

Etiología de las meningitis en dos hospitales de Cartagena y su relación con falciformía

Delfina Urbina, Mario Mendoza, Edgar Parra, Luis Flechas, Gregorio Young

En nuestro medio, tanto la meningitis como la falciformía son patologías frecuentes.

Con el fin de determinar la etiología bacteriana o micótica en pacientes con diagnóstico clínico de meningitis y observar si existía relación con la falciformía, se estudiaron 142 pacientes de ambos sexos, mayores de un mes, atendidos entre marzo de 1991 y octubre de 1993 en los Hospitales Infantil Napoleón Franco Pareja y Universitario de Cartagena. Se realizaron estudios combinados de laboratorio que incluyeron: coloración de Gram, Ziehl-Neelsen y tinta china, cultivo, pruebas de aglutinación y determinación de adenosina deaminasa (ADA), estudios citoquímicos rutinarios en el líquido cefalorraquídeo (LCR); hemocultivos y otros exámenes complementarios. Se practicó electroforesis de hemoglobina (HB) en

pacientes con meningitis y en un grupo control.

La etiología bacteriana o micótica de la meningitis se pudo determinar en 93 de los 142 pacientes (65.5%). Los microorganismos más frecuentemente encontrados fueron: *Haemophilus influenzae*, 37 (39.8%); *Neisseria meningitidis*, 23 (24.7%); *Streptococcus pneumoniae*, nueve (9.7%). El resto correspondió a estafilococos, estreptococos, enterococos y otros bacilos Gram negativos; en dos casos se identificó *Mycobacterium tuberculosis* y en un paciente VIH positivo se aisló *Cryptococcus neoformans*. En pacientes con meningitis, se encontró Hb S en ocho de 142 (5.6%), en contraste con 12 de 100 (12%) en el grupo control.

Los tres principales agentes causantes de meningitis en nuestro estudio fueron *H. Influenzae*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*.

No se halló relación entre meningitis y falciformía cuando se compararon los pacientes con el grupo control.

Se detectó un caso de meningitis por *S. pneumoniae* resistente a penicilina.

Introducción

En nuestro medio la meningitis bacteriana es más frecuente que la ocasionada por otros microorganismos, tales como micobacterias, hongos, protozoos y virus. Igualmente su ocurrencia es mayor en niños menores de cinco años, como se ha informado ampliamente en la literatura (1-4). Asimismo, en nuestro medio es frecuente encontrar casos de falciformía en pacientes hospitalizados y ambulatorios, con o sin complicaciones infecciosas, y a menudo asintomáticos, probablemente por las características étnicas de nuestra población, en la cual predomina el componente negroide, aun cuando no existen publicaciones al respecto. Por otro lado, en la literatura se describe la mayor susceptibilidad de los pacientes con drepanocitosis a infecciones por microorganismos encapsulados, muy posiblemente por disfunción esplénica (5-7); y son precisamente de este tipo (*Haemo-*

Dra. Delfina Urbina Ospino: Profesora Titular. Departamento de Microbiología; Dr. Mario Mendoza Orozco: Profesor Titular, Departamento Médico; Dr. Edgar Parra Chacón: Profesor Titular. Departamento de Pediatría; Dres. Luis Flechas Ariza y Gregorio Young Castro: Profesionales Universitarios. Posgrado de Microbiología. Universidad de Cartagena. Facultad de Medicina. Cartagena.

philus influenzae, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*), los que producen la mayoría de las meningitis bacterianas (8-10).

Aunque en el país se han realizado varias publicaciones sobre la etiología de las meningitis (11-13) en ninguna se ha estudiado si existe alguna relación de esta enfermedad con la falciformía.

Con el presente estudio se pretende determinar la etiología bacteriana o micótica en los pacientes con diagnóstico clínico de meningitis y establecer si existe alguna relación con la falciformía.

Material y métodos

Se estudiaron 142 pacientes mayores de un mes, de ambos sexos, con diagnóstico clínico de meningitis aguda, admitidos al Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja (HINPF) y al Hospital Universitario de Cartagena (HUC) entre marzo de 1991 y octubre de 1993.

A todos los pacientes se les realizó punción lumbar para estudio citoquímico y microbiológico del líquido cefalorraquídeo (LCR) que incluyó: recuento de células con fórmula diferencial, proteínas y glucosa, por las técnicas convencionales; adenosina deaminasa (ADA) por el método de Guisti (14, 15); coloración de Gram; prueba de látex para identificación de antígenos microbianos de *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, y *N. meningitidis* A, B, C, W¹³⁵ y Y, utilizando Phadebac y Slide Meningite kit. Los cultivos se sembraron en agar chocolate enriquecido con Vitox, agar Thayer-Martin y agar sangre, incubados a 37°C en atmósfera de CO₂ al ocho por cien-

to, hasta por 48 horas (16, 17). En los casos en que, según el juicio clínico o los hallazgos de laboratorio lo indicaran, se realizó además tinta china y látex para *Cryptococcus neoformans* (Microscan kit); tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo para *Mycobacterium tuberculosis*, cuya siembra y aislamiento en medio de Ogawa-Kudo fue realizado por el Laboratorio de Micobacterias del Hospital San Pablo de Cartagena; la determinación de anticuerpos tipo IgG contra antígeno de *M. tuberculosis* se hizo por el inmunoensayo en placa (18,19), utilizando el antígeno SO₂ preparado por sonicación en nuestro laboratorio, considerando como positivos los valores de densidad óptica (DO) iguales o mayores a 1.16. La lectura se hizo en un equipo de microelisa Tirtex Multiskan Mc Type 340. Además se realizaron siembras en Agar EMB, Endo y Mc Conkey para aislamiento de otros bacilos Gramnegativos diferentes del *H. influenzae* (16,17). La cepa de *C. neoformans* que se aisló e identificó en nuestro laboratorio, fue enviada al Instituto Nacional de Salud (INS) para determinar la variedad.

A todos los pacientes se les realizaron además hemocultivos, los cuales se sembraron en el medio Oxoid BC-100 y se mantuvieron en incubación a 37°C hasta por 10 días, y de los frascos que mostraban turbidez se hicieron nuevas siembras en los medios de cultivo apropiados según el tipo de microorganismo (16,17). Para la identificación final de los microorganismos aislados de las diferentes muestras se utilizaron pruebas bioquímicas, discos de sensibilidad para diferenciación y otras pruebas comple-

mentarias según cada caso. La susceptibilidad a los antimicrobianos se realizó por el método de Kirby-Bauer (16) utilizando sensidiscos de penicilina de 10 mcg, oxacilina de 1 mcg, cloranfenicol de 30 mcg, ampicilina de 10 mcg y cefotaxime de 30 mcg.

La electroforesis de hemoglobina (Hb) se realizó por el método convencional en acetato de celulosa y en gel de agar (20), utilizando una cámara Mini-protean II Biorad, a todos los pacientes con meningitis y a un grupo control, el cual estuvo conformado por cien pacientes sin patología infecciosa, que asistieron a la consulta ambulatoria en los servicios de pediatría (control de desarrollo y crecimiento), medicina interna (adultos en control de hipertensión arterial esencial) y obstetricia (control prenatal rutinario del embarazo) de los hospitales HUC y HINFP, discriminados así: 50 niños, 30 adultos y 20 mujeres embarazadas. Para el análisis estadístico de los resultados obtenidos se utilizó la prueba del chi-cuadrado con un límite de confianza de 95%, y un grado de libertad de uno, para lo cual se utilizó el software Pharm/PCS versión 4.1 prueba 42, previamente descrita (21).

Resultados

Durante el período de estudio hubo 2.391 ingresos por diversas causas infecciosas en los dos hospitales mencionados. De éstos, 142 (5.94%) fueron debidos a meningitis en mayores de un mes, y cumplieron los criterios para ingreso al presente estudio: 86 de 142 (60.6%) de sexo masculino y 56 de 142 (39.4%) del femenino.

Meningitis y falciformia

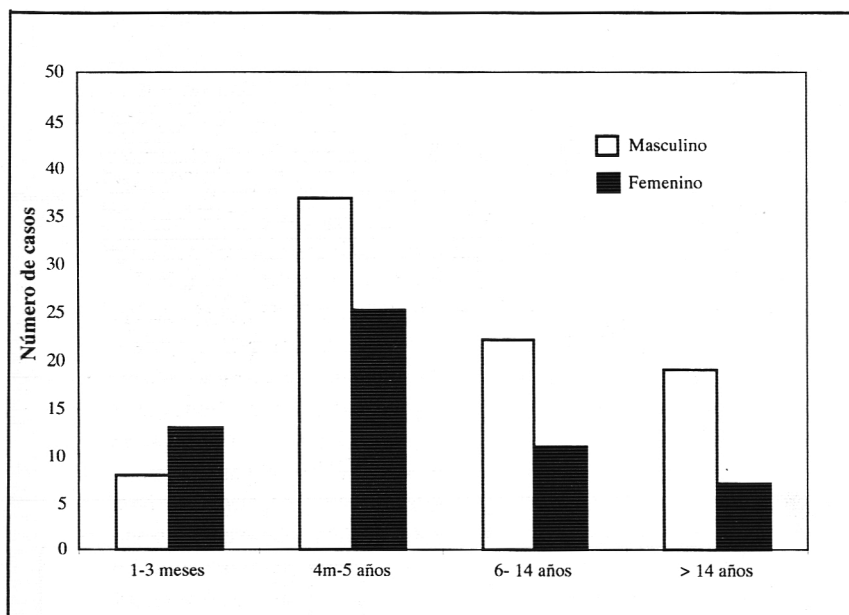


Figura 1. Meningitis bacteriana. Distribución por grupos de edad y sexo.

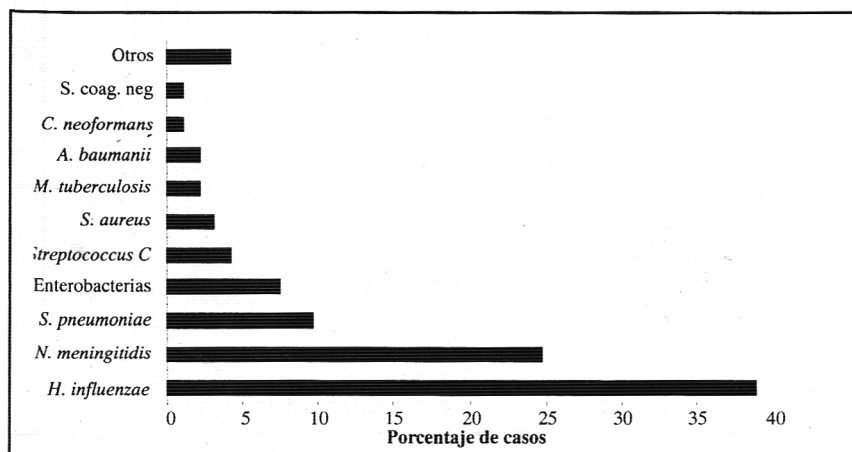


Figura 2. Meningitis bacteriana. Etiología.

Los grupos etáreos estaban distribuidos de la siguiente forma: de uno a tres meses: 21 (14.8%); de cuatro meses a cinco años: 62 (43.7%); de seis a 14 años: 33 (23.2%) y 26 (18.3%) mayores de 14 años (Figura 1). Hubo cuatro adultos mayores de 50 años. El paciente de mayor edad tenía 74 años. Se logró identificar el microorganismo causal de la menin-

gitis en 93 de los 142 pacientes (65.5%), utilizando una o más de las pruebas ya mencionadas. Los agentes encontrados fueron: *H. influenzae*: 37 (39.8%); *N. meningitidis*: 23 (24.7%); *S. pneumoniae*: nueve (9.7%); *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Proteus penneri*, *Salmonella grupo C* y *Enterobacter sakasaki*): siete (7.5%) *Streptococo grupo C*: cuatro (4.3%);

Staphylococcus aureus: tres (3.2%) *Acinetobacter baumannii*: dos (2.2%); *M. tuberculosis*: dos (2.2%); *C. neoformans* uno (1.1%); *Estafilococo coagulasa negativo*: uno (1.1%); y otros cuatro (4.3%) que incluyeron *Flavobacterium*, *Enterococcus spp.* y *Bacillus subtilis* (Figura 2).

De las 242 muestras de sangre de pacientes con meningitis (142 en total) y controles (100 en total) se encontró Hb S en 20 (8.3%); en los pacientes con meningitis se encontró Hb S en ocho casos (5.63%), de los cuales tres fueron homocigotos (SS) y cinco fueron heterocigotos (AS); mientras que 12 (12%) del grupo control presentaron rasgo falciforme (Hb AS). Ninguno del grupo control fue homocigoto. De los ocho pacientes con meningitis y Hb S, cuatro presentaron como agente etiológico un microorganismo encapsulado: los cuatro restantes otros tipos de microorganismos.

La determinación de ADA en LCR mostró los siguientes resultados: 1) En 90 pacientes con meningitis bacteriana comprobada, no tuberculosa, se encontraron niveles entre cero y 160.8 U/litro, con un promedio de 35.7 U/litro; 2) en los dos casos de meningitis tuberculosa los niveles fueron de 3.4 y 16.2 U/litro, con un promedio de 9.8 U/litro; 3) en el caso de criptococosis meníngea no se realizó determinación de ADA; 4) En 49 casos sin germen aislado se encontraron los siguientes resultados a) En 41 casos con LCR y cuadro clínico sugestivos de meningitis bacteriana el ADA tuvo un rango entre cero y 91 U/litro, con un promedio aritmético de 14.0 U/litro. En este grupo hubo dos pacientes a los cuales no se les

determinó ADA en LCR; b) En ocho casos con LCR y cuadro clínico sugestivo de meningitis aséptica el ADA tuvo un rango de cero a 20.3 U/litro, con un promedio aritmético de 7.3 U/litro.

Se aislaron siete cepas de *H. influenzae* resistentes a la ampicilina; dos lo fueron al cloranfenicol. Todos fueron sensibles a cefotaxime.

Por otro lado, se aisló una cepa de *S. pneumoniae* altamente resistente a penicilina, con un halo inhibitorio de 16 mm en el disco de oxacilina de 1 µg. Todas las cepas de *N. meningitidis* fueron sensibles a la penicilina.

El cultivo de LCR fue positivo en 94.6%, 87.5% y 95.6% de las meningitis por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, respectivamente; y la positividad de la coloración de Gram para estos gérmenes fue de 97.5%, 100% y 62.2%, en el orden anotado.

El antígeno capsular se identificó mediante prueba del látex en 88.8% de casos de infección por *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, y en 33.3% por *N. meningitidis*. De los 90 casos en los cuales se comprobó etiología bacteriana de la meningitis, 15 (16.6%) tuvieron hemocultivo positivo para el germen responsable. Se excluyeron de este análisis los dos casos de infección por *M. tuberculosis* y el ocasionado por *C. neoformans*, ya que estos microorganismos no crecen en los medios utilizados habitualmente para hemocultivo.

La evolución de la enfermedad en los pacientes con meningitis por los tres principales microorganismos se puede apreciar en la Figura 4, en la cual se observa una mayor mortalidad para *H.*

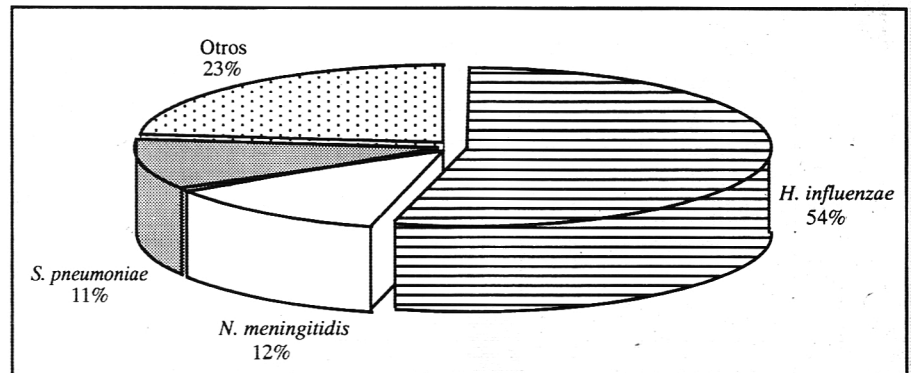


Figura 3. Etiología en menores de 5 años.

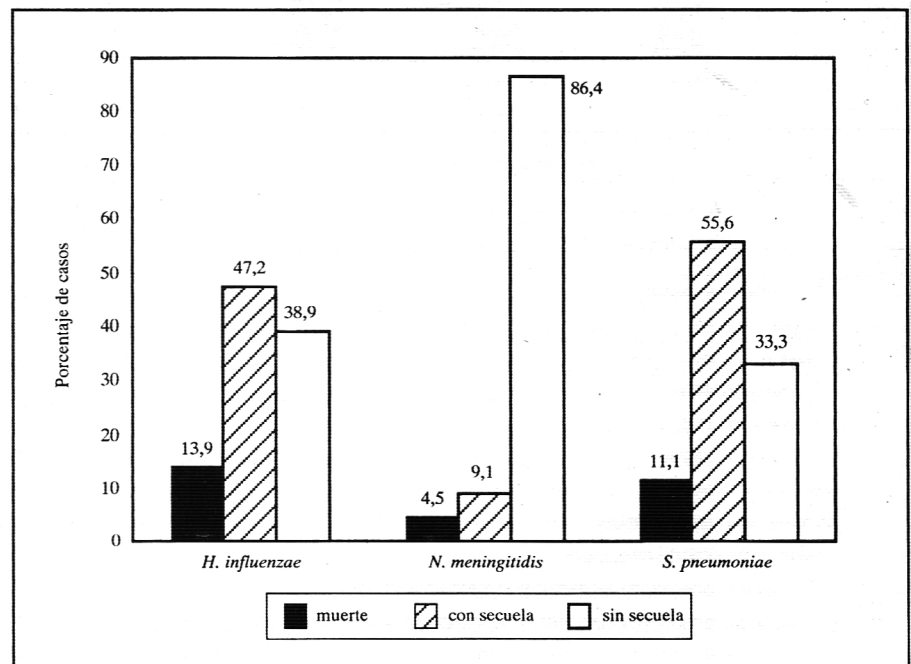


Figura 4. Porcentaje de curación y muerte en pacientes con meningitis.

influenzae, con cinco casos (13.9%), siguiéndole *S. pneumoniae* con uno (11.1%) y por último *N. meningitidis* con uno (4.5%). Sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$). La mortalidad global por meningitis fue de 19 (13.38%), y en los 93 casos en los cuales se aisló un microorganismo, fue de 14 (15.05%).

Discusión

Se ha descrito que la meningitis, en términos generales, es más frecuente en niños menores de seis años (4, 9-11, 22-24). En el presente estudio, 58.5% de los casos (83) ocurrieron en este grupo etáreo, y 23% adicional (33) en pacientes entre seis y 14 años (Figura 1).

Los informes de la literatura médica señalan al *H. influenzae* tipo

B como responsable de la mayoría de las meningitis bacterianas en niños menores de tres años (4, 9-11, 22-24). En la Figura 2 se puede apreciar que 39.8% de las meningitis confirmadas microbiológicamente fueron causadas por *H. influenzae*, el cual fue a su vez el primer germen aislado en orden de frecuencia. En la Figura 3 además se aprecia que la mayoría de los pacientes menores de cinco años fueron infectados por *H. influenzae*, siguiéndoles *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*, lo cual muestra la concordancia de nuestros resultados con los informes mencionados.

En relación con la falciformía hay pocos estudios en Colombia. Los trabajos de Restrepo y cols en población indígena, mestiza y negra del interior del país y del Chocó, citados por Bernal y cols (25), informan una prevalencia de hemoglobinopatías que oscila entre 0.6 y 21.2%. Estos mismos autores encontraron en el archipiélago de San Andrés y Providencia una prevalencia de 14.3%, con 6.8% para heterocigotos (AS) y 0.2% para homocigotos (SS). No creemos que la prevalencia de falciformía en el grupo control haya sido influida por haber realizado el muestreo en pacientes que asistían a consulta ambulatoria y no en la población general. Sin embargo, para minimizar cualquier posible sesgo al respecto, se seleccionaron, al azar, pacientes que asistían a controles fisiológicos (desarrollo del niño y control prenatal) y adultos hipertensos esenciales. En ningún caso los controles podían tener patología infecciosa.

De los tres pacientes homocigotos para Hb S, uno con meningitis y bacteremia por *S. pneumoniae*, falleció. Se trataba de

un paciente de 43 años de edad que murió el mismo día de su ingreso con un cuadro séptico fulminante a pesar de estar recibiendo penicilina G, 2'000.000 UI vía intravenosa cada dos horas. Este caso es un ejemplo típico de infección severa por microorganismos encapsulados en un paciente con hemoglobinopatía S y disfunción esplénica. Los otros dos pacientes curaron, y fueron un niño de seis años con infección por *H. influenzae* que fue dado de alta sin secuela neurológica evidente, y otro de tres meses con infección por *Proteus penneri* que presentó como secuelas retardo psicomotor y espasticidad.

De los cinco pacientes heterocigotos (Hb AS), dos fallecieron. Uno era un anciano de 74 años de edad, desnutrido, sin foco parameningeo aparente a quien se le aisló *Bacillus subtilis* en tres hemocultivos. No respondió al tratamiento con penicilina G más cloranfenicol a dosis apropiadas. Aunque el cultivo de LCR de este paciente fue negativo, el aislamiento del germen en sangre, la presencia de rasgo falciforme, la desnutrición, la edad y el desenlace final coinciden con lo descrito en la literatura para el comportamiento de la meningitis ocasionada por este microorganismo (26). El otro fue un niño de cinco meses de edad con meningitis por *H. influenzae* que falleció al día siguiente de su ingreso con un cuadro convulsivo generalizado, a pesar de recibir tratamiento apropiado.

Los tres pacientes restantes con rasgo falciforme (Hb AS) curaron, y fueron: un niño de nueve años con meningitis aséptica de posible origen viral, que no tuvo secuelas; otro de siete meses con

H. influenzae, que presentó como secuela epilepsia e hipotonía; y por último una niña de cinco años que curó sin secuelas y que presentaba como foco parameningeo una celulitis periorbitaria. En esta paciente se aisló *S. aureus* de sangre, LCR y secreción ocular.

La amplia variación de los niveles de ADA en LCR encontrada en el presente estudio para cada tipo de meningitis, no nos permite concluir que esta prueba tenga valor para el diagnóstico diferencial de las diversas etiologías de la enfermedad.

Debemos destacar que uno de nuestros pacientes presentó infección por una cepa de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina. Este paciente evolucionó mal a pesar de recibir tratamiento con penicilina a dosis apropiadas, y mostró deterioro tanto clínico como en los parámetros del LCR; sólo mejoró cuando se cambió la penicilina por ceftriaxona. Este es el primer caso de neumococo resistente a la penicilina informado en la Costa Atlántica colombiana. Debido a que se está documentando cada vez con mayor frecuencia resistencia del neumococo a la penicilina es recomendable que todo aislamiento de este germen sea sometido a pruebas de sensibilidad (27, 28).

En cuanto a la eficiencia de las pruebas de laboratorio, el cultivo de LCR, con índices de positividad entre 88 y 95.6% en meningitis por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, demostró ser una valiosa herramienta diagnóstica.

La coloración de Gram permitió visualizar morfotipos bacterianos compatibles con *H. influenzae* y *S. pneumoniae* en más de

98% de los casos, por lo cual este examen, bien realizado, se constituye en un importante parámetro para el diagnóstico presuntivo inicial.

No obstante que la detección de antígeno capsular con látex en LCR fue positiva por encima de 89% de los casos producidos por *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, fue positivo apenas en 33% de los casos producidos por *N. meningitidis*. Creemos que la poca eficiencia de la prueba en este último microorganismo se debe a la limitación de algunos reactivos comerciales para detectar todos los serotipos de meningococo causantes de meningitis.

El bajo rendimiento diagnóstico del hemocultivo en meningitis parcialmente tratadas ya ha sido señalado por otros autores (11, 29), informándose positividad entre 39 y 55%. El hecho de que muchos de nuestros pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano empírico antes de su admisión al hospital, puede explicar la baja positividad (16.6%) de este examen en nuestro estudio.

Conclusiones

1. Los microorganismos más frecuentemente encontrados en el presente estudio fueron, en su orden: *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*.
2. No se demostró una relación entre falciformia y meningitis cuando se comparó el grupo de pacientes con un grupo control; sin embargo, de ocho pacientes con falciformia tres murieron, y de los cinco que sobrevivieron, tres presentaron secuelas graves.
3. Se logró establecer diagnóstico microbiológico en 65.5% de los casos estudiados, combinan-

do exámenes directos (Gram, Ziehl-Neelsen, tinta china y aglutinación del látex) y cultivos de LCR, sangre y focos parameningeos.

4. La amplia variabilidad de los niveles de ADA en el LCR para cada tipo de meningitis, no nos permite concluir que esta prueba haya mostrado valor para establecer u orientar el diagnóstico diferencial entre las diversas etiologías de la meningitis en el presente estudio.

Summary

Meningitis is a common pathology occurring in local hospitals, and sickle cell disease (SCD) is frequently found in our population. Infection by encapsulated microorganisms have been seen in these patients.

In order to establish the microbial etiology of meningitis and its relation with SCD, 142 patients older than one month of age, seen between march 1991, and October 1993, at two hospitals in the city of Cartagena were studied.

For the identification of microorganisms we used several laboratory methods including direct test such as latex agglutinations, Gram, Ziehl-Neelsen and Indian Ink stains; spinal fluid and blood cultures as well as other laboratory parameters were also performed.

The hemoglobin electrophoresis was done by two laboratory methods in patients and in a control group.

The infectious agent was identified in 93 (65.6%) patients.

The commonest microorganisms isolated were *Haemophilus influenzae* (39%), *Neisseria meningitidis* (24.7%) and *Streptococcus pneumoniae* (9.7%).

Other isolates included *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus spp.* and Gram negative rods. Besides, *Cryptococcus neoformans* from one HIV-infected patient, and two cases of tuberculous meningitis were also isolated.

It was found that eighth patients (5.6%) and twelve controls (12%) had *S. hemoglobin*.

H. influenzae, *N. meningitidis* and *S. pneumoniae* were the most common pathogens causative of meningitis in our study population.

There was no relationship between meningitis and SCD cases when the controls and patients group were compared.

One penicillin-resistant Strain of *Streptococcus pneumoniae*, was isolated.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Colciencias, por la financiación parcial del estudio (Proyecto CO: 1107-10-008-89), a los doctores Ciro Alvear, por la estandarización de la electroforesis de hemoglobina; Armando Morales, por el análisis estadístico, y Edwin Calvo por la realización de la serología en los casos de meningitis tuberculosa. A las bacteriólogas del Hospital Universitario de Cartagena y del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja por el apoyo en la realización de diversos exámenes paraclínicos.

Referencias

1. **Machado J.** Secuelas de meningitis en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Cartagena. Ciencia, Tecnología y Educación, Unicartagena, 1986; 6: 69-92.
2. **Bornacelly A.** Estudio prospectivo sobre meningitis en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja y Hospital Universitario de Cartagena, 1985. Documento interno (Trabajo de grado) Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena.
3. **Sequeda J.** Mortalidad en el Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Cartagena, 1984. Documento interno (Trabajo de ascenso) Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena.
4. **Trujillo H, Posada B.** Infecciones bacterianas del sistema nervioso. En: Vélez H. Borrero J. Restrepo J. Rojas W. eds. Fundamentos de Medicina. Enfermedades Infecciosas; 3 ed; Medellín: CIB, 1986: 596-600.

Meningitis y falciformía

5. **Nottidge V.** Pneumococcal meningitis in sickle cell disease in childhood. *Am J Dis Child* 1983; **137**: 29-31.
6. **Costa F, Zago M, Covas D.** Asplenia e infeccao. *Rev Paul Med* 1986; **104**: 323-26.
7. **Rubin RH, Hooper DC.** Central nervous system infection in the compromised host. *Med Clin North Am* 1985; **69**: 281-96.
8. **Shelton M, Warren A.** Bacterial meningitis: an update. *Neurol Clin* 1990; **5**: 605-17.
9. **Moss R, Sosulki R.** Early meningitis. *Clin Ped* 1991; **30**: 229-30.
10. **OMS/OPS.** Meningitis bacteriana: En: Benenson A ed, El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. 15 ed; Washington, D.C.: OPS, 1992: 348-60.
11. **Otero R, Bruges J, Lux A, Mejía J, Agudelo N, Zapata C, et al.** Meningitis bacteriana aguda en niños: estudio clínico y bacteriológico en el Hospital Infantil de Medellín. *Iatreia* 1988; **1**: 69-76.
12. **López P, Levis A, Velasco J.** Meningitis bacteriana en pediatría. Hospital Universitario del Valle, Cali (Resumen). En: Reyes MR ed. Memorias XVII Congreso Colombiano de Pediatría. Cali: Printex Impresores; 1991: 529.
13. **Alvarez E, Rojas E, Forero M, Restrepo M, Villar G.** Meningitis bacteriana. Hospital de La Misericordia, Bogotá. *Pediatría* 1989; **24**: 31-44.
14. **Ribera EJ, Martínez V, Ocaña I, Segura RM.** Activity of adenosine deaminasa in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis* 1987; **53**: 603-07.
15. **Malan C, Donald PR, Golden M, Taljaard JF.** Adenosine deaminasa levels in cerebrospinal fluid in the diagnosis of tuberculous meningitis. *J Trop Med Hig* 1984; **87**: 33-40.
16. **Ministerio de Salud.** Microbiología Médica: Manual de Procedimientos; Santafé de Bogotá: Instituto Nacional de Salud, 1988.
17. **Lennett E, Balows A, Hausler WJ, Shadomy HJ.** Eds. Manual of clinical microbiology. 4th ed; Washington, D.C: American Society for Microbiology, 1985.
18. **Reggard Z, Vasquez E, Schnapperl L.** ELISA test for antibodies against Mycobacterial glycolipids. *J Immunol Method* 1980; **34**: 55-60.
19. **Mattars E, Broquetas E, Sauleda J.** Detección de anticuerpos IgG con el método de ELISA en pacientes tuberculosos, utilizando el antígeno 60. *Rev Esp Microbiol Clin* 1989; **97**: 102-4.
20. **Giri D, Patra S, Patel R.** Hemoglobin electrophoresis in agar gel. A modified method for routine use. *Indian J Pathol Microbiol* 1984; **27**: 179-93.
21. **Tallarida R, Murray R.** Manual of pharmacology calculations with computer programs; 2 Ed; New York: Springer-Verlag 1986.
22. **Overture G.** Pyogenic bacterial infections of CNS. *Neurol Clin* 1986; **4**: 69-80.
23. **Weinstein L.** Bacterial meningitis. *Med Clin North Am* 1985; **69**: 219-29.
24. **Bolan G, Barza M.** Acute bacterial meningitis in children and adults: a perspective. *Med Clin North Am* 1985; **69**: 231-41.
25. **Bernal MP, Giraldo A, Bermúdez AJ, Moreno E.** Estudio de hemoglobinopatías en las islas de San Andrés y Providencia, Colombia. *Biomédica* 1995; **15**: 5-9.
26. **Tuazon CU.** Otras especies de Bacillus. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE eds, Enfermedades infecciosas, 3 ed; Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA; 1991: 1685-91.
27. **Friedland IR, Istre GR.** Management of penicillin-resistant pneumococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1992; **11**: 433-35.
28. **Doyle MG, Morrow AL, Van R, Pickering LR.** Intermediate resistance of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin in children in day care centers. *Pediatr Infect Dis J* 1992; **11**: 831-34.
29. **Unhanad M, Mustafa MM, McGrackon BH, Nelson JD.** Gramnegative enteric bacillary meningitis: a twenty-one year experience. *J Pediatr* 1993; **122**: 15-21.