

## EPIDEMIOLOGIA DE LAS MENINGITIS BACTERIANAS EN NIÑOS EN UN HOSPITAL PEDIATRICO: 2011 – 2016.

Dres. M. G. Pérez<sup>1</sup>, F. Escarrá<sup>1</sup>, Bqcas. A. Blanco<sup>2</sup>, V. Reijtman<sup>2</sup>, Tec. A. Mastroianni<sup>2</sup>, Bqca. M. C. Ceinos<sup>2</sup>, Tec. P. Pellegrino<sup>2</sup>, Dras. R. Bologna<sup>1</sup>, M. T. Rosanova<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** Las meningitis bacterianas en niños son causa de importante morbimortalidad. Los principales agentes etiológicos son *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. En los últimos años, luego de la introducción sucesiva de vacunas conjugadas al calendario nacional de inmunizaciones, se ha visto un cambio en la epidemiología de estas infecciones. **Objetivo:** Describir las características clínicas, epidemiológicas y evolutivas de los niños hospitalizados con meningitis bacteriana confirmada microbiológicamente entre 2011 y 2016 en un hospital de tercer nivel de complejidad. **Materiales y métodos:** Cohorte retrospectiva. Se incluyeron niños entre 1 mes de vida y 17 años con cuadro clínico compatible con meningitis bacteriana y cultivo positivo y/o PCR en líquido cefalorraquídeo y/o hemocultivos positivos para *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* b. Se registraron las características demográficas, clínicas y evolutivas hasta los 30 días del egreso. Se utilizó mediana y rango intercuartilo (RIC) para variables continuas y porcentaje para variables categóricas. Se utilizó Stata 10. **Resultados:** n=65. Edad: mediana de 9 meses (RIC 4-35). Varones: 58% (n=38). Se identificó *Neisseria meningitidis* en un 48% (n=31), *Haemophilus influenzae* b en un 26% (n=17) y *Streptococcus pneumoniae* en un 26% (n=17). El 26% (n=17) de los pacientes presentaba alguna comorbilidad. Tuvieron hemocultivos positivos el 62% (n = 40) de los pacientes y 86% (n=55) de los líquidos cefalorraquídeos. Todos los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano con ceftriaxona tanto como tratamiento empírico como definitivo y 92% (n=60) recibieron corticoides empíricos. La mediana de días de internación fue de 11 (RIC 8-17). El 28% (n=18) requirió cuidados intensivos, y el 8% (n=5) falleció. Durante el período de estudio se observó que la frecuencia de meningitis por *Streptococcus pneumoniae* disminuyó en el final del estudio (9% en 2016 vs 60% en 2011), mientras que la frecuencia de meningitis por *Neisseria meningitidis* en 2016 fue mayor que al inicio del período (64% en 2016 vs. 40% en 2011). La frecuencia de identificación de *Haemophilus influenzae* b se mantuvo estable. **Conclusiones:** Las meningitis bacterianas confirmadas por *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* b prevalecieron en niños menores de 12 meses. En esta cohorte se observó un predominio de las infecciones por *Neisseria meningitidis* en los últimos años, y una disminución en la frecuencia de meningitis por *Streptococcus pneumoniae* en el período post introducción de la vacuna conjugada 13 valente al calendario nacional de inmunizaciones.

**Palabras clave:** meningitis, niños, *Haemophilus influenzae* b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*

Medicina Infantil 2017; XXIV: 320 - 324.

### ABSTRACT

**Introduction:** In children, bacterial meningitis is an important cause of morbidity and mortality. The main etiological agents are *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*. Over the last years, the successive introduction of conjugated vaccines in the national immunization calendar has led to a change in the epidemiology of these infections. **Objective:** To describe the clinical and epidemiological features and outcome of children admitted because of microbiologically confirmed meningitis seen between 2011 and 2016 at a tertiary care hospital. **Material and methods:** A retrospective cohort study was conducted. Children between 1 month of life and 17 years of age with clinical features compatible with bacterial meningitis and positive cultures and/or PCR in cerebrospinal fluid (CSF) and/or positive blood cultures for *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae* b were included. Demographic, clinical, and outcome features were recorded until 30 days after discharge. Median and interquartile range (IQR) were calculated for continuous variables and percentages for categorical variables. The Stata 10 program was used. **Results:** n=65. Age: median was 9 months (IQR 4-35). Boys: 58% (n=38). *Neisseria meningitidis* was identified in 48% (n=31), *Haemophilus influenzae* b in 26% (n=17), and *Streptococcus pneumoniae* in 26% (n=17). Overall, 26% (n=17) of the patients presented with comorbidities. Positive blood cultures were found in 62% (n = 40) and positive CSF cultures in 86% (n=55) of the patients. All patients received antimicrobial treatment with ceftriaxone both empirically and as final treatment and corticosteroids were empirically started in 92% (n=60). Median hospital stay was 11 days (IQR 8-17). Overall, 28% (n=18) required intensive care and 8% (n=5) of the patients died. The incidence of meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* was observed to diminish at the end of the study period (9% in 2016 vs 60% in 2011), while the incidence of meningitis due to *Neisseria meningitidis* in 2016 was higher than at the end of the study period (64% in 2016 vs. 40% in 2011). The frequency of identification of *Haemophilus influenzae* b remained stable. **Conclusions:** Confirmed bacterial infections due to *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae* b were prevalent in infants younger than 12 months of age in this cohort of patients. Infections due to *Neisseria meningitidis* predominated over the last years and the incidence of meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* diminished after the introduction of the 13 valent conjugated vaccine was introduced in the national immunization calendar.

**Key words:** meningitis, children, *Haemophilus influenzae* b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*

Medicina Infantil 2017; XXIV: 320 - 324.

1 Servicio de Control Epidemiológico e Infectología.

2 Servicio de Microbiología. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

Recibido: 12/07/2017 – Aprobado: 09/08/2017

Correspondencia: M. Guadalupe Pérez: guaperez@hotmail.com

Combate de los Pozos 1881, CP1245. CABA.

## INTRODUCCION

La meningitis bacteriana se describe como un proceso inflamatorio del espacio subaracnoideo y de las leptomeninges que envuelven tanto la médula espinal como el encéfalo. Se trata de una infección poco frecuente, pero que genera alta morbimortalidad. Se reporta una mortalidad mayor del 50% si no se realiza un tratamiento precoz y adecuado<sup>1</sup>. Las secuelas que se presentan en los pacientes que sobreviven a una meningitis bacteriana pueden ser mínimas, como hipoacusia leve, o graves como sordera neurosensorial y retraso mental. Los principales agentes etiológicos son *Haemophilus influenzae* serotipo b, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*<sup>2</sup>.

Mundialmente se observa una disminución de los casos de meningitis bacteriana a partir del uso universal de vacunas conjugadas. La vacuna conjugada para *H. influenzae* b fue la primera en estar disponible en nuestro país y en incorporarse al calendario oficial de vacunación en el año 1998.

En los países que adoptaron esta estrategia para su calendario de inmunizaciones, se observó un gran impacto en la disminución de infecciones invasivas por *H. influenzae* b<sup>3</sup>. Sin embargo, en los últimos años se ha reportado a nivel global un resurgimiento de las infecciones por esta bacteria por causas que aún no han sido aclaradas.

La vacuna conjugada para neumococo surgió en los primeros años de este siglo como una herramienta para disminuir la infección invasiva por *S. pneumoniae*<sup>4</sup>. En la Argentina se incorporó en 2011 la vacunación obligatoria con vacuna conjugada para 13 serotipos de neumococos en menores de 2 años, y más recientemente se agregó la vacuna conjugada para cuatro serogrupos de *N. meningitidis*. A partir de todas estas innovaciones, la frecuencia de meningitis bacteriana en menores de 5 años ha disminuido en los últimos años en la Argentina<sup>5</sup>.

El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas, epidemiológicas y evolutivas de los niños hospitalizados con meningitis bacteriana confirmada microbiológicamente a partir de la aplicación universal de la vacuna conjugada para neumococo y *H. influenzae* b.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo. Se identificaron los pacientes con meningitis bacteriana entre enero 2011 y diciembre 2016 a partir de los registros de la vigilancia epidemiológica de las meningoencefalitis del servicio de Infectología del Hospital Garrahan.

Se incluyeron niños mayores de 1 mes de vida y menores de 16 años con cuadro clínico compatible con meningitis bacteriana y cultivo positivo y/o PCR en líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o hemocultivos

positivos para *H. influenzae* b, *N. meningitidis* o *S. pneumoniae*, que hubieran permanecido internados en el Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan en el período de estudio. Se excluyeron los pacientes que presentaron meningitis bacteriana por otro agente etiológico y aquellos en los que no se pudo documentar la etiología. Se consideró LCR patológico a aquél que no tuviera hematíes y presentara más de 5 células/mm<sup>3</sup>, más de 50 mg% de proteínas y glucorraquia menor del 40% de la glucemia registrada en el momento de la punción lumbar.

Se realizó la revisión de las historias clínicas y registros del Servicio de Microbiología del hospital. Se elaboró una base de datos donde se registraron las características demográficas, clínicas y evolutivas de los pacientes hasta los 30 días del egreso.

Se utilizó la mediana y el rango intercuartilo (RIC) para variables continuas y el porcentaje para variables categóricas. Se compararon las frecuencias relativas de presentación de las meningitis por los diferentes agentes etiológicos identificados según año. Se utilizó Stata 10.

La identificación microbiológica se realizó con observación microscópica (Gram), pruebas bioquímicas convencionales y/o con espectrometría de masa (Vitek MS). Para *N. meningitidis* se realizó la observación en la tinción de Gram de diplococos gram negativos con forma característica arriñonada de granos de café. Se realizaron las pruebas de oxidasa y fermentación de azúcares en medio CTA. *S. pneumoniae* fue caracterizado por reconocimiento de su morfología típica en la coloración de Gram y por la presentación de hemólisis alfa en placas de agar. Se realizó su identificación final por inhibición del crecimiento con discos de optoquina (Laboratorios Britania Argentina) y solubilidad en sales biliares. En el caso de *H. influenzae* b se utilizó la prueba de requerimientos de factores V y X.

Las pruebas de sensibilidad se realizaron según las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) de los Estados Unidos.

## RESULTADOS

Se incluyeron 65 pacientes. La mediana de edad fue de 9 meses (RIC 4-35 meses). El 62% estaba constituido por menores de 12 meses (n:40) y el 58% correspondía a pacientes del sexo masculino (n:38). Se identificó *N. meningitidis* en un 48% (n:31), *H. influenzae* b en un 26% (n:17) y *S. pneumoniae* en un 26% (n:17).

El 26% de los pacientes (n: 17) presentaba alguna comorbilidad. Las enfermedades de base subyacentes fueron: nacimiento pretérmino en un 12% (n:8), broncoobstrucción recurrente 5% (n: 3), malformación congénita 6% (n:4), trastorno generalizado del desarrollo 1% (n:1) e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) 1% (n:1).

La fiebre fue el signo más frecuente. El 94% (n:

61) de los pacientes presentó hipertermia dentro de las 48 horas del ingreso. Otros signos clínicos al momento de la internación de los pacientes fueron signos de foco 36% (n:23), somnolencia 46% (n: 30), rechazo del alimento 20% (n: 13) y *shock séptico* 8% (n:5)

El 62% (n: 40) tuvo hemocultivos positivos al ingreso y el 86% tuvo cultivo positivo de LCR (n: 55). (Tabla 1).

En el 98% (n: 64) de los pacientes se documentó pleocitosis en el LCR. La mediana de recuento celular en el LCR fue de 1.010 células /mm<sup>3</sup> (RIC 240-4.600 células /mm<sup>3</sup>).

En todos los casos se indicó tratamiento antibiótico dentro de las primeras 6 horas de admisión del paciente. Todos los pacientes recibieron ceftriaxona como tratamiento empírico. En el 92% (n:60) de los casos se indicó tratamiento adyuvante con corticoides antes del inicio del tratamiento antibiótico. La mediana de duración del tratamiento antibiótico fue 10 días (RIC 7-14).

La mediana de duración de la internación fue de 11 días (RIC 8-17). El 28% (n:18) requirió ingreso a unidad de cuidados intensivos, y el 8% (n:5) falleció. La letalidad de la meningitis por *H. influenzae b* en

esta serie fue de 18% (n: 3), por *N. meningitidis* del 3% (n: 1) y por *S. pneumoniae* del 6% (n:1).

En el seguimiento a los 30 días luego del alta hospitalaria solo pudieron ser evaluados 48 pacientes; el 46% de ellos (n: 22) presentaba alguna secuela neurológica.

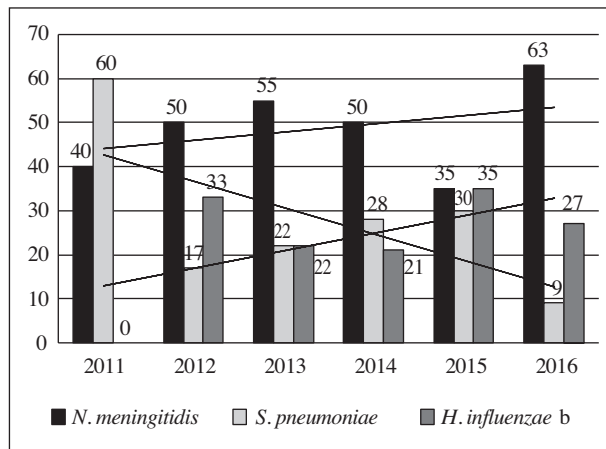
De los pacientes con meningitis por *S. pneumoniae*, el 29% (n:5) había recibido un esquema de vacunación completo para su edad con la vacuna conjugada 13-valente. El 19% (n:3) de los pacientes con meningitis por *H. influenzae b* contaba con un esquema completo para su edad: dos de ellos con 2 dosis y uno con 3 dosis de la vacuna para *H. influenzae b*.

Se observó que la frecuencia de meningitis por *S. pneumoniae* disminuyó en el final del estudio (9% en 2016 vs 60% en 2011), mientras que la frecuencia de meningitis por meningococo en 2016 fue mayor que al inicio del período (64% en 2016 vs 40% en 2011). La frecuencia relativa de identificación de *H. influenzae b* se mantuvo estable, desde 2012. En 2011 no se registró ningún caso. (Figura 1)

*S. pneumoniae* fue en todos los casos sensible a la penicilina y a las cefalosporinas de tercera generación considerando los puntos de corte para foco meníngeo. *N. meningitidis* fue en todos los casos

**TABLA 1: CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS SEGUN IDENTIFICACION MICROBIOLOGICA.**

Característica	Meningococo n: 31 Mediana (RIC)	Neumococo n: 17 Mediana (RIC)	H. influenzae b n:17	Total n: 65 (%)
Edad meses Mediana (RIC)	10 (4-36)	9 (3-46)	8 (5-12)	9 (4-35)
Sexo masculino n (%)	16 (52)	16 (94)	6 (35)	38 (58)
LCR positivo n (%)	29 (94)	15 (88)	11 (69)	55 (86)
HMC positivo n (%)	15 (48)	9 (53)	16 (94)	40 (62)
Recuento glóbulos blancos/mm <sup>3</sup> Mediana (RIC)	15.100 (8.850- 23.000)	14.100 (7.100-27.000)	17.100 (5800-19500)	15.500 (8.700-27.000)
Recuento de plaquetas/ mm <sup>3</sup> Mediana (RIC)	235.000 (119.000-370.000)	403.000 (259.000-492.000)	297.000 (211.000-313.000)	278.000 (170.000-422.000)
LCR patológico n (%)	30 (97)	17 (100)	17 (100)	64
Recuento celular en LCR Mediana (RIC)	2.760 (760-5.780)	650 (139-5.000)	490 (96-1.030)	1.010 (240-4.600)
Requiere cuidados intensivos n (%)	6 (19)	8 (47)	4 (23)	18 (28)
Fallece n (%)	1 (3)	1 (6)	3 (18)	5 (8)
Días de ATB Mediana (RIC)	7 (7-10)	10 (10-14)	14 (10-24)	10 (7-14)
Días de internación Mediana (RIC)	9 (7-12)	11 (10-38)	16 (14-27)	11 (8-17)



**Figura 1:** Frecuencia relativa de meningitis bacteriana según agente etiológico confirmado por año.

sensible a penicilina y cefalosporinas de tercera generación. *H. influenzae b* fue en el 100% de los casos sensible a ceftriaxona. Se detectó sin embargo un 12% de resistencia a ampicilina.

## DISCUSION

La meningitis bacteriana constituye una entidad grave de baja incidencia, pero con alta morbimortalidad. La identificación precoz del cuadro clínico, el tratamiento antibiótico y el sostén adecuado de los pacientes ha disminuido la mortalidad de la enfermedad, sin embargo los pacientes con meningitis bacteriana presentan una alta tasa de secuelas neurológicas. En este estudio no fueron evaluadas las secuelas a largo plazo, sin embargo, en los pacientes que pudieron evaluarse, se identificó un 42% de secuelas a los 30 días del alta.

La frecuencia de presentación según la edad de la meningitis bacteriana es bifásica. Predomina en los niños menores de 2 años por la inmadurez de su sistema inmunológico, y en los adultos mayores de 65 años<sup>6</sup>. En la cohorte presentada predominaron los pacientes menores de 12 meses.

Las manifestaciones clínicas de la meningitis dependen de la edad del niño; cuanto más pequeño es el paciente, más difícil es identificar la enfermedad. En el lactante, pueden presentarse rechazo al alimento, somnolencia, y hasta convulsiones en un tercio de los pacientes. Los signos específicos de compromiso del sistema nervioso central, como la fontanela abombada y los signos meníngeos, son de aparición tardía e infrecuente<sup>7</sup>.

En los niños mayores la meningitis bacteriana suele manifestarse con fiebre, vómitos, cefalea y decaimiento, y es más frecuente el hallazgo de rigidez de nuca y otros signos de irritación meníngea. La fiebre fue casi constante entre los pacientes de la cohorte presentada y los signos de compromiso neurológico fueron frecuentes. Es destacable la alta

frecuencia de niños con foco neurológico identificado en este trabajo.

Los hallazgos patológicos en el LCR en los niños con meningitis bacterianas son comunes. Se describen pleocitosis, hipoglucorraquia y aumento de la concentración de proteínas en LCR. Los recuentos celulares mayores de 500 células/mm<sup>3</sup> y los niveles de proteínas mayores de 220 mg% se han descrito como predictores independientes de meningitis bacteriana<sup>8</sup>. En la cohorte aquí descrita, todos los pacientes tuvieron identificación de meningitis bacteriana, y presentaron hallazgos bioquímicos compatibles en el LCR.

En los niños con meningitis bacteriana, los hemocultivos son positivos en aproximadamente el 50% de los casos<sup>9</sup>. En esta serie el 62% de los pacientes tuvo bacteriemia documentada.

Debe remarcarse la importancia de realizar cultivos de sangre periférica y punción lumbar de todos los pacientes, antes del inicio del tratamiento antibiótico para identificar el agente etiológico. No debe diferirse la punción lumbar excepto en los casos de insuficiencia cardíaca o respiratoria severa, inestabilidad hemodinámica, diátesis hemorrágica (< 50.000 plaquetas/ml) o infección en el lugar de punción y en los pacientes que presenten signos de foco neurológico, *score* de Glasgow < 9 o hipertensión endocraneana<sup>10</sup>.

La tinción de Gram del LCR permite identificar presuntamente el agente etiológico de la meningitis bacteriana en el 75-90% de los casos. Por su parte, el cultivo resulta positivo en más del 90% de los pacientes sin tratamiento antibiótico previo<sup>11</sup>. En la cohorte de pacientes estudiada, el porcentaje de positividad de los cultivos fue similar al descrito en la literatura.

La disminución de la incidencia de la meningitis por *S. pneumoniae* a partir de la incorporación de la vacuna conjugada para neumococo observada en este estudio, ha sido descrita mundialmente<sup>12,13</sup>. En los Estados Unidos se reportó un 62% de disminución de la meningitis neumocócica en niños a partir de la aplicación universal de la vacuna a partir del 2007<sup>6</sup>. En Latinoamérica una revisión sistemática publicada en 2016 estimó una efectividad de las vacunas conjugadas para neumococo (10 y 13 valente) del 48% al 59,9% contra la meningitis por *S. pneumoniae*<sup>14</sup>.

De todos modos, debe mantenerse un alto índice de sospecha para identificar la aparición de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* por serotipos no incluidos en la vacuna<sup>15</sup>.

En esta cohorte de niños con meningitis bacteriana, se observó un número de casos relativamente estable de meningitis por *H. influenzae b*. Esto coincide con un aumento de los casos notificados en el país. Un estudio de series temporales realizado en la Argentina, reportó una importante disminución



de las internaciones por infección invasiva por *H. influenzae* b a partir de la vacunación masiva, pero un aumento estadísticamente significativo a partir del 2012<sup>16</sup>. Las bajas coberturas de vacunación, la disminución en la inmunidad de rebaño, la caída de los anticuerpos protectores después del año, la circulación de clones de *H. influenzae* b más virulentos y la falla primaria de la vacuna se postulan como posibles causas de este aumento de los casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae* b.

*N. meningitidis* ha tomado en los últimos años un papel predominante en la epidemiología de las meningitis en nuestro país. En nuestro país se registró un aumento de los casos por *N. meningitidis* serotipo W135 a partir del año 2007<sup>17</sup>. La vacuna que se aplica desde 2017 rutinariamente a los menores de 2 años, confiere inmunidad para los serotipos A, C, Y, y W135. Según el último informe regional SIREVA de la Organización Panamericana de la Salud del año 2104, el 52% de *N. meningitidis* identificados en infecciones invasivas de menores de 15 años pertenecieron al serotipo B y el 43% al W135<sup>18</sup>.

Este estudio surge a partir de los registros de la vigilancia activa que realiza el Servicio de Infectología del Hospital como parte del Programa Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Meningitis lo que es una de sus principales fortalezas.

Sin embargo, debe mencionarse que este trabajo fue realizado en un hospital de tercer nivel de asistencia, donde se derivan los pacientes que requieren una atención de mayor complejidad, lo que puede debilitar la validez externa de los hallazgos descritos.

Se requiere mantener la vigilancia epidemiológica activa en el país y en la región para identificar los cambios en la epidemiología de la meningitis.

La mortalidad reportada en pacientes con meningitis bacteriana con tratamiento adecuado es cercana al 10%<sup>19,20</sup>. En la cohorte que se describe en este trabajo fue del 8%.

## CONCLUSIONES

En el período posterior a la introducción de la vacuna conjugada 13-valente al calendario nacional de inmunizaciones las meningitis bacterianas confirmadas por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae* b prevalecieron en niños menores de 12 meses en esta cohorte de niños internados en el Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

Se identificaron pacientes con meningitis por *H. influenzae* b, a pesar de haber sido adecuadamente vacunados para este germen.

Se observó un predominio de las infecciones por *N. meningitidis* en los últimos años, y una disminución en la frecuencia de meningitis por *S. pneumoniae*.

La mortalidad a pesar del tratamiento antibiótico adecuado fue del 8%.

## REFERENCIAS

1. Yuliya N, Tunkel A. Bacterial meningitis: epidemiology, pathogenesis and management update. *Drugs*. 2009; 69: 2577-96.
2. Ruvinsky R. Infecciones por *Streptococcus pneumoniae*. En: Paganini H. *Infectología Pediátrica*. Buenos Aires: Editorial Científica Interamericana, 2007, p.975-85.
3. García S, Lagos R, Muñoz A et al. Impact of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b with and without a booster dose on meningitis in four South American countries. *Vaccine* 2012;30:486-92.
4. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 2009;360:244-56.
5. [http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/boletin\\_integrado\\_vigilancia\\_N342-SE1.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/boletin_integrado_vigilancia_N342-SE1.pdf) Boletín Boletín intergrado de vigilancia nacional de epidemiología y análisis de la situación de salud. Enero 2017. Ministerio de salud
6. Thigpen M, Whitney C, Messonnier N, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med* 2011; 364:2016-25.
7. Rosanova MT, García Escudé N, Ceinos MC. Meningitis aguda bacteriana: Revisión basada en la evidencia. *Medicina Infantil* 2014; 21: 182-7.
8. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, et al. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet* 2012; 380:1684-92.
9. Costerus JM, Brouwer MC, Bijlsma MW, et al. Community-acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30:135-41.
10. Visintin C, Muggleston MA, Fields EJ, et al. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;340:320-7.
11. El Bashir H, Laundry M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 615-20.
12. Tsai CJ, Griffin MR, Nuorti JP, et al. Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Clin Infect Dis* 2008;46:1664-72
13. Berberian, G, Pérez MG, Epelbaum C, et al. Meningitis neumocócica: experiencia de 12 años en un hospital pediátrico, previa a la inmunización universal con vacuna conjugada. *Arch Argent Pediatr* 2014; 112: 332-6
14. de Oliveira LH, Camacho LAB, Coutinho ESF, et al. (2016) Impact and effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization and mortality in children aged less than 5 years in Latin American Countries: a systematic review. *PLoS ONE* 11 (12): e0166736
15. Reijtman V, Pérez MG, Mastroianni A, et al. *Streptococcus pneumoniae* en un hospital pediátrico: Sensibilidad a penicilina y serotipos antes y después de la introducción de la vacuna conjugada. Resumen N° JU 1005. XIV Congreso Argentino de Microbiología. Rosario 26-30 de septiembre de 2016.
16. Gentile Á, Martínez AC, Juárez M del V, et al. Meningitis por *Haemophilus influenzae* b: ¿estamos ante una reemergencia? 24 años de experiencia en un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115:227- 33
17. Paganini H, López EL, Monaco A, et al. Multicenter study of meningococcal disease in children in pediatric hospitals in Argentina. *International Journal of Infectious Diseases* 2010; Conference: 14th International Congress on Infectious Diseases (ICID) Miami, Estados Unidos. Marzo 2010. Conference Publication: 14:e419-e20.
18. Organización Panamericana de la Salud Informe Regional de SIREVA II, 2014. Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasivos bacterianos. Washington, D.C. : OPS, 2017. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/33875/9789275319420-spa.pdf>
19. Abate H, Apra E, Barros F, et al. Morbimortalidad de las meningitis bacterianas infantiles, no neonatales. *Arch Argent Pediatr* 1999;97:300-5.
20. Levy C, Varon E, Bingen E, et al. Méningites à pneumocoque de l'enfant en France: 832 cas de 2001 à 2007. *Arch Pediatr* 2008;15 (Suppl 3):S111-8.