

Leptomeningitis piógena. Estudio clínico-patológico de 16 años de autopsias

París Astrid Mier Maldonado,* Dafne Thamara Ayala Dávila,* Édgar Ramiro Méndez Sánchez,* Mario Alfonso Reséndiz Morán,* Laura Chávez Macías,* Juan E Olvera Rabiela*

RESUMEN

Antecedentes: la leptomeningitis piógena o meningitis bacteriana es una enfermedad infecciosa en la aracnoides y la piamadre ocasionada por bacterias, tiene distribución mundial y se manifiesta en los extremos de la vida, en personas de todos los niveles socioeconómicos y en el contexto de infecciones, principalmente del aparato respiratorio.

Objetivos: analizar en material de autopsias la leptomeningitis piógena, una enfermedad que a través de la historia ha tenido cambios importantes y determinar sus características epidemiológicas en México, sus manifestaciones clínicas, los auxiliares diagnósticos utilizados, el tiempo de evolución, las características histopatológicas y el manejo terapéutico durante la estancia hospitalaria.

Materiales y métodos: se revisaron los protocolos de autopsia efectuados en la Unidad de Patología del Hospital General de México, se seleccionaron los protocolos con diagnóstico de meningitis bacteriana, se excluyeron los protocolos con diagnóstico de enfermedades de origen viral, tuberculoso y micótico y se describieron los hallazgos histopatológicos recopilados.

Resultados: en la Unidad de Patología del Hospital General de México se revisaron 3,346 protocolos de autopsia efectuados durante 16 años. Se encontraron 174 (5.2%) con diagnóstico de meningitis bacteriana. La mayoría de los casos ocurrieron en la quinta década de la vida (17.2%) y en recién nacidos (14.9%). En 117 casos (87.6%) se describió un foco infeccioso primario, que con más frecuencia (51.2%) se encontró en el aparato respiratorio; después (16.2%), en el aparato urinario, y luego (8.5%), en el oído. En 14 protocolos (9.1%) se encontró algún antecedente quirúrgico. Los factores predisponentes fueron diabetes mellitus tipo 2 (14.4%) y carcinomas (10.8%); de éstos, el más frecuente fue el carcinoma cervicouterino y en seguida fue el de colon, así como otros carcinomas en un número menor de casos. En orden descendente de frecuencia las manifestaciones clínicas fueron: crisis convulsivas tónico-clónicas en 47 casos, fiebre en 35, cefalalgia en 30, rigidez de nuca en 29, somnolencia en 29 y alteraciones del estado de alerta en 18. En sólo 38 protocolos (21.3%) se documentó el análisis de líquido cefalorraquídeo. En 24 casos (13.7%) se encontraron estos microorganismos: cocos grampositivos en nueve (37.5%), *Pseudomonas* sp. en cuatro (16.6%), bacilos gramnegativos en tres (12.5%), *Enterobacter* sp. en dos (8.3%), *Streptococcus pneumoniae* en dos (8.3%), *Klebsiella* sp. en dos (8.3%), *Staphylococcus aureus* más *Escherichia coli* en uno (4.1%) y *Serratia marcescens* en uno (4.1%). No se encontraron casos asociados con meningococo. En 148 casos pudo establecerse el tiempo de evolución: 118 (79.7%) tuvieron una evolución aguda, y 30, una evolución subaguda (20.2%).

Conclusiones: en la mayoría de los casos se estableció adecuadamente el diagnóstico clínico; sin embargo, en pocos casos se registró el análisis de líquido cefalorraquídeo, que es considerado patrón de referencia para establecer el diagnóstico. Gracias al tratamiento con antibioticoterapia, la meningitis antigua con secuelas es cada vez más difícil de que se produzca.

Palabras clave: meningitis, bacteriana, leptomeningitis, piógena, autopsia.

ABSTRACT

Background: The pyogenic leptomeningitis or bacterial meningitis is an infectious disease of the arachnoid and piamatter caused by bacteria, it has a worldwide distribution. It occurs in the extremes of life, in all socioeconomic levels and is often secondary to infectious processes of the respiratory system.

Objectives: To analyze the autopsy material in pyogenic leptomeningitis, a disease that through history has had major changes and determine their epidemiology in Mexico, its clinical manifestations, diagnostic assistants used, the time course, histopathological characteristics and therapeutic management during the hospital stay.

Materials and methods: We reviewed the autopsy performed in the Pathology Unit of the General Hospital of Mexico, were selected protocols with bacterial meningitis were excluded protocols diagnosed with viral diseases, tuberculosis and fungal and described pathological findings collected.

Results: In the pathology unit of the Mexico City General Hospital 3,346 protocols were reviewed. The autopsies were performed in a 16 year period and 174 cases of bacterial meningitis were found (5.2%). Most cases occurred during the fifth decade of life (17.2%) and in newborns (14.9%). In 117 cases an infectious primary focus was described in the respiratory system (51.2%), urinary system (16.2%) and ear (8.5%). In 14 protocols a history of a surgical procedure was found (9-1%). The predisposing factors were diabetes mellitus (14.4%) and carcinomas (10.8%), the uterine cervix and colon at the head of the list. The clinical manifestations in descending order of frequency were generalized seizures (47 cases), fever and headache (30 cases), nuchal rigidity (29) and disturbances of the waking state (18 cases).

In only 38 cases (21.3%) a cerebrospinal fluid study was documented. In 24 cases (13.7%) Gram-positive microorganisms were identified, Gram-positive cocci in 9 cases (37.5%), *Pseudomonas* sp. in 4 (16.6%), Gram-negative bacteria in 3 (12.5%), *Enterobacter* sp. in 2 (8.3%), *Streptococcus pneumoniae* in 2 (8.3%), *Klebsiella* sp. in 2 (8.3%), *Staphylococcus aureus* plus *Escherichia coli* in 1 (4.2%) and *Serratia marcescens* in 1 (4.2%). In 148 the time of evolution could be established. Acute evolution in 118 (79.7%) and subacute evolution in 30 (20.2%). **Conclusions:** The right clinical diagnosis was made in most cases, however, in just a few the study of cerebrospinal fluid was performed, even though this study is considered the gold standard for the exact diagnosis. Thanks to the antibiotic treatment, the pyogenic meningitis with sequelae is a rarity.

Key words: meningitis, bacterial, leptomeningitis, pyogenic, autopsy.

La leptomeningitis piógena o meningitis bacteriana es una enfermedad infecciosa de la aracnoides y la piamadre ocasionada por bacterias.^{1,2}

Una de las primeras descripciones de esta enfermedad fue hecha en 1805 por Gaspard Vieusseux con el nombre de “fiebre cerebroespinal epidémica”.³

La meningitis bacteriana tiene distribución mundial y se manifiesta en los extremos de la vida –con mayor frecuencia en niños menores de dos años y en adultos mayores de 60 años–, en personas de todos los niveles socioeconómicos –sobre todo, en pobres e inmunodepreditados– y en el contexto de infecciones, principalmente del aparato respiratorio.¹⁻⁸

En la época preantibiótica la meningitis bacteriana tenía un desenlace mortal en la mayoría de los casos. En aquel entonces los agentes causales más frecuentes eran *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*.

En 1995 *Haemophilus influenzae* tipo B fue el agente que más frecuentemente causó meningitis bacteriana en la población infantil y en adultos jóvenes de América del Norte, con un índice de mortalidad elevado.⁹ La frecuencia disminuyó en forma considerable cinco años después

de la aplicación de la vacuna contra dicho agente, y en frecuencia *Streptococcus pneumoniae* pasó a ocupar el primer lugar en adultos, y *Streptococcus* del grupo B, en recién nacidos. Sin embargo, *Haemophilus influenzae* continúa en primer lugar de frecuencia en países poco desarrollados.¹⁰⁻¹³

En 2001 la causa más frecuente en la población infantil del Reino Unido fue meningocócica,^{14,15} mientras que en los pasados 20 años (1987-2006) el agente patógeno que con más frecuencia se manifestó en África, en el lugar conocido como “el cinturón de la meningitis”, fue *Neisseria meningitidis*.

En México *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter* encabezan la lista de frecuencia en neonatos; *Haemophilus influenzae* tipo B y *Streptococcus pneumoniae*, en niños de dos a cinco años, y *Streptococcus pneumoniae*, en mayores de seis años.

Desde el punto de vista histopatológico, esta enfermedad se integra en tres grupos: el primero de ellos es la enfermedad aguda, que ocurre pocos días después de iniciado el padecimiento; en esta etapa el diagnóstico anatomo-patológico no es fácil, ya que las meninges pueden mostrar o no datos macroscópicos de infección (pus) [Figuras 1, 2 y 3]. En términos microscópicos, hay marginación de polimorfonucleares en las arteriolas de las leptomeninges, además de colonias bacterianas (cuando están presentes) [Figuras 4 y 5].¹⁶⁻¹⁹

La enfermedad subaguda tiene un tiempo de evolución mayor de siete días. En términos macroscópicos, el infiltrado purulento es claramente visible en toda la superficie del encéfalo; el color puede variar de acuerdo con el agente etiológico (Figura 6). Desde el punto de vista microscópico, se observa fibrina y abundante infiltrado inflamatorio perivasculares, sobre todo, polimorfonucleares neutrófilos con cantidad escasa de células plasmáticas, linfocitos y macrófagos. En ocasiones es posible establecer la existencia de bacterias intra y extracelulares. En el tejido

* Unidad de Patología del Hospital General de México y Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia: Dra. Laura Chávez Macías. Unidad de Patología del Hospital General de México, Dr. Balmis 148, colonia Doctores, CP 06726, México, DF. Correo electrónico: laurachm@prodigy.net.mx

Recibido: mayo, 2011. Aceptado: julio, 2011.

Este artículo debe citarse como: Mier-Maldonado PA, Ayala-Dávila DT, Méndez-Sánchez ER, Reséndiz-Morán MA y col. Leptomeningitis piógena. Estudio clínico-patológico de 16 años de autopsias. Patología Rev Latinoam 2011;49(3):165-171.

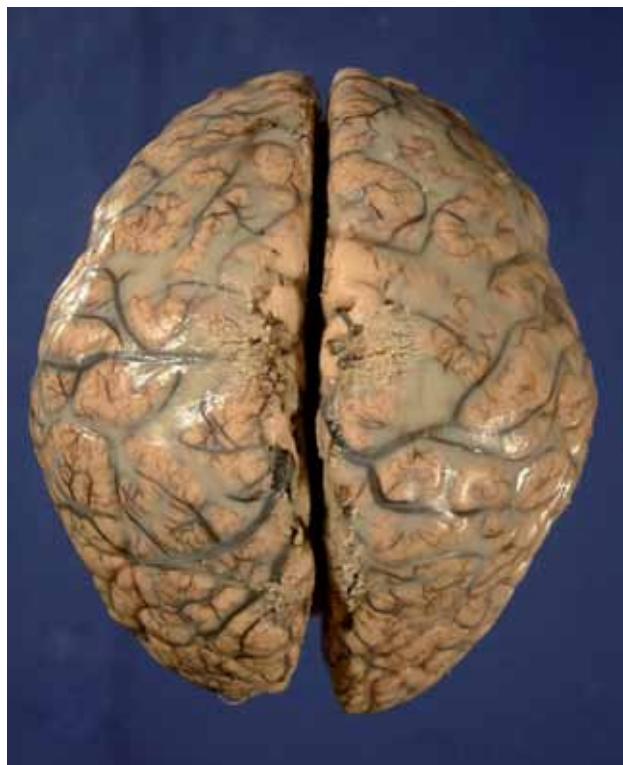


Figura 1. Leptomeningitis aguda. Encéfalo subaracnoideo dorsal parasagital con exudado color verde. Las figuras de este artículo aparecen a color en el anexo 1 de este número.

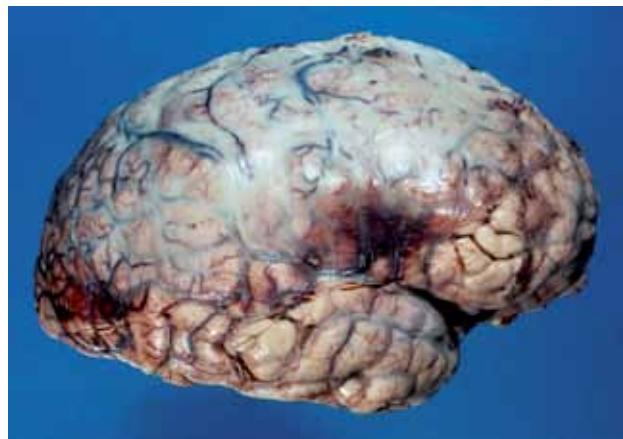


Figura 2. Leptomeningitis aguda. Espacio subaracnoideo dorsal parasagital con exudado purulento color verde.

cerebral puede haber signos de isquemia con necrosis fibrinoide en la pared vascular y trombosis, dependiendo del agente causal.

La enfermedad antigua es aquella cuyo tiempo de evolución es de varias semanas; en términos macroscópicos, el exudado purulento ha desaparecido y

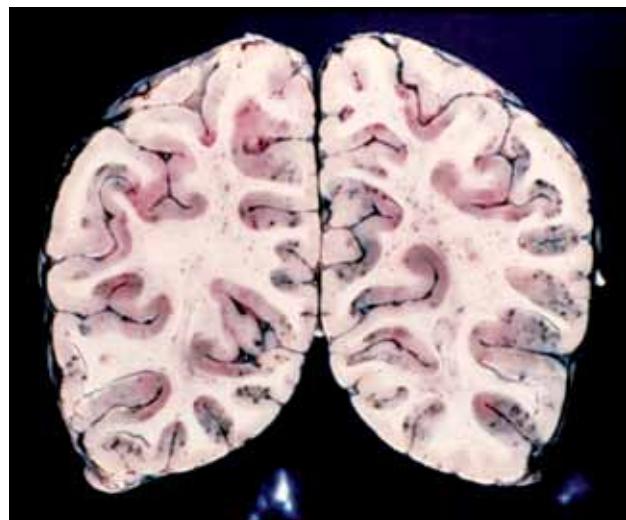


Figura 3. Leptomeningitis causada por una cepa virulenta de neumococo (tipo 3). Los cambios tienen cierta semejanza con los causados por el meningococo, y el curso también es fulminante.

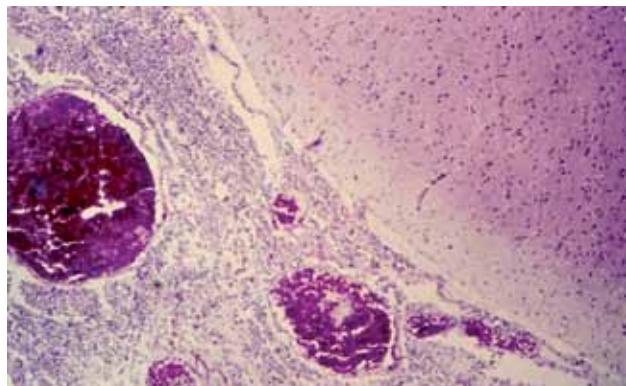


Figura 4. En leptomeningitis piógena aguda se observan los cambios característicos de una respuesta inflamatoria. Nótese la dilatación de venas subaracnoides, el material proteico extravasado y los leucocitos que han emigrado al espacio subaracnideo.

un plastrón se identifica en su lugar (Figura 7), y en términos microscópicos, se encuentra tejido conectivo fibroso (Figura 8).²⁰

OBJETIVOS

Analizar en material de autopsias la leptomeningitis piógena, una enfermedad que a través de la historia ha tenido cambios importantes y determinar sus características epidemiológicas en México, sus manifestaciones clínicas, los auxiliares diagnósticos utilizados, el tiempo de evolución,

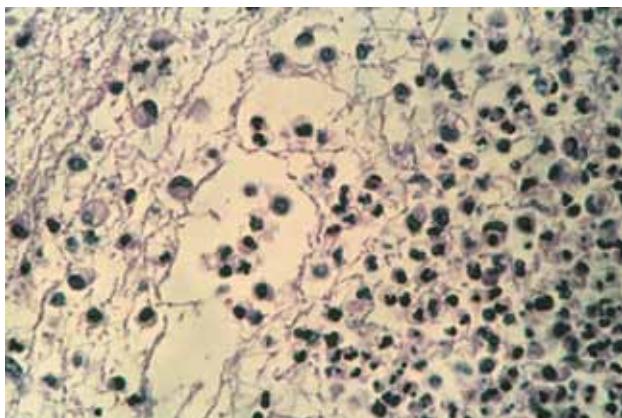


Figura 5. Meningitis aguda. Infiltrado inflamatorio con predominio de polimorfonucleares neutrófilos y con algunos macrófagos en una malla de fibrina.



Figura 6. Meningitis subaguda. Nótese reabsorción parcial del exudado en la cisura lateral (cortesía de State University of New York y Kings County Hospital Center).

las características histopatológicas y el manejo terapéutico durante la estancia hospitalaria.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron los protocolos de autopsia efectuados –entre 1989 y 2005– en la Unidad de Patología del Hospital General de México, se seleccionaron los protocolos con diagnóstico de meningitis bacteriana, se excluyeron los protocolos con diagnóstico de enfermedades de origen viral, tuberculoso y micótico y se obtuvieron los datos siguientes: edad, sexo, foco primario, factores predisponentes, agente etiológico, análisis de líquido

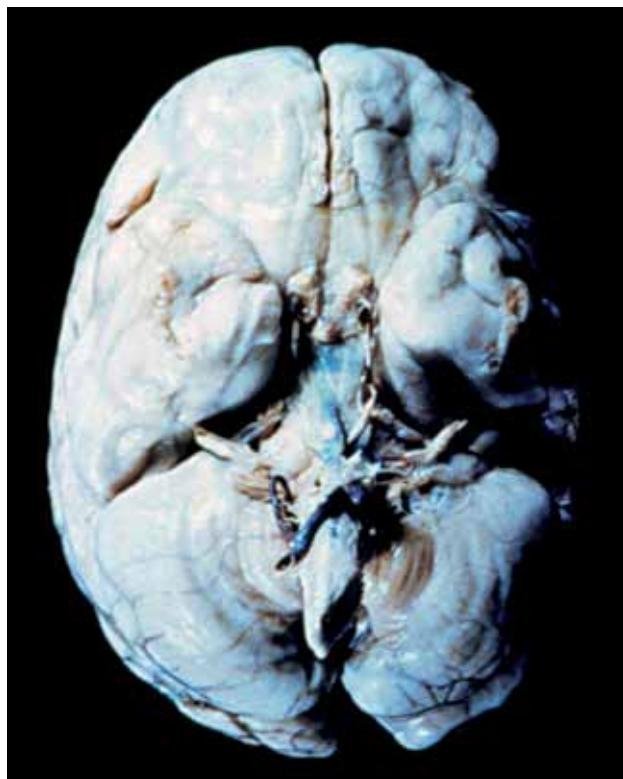


Figura 7. Meningitis antigua. Ejemplo de meningitis antigua con secuelas por fibrosis aracnoidea, antes del uso de antibioticoterapia (cortesía de SUNY, KCHC).

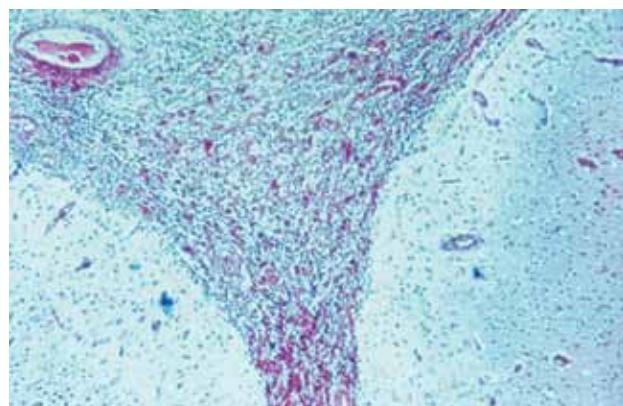


Figura 8. Meningitis subaguda con organización parcial (tinción de Gallego para fibras colágenas). El espacio subaracnoideo está ocupado en su totalidad por una proliferación fibroblástica.

cefalorraquídeo, manifestaciones clínicas, secuelas, recurrencias, tiempo de evolución y tratamiento. También se recopilaron los hallazgos histopatológicos descritos, su aspecto macroscópico –al momento de la autopsia– y sus

características histológicas –al momento del análisis con microscopía óptica.

RESULTADOS

En la Unidad de Patología del Hospital General de México se revisaron 3,346 protocolos de autopsia efectuados durante 16 años. Se encontraron 174 (5.2%) con diagnóstico de meningitis bacteriana. La mayoría de los casos ocurrieron en la quinta década de la vida (17.2%) y en recién nacidos (14.9%) [Cuadro 1].

Los hombres fueron afectados un poco más que las mujeres (56.8 vs 43.1%).

En 117 casos (87.6%) se describió un foco infeccioso primario, que con más frecuencia se encontró en el aparato respiratorio, con 60 pacientes (51.2%) con diagnóstico de neumonía; después se encontró en el aparato urinario, con 19 pacientes (16.2%) con diagnóstico de pielonefritis, y luego se encontró en el oído, con 10 pacientes (8.5%) con diagnóstico de otitis aguda.

Cuadro 1.

Edad	Núm. de casos (%)	Intervalo de confianza
Recién nacidos	26 (14.9)	9.65-20.24
Lactante menor	14 (8)	4.00-12.09
15 meses-5 años	3 (1.7)	-0.21-3.66
6-20 años	13 (7.4)	3.56-11.38
21-30 años	17 (9.7)	5.36-14.18
31-40 años	24 (13.7)	8.67-18.92
41-50 años	30 (17.2)	11.63-22.85
51-60 años	19 (10.9)	6.29-15.55
61-70 años	16 (9.1)	4.90-13.49
71-80 años	12 (6.8)	3.13-10.66

En 14 protocolos (9.1%) se encontró algún antecedente quirúrgico.

Los protocolos en los que se encontraron descritos factores predisponentes fueron 111 y las enfermedades más frecuentemente asociadas en adultos fueron: diabetes mellitus tipo 2 (20 casos [14.4%]) y carcinomas (15 casos [10.8%]); de éstos, el más frecuente fue el carcinoma cervicouterino (en cinco casos) y en seguida fue el de colon (en tres casos), así como otros carcinomas en un número menor de casos; los carcinomas se enlistan en el Cuadro 2.

En los niños el principal factor predisponente fue prematuridad (en 14 casos [10.1%]), seguida por diversas

Cuadro 2. Carcinomas

Carcinoma	Núm. de casos
Cervicouterino	5
De colon	3
Epidermoide pulmonar	1
Neuroendocrino pulmonar	1
De glándula mamaria	1
De vesícula biliar	1
De antró maxilar	1
De íleon distal	1
De globo ocular	1

alteraciones del sistema nervioso central (13 casos [9.4%]), en las que destacó el mielomeningocele con siete casos.

Los pacientes tratados con algún medicamento inmunosupresor fueron 10 (7.2%): cinco por lupus eritematoso sistémico, dos por artritis reumatoide y uno por endocarditis reumática, síndrome de Cushing y artritis gotosa, cada uno.

Otras enfermedades descritas que se encontraron fueron: cirrosis hepática y alcoholismo, cada una en cinco casos (3.6%).

En orden descendente de frecuencia las manifestaciones clínicas fueron: crisis convulsivas tónico-clónicas en 47 casos, fiebre en 35, cefalalgia en 30, rigidez de nuca en 29, somnolencia en 29 y alteraciones del estado de alerta en 18 (Cuadro 3).

Cuadro 3. Manifestaciones clínicas

Manifestaciones clínicas	Núm. de casos
Crisis convulsivas tónico-clónicas	47
Fiebre	35
Cefalalgia	30
Rigidez de nuca	29
Somnolencia	29
Alteraciones del estado de alerta	18

Las combinaciones de signos y síntomas que se describieron fueron: fiebre y cefalalgia, seguidas de fiebre con crisis convulsivas, cefalalgia con convulsiones, y rigidez de nuca con alteraciones del estado de alerta.

En sólo 38 protocolos (21.3%) se documentó el análisis de líquido cefalorraquídeo. En 24 casos (13.7%) se encontró el registro de los microorganismos causantes de la enfermedad, los cuales fueron: cocos grampositivos

en nueve (37.5%), *Pseudomonas* sp. en cuatro (16.6%), bacilos gramnegativos en tres (12.5%), *Enterobacter* sp. en dos (8.3%), *Streptococcus pneumoniae* en dos (8.3%), *Klebsiella* sp. en dos (8.3%), *Staphylococcus aureus* más *Escherichia coli* en uno (4.1%) y *Serratia marcescens* en uno (4.1%) [Cuadro 4].

Cuadro 4. Microorganismos

Agente causal	Núm. de casos (%)
Cocos grampositivos	9 (37.5)
<i>Pseudomonas</i> sp.	4 (16.6)
Bacilos gramnegativos	3 (12.5)
<i>Enterobacter</i> sp.	2 (8.3)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (8.3)
<i>Klebsiella</i> sp.	2 (8.3)
<i>Staphylococcus aureus</i> más <i>Escherichia coli</i>	1 (4.1)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (4.1)

Del total de los casos, 94 (54%) recibieron tratamiento con antibióticos. El esquema que más se administró fue amikacina con ampicilina; también se administró un triple esquema y un número de casos menor recibió un solo antibiótico.

De los 174 casos, en 148 pudo establecerse el tiempo de evolución: 118 (79.7%) tuvieron una evolución aguda, y 30, una evolución subaguda (20.2%).

DISCUSIÓN

La meningitis bacteriana es una enfermedad que ha tenido cambios en los últimos años, en agentes etiológicos y en comportamiento y evolución de la enfermedad.

En esta serie la mayor frecuencia de meningitis bacteriana se encontró principalmente en dos grupos de edades; la frecuencia más acentuada se produjo en la quinta década de la vida; la mayoría de estos casos se asociaron con otra enfermedad base, que deprimía el sistema inmunológico; la enfermedad base más frecuente fue diabetes mellitus tipo 2;⁶ la segunda frecuencia más acentuada se produjo en los recién nacidos; la prematuridad fue la causa más descrita; no pudo establecerse si la transmisión fue durante el embarazo o al momento del parto, ya que en mujeres embarazadas las infecciones cervicovaginales y la rotura prematura de membranas son las principales causas de infección para este grupo de edad.¹

Los hombres fueron afectados un poco más que las mujeres (56.8 vs 43.1%), lo que coincide con informes en relación con la distribución por género.

De los casos estudiados, sólo pudo determinarse por cultivo el agente causal de 24 casos; el agente más frecuente fueron cocos grampositivos. Antes de la introducción de la inmunización, *Haemophilus influenzae* tipo B era el principal agente causal de meningitis bacteriana en niños y adultos jóvenes, según lo descrito por algunas series; después de la aplicación de la vacuna, *Streptococcus pneumoniae* es el agente causal de meningitis bacteriana en adultos, y *Streptococcus* B, en recién nacidos, mientras que *Haemophilus influenzae* tipo B se ha convertido en una de las causas poco frecuentes de meningitis bacteriana.¹ Sin embargo, otros estudios señalan otro agente etiológico: el meningococo, que no se manifestó en nuestros casos y que afecta a los niños principalmente.²

Según la bibliografía, otros de los factores implicados en la aparición de esta enfermedad es el estado del sistema inmunológico del paciente, puesto que el deterioro de éste –por esplenectomía, tratamiento prolongado con inmunosupresores, diabetes mellitus, alcoholismo, infección por VIH, etc.– condiciona que un individuo padezca más fácilmente meningitis bacteriana.¹ En este estudio el principal factor predisponente fue diabetes mellitus tipo 2, seguido por carcinomas diversos en los adultos y por prematuridad en los recién nacidos. Los casos con inmunosupresión por tratamientos o enfermedades que afectaron el sistema inmunológico coincidieron con lo descrito en la bibliografía.

Los focos infecciosos primarios que se encontraron en esta serie coinciden con lo referido en otras series, ya que las infecciones más frecuentes son las asociadas con el aparato respiratorio;⁷ sin embargo, en esta revisión –contrario a lo descrito por algunos autores– predominaron las neumonías sobre la sinusitis y otitis, seguidas de las infecciones en el aparato urinario.

Las manifestaciones clínicas son diversas.^{1,15} En el presente estudio los signos y síntomas más frecuentemente descritos en los protocolos de autopsia revisados fueron las crisis convulsivas tónico-clónicas, seguidas por fiebre y cefalalgia; a pesar de que en la bibliografía se menciona que las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas y que, incluso, puede haber combinación de varios signos y síntomas, las crisis convulsivas no están entre las primeras manifestaciones que se describen.

El diagnóstico se hizo adecuadamente en la mayoría de los casos con base en las manifestaciones clínicas. En pocos casos se registró el análisis de líquido cefalorraquídeo, estudio que es considerado patrón de referencia para establecer el diagnóstico de esta enfermedad.

Gracias al tratamiento con antibióticos, la meningitis antigua con secuelas es cada vez más difícil de encontrar, puesto que evita su evolución natural hasta esta etapa.

REFERENCIAS

1. Graham D, Lantos P. *Greenfield's neuropathology*. 7th ed. London: Arnold; 2002:156-165.
2. Bennett RG, Ramírez AF. Características clínicas y epidemiológicas de la meningitis bacteriana. *Rev Med Post UNAH* 2001;6(2):160-163.
3. Kumate J, Gutiérrez G, Muñoz O, Santos I. *Manual de infectología clínica*. 16^a ed. Ciudad de México: Méndez Editores; 2001:250-260.
4. Campagne G, Schuchat A, Djibo S, Ousséini A, et al. Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Niger, 1981-96. *Bull World Health Organ* 1999;77(6):499-508.
5. Cordero L, Rau R, Taylor D, Ayers LW. Enteric gram-negative bacilli bloodstream infections: 17 years experience in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2004;32(4):189-195.
6. Schut ES, Westendorp WF, De Gans J, Kruyt ND, et al. Hyperglycemia in bacterial meningitis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2009;9:57.
7. Van de Beek D, De Gans J, Spanjaard L, Weisfelt MB, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004;351:1849-1859.
8. Crowe M, Ispahani P, Humphreys H, Kelley T, Winter R. Bacteraemia in the adult intensive care unit of a teaching hospital in Nottingham, UK, 1985-1996. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17(6):377-384.
9. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med* 1997;337:970-976.
10. Faye-Ketté H, Doukou ES, Boni C, Akoua-Koffi C, et al. Agents of community acquired purulent meningitis in the child: epidemiologic trends in Abidjan, Côte d'Ivoire, from the year 1995 to 2000. *Bull Soc Pathol Exot* 2003;96(4):313-316.
11. Neuman HB, Wald ER. Bacterial meningitis in childhood at the Children's Hospital of Pittsburgh: 1988-1998. *Clin Pediatr (Philadelphia)* 2001;40(11):595-600.
12. Franco-Paredes C, Lammoglia L, Hernández I, Santos-Preciado JI. Epidemiology and outcomes of bacterial meningitis in Mexican children: 10-year experience (1993-2003). *Int J Infect Dis* 2008;12(4):380-386.
13. Dawson KG, Emerson JC, Burns JL. Fifteen years of experience with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(9):816-822.
14. Heath PT, Nik Yusoff NK, Baker CJ. Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003;88:173-178.
15. Davison KL, Ramsay ME. The epidemiology of acute meningitis in children in England and Wales. *Arch Dis Child* 2003;88:662-664.
16. Ellison D, Love S. *Neuropathology. A reference text of CNS pathology*. 2nd ed. London: Mosby; 2004:307,310,357-360.
17. Prayson RA. *Neuropathology*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2005:287-288.
18. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Patología estructural y funcional*. 7^a ed. Madrid: Elsevier; 2005:1373-1374.
19. Rubin E, Gorstein F, Schwarting R, Rubin R. *Patología estructural: fundamentos clinicopatológicos en medicina*. 4^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2006:1319-1320.
20. Gray F, Girolami U, Poirier J. *Manual of basic neuropathology*. 4th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2003:114-115.