 2 o mas según evolución.

Acorde con la literatura existen múltiples factores de riesgo para esta enfermedad que se enumeran en el cuadro 1.

Cuadro 1 - Factores de riesgo para MEAS

- menor edad,
- sexo masculino,
- desnutrición,
- MSE deficitario,
- concurrir a guardería,
- anomalías congénitas: mielomeningocele, sinus dermoide, etc,
- fístulas de LCR,
- traumatismo cráneo-encefálico,
- deficiencias inmunológicas,
- deficiencias de complemento,
- anemia drepanocítica,
- enteropatía exudativa,
- síndrome nefrótico,
- fibrosis quística,
- diabetes mellitus,
- ausencia HLA-BW40,
- presencia HLA-B12.

Extraído de: *Evolving Concepts in Pediatric Bacterial*

Meningitis, Part I; Ann Emerg Med., Oct. 1993.

Con respecto a la etiología más del 90% de las meningitis bacterianas en niños son producidas por uno de estos cinco gérmenes: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *E. coli* y estreptococo del grupo B. (cuadro 2)

Cuadro 2 - Etiología MEAS

<i>Edad</i>	<i>Germen</i>
recién nacido	streptococo B; <i>E.Coli</i> ; enterococos Gram-; <i>Lysteria monocitogenes</i> .
1-3 meses	<i>H. influenzae</i> , streptococo B; <i>E.Coli</i> ; <i>lysteria</i> ; neumococo; meningococo.
3 meses - 6 años	<i>H. influenzae</i> , meningococo; neumococo; <i>mycobacterium tuberculosis</i> .
> 6 años	Meningococo; neumococo; <i>mycobacterium tuberculosis</i> ; <i>leptospira</i> ; <i>borrelia</i> .

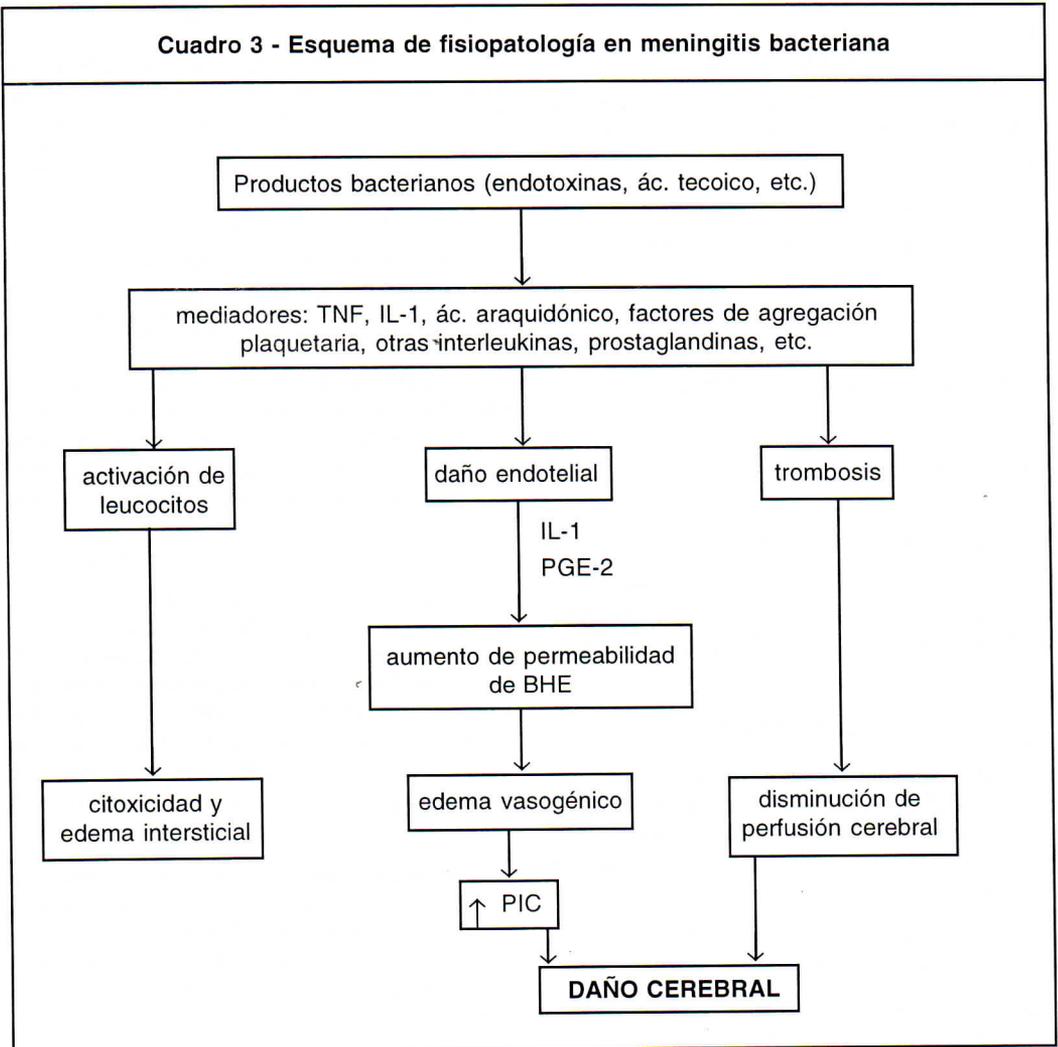
FISIOPATOGENESIS

Desde fines de la década de los 80 son numerosos los trabajos que señalan al proceso inflamatorio determinado por la infección bacteriana del sistema nervioso central (SNC) como responsable del daño neurológico y las secuelas en la meningitis. Una vez que el patógeno llega al SNC se replica y produce liberación masiva de componentes de la pared celular bacteriana (ácido teicoico, lipopolisacáridos) y sustancias adyuvantes (endotoxinas). Esto induce una cascada de reacciones como activación de complemento, estimulación de monocitos y macrófagos del LCR para secreción de citoquinas: factor de necrosis tumoral (TNF), interleukina 1 (IL-1) y liberación subsecuente de prostaglandinas, tromboxano y leukotrienos, todo lo cual determina edema cerebral, hipertensión intracraneal

y disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) (cuadro 3). Entre una y seis horas después de comenzar la infección del SNC el flujo sanguíneo cerebral aumenta francamente y se asocia con edema cerebral e incremento de la presión intracraneana (PIC). Sin embargo al progresar el proceso infeccioso el FSC disminuye mien-

tras aumenta la PIC y se desarrolla el proceso de vasculitis. La combinación de los eventos inflamatorios durante la actividad y recuperación de la enfermedad produce espasmo vascular, trombosis y más tarde estenosis arterial, siendo responsable de la hipoperfusión observada.

Cuadro 3 - Esquema de fisiopatología en meningitis bacteriana



Extraído de: Evolving Concepts in Pediatric Bacterial Meningitis, Part I. Ann Emerg Med., Oct. 1993.

CLINICA

Los síntomas y signos hallados en esta revisión fueron en orden decreciente de frecuencia los siguientes: vómitos, fiebre, depresión neuropsíquica, rigidez de nuca, cefaleas, síndrome hemorragiparo, llanto, irritabilidad, convulsiones y otalgia.

PARACLINICA

A partir de este estudio se pautó, para el Dpto. de Pediatría, lo siguiente como paraclínica esencial:

- 1 - Punción lumbar:
 - citoquímico
 - bacteriológico (directo y cultivo)
 - coagulación
- 2 - Hemograma.
- 3 - Proteína C reactiva cuantitativa.
- 4 - VES
- 5 - Hemocultivo.
- 6 - Glicemia.
- 7 - Valoración general según estado clínico.

En la evolución se pedirá ionograma y osmolaridad plasmática y urinaria por eventual síndrome de secreción inadecuada de ADH.

DIAGNOSTICO

Una vez sospechado el diagnóstico de meningitis debe realizarse una punción lumbar, excluidos aquellos pacientes con inestabilidad hemodinámica o signos neurológicos focales en el examen físico.

Hay tres áreas de confusión y controversia respecto a la interpretación del LCR:

1) **Respecto a antibióticos previos.** Los antibióticos vía oral no alteran el recuento total de glóbulos blancos en sangre, ni la relación glucorraquia/glicemia, ni el porcentaje de pacientes con coagulación positiva (3). Concepto muy importante a tener en cuenta ya que en

nuestro estudio 11 pacientes habían recibido antibióticos vía oral antes de su ingreso. Los mismos si producen disminución del porcentaje de neutrófilos en el LCR, disminución de proteínas y también de la positividad en los exámenes directos y cultivos del LCR. Cuando los antibióticos se reciben por vía intravenosa los conceptos son los mismos pero además no alteran la concentración de proteínas del LCR.

2) **Interpretación del LCR en punciones traumáticas** (entiéndase aquellas con más de 1000 G.R.) (6). Para ello es útil recordar que por cada 1000 glóbulos rojos introducidos la proteinorraquia aumenta.

0.15 gr./lt.

G.B. introducidos en LCR/mm³ en P.L. traumáticas = $\frac{\text{leucocitis} \times \text{G.R. en LCR}}{\text{G.R. en sangre}}$

3) **Cuando se requiere reiterar la punción lumbar.** No hay razón para reiterar la punción lumbar si la evolución ocurre sin complicaciones. Además de los casos con mala evolución clínica podría estar indicado reiterar la punción cuando se necesita confirmar si la meningitis es de origen bacteriano o viral.

Los pacientes que presentan glucorraquia inicial baja tienen mayor riesgo de daño auditivo. Lo mismo indica la presencia de ataxia o disturbo vestibular (5). Es conveniente recordar entonces que todos los niños que padecen meningitis bacteriana deben someterse a un estudio de audición antes de abandonar el hospital y tener un nuevo control en 4-6 semanas.

Con respecto a las proteínas se observa que pacientes con proteinorraquia mayor de 500 mg/dl tienen más probabilidad de complicaciones como hidrocefalia, derrame subdural o absceso cerebral por lo que requieren un control estricto.

Los niveles de lactato en el LCR podrían ayudar a diferenciar entre meningitis bacteriana y viral. El lactato en LCR y sangre son independientes. El mismo aumenta en el LCR debido a

disminución del flujo sanguíneo cerebral, hipoxia y metabolismo anaerobio de las células nerviosas. Niveles de lactato en LCR mayores de 6 mmol/l. son sugestivos de meningitis bacteriana (1, 4, 7).

TRATAMIENTO

Es fundamental para el paciente lograr una rápida esterilización del LCR. Ello conlleva que el tratamiento deba instaurarse en forma precoz, determinando en ocasiones que pacientes con alteraciones neurológicas focales en el examen físico o signos clínicos de severa hipertensión endocraneana comiencen con el tratamiento antes de realizar una tomografía computada de cráneo o una resonancia magnética.

Ha sido descrito por varios autores, cierto deterioro clínico en niños con meningitis al iniciar la administración de antibióticos. Al parecer la lisis bacteriana causada por el antibiótico

aumenta la concentración en el LCR de los mediadores que disparan la cascada inflamatoria causando el efecto observado (2, 11). En función de esto se realizan estudios experimentales con diferentes antibióticos ya que el antimicrobiano ideal sería entonces aquel altamente bactericida pero no altamente bacteriolítico. Siguen existiendo controversias respecto al uso de la dexametasona. Los estudios clínicos han demostrado los beneficios de su efecto respecto a complicaciones y secuelas neurológicas a largo plazo (déficit auditivo) en la meningitis causada por H. Influenzae en niños (2, 6, 9, 11). Al parecer efectos similares se obtendrían en la meningitis neumocócica pero son necesarios aún nuevos ensayos prospectivos, randomizados y con control placebo.

La elección inicial del antibiótico es empírica pues se requiere el resultado del cultivo del LCR para realizar un diagnóstico etiológico preciso. Para el Dpto. de Pediatría el tratamiento a realizar en caso de MEAS es el siguiente:

- 1 - Vía oral suspendida (por lo menos las primeras 24 hrs.).
- 2 - En pacientes con hemodinamia estable aporte parenteral restringido (por edema cerebral) (4, 16)
 - . lactantes 80 cc/kg/día
 - . preescolares 60 cc/kg/día
 - . escolares 40 cc/kg/día
- 3 - Dexametasona 0.6 mg/kg/día en 4 dosis, por 4 días. Primera dosis 20-30 minutos antes del inicio de antibióticos.
- 4 - Antibioticoterapia:

Edad	Antibiótico	Dosis
recién nacido- 4 sem.	ampicilina + gentamicina o cefotaxime	50-100 mg/kg i/v 2.5 mg/kg i/v 50 mg/kg i/v
5-12 sem.	ampicilina + ceftriaxona o cefotaxime	50-100 mg/kg/ i/v 50-100 mg/kg i/v 50 mg/kg i/v
13 sem.-6 años	ceftriaxona o cefotaxime o ampicilina + cloranfenicol	50-100 mg/kg i/v 50 mg/kg i/v 50 mg/kg i/v 25 mg/kg i/v

Edad	Antibiótico	Dosis
>6 años	penicilina G o ceftriaxona o cefotaxime	40.000-50.000 U/kg i/v 50-100 mg/kg i/v 50 mg/kg i/v

(ceftriaxona- máximo 2 grs.; penicilina G-máximo 4.000.000 U).

5 - Denuncia epidemiológica.

6 - Quimioprofilaxis.

En cuanto al neumococo se observa a nivel mundial un incremento de la resistencia, parcial o total, a la penicilina. En Uruguay alrededor del 6% de los neumococos presentan resistencia parcial a la penicilina. Esta resistencia no es mediada por la producción de betalactamasa sino al parecer por un mecanismo que no permite la adhesión del antibiótico. Los reportes de los últimos años indican que el neumococo totalmente resistente a la penicilina lo es también para una gran mayoría de antibióticos, incluidas las cefalosporinas de tercera generación. El tratamiento recomendado en estos casos es vancomicina (11, 16).

Actualmente se investigan agentes terapéuticos coadyuvantes que puedan mitigar los efectos de la respuesta inflamatoria del huésped (2, 6, 11). Estos potenciales agentes han sido testados en modelos animales pero restan aún numerosos y serios ensayos antes de su posible aplicación en humanos. Ejemplos de estos agentes en estudio son:

- antiinflamatorios no esteroideos (indometacina, oxindanac),
- pentoxifilina,
- anticuerpos monoclonales (anti IL-1, anti TNF, para adherirse a glicoproteínas de los neutrófilos, etc.),
- inhibidores de citocinas (ej. antagonistas de los receptores de IL-1).

EVOLUCION Y COMPLICACIONES

Respecto a las historias analizadas presentaron una evolución favorable 31 pacientes y

complicaciones los 13 restantes. Algunas de éstas fueron fiebre prolongada más de 7 días, convulsiones tardías, parálisis del tercer par e hidrocefalia. De los 13 pacientes que presentaron complicaciones 8 fueron lactantes menores de 12 meses y en 7 casos fue hallado como agente causal el *Haemophilus Influenzae*.

QUIMIOPROFILAXIS

Los contactos domiciliarios de pacientes con meningitis ocasionada por meningococo tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad meningocócica. Por ello se debe realizar quimioprofilaxis con:

a) Rifampicina a dosis habituales:

- RN 5 mg/kg/día, en 2 dosis, durante 2 días,
- lactantes y niños 10 mg/kg/día, en 2 dosis, durante 2 días.
- adultos 600 mg/día, durante 2 días.

b) Ceftriaxona dosis única intramuscular 125 mg. en menores de 15 años y 250 mg. en mayores de 15 años (2, 6).

El paciente portador de meningitis meningocócica debe recibir profilaxis si el tratamiento se realiza con otra droga que no sea ceftriaxona.

El beneficio y la eficacia de la profilaxis a los contactos de pacientes portadores de meningitis por *haemophilus* es incierto. De todas maneras el paciente y los contactos deben recibir rifampicina a las dosis ya señaladas pero durante 4 días.

MENINGITIS

FECHA DE INGRESO / /

No. DE REGISTRO

FECHA DE NACIMIENTO / /

SEXO M F

FECHA DE INICIO DE SINTOMATOLOGIA: / /

	SI	NO
CONSULTAS PREVIAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ATB PREVIOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-------------	--------------------------	--------------------------

CUAL/ES

..... CUANTOS DIAS

SINTOMAS:	SI	NO
FIEBRE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VOMITOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CEFALEAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FOTOFOBIA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IRRITABILIDAD-LLANTO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CONVULSIONES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OTROS SINTOMAS:

.....

.....

EXAMEN:	SI	NO
DEPRESION NEUROPSIQUICA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SIND. PURPURICO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FONTANELA ANT.ABOMBADA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RIGIDEZ DE NUCA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KERNIG O BRUDZINSKY	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HEMODYNAMIA ESTABLE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OTROS SIGNOS:

.....

.....

PARACLINICA:	FECHA PEDIDO	FECHA RECIBIDO	
PL =	CITOQUIMICO	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	DIRECTO	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	COAGULACION	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	CULTIVO	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

* G.B. introducidos en LCR/mm³ en P.L traumáticas - leucocitosis x G.R. (LCR)
 G.R. sangre periférica

* Por c/1000 G.R. la proteinorraquia aumenta 0.15 gr^o/₁₀₀

Resultado LCR - ASPECTO:
 - CITOLOGIA:
 - GLUCOSA:
 - PROTEINAS:

	FECHA PEDIDO	FECHA RECIBIDO
HEMOGRAMA	<input type="text"/>	<input type="text"/>
GLICEMIA	<input type="text"/>	<input type="text"/>
VES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
PROT.C REACTIVA	<input type="text"/>	<input type="text"/>
HEMOCULTIVO	<input type="text"/>	<input type="text"/>
IONOGRAMA	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ORINA	<input type="text"/>	<input type="text"/>

En la Evolución:

IONOGRAMA	<input type="text"/>	<input type="text"/>
OSMOLARIDAD PLASMATICA	<input type="text"/>	<input type="text"/>
OSMOLARIDAD URINARIA	<input type="text"/>	<input type="text"/>

OTROS EXAMENES PEDIDOS:

.....	<input type="text"/>	<input type="text"/>
.....	<input type="text"/>	<input type="text"/>
.....	<input type="text"/>	<input type="text"/>

TRATAMIENTO

- V/O SUSPENDIDA (EN LAS PRIMERAS 24 HRS.)
- APORTE PARENTERAL:
 - Hemodinamia estable ---- restricción hídrica
 Lactante = 80 cc/kg/día
 Preescolares = 60 cc/kg/día
 Escolares = 40 cc/kg/día
 - Hemodinamia inestable ---- volumen según necesidad.
- DEXAMETASONA: 0.6 mg/kg/día i/v en 4 dosis por 4 días.
 Administrar 20 minutos antes del ATB.
- ANTIBIOTICOS

EDAD	ATB	DOSIS I/V
R.N. 4 SEMANAS	AMPICILINA +	50-100 mg/kg
	GENTAMICINA o	7.5 mg/kg
	CEFOTAXIME	50 mg/kg
5 A 12 SEMANAS	AMPICILINA +	200 mg/kg
	CEFTRIAXONA o	100 mg/kg
	CEFOTAXIME	100 mg/kg

EDAD	ATB	DOSIS I/V
13 SEM.-6 AÑOS	CEFTRIAXONA O	100 mg/kg *
	CEFOTAXIME o	100 mg/kg *
	AMPICILINA +	200 mg/kg *
	CLORANFENICOL	100 mg/kg
> 6 AÑOS	PENICILINA G o	100.000 U/kg +
	CEFTRIAXONA o	100 mg/kg *
	CEFOTAXIME	100 mg/kg *

* máximo 2 grs.
 + máximo 4 millones U.

ATB ADMINISTRADOS AL PACIENTE:
 TIPO
 DOSIS
 DIAS TRATAMIENTO
 CAMBIO DE ATB.

CONTROLES: PONER FRECUENCIA DE CONTROLES
 DURACION DE CONTROLES

- * CONCIENCIA
- * TEMPERATURA
- * P.A.
- * F.C.
- * PERIMETRO CRANEANO EN LACTANTES
- * DIURESIS
- * DEPOSICIONES
- * DOLOR ABDOMINAL
- * EXAMEN CLINICO DIARIO

COMPLICACIONES TEMPRANAS

	SI	NO
- FIEBRE PROLONGADA (MAS DE 7 DIAS)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- CONVULSIONES PERSISTENTES O FOCALES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- EXAMEN NEUROLOGICO ALTERADO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- COLECCION SUBDURAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- HIDROCEFALIA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- SIADH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FECHA DE INGRESO / /

CONDICIONES AL ALTA

	SI	NO
* BUENAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* SECUELAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(CUALES.)

BIBLIOGRAFIA

1. LIPTON J.D., SCHAFFERMEYER R.W.-
Evolving concepts in pediatric bacterial meningitis. Part I: pathophysiology and diagnosis. *Ann Emerg Med* 1993, 22: 1602-1615.
2. LIPTON J.D., SCHAFFERMEYER R.-
Evolving concepts in pediatric bacterial meningitis. Part II: current management and therapeutic research. *Ann Emerg Med* 1993, 22: 1619-1629.
3. BONADIO W.- Líquido cefaloraquídeo: aspectos fisiológicos y alteraciones asociados con la meningitis bacteriana. *Pediatr Infect Dis J* 1992, 1: 45-51.
4. ASHWAL S., PERKIN R., THOMPSON J., SCHENIDER S., TOMASI L.- Bacterial meningitis in children: current concepts of neurologic management. *Adv Pediatr* 1993, 40: 185-215.
5. MAXSON S., JACOBS R.- Viral meningitis. *Postgrad Med* 1993, 93: 153-166.
6. HART C., CUEVAS L., MARZOUK O., THOMSON A., SILLS J.- Management of bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1993, 32: 49-59.
7. OLIVER L., HARWOOD-NUSS L.- Bacterial meningitis in infants and children: a review *J Emerg Med* 1993, 11: 555-564.
8. SCHELD W.M.- Meningitis. *Hosp Pract* 1991 (suppl 5), 26: 14-19.
9. GRIMPREL E., BEGUE P.- Place de la dexaméthasone dans le traitement des méningites purulentes du nourrisson et de l'enfant. *Pédiatrie* 1993, 48: 29-36.
10. DONMAM.M., DONMAO.- Cephalosporins in childhood bacterial meningitis. *J. Singapore Paediatr. Soc.* 1992, 34: 141-147.
11. QUAGLIARELLO V.J., SCHELD W.M.- New perspectives on bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1993, 17: 603-608.
12. FORTNUM H.M.- Hearing impairment after bacterial meningitis: a review. *Arch Dis Child* 1992, 67: 1128-1133.
13. RORABAUGH M.L., BERLIN L., HELDRICH F. et al.- Meningitis aséptica en niños menores de 2 años de edad: fase aguda y complicaciones neurológicas. *Pediatr* 1993, 36: 75-80.
14. M.S.P.- Meningitis supurada, actualización. *Boletín Epidemiológico* 1994, vol. 1.
15. NEGRO R.C., GENTILE I.- Meningitis aguda supurada. *Enfermedades Infecciosas*. Tomo 1, 2a. Ed. 1988, 341-374.
16. GELLIS S., KAGGAN B.- Bacterial meningitis and septicemia beyond the neonatal period. *Current Pediatric Therapy* 14, 1933: 549-551.