

Meningitis Bacteriana en adultos

Experiencia en el Hospital México

Dr. Adolfo Bagnarello Monge (*)
Dr. Abel Ickowicz L. (**)
Dr. Moisés Majchel W. (**)
Dr. Marco Mora A. (**)
Dr. David Montvelisky K. (**)

RESUMEN

Se revisan 22 casos de meningitis bacteriana en adultos en el Hospital México, en un período comprendido desde 1969 hasta junio de 1976. Las características clínicas, de laboratorio, tratamiento y complicaciones se analizan detalladamente y se correlacionan con la literatura médica existente. Varias recomendaciones se efectúan especialmente en lo que se refiere al tratamiento antibiótico moderno de meningitis bacteriana.

INTRODUCCION

La meningitis bacteriana es una enfermedad infecciosa frecuentemente vista en la niñez. En adultos, la enfermedad adquiere rasgos diferentes en lo que se refiere a epidemiología, microorganismos etiológicos, tratamiento y complicaciones. Por consiguiente, hemos analizado nuestra experiencia en el Hospital México desde su fundación, para definir estas variables en nuestro medio.

METODOS

Se revisaron todos los expedientes archivados desde la fundación del Hospital

México en 1969 hasta junio de 1976 de pacientes mayores de 18 años que llenaron los requisitos de meningitis bacteriana. Este criterio incluyó además de un síndrome clínico apropiado, hallazgos en el líquido cefalorraquídeo compatibles con infección bacteriana aguda como pleocitosis mayor de 500 leucocitos/ml., con predominio franco de segmentados (mayor del 65%), asociado a hipoglicorraquia (menor de 40 mg. de glucosa/100 ml.), e hiperproteínorraquia (mayor de 60 mg. de proteína/100ml.). En la mayoría de los pacientes, el examen de L.C.R. mostró microorganismos en el frotis y/o cultivo. Los pacientes con frotis y cultivos negativos tuvieron hallazgos clínicos y cambios en el L.C.R. característicos de meningitis bacteriana.

Cuatro pacientes que tuvieron menos de 500 leucocitos/ml. mostraron otros hallazgos clínicos y en el L.C.R., característico de meningitis bacteriana.

Al L.C.R. en el Hospital México se le practica una tinción de Gram y de Ziehl Neelsen y se inoculan en placas de agar-sangre humana, McConkey o Levine, agar-chocolate y medio de Lowenstein para TB. Las placas de agar-sangre y agar-chocolate se incuban aeróbicamente en jarras con candela que producen una atmósfera de aproximadamente 10% de CO₂, a 37°C. por 24-28 horas.

(*) Asistente en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas, Hospital México, C.C.S.S.

(**) Internos Universitarios, Universidad de Costa Rica.

Un tubo con tioglicolato es inoculado también e incubado a 37°C. por 24-28 horas.

La identificación de organismos se efectúa por técnicas standard incluyendo morfología de la colonia, tinción de Gram, producción de hemólisis, discos de Optochin y Bacitracina, prueba de coagulasa, oxidasa, triple azúcar-hierro, citrato, Sims, y urea. Pruebas de sensibilidad se efectúan por el método de difusión en agar; los frotis de las muestras iniciales se reportan de acuerdo a la morfología sugerente de los microorganismos y se corroboran con el cultivo.

RESULTADOS

La meningitis en adultos parece tener predilección por pacientes jóvenes o viejos con menor incidencia en el grupo intermedio, y afecta con mayor frecuencia a hombres (Tabla I).

Las infecciones respiratorias constituyeron el factor predisponente más importante (Tabla II). Los procesos parameningeos y enfermedades debilitantes de fondo fueron también significativas.

La mayoría de los pacientes estuvieron febriles y mostraron cefalea, vómitos y alteraciones del estado mental (Tabla III). Las convulsiones se presentaron en tres pacientes.

Aunque varios pacientes presentaron una evolución fulminante, la mayoría presentó síntomas por más de tres días antes de que el diagnóstico definitivo pudiese ser efectuado (Tabla IV). Este hecho puede atribuirse quizás a síntomas prodrómicos y/o a administración de antibióticos en forma ambulatoria.

Al examen físico, varios pacientes no mostraron signos meníngeos evidentes (Tabla V). Signos focales neurológicos ocurrieron en 3/22 pacientes. El brote petequial presente en seis pacientes fue útil en el diagnóstico etiológico. En un paciente, el frotis de una de las lesiones petequiales, mostró *Estafilococo aureus*.

El leucograma mostró leucocitosis mayor de 22.000 células por ml. con desviación izquierda en 20/22 pacientes.

El L.C.R. mostró pleocitosis de más de 1.000 leucocitos por ml. en 17/22 pacientes, con un conteo máximo de 125.000 leucocitos/ml. en un paciente. Cuatro pacientes tuvieron menos de 500 leucocitos por ml. al inicio, como puede observarse en meningitis viral. Hipoglicorraquia fue frecuente con extremos de 6 mg./100 ml. en dos casos. Hiperproteíorraquia usualmente mayor de 100 mg. por 100 ml. fue constante, con niveles mayores de 1.000 mg./100 ml. en dos casos.

El frotis al Gram del L.C.R. fue positivo en tres pacientes con cultivo negativo, posiblemente debido a administración previa de antibióticos o defectos de la técnica bacteriológica. Asimismo tres pacientes tuvieron cultivo de L.C.R. positivo por microorganismos pero frotis negativo.

Otros cultivos además de L.C.R. son ocasionalmente muy informativos (Tabla VII).

Los gérmenes más frecuentes causando meningitis fueron el meningococo y el neumococo (13/22 casos).

En la Tabla VIII se correlaciona la terapia antibiótica con el organismo infectante y el resultado final. Dos casos de meningitis por *Estafilococo aureus* curaron con Penicilina G. Un caso de meningitis neumocócica tratado con Penicilina G y sulfa curó, a pesar del conocido antagonismo in vitro e in vivo entre estos dos antibióticos. De los pacientes fallecidos, uno murió por bronconeumonía asociada, uno por embolia pulmonar, uno con meningitis activa por *Klebsiella*, uno con meningitis fulminante por neumococo a pesar del tratamiento con Penicilina G. a altas dosis y un paciente alcohólico con meningitis a germen desconocido que murió en shock irreversible. En los pacientes que sobrevivieron, la mejoría clínica se detalla en la Tabla IX. Varios pacientes mostraron clara mejoría hasta después de 4-6 días de antibioticoterapia adecuada.

Las complicaciones fueron frecuentes (Tabla X), algunas transitorias como déficits

neurológicos focales u otras letales como bronconeumonía, coma, embolia pulmonar y shock irreversible.

DISCUSION

La meningitis en adultos es causada usualmente por *Neisseria meningitidis* (meningococo) y *Streptococo pneumoniae* (neumococo). Los estafilococos y los bacilos Gram negativos son responsables por el resto (Tabla VI).

La meningitis meningocócica ocurre especialmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Un foco respiratorio superior es usual en estos casos (1).

La meningitis neumocócica ocurre en personas de todas las edades y es el tipo predominante en adultos. Tiende a ser más frecuente en los dos extremos de la vida y un foco otítico, sinusítico y/o neumónico es usual (1). El antecedente de trauma craneal es también importante en la etiología del cuadro (2) como fue demostrado en dos de nuestros casos. Este tipo de meningitis post-traumática es causada por el neumococo en el 83% de los casos y la infección usualmente ocurre dentro de las 2 semanas post-trauma, aunque en algunos pacientes el inicio se retarda por más de 1 año. Todos estos pacientes tienen ya sea una fractura de cráneo o rinorrea de L.C.R. Un tercio de estos pacientes tendrán meningitis recurrente.

La meningitis estafilocócica se reporta como responsable del 7-8% de todos los casos (3) (3/22 en nuestra serie), usualmente posterior a procedimientos neuroquirúrgicos (1), durante bacteriemia estafilocócica o en trauma abierto de cráneo. Sinusitis con osteomielitis y neumonía pueden ser el foco de infección (Tabla II).

La meningitis por Gram-negativos (3/22 casos) ocurre en pacientes con enfermedades serias de fondo como malignidad, post-craniotomía (1), insuficiencia renal (1 caso) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (1 caso).

La meningitis por *Hemophilus influenzae* (0/22 casos) ocurre casi exclusivamente en niños menores de 6 años (1).

Meningitis purulenta a germen desconocido (7/22 casos) es frecuente y puede explicarse por administración de antibióticos previos al diagnóstico de meningitis (2/7 casos) o por defectos de la técnica bacteriológica. En la serie de Harter (5), la administración previa de antibióticos redujo el aislamiento de microorganismos en un 50%.

En pacientes con meningitis meningocócica, se encuentran lesiones dérmicas purpúricas en un 50%, que son útiles en el diagnóstico. Lesiones similares pueden verse en estafilococemia (1/22 casos) (6), gonococemia y raramente en bacteremias reumocócicas, estreptocócicas y por *H. influenzae* (7) (8). Algunas rickettsiosis, enfermedades virales (ECHO tipo 9) y vasculitis pueden simular el brote purpúrico (9). El valor de efectuar frotis y cultivo de estas lesiones queda ejemplarizado en nuestro caso.

La falta de signología clásica meníngea en varios casos de nuestra serie es un hecho ampliamente documentado, especialmente en niños (1) (7), y llama por un alto índice de sospecha para el diagnóstico temprano de meningitis.

Los hemocultivos son importantes para el diagnóstico. Se han reportado positivos en 56% de pacientes con meningitis neumocócica, en 79% de meningitis por *Hemophilus influenzae*, en 33% de meningitis meningocócica y en 17% de meningitis estafilocócica (1).

Los cultivos del tracto respiratorio (nasofaringe y orofaringe) son poco útiles en general. *H. influenzae* y neumococos se aíslan frecuentemente en estos sitios en pacientes con otra etiología bacteriana en el L.C.R. El mayor beneficio sería cuando se solicita cultivo específico por meningococo de la nasofaringe; de otro modo el laboratorio no lo efectuará de rutina.

El valor del frotis del L.C.R. para el diagnóstico etiológico inmediato y la detección de casos en los cuales el cultivo es negativo queda demostrado en varios de nuestros casos. Usando tinción de Gram, puede confundirse el examinador en cuanto a la identi-

ficación del neumococo en lugar del meningococo y *Hemophilus influenzae*. Asimismo, el valor del cultivo en casos con frotis negativo se ilustra en nuestra serie. Similares hallazgos pueden recogerse en la literatura (1).

La hipoglicorraquia está presente en más del 50% de los casos, con niveles tan bajos como 6 mg.% en nuestra serie. Algunos casos de meningitis por el virus de la parotiditis y el virus corioliñocitario pueden asociarse a hipoglicorraquia también (21). La determinación de glicemia simultánea con la glucorraquia es de valor (menos del 40% en L.C.R.) en casos de diabéticos descompensados y en pacientes con meningitis que ocasionalmente se acompañan de hipoglicemia. La determinación de glicemia debe hacerse inmediatamente antes o simultáneamente con la punción lumbar ya que variaciones importantes en la glicemia pueden no traducirse en cambios en el L.C.R. hasta media hora después (4). Además de causas bacterianas y virales, la hipoglicorraquia puede ser manifestación de meningitis tuberculosa, micótica, meningitis carcinomatosa, y meningitis química producida por la inyección de medios de contraste (Pantopaque).

La pleocitosis oscila en general entre 1.000-10.000 leucocitos/ml. Conteos tan bajos como 10-20 leucocitos/ml. pueden observarse en pacientes granulocitopénicos o inmunosuprimidos o en meningitis bacteriana temprana de pacientes no inmunosuprimidos, especialmente meningitis por meningococo (20% tienen menos de 100 leucocitos/ml. en L.C.R. al inicio) (1). 3/22 de nuestros pacientes presentaron conteo bajo menor de 500 leucocitos/ml.: 1 paciente con meningitis meningocócica y absceso frontal (260 leucocitos/ml. con 68% de segmentados); 1 paciente con meningitis por *Pseudomonas* (310 leucocitos/ml. con 47% de segmentados) y 1 paciente con diabetes y meningitis a germen desconocido (70 leucocitos/ml. con 23% de segmentados). Cuando la muestra contiene mucha célula, el conteo puede ser falseado por coagulación, a menos que se incluya un tubo heparinizado (7).

La Penicilina G. intravenosa en altas dosis es la droga de elección para el tratamiento de meningitis causada por *Neisseria*

meningitides, *Streptococo pneumoniae* (neumococo) (22) y estafilococo sensible a la penicilina.

Ocho casos curaron con Penicilina G, incluyendo 2 casos de meningitis por *Estafilococo aureus*, 3 casos por meningococo y 3 casos a germen desconocido. Un caso de meningitis a germen desconocido tratado con Penicilina G., murió en shock irreversible y un caso de meningitis neumocócica murió a los 5 días a pesar del tratamiento con Penicilina. La alta mortalidad de la meningitis por neumococo (30%) ha sido enfatizada en la literatura (10). Un caso de meningitis neumocócica curó con Penicilina G. y sulfa a pesar del conocido antagonismo *in vitro* e *in vivo* de estos dos antibióticos (11) (12). Esta combinación no debe de usarse del todo en el futuro en casos de meningitis bacteriana. Un caso de meningitis neumocócica curó con Lincomicina parenteral, aunque la experiencia con este antibiótico no es lo suficientemente extensa como para recomendarlo en infecciones meningéas. En pacientes con meningitis bacteriana producida por gérmenes sensibles a la Penicilina, pero con historia de alergia a ésta, debe usarse el Cloranfenicol como agente de primera escogencia (13).

Un caso de meningitis por *Pseudomonas* curó con Gentamicina y Carbenicilina en forma parenteral. Sin embargo, es recomendable el uso concomitante de Gentamicina intratecal a dosis de 4-8 mg. cada 12-24 horas, ya que la Gentamicina parenteral no difunde muy bien a través de la barrera hematoencefálica, aún en la presencia de inflamación de las meninges (14). Un caso de meningitis meningocócica con alergia a la Penicilina recibió Cefalotina y Kanamicina y curó. Sin embargo, la Cefalotina no debe de usarse en meningitis purulenta ya que difunde pobremente al L.C.R. o es inefectiva clínicamente (15) (16).

Contactos estrechos (familia) de pacientes con meningitis meningocócica deben recibir profilaxis con Rifampicina 600 mg. cada 12 horas por 2 días, que es efectiva en un 92% de los casos (17).

COMPLICACIONES

Alteración del estado de la conciencia: diversos grados de alteración del estado de conciencia son frecuentes en meningitis. El coma profundo (10-12% de los casos), conlleva un pronóstico desfavorable. El edema cerebral, común en meningitis meningocócica puede contribuir al coma. En nuestro grupo, de 5 pacientes fallecidos, 2 estuvieron comatosos (1 caso por meningococo y 1 caso por Klebsiella).

Convulsiones: las convulsiones son frecuente complicación de la meningitis bacteriana aguda en niños (1), especialmente en meningitis producida por *Streptococo B-hemolítico* (78%) y *Hemophilus influenzae* (44%), a diferencia del adulto (10% meningococo y 25% neumococo). En nuestra serie, un paciente con meningitis por *Klebsiella* se acompañó de convulsiones.

Signos cerebrales focales: la mayoría son transitorios. En meningitis no complicada, la aparición de signos cerebrales focales tempranos y convulsiones pueden ser manifestación de necrosis cortical o vasculitis oclusiva, usualmente venosa. Sin embargo, signos focales persistentes y prominentes deben hacer al médico descartar procesos asociados con abscesos cerebrales, empiema subdural, endocarditis bacteriana con embolismo cerebral, encefalitis hemorrágica necrotizante o encefalitis herpética simulando infección bacteriana (18). La trombosis tardía de las venas corticales es una complicación bien descrita de meningitis y usualmente aparece durante la segunda o tercera semana después de un aparente mejoramiento clínico.

Signos de pares craneales: las anomalías del movimiento ocular son uno de los más frecuentes signos de afección de pares craneales (1) (2/22 casos de nuestra serie). La sordera es otro signo residual frecuente.

Hipertensión endocraneana: la elevación moderada o exagerada de la presión del L.C.R. se encuentra característicamente en meningitis bacteriana aguda. Sin embargo el papiledema es raro. La trombosis de senos cavernosos o absceso epidural intracraneal

deben descartarse cuando el papiledema está presente y obliga a efectuar estudios radioisotópicos, por ultrasonido o arteriografía. El edema cerebral marcado que se encuentra en la autopsia se refleja clínicamente por coma, signos de disfunción del III par craneal debido a compresión del mesencéfalo y III par a nivel del tentorio por el lóbulo temporal; y por paro respiratorio debido a presión del cerebelo sobre la médula oblongada. Los corticoides pueden ser útiles en este tipo de edema cerebral aunque su mayor efectividad parece ser en el edema cerebral asociado a tumores cerebrales.

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética: este síndrome (20) de hiponatremia e hipoosmolalidad en sangre con hipernatruiria y osmolalidad en orina inapropiadamente alta en ausencia de causas renales, hepáticas y hormonales puede ocurrir en una variedad de afecciones del S.N.C., incluyendo meningitis y puede ocasionar coma por hiponatremia. La restricción de agua es el tratamiento de elección.

Efusión subdural: vista normalmente en niños, inicialmente descrita en meningitis por *Hemophilus influenzae*, pero también asociada a meningitis producida por otros microorganismos.

Hidrocefalia: la incidencia de hidrocefalia complicando la meningitis es baja, pero es una causa importante de hidrocefalia adquirida en niños.

SUMMARY

A survey of 22 clinical records of adult patients with definitive acute bacterial meningitis is performed. The clinical presentation, laboratory findings and treatment programs are analyzed and discussed in detail. A review of the medical literature and update of the antibiotic approach to the patient with acute bacterial meningitis is also accomplished.

CUADRO I
EDAD Y SEXO

EDAD	No.	%	SEXO	No.	%
15-30	10	45.4	MASCULINO	15	68.2
31-50	4	18.2	FEMENINO	7	31.8
más de 50	8	36.4	TOTAL	22	100.0

CUADRO II
FACTORES PREDISONENTES

FACTOR	No.	%
Cuadro gripal	7	31.8
Antecedente de trauma de cráneo	3	13.6
Diabetes Mellitus	2	9.1
Neumonía	2	9.1
Otitis	1	4.5
Sinusitis-osteomielitis frontal	1	4.5
Alcoholismo	1	4.5
Celulitis de miembro inferior	1	4.5
Enf. pulmonar obstructiva crónica	1	4.5

CUADRO III
SINTOMAS

SINTOMA	No.	%
FIEBRE	20	90.9
CEFALEA	17	77.3
ALTERACION DEL ESTADO MENTAL	17	77.3
VOMITOS	14	63.6
BROTE CUTANEO	6	27.3
CONVULSIONES	3	13.6

CUADRO IV
TIEMPO DE EVOLUCION DEL CUADRO
CLINICO AL MOMENTO DE ADMISION

DURACION	No. de Pacientes	%
2 días o menos	8	36.4
de 3 a 5 días	7	31.8
más de 5 días	5	22.3

CUADRO V
SIGNOS FISICOS

SIGNOS	No.	%
FIEBRE	20	90.9
ALTERACION DEL ESTADO MENTAL	17	77.3
RIGIDEZ DE CUELLO	15	68.2
BROTE PETEQUIAL CUTANEO	6	27.3
CEEULITIS—ABCESO DE PIEL	3	13.6
HEMIPLÉGIA—HEMIPARESIA	2	9.5
BABINSKY	1	4.5
ESTRABISMO	1	4.5
ANISOCORIA	1	4.5

CUADRO VI
LIQUIDO CEFALORAQUIDEO

		No.	%
LEUCOCITOS	menos de 500	4	18.2
	1000 a 2000	4	18.2
	más de 2000	13	59.1
CONTEO DIFERENCIAL DE LEUCOCITOS	más de 90% de Seg.	12	54.5
	de 80 a 90% de Seg.	7	31.8
GLUCOSA	50 mg.% o más	10	45.4
	25 a 50 mg.%	4	18.2
	18 mg.% o menos	7	31.8
PROTEINAS	menos de 50 mg.%	0	0.0
	50 a 1000 mg.%	20	90.9
	más de 1000 mg.%	2	9.1
FROTIS POSITIVO POR BACTERIA		12	54.5
CULTIVO POSITIVO POR BACTERIA		12	54.5
Frotis neg. Cultivo posit.		3	13.6
Frotis posit. Cultivo neg.		3	13.6
Frotis neg. Cultivo neg.		7	31.8
CASOS EN LOS QUE SE LOGRO AISLAR GERMEN		15	68.2

GERMEN	No.	%
Neisseria meningitidis	5	33.3
Streptococcus pneumoniae	4	26.7
Staphilococcus aureus	3	20.0
Pseudomonas sp.	1	6.7
Klebsiella sp.	1	6.7
Cocobacillus G(-) Lac(-)	1	6.7
Total	15	100.0

CUADRO VII
OTROS DATOS BACTERIOLOGICOS

TIPO DE CULTIVO	No. de pacientes	Gérmen
Hemocultivos positivos	2	Staph. aureus
Cultivo y frotis positivos de: a) Petequias b) Celulitis y abceso de piel	1	Staph. aureus
	1	Staph. aureus

CUADRO VIII
TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

CASO	BACTERIA	ANTIBIOTICO	DIAS TX	RESULTADO
1	Meningococo	Penicilina	14	Curado
2	Meningococo	Penicilina	19	Curado
3	Meningococo	Penicilina	3	Fallecido
4	Estafilococo	Penicilina	21	Curado
5	Estafilococo	Penicilina	21	Curado
6	Desconocido*	Penicilina	10	Curado
7	Desconocido	Penicilina	10	Curado
8	Desconocido	Penicilina	10	Curado
9	Desconocido	Penicilina	11	Fallecido
10	Desconocido	Penicilina	11	Curado
11	Pneumococo	Ampicilina	15	Curado
12	Klebsiella	Ampicilina	4	Fallecido
13	Desconocido**	Ampicilina	17	Curado
14	Pneumococo	Lincomicina	12	Curado
15	Desconocido	Peni + Lincomicina	12	Curado
16	Pneumococo	Peni + Ampicilina	16	Curado
17	Pneumococo	Peni + Gentamicina	5	Fallecido
18	Meningococo	Peni + Sulfa	14	Curado
19	Pseudomonas	Genta + Carbenicilina	15	Fallecido
20	Meningococo	Keflin + Kanamicina	15	Curado
21	Estafilococo	Peni + Oxacilina + Ampi	30	Curado
22	Cocobacilo G(-)	Peni + Cloranfe + Sulfa	14	Curado

* Recibió Penicilina benzatínica 1.200.000 Uds. en su clínica periférica.

** Recibió tetraciclinas ambulatoriamente

& Meningitis curada al momento de fallecer.

CUADRO IX
EVOLUCION CLINICA

	DIA	PACIENTES
Primer día afebril	1	1
	3-4	6
	más de 6	4
Mejoría de signos meníngeos	2	2
	3-4	3
	5-6	6
Mejoría del estado grl.	2	2
	4-5	2
	6	1

CUADRO X
COMPLICACIONES

TIPO DE COMPLICACION	No. de Ptes.
Midriasis paralítica OI	1
Paresia de VII y XII par craneal	1
Convulsiones	1
Mastoiditis	1
Embolia pulmonar	1
Osteomielitis frontal	1
Ulcera de decúbito	1
Disartria transitoria	1
Monoparesia—Hemiparesia	2
Diplopia transitoria	2
Rash alérgico	2
Neumonía	3
Shock— Insuf. Renal Aguda	3

CUADRO XI
LEUCOGRAMA

RECUENTO TOTAL	No.	%
5000 a 10000 por mm ³	2	9.5
10000 a 20000 por mm ³	12	54.5
más de 20000 por mm ³	8	36.4
CONTEO DIFERENCIAL		
Menos de 69% de Segmentados	0	0.0
más del 70% de Segmentados	22	100.0

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Swatz, M.N., Dodge, R.D. Bacterial Meningitis, a review a selected aspects. *New Engl. J. Med.* 272: 725- 779- 842- 1965.
- 2.- Hand W.L., Sandford, J.P. Posttraumatic bacterial meningitis. *Ann. Intern Med.* 72: 869- 1970
- 3.- Lerner, Phillip I. Bacterial infections of the Nervous System. *Cleveland Clinic Quarterly* 42: 83- 1975.
- 4.- Myers, G.; Netsky M.G. Relation of blood and cerebrospinal fluid glucose: experiments in dogs. *Arch. Neurol.* 6: 18- 1962.
- 5.- Harter, D.H. Preliminary antibiotic therapy in bacterial meningitis in children. *Pediat. Clin. North Am.* 8: 1177, 1961.
- 6.- Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 45212. *New Engl. J. Med.* 260: 1085- 1959.
- 7.- Haggerty, R.J.; Ziai, M. Acute bacterial meningitis *Advances in Pediat.* 13: 129- 1963.
- 8.- Carpenter, R.R.; Petersdorf, R.G. Clinical spectrum of bacterial meningitis. *Am. J. Med.* 33: 262- 1962.
- 9.- Fitzpatrick, T.B.; Arndt, K.A.; Wallace, H.C. et al. *Dermatology in General Practice*, Mc Graw-Hill, 1971, p.1715.
- 10.- Weinstein, L. *Practice of Infectious Diseases*, Mc Graw-Hill, 1958, p. 501.
- 11.- Mathies, A.W. Jr.; Leedom, J.M. et al. Antibiotic antagonism in bacterial meningitis. *Antimicrob. Agents Chem.* 1967, p. 218-224.
- 12.- Lepper, M.H.; Dowling, H.F. Treatment of pneumococcal meningitis with penicillin compared with penicillin plus aureomycin. *Arch. Intern. Med.* 88: 489- 1951.
- 13.- Hyslop, N.E.; Swatz, M.N. Bacterial Meningitis. *Postgraduate Medicine.* 58: 120- 1975.
- 14.- Hyams, P.J.; Simberkoff, M.S. et al. Combined intrathecal and intramuscular gentamicin for Gram-negative meningitis. *New Engl. J. Med.* 290:1394- 1974.
- 15.- Mengi R.J.; Kundarqi, R.S.; Quintiliani R. et al. Development of meningitis during cephalotin therapy. *Ann. Intern. Med.* 78: 347- 1973.
- 16.- Brown, J.D.; Mathies, A.W.; Ivler, D. et al. Variable results of cephalotin therapy for meningococcal meningitis. *Antimicrob. Agents Chem.* 1969, p. 432-439.
- 17.- Munford et al. Erradication of carriage of *Neisseria meningitidis* in families. *J. Infect. Dis.* 129: 644; 1974.
- 18.- Drachman, D.A.; Adams, R.D. Herpes simplex and acute inclusion body encephalitis. *Arch. Neurol.* 7: 45- 1962.
- 19.- Adams, R.D.; Kubik, C.S.; Bonner, F.J. Clinical and pathological aspects of influenzal meningitis. *Arch. Ped.* 65: 354- 408- 1948.
- 20.- Batter, F.; Schwartz, W.B. The syndrome in inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am. J. Med.* 42: 790; 1967.
- 21.- Wilfert, C.M. Mumps meningoencephalitis with low cerebrospinal fluid glucose, prolonged pleocytosis and elevation of protein. *New Engl. J. Med.* 280: 855- 1967.
- 22.- Waring, G.W.; Weinstein, L. Treatment of pneumococcal meningitis. *Am. J. Med. Sci.* 5: 402- 1948.