

Meningitis bacteriana: Comportamiento microbiológico en los últimos 21 años en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención

Dr. José de Jesús Coria Lorenzo¹

Dra. Norma Alicia Balderrabano Saucedo²

Dr. R. Erick Rosales Uribe³

Dra. Maricruz Juárez Escobar⁴

Dra. Tanya Díaz Cadena⁵

¹Pediatra Infectólogo adscrito al Departamento de Infectología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez

²Pediatra Cardióloga egresada del Hospital Infantil de México Federico Gómez

³Pediatra Infectólogo, Subdirector Médico del Departamento de Atención Integral al paciente.

⁴Pediatra Infectólogo egresada del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Jefa de enseñanza del Hospital del Niño de Tlaxcala.

⁵Residente Infectología Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Correspondencia:

Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez #162, Col Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F. C.P. 06720.

Correo electrónico: jjcoril@yahoo.com

RESUMEN

A pesar de los avances en el tratamiento de la meningitis bacteriana (MB), esta continúa representando un problema importante de salud pública, por atentar contra la vida del paciente, especialmente en países en vías de desarrollo. **Objetivo:** Evaluar los cambios epidemiológicos de la MB en cuanto a su microbiología, en los últimos 21 años en niños mayores de un mes ingresados al Hospital Infantil de México Federico Gómez. **Material y método:** Se revisaron 424 expedientes clínicos de ambos sexos de pacientes de 0 a 18 años de edad, ingresados al hospital en los últimos 21 años con diagnóstico de MB, que contaran con los criterios siguientes: 1) líquido cefalorraquídeo (LCR) con pleocitosis > 10 células/mm³ y con cultivo de LCR o aglutinación en látex positiva para *H. influenzae* tipo b (Hib), *S. pneumoniae* (S. pn) o *Neisseria meningitidis* (Nm); o tinción de Gram en el LCR positiva para bacterias y hemocultivo positivo para Hib, Spn o Nm. 2) cultivo positivo para cualquier otro agente diferente de los habituales. **Resultados:** Del total, sólo 300 mostraron alteraciones en LCR, con un germe aislado en 83 casos, siendo Hib el más importante seguido de S. pn, con 46 (55.42%) y 15 (18.07%) aislamientos, respectivamente. El grupo de edad más afectado fue el de > 3 meses a 2 años. **Conclusiones:** En los últimos 21 años (1989-2010), la incidencia de MB al igual que la mortalidad asociada han disminuido considerablemente, sin embargo, se observa la participación de otros agentes infecciosos.

Palabras clave: meningitis, bacteriana, microbiología, epidemiología.

ABSTRACT

Despite advances in the treatment of bacterial meningitis (BM), it remains a major public health problem, since it goes against the patient's life, especially in developing countries. **Objective:** To evaluate the epidemiological changes of the BM in terms of microbiology in the last 21 years in children older than one month admitted to the Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez. **Material and Methods:** We reviewed 424 medical records of patients of both sexes from 0 to 18 years old, admitted to the hospital in the last 21 years with a diagnosis of BM, which had the following criteria: 1) cerebrospinal fluid (CSF) with pleocytosis > 10 cells/mm³ and a positive CSF culture or latex agglutination for *H. influenzae* type b (Hib), *S. pneumoniae* (S. pn) or *Neisseria meningitidis* (NMN), or Gram stain positive in CSF and blood culture positive for Hib or S. pn bacteria NMN. 2) positive culture for any agent other than the usual. **Results:** From the total, only 300 patients showed changes in CSF with a germ isolated in 83 cases, Hib remains the most important infectious agent followed by S. pn, with

46 (55.42%) and 15 (18.7%) isolates, respectively. The age group most affected was > 3 months to 2 years. **Conclusions:** In the last 21 years (1989-2010), the incidence of BM as well as associated mortality have declined significantly, however, shows the involvement of other infectious agents.

Keywords: Bacterial, meningitis, epidemiology, microbiology.

Introducción

Apesar de los avances en el tratamiento de la meningitis bacteriana (MB), esta continúa representando un problema importante de salud pública, dado que atenta contra la vida del paciente que se enfrenta a ésta infección, especialmente en países en vías de desarrollo, y principalmente en los que las políticas de vacunación para ciertos patógenos que pueden condicionar estos cuadros de neuroinfección no son adecuadas. Hace más de 50 años, la meningitis bacteriana en la mayoría de los casos era una infección mortal, no obstante, desde el advenimiento de las terapéuticas antimicrobianas modernas, esta enfermedad ha cambiado de ser una infección con resultados uniformemente fatales, a una enfermedad en la cual muchos de los pacientes actualmente sobreviven, sin embargo, los eventos adversos como secuelas neurológicas continúan presentándose en 15 a 20% en lactantes mayores.¹ Independientemente de los avances en la terapéutica antimicrobiana y de contar con nuevas técnicas de diagnóstico, en muchos países con bajos ingresos per cápita, el retraso en el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado, la MB continua mostrando tasas de mortalidad de 5 a 10%.

Esta tasa se ve reflejada debido a que la mayoría de los pacientes ingresan a hospitalización con un cuadro de más de 48 horas de haber iniciado.² La MB en 1996 era una importante causa de morbilidad en niños de países en vías de desarrollo. En Latinoamérica se notificaban alrededor de 236,000 casos de meningitis anual en menores de 5 años por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y adicionalmente 144,000 casos eran por *Streptococcus pneumoniae* (S. pn).³ Con una mortalidad de casi 100% en pacientes no tratados y 15-50% en niños que recibieron incluso terapia antimicrobiana adecuada, sobre todo en países en vías de desarrollo. En contraste, la mortalidad es menos de 5% en países industrializados o con ingresos per cápita altos.^{4,5}

En México, alrededor de 50% de los casos de menin-

gitis bacteriana se ha registrado que ocurren en niños entre los tres meses y tres años de edad, con una mortalidad arriba de 10%.⁶ En 1986, en Estados Unidos el principal patógeno causante de MB era Hib (45%), seguido de *S. pn* (18%) y *Neisseria meningitidis* (N. mn) (4%). Con una mortalidad de 3% y 19% para Hib y *S. pn*, respectivamente.⁷

Durante los pasados veinte años, los expertos en el manejo de meningitis bacteriana han observado enormes cambios en los patógenos de la MB. El principal y más dramático cambio fue la casi virtual desaparición de meningitis y otras formas de enfermedad invasiva por Hib en aquellos países en donde se introdujeron programas de inmunización a lactantes con vacunas conjugadas contra Hib, tales como Finlandia, Islandia, Estados Unidos, Canadá, Suiza, Dinamarca, Noruega, Holanda, Reino Unido, Francia, Alemania, Gambia, Chile y Uruguay.^{8,9} La rápida demostración de la eficacia de vacunas contra Hib, permitió hacer nuevos estudios a escala mundial sobre la incidencia de enfermedad causada por este patógeno, a la vez que sirvió para realizar otros muchos estudios de meningitis causada por neumococo y meningococo, para obtener datos basales previos a la introducción de vacunas conjugadas contra esos patógenos.¹⁰

Una característica nueva e importante dentro de la epidemiología actual de la MB son los reportes de casos en brotes de meningitis/septicemia por meningococo, entre adolescentes principalmente, como resultado de contacto estrecho. Otra característica que se ha reflejado en los últimos quince años es el cambio de presentación de la meningitis en cuanto a distribución por edad, dado que los casos de meningitis por patógenos como *S. pn*, *N. mn* y aún *Hib*, están ocurriendo ahora en los adultos.¹¹⁻¹³

Debido a los cambios que se reflejan en la bibliografía internacional, el objetivo del presente estudio es evaluar si en nuestro medio hay cambios epidemiológicos

en cuanto a la microbiología de la meningitis bacteriana, fuera del periodo neonatal, en los últimos 21 años en los niños ingresados al HIM Federico Gómez.

Material y método

Para el presente estudio, de acuerdo con los hechos reportados en la bibliografía internacional, de que la epidemiología bacteriana de la meningitis ha cambiado en los últimos 10 a 20 años en diferentes partes del mundo, nos planteamos las siguientes preguntas:

¿Cuál es realmente la presentación de patógenos causantes de meningitis bacteriana en los grupos etarios fuera del periodo de recién nacido? y ¿cuáles son las características clínicas más comunes de presentación de la meningitis bacteriana en los niños que ingresaron a nuestro hospital?

Con base en estas preguntas, la metodología empleada fue la siguiente:

- Se diseñó un estudio de tipo abierto, observacional, de una serie de casos.
- Se revisaron los expedientes de aquellos pacientes que ingresaron con un diagnóstico de MB, independientemente de cualquier servicio al que fueron ingresados dentro del HIM Federico Gómez en el periodo comprendido del 01 de enero de 1990 al 31 de diciembre de 2010.
- El grupo o población de estudio fueron todos los niños y niñas, fuera del periodo neonatal que cumplieran con los criterios de inclusión
- Los criterios de inclusión fueron: edad de un mes a 18 años de edad, meningitis bacteriana aguda definida por LCR con pleocitosis > 10 células/ mm^3 y con cultivo de LCR o aglutinación en látex positiva para *Hib*, *S. pn* o *N. mn*; tinción de Gram en el LCR positiva para bacterias y hemocultivo positivo para *Hib*, *S. pn* o *N. mn*, o cultivo positivo para cualquier otro agente diferente de los habituales.
- Se excluyeron a aquellos casos en que desde el expediente no se podía inferir el diagnóstico de meningitis bacteriana.
- El tamaño de la muestra final fueron todos los registros

de expedientes que cumplieran con el diagnóstico de MB.

- El análisis estadístico fue mediante empleo de medidas de tendencia central, sobre la base de la determinación de frecuencias, cálculo de porcentajes y representación en gráficas.

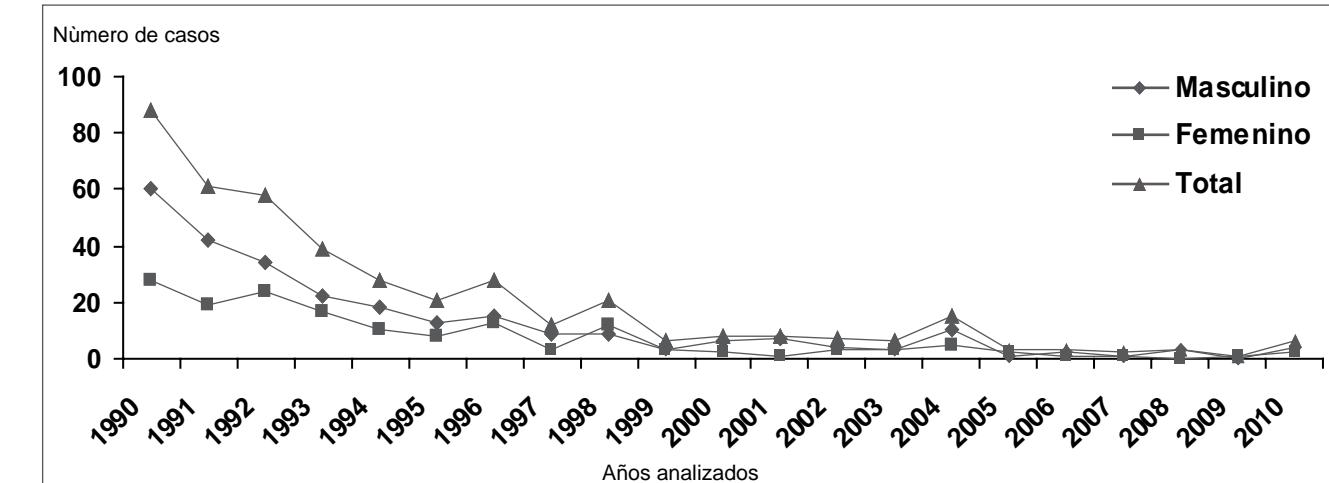
Resultados

En los 21 años hubo en el hospital 424 pacientes atendidos que reunieron los criterios compatibles con meningitis bacteriana. La frecuencia anual de casos atendidos en este lapso fue de 1 a 88: 1 en 2009 y 88 en 1990. De ellos, 266 (62.7%) correspondieron al sexo masculino y 158 (37.2%) al femenino, con predominio del sexo masculino: la razón masculino/femenino fue de 1.6:1. (Figura 1)

Respecto a la distribución por grupos de edad: 135 (31.83%) fueron de 1 a 2 meses, 243 (57.31%) de 3 meses a 2 años, 27 (6.36%) de 3 a 5 años, 11 (2.59%) de 6 a 10 años y sólo 8 (1.88%) mayores o igual a 11 años. Las características del cuadro clínico en los niños al momento de su ingreso fueron: síndrome infeccioso (370/424=0.87), síndrome encefálico (282/424=0.66) y síndrome meníngeo (317/424=0.74). A todos los niños se les realizó punción lumbar (PL) al momento del ingreso y se encontró en el líquido cefalorraquídeo (LC) obtenido: 210 (49.52%) con aspecto turbio, 98 (23.11%) como agua de roca, 65 (15.33%) xantocrómicos, 41 (9.66%) hemorrágicos y 10 (2.35%) purulentos.

En cuanto al análisis citoquímico los porcentajes de los principales parámetros analizados fueron los siguientes: Para glucosa, el mayor número de casos correspondió al de 0-40g/dL (72.05%), seguido de 51-100 g/dL (22.19%), posteriormente para medidas de 41-50 g/dL y 101-150 g/dL (3.45%); el menor número de casos fue de 151-200 g/dL (2.31%). En cuanto a las proteínas, la relación del porcentaje fue: el más elevado para 101-300 mg/dL (37.7%), seguido de 0-100 mg/dL (21%), 501-700 mg/dL (13.8%), 301-500 mg/dL (12.8%), 701-1,000 mg/dL (4.1%); el porcentaje más bajo para proteínas fue $> 1,000$ mg/dL (3.7%). En 9.8% de los casos no se realizó determinación de proteínas.

Figura 1. Distribución de casos de meningitis bacteriana por año de presentación y su relación con el sexo del paciente.



Respecto a la tinción de Gram obtenida al momento del ingreso, se realizaron 339/424 (79.95%), reportadas sin evidencia de formas bacterianas 207/339 (61.06%) y con evidencia de bacterias 132/339 (38.93%). En el global, sólo 303 estudios de LCR tenían alteraciones sugestivas de meningoencefalitis bacteriana. (Cuadro 1) Los cultivos realizados de LCR por PL al momento del ingreso, tuvieron aislamientos en 83 casos (19.57 %) de los cuales 46 (55.42%) correspondieron a Hib, 15 (18.07%) a S. pn, 10 (12.04%) a N. mn, 4 (4.81%) a

a *Streptococcus agalactiae* (SBHGB), 2 (2.40%) a *Haemophilus influenzae* tipo a (Hia), 2 (2.40%) a *Escherichia coli* (Eco), 1 (1.20%) a *Streptococcus pyogenes* (SBHGA), 1 (1.20%) a *Proteus vulgaris* (Pvu), 1 (1.20%) a *Serratia marcens* (Sma) [paciente oncológico] y 1 (1.20%) a *H. influenzae* tipo no b (Hi-no b) o no tipificable (HiNT). Durante el tiempo de estancia de los pacientes, en el lapso de 6 horas a 7 días posteriores a su ingreso, se realizó una segunda PL en 203 niños (47.87%) y se logró el aislamiento de un germe en 15

Figura 2. Total de aislamientos obtenidos mediante punción lumbar en niños con meningitis bacteriana. 1999-2010.

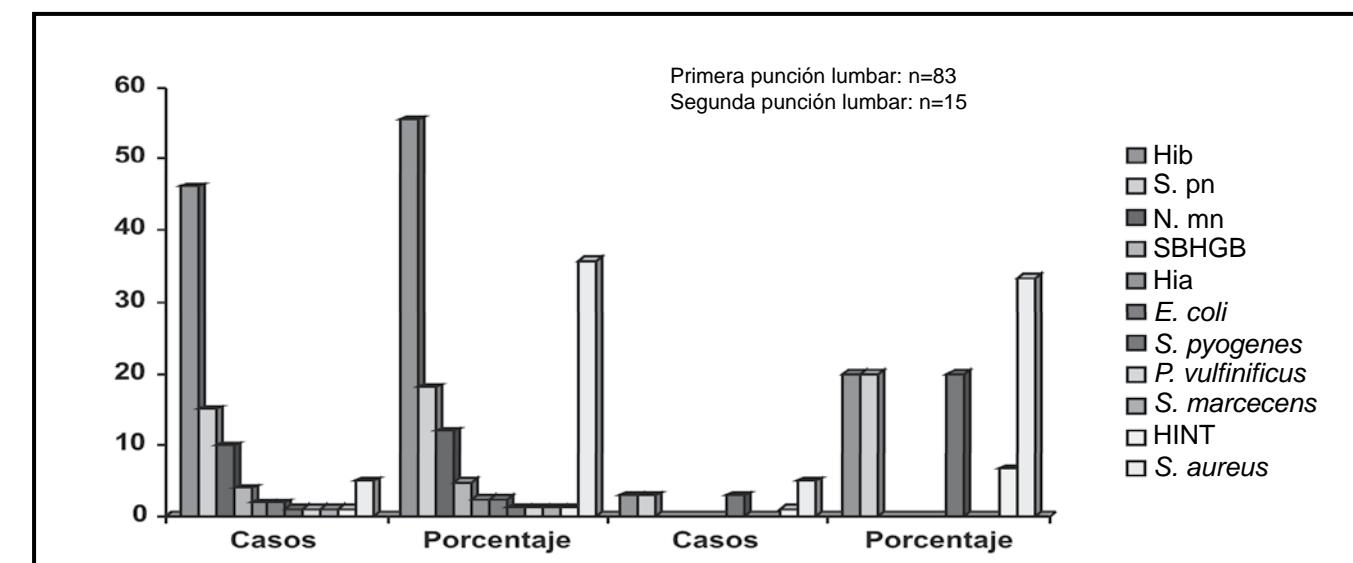
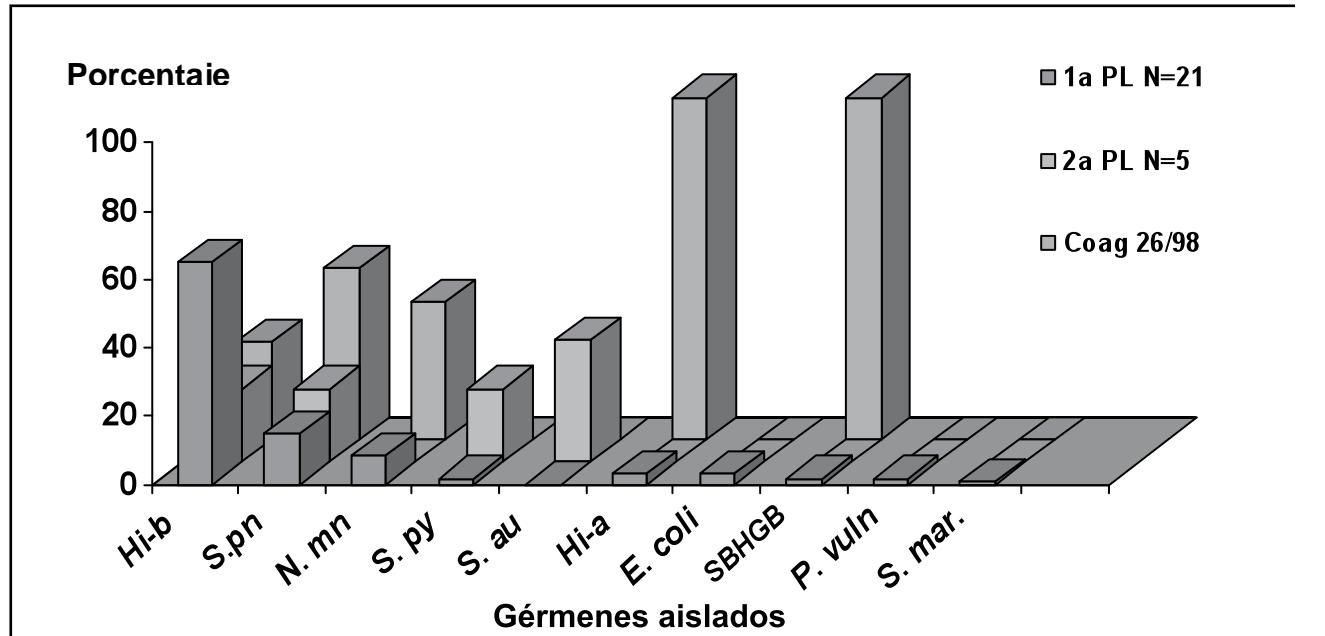


Figura 3. Porcentaje total de aislamientos microbiológicos con coaglutinación positiva en niños con meningitis bacteriana 1999-2010.



niños más, lo que aumentó con ello a 98 aislamientos en total.

De estos nuevos aislamientos 5/15 (33.33%) fueron *Staphylococcus aureus*, 3/15 (20%) para *S. pn*, *Hib*, y *SBHGA* respectivamente, y 1/15 (6.6%) para *HiNT*. (Figura 2)

Respecto a la coaglutinación, la primera PL resultó positiva en 21/83 (25.30%) casos y en la segunda en 5/14 (35.7%) casos. En el global fue mayor para *Haemophilus influenzae* tipo b con 12/46 (26.08%) seguida de *Streptococcus pneumoniae* en 6/15 (40%), *Neisseria meningitidis* 2/10 (20%), *Haemophilus influenzae* tipo a 2/2 (100%) y *SBHGB* 1/1 (100%). (Figura 3)

A todos los niños se les tomó muestra para hemocultivo, de los cuales 8/424=0.018 fueron positivos para *Haemophilus influenzae* tipo b, 4/424=0.009 para *Streptococcus pneumoniae*, 2/424=0.004 para *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo a, respectivamente. Al analizar los grupos de edad encontramos mayor número de aislamientos en cultivos en el grupo de 3 meses a 2 años con 36 aislamientos, de los cuales, en 25 se aisló *Hib*; en el grupo de 1 a 2 meses se logró el aislamiento en 15 pacientes, siendo

5 para *Hib*; en el grupo de 3 a 5 años hubo 20 aislamientos, 11 para *Hib*, en el grupo de 6 a 10 años hubo 7 aislamientos, 5 para *Hib* y finalmente en el grupo mayor o igual a 11 años hubo 3 aislamientos, 0 para *Hib*. (Cuadro 2) El mayor número de aislamientos ocurrió en el periodo 1990-1999, con un total de 56 aislamientos; de los que correspondieron 38 para *Hib*, 5 respectivamente para *S. pn*, *N.mn*, *S. aureus*, 3 para *SBHGB* y 3 para *SBHGA*; fue menor el número de aislamientos en el periodo 2000-2010, con 27 aislamientos: 10 para *S. pn*, 8 para *Hib*, 5 para *N. mn*, 2 para *E. coli* y *Hia* y 1 para *SBHGB*, *SBHGA*, *Pvu*, *Sma*, *Hi-no-b*.

El porcentaje de complicaciones observadas en los 424 casos estudiados fueron principalmente: hidrocefalia (26/424) 6.13%; absceso cerebral (18/424) 4.24%; hipoacusia (18/424) 4.24% de los que 8 fueron bilateral profunda, 3 bilateral moderada, 4 derecha, 2 izquierda y 1 superficial bilateral; empieza subdural (12/424) 2.83%, crisis convulsivas post-infección (6/424) 1.41%; infarto cerebral (5/424) 1.17%; hemorragia subaracnoidea y muerte cerebral (3/424) 0.70%. Respecto a la mortalidad hubo 59/424 (13.91%) casos en el periodo 1990-1999, de

los cuales: $36/424=0.08$ vs. $36/59=0.6$ eran masculinos y $23/424=0.05$ vs. $23/59=0.3$ eran femeninos. En el periodo de 2000-2010 ocurrieron sólo $6/424$ (1.41%) defunciones, $4/424=0.009$ vs. $5/6=0.83$ masculinos y $1/424=0.002$ vs. $1/6=0.16$ femeninos.

Desde el punto de vista anatomo-patológico de 1990 a 2001 se hicieron 1,160 necropsias; en 67 casos (5.8%) se hizo el diagnóstico de meningitis, 38 niños (56.7%) fueron de sexo masculino. El rango de edad fue de 5 días a 156 meses, con una moda y mediana de 4 meses. En 20 casos (30%) el diagnóstico principal fue de meningitis y en 47 (70%) se encontró como alteración secundaria.

Discusión

Con certeza, la epidemiología de la meningitis bacteriana ha tenido cambios drásticos en diferentes partes del mundo; donde los programas de vacunación con vacunas conjugadas están bien definidos y se llevan a cabo oportunamente, han impactado sobre todo a las meningitis y otras enfermedades invasivas causadas por *H. influenzae* tipo b, que han disminuido de $2.9 \times 1'000,000$ a $0.2 \times 1'000,000$.^{8,9,14,15}

Aún cuando la expectativa de sobrevida en los niños con meningitis bacteriana aumentó considerablemente en los últimos años, esta enfermedad infecciosa continúa siendo un problema importante de salud pública en

nuestro hospital y quizás en nuestro país. Esto con base en que en nuestro medio la meningitis bacteriana por Hib prevalecía como la principal causa microbiológica hasta 1999, encontrándose en 8.9% ($38/424$ casos) vs. 67.8% ($38/56$ aislamientos), en comparación con los otros agentes microbiológicos causantes de meningitis bacteriana y en comparación con lo reportado en Estados Unidos antes del uso de vacunas conjugadas.⁹

No obstante, hay que resaltar que a partir de la introducción de la vacuna contra Hib en nuestro hospital y, probablemente en nuestro país, la frecuencia e incidencia de meningitis asociada con este patógeno inició su disminución a partir de 1997, lo que se reflejó en los últimos 10 años (2000-2010), cuando de 27 aislamientos, sólo $8/27$ (29.62%) de los casos registrados en el periodo referido correspondieron a meningitis por Hib, comparado con un aumento en las meningitis asociadas a neumococo (*S. pn*), de las cuales, en este ciclo se vieron en relación de $10/27$ casos (37.03%) lo que representa un aumento de casi 8% más sobre Hib, ello sin contar las coaglutinaciones positivas para *S. pn* ni la presencia de cocos positivos en la tinción de Gram, que sin lugar a duda pudiesen haber correspondido a infecciones por *S. pneumoniae*.

Los datos referidos sugieren que la administración de vacuna contra Hib ha dado resultados favorables en la

Cuadro 1. Características del LCR en niños con meningitis bacteriana 1999-2010.

Líquido	n=424 (%)	Glucosa gr/dL	%	Proteínas mg/dL	%	Gram	339/424 (79.95%)
Agua de roca	98 (23.11%)	0-40	2.05%	0-100	21%	Con formas bacterianas	132/339 (38.93%)
Turbio	210 (49.52%)	41-50	3.45%	101-300	37.7%	Sin formas bacterianas	207/339 (61.06%)
Xantocrómico	65 (15.33%)	51-100	22.19%	301-500	12.8%		
Hemorrágico	41 (9.66%)	101-150	3.45%	501-700	13.8%		
Purulento	10 (2.35%)	151-200	2.31%	701-1000	4.1%		
				>1000	3.7%		

disminución de infecciones graves por este agente. De igual forma, en los últimos años el número de casos de meningitis bacteriana también ha disminuido, pero a pesar de ello en nuestro hospital estamos observando la participación de otros agentes infecciosos como: *Haemophilus influenzae* tipo a, *Haemophilus influenzae* no tipificable, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis* y *E. coli* entre otros Gram negativos. En esto último hay que resaltar que tiene similitudes con lo que sucede en otras partes del mundo, por ejemplo en el Reino Unido un estudio realizado por el British Paediatric Surveillance Unit (BPSU) del Royal College of Paediatrics and Child Health, señala que en el periodo de 1992-1998 se registraron 147 casos (todos vacunados para Hib) de enfermedad invasiva por *H. influenzae* no-b, de los que 115 (78%) fueron cepas no tipables y 35 (22%) cepas tipables como Hif, Hie, Hic y Hia.¹⁶

También existe lo reportado en otros dos estudios respecto a *S pneumoniae*; uno de ellos latinoamericano de 1993 a 1999, en el cual se describen 1,593 casos por este agente correspondiendo los mayores casos/porcentaje a Brasil, Colombia y Argentina con 729 (60.6%), 292 (46.9%), 241 (27.9%) respectivamente, y los menores a Chile, México y Uruguay con 153 (37%), 101 (23.7%), 77 (22.4%).

El otro estudio fue el United States Paediatric Multi-center Pneumococcal, también de 1993 a 1999 que reportó 2,581 episodios de enfermedad invasiva en 2,498 niños, de los cuales en 1,654 menores de 2 años, la meningitis ocurrió en 16%, y en 844 pacientes mayores de 2 a 12 años, la meningitis fue de 10%.^{17,18} Respecto a *N. meningitidis*, en nuestro estudio tenemos un porcentaje mucho más bajo de lo reportado en otras series locales extranjeras, como la de Arkansas de 1988 a 2000 en

donde la incidencia de enfermedad invasiva registrada tanto en menores de 21 años como en menores de 1 año fue de 2.9 y 21.7 casos/100,000 habitantes, respectivamente. De los cuales, 41 casos con aislamiento de *N. meningitidis* en LCR.¹⁹ No obstante, en los últimos 5 años en nuestro hospital hemos observado un aumento relativamente significativo de este patógeno comparado con los años previos analizados, lo que nos debe alertar en cuanto a la importancia de vacunación o no contra *N. meningitidis*.

Definitivamente, los resultados obtenidos en este análisis demuestran que la epidemiología en nuestro hospital también tiene cambios en los patrones de presentación de los principales agentes de meningitis bacteriana, pero se mantiene igual respecto a lo señalado en la bibliografía en cuanto al grupo de edad más afectado, que es el de 3 meses a 2 años de edad, e igualmente están apareciendo casos relacionados con agentes no prevenibles por vacunación. En cuanto a la mortalidad, podemos decir que estamos por debajo de la reportada a nivel mundial.

Conclusiones

A pesar de que la incidencia de meningitis bacteriana está disminuyendo en nuestro medio, es importante reforzar el conocimiento de los médicos en formación y residentes afines (pediatría, infectología, etc.) en cuanto al abordaje clínico y tratamiento inicial ante un caso sospechoso o confirmado de neuroinfección bacteriana. De igual forma, es imperativo continuar con el esfuerzo en la inmunización de nuestros niños con las vacunas actualmente disponibles que tienen impacto en la prevención de neuroinfección, como es el caso de la vacuna contra neumococo, meningococo, *H. influenzae* tipo b e incluso contra *H. influenzae* no tipables, mediante la educación a la población general, incluida la población médica.

Cuadro 2. *Haemophilus influenzae* tipo b y su aislamiento por grupo etáreo

Agente infeccioso	Casos	1-2 meses	3 meses a 2 años	3 a 5 años	6 a 10 años	>11 años
Hib	46	5	25	11	5	0
Total		135	243	27	11	8
%	100%	31.83%	57.31%	6.36%	2.59%	1.88%

Referencias

1. McCracken HG. Current management of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:169-174.
2. López LP, Gómez BD, Sequeira SM, Moreno MJ. Actualidades en meningitis bacteriana. *Infectología* 1990;10(2):75-89.
3. Murray CJL, López AD. Global Health Statistics. A Compendium of incidence, Prevalence and Mortality Estimates for Over Conditions. Vol II. Harvard university Press.1996.
4. Salih MA, Khaleefa OH, Bushara M, et al. Long term sequelae of childhood acute bacterial meningitis in a developing country. *Scand J Infect Dis* 1991;23:175-182.
5. Committee on Infectious Diseases/AAP. Therapy for Children with Invasive Pneumococcal Infections. *Pediatrics* 1997;99(2):289-299.
6. Gómez BD, Jiménez VA, Rodríguez SR. Meningitis bacteriana. Parte I. *Bol Med hosp Infant Méx* 1998;5(10):599-622.
7. Phillips FC,MD. Epidemiology of Bacterial Meningitis. *Pediatr Ann* 1994;23(2):67-68.
8. Garpenholt O, Silfverdal S, Hugosson S, et al. The impact of *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1996;28:165.
9. Peltola H, Kilpi T, Antilla M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunization with conjugate vaccines. *Lancet* 1992;340:592.
10. Gold R. Epidemiology of Bacterial Meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13(3):515-525.
11. Carroll K, Carroll C. The epidemiology of bacterial meningitis in a Pacific Island population. *P N G Med J* 1993;36:234.
12. Moore PS. Meningococcal meningitis in Sub-Saharan Africa: A model for the epidemic process. *Clin Infect Dis* 1992;14:515.
13. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active surveillance Team. *N Engl J Med* 1997;337:970.
14. Center for Disease control. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children in the United States 1987-95. *MMWR* 1996;45(42):901-906.
15. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, et al. Decline in childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA* 1993;269:221-226.
16. Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, Slack MP, Fogarty J, Moloney AC, et al. Non-type b *Haemophilus influenzae* disease: clinical and epidemiologic characteristics in the *Haemophilus influenzae* type b vaccine era. *Pediat Infect Dis J* 2001;20:300-5.
17. DiFabio J, Castañeda E, Agudelo C, De la Hoz F, Hortal M, Camou T, Echániz-Avilés G, et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigía Group, 1993 to 1999. *Pediat Infect Dis J* 2001;20:959-967.
18. Kaplan SL, Mason Jr EO, Wald ER, Tan TQ, Schutze GE, Bradley JS, et al. Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children. *Pediat Infect Dis J* 2002;21:141-147.
19. Stovall SH, Schutze GE. Meningococcal infections in children from Arkansas. *Pediat Infect Dis J* 2002;21:366-370.