

## *Etiología de la Meningitis Bacteriana en niños entre los 3 meses y 5 años de edad en el Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima – Perú, 2003 – 2008.*

*Etiology of Bacterial Meningitis in Children between 3 month and 5 years of age. Instituto de Salud del Niño, Lima – Perú, 2003 to 2008.*

Natalia Benza<sup>1</sup> Diego Aspillaga<sup>1</sup> Mariela Barrios<sup>1</sup> Ximena Bueno<sup>1</sup> Rafael Gustin<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** El presente trabajo es un estudio clínico - epidemiológico, retrospectivo, descriptivo, longitudinal. El objetivo principal fue determinar la etiología de meningitis bacteriana y el número de casos causados por *Haemophilus influenzae* "b" (Hi"b") antes y después de la inclusión de la vacuna en el programa ampliado de inmunizaciones (PAI), en niños de 3 meses a 5 años de edad en el periodo comprendido entre Enero del 2003 a Julio 2008 en el Instituto Nacional de Salud del Niño.

**Materiales y métodos:** Se analizaron 106 historias clínicas de niños entre 3 meses y 5 años con diagnóstico de meningitis. Se evaluaron las características del LCR guiándonos de la tabla comparativa de la *European Journal of Neurology*, y del "Bacterial Meningitis Score", posteriormente, se procedió a revisar los cultivos para confirmar la presencia de un determinado agente. Para un mejor análisis estadístico, se agruparon los casos registrados en dos periodos, el primero previo a la introducción de la vacuna contra el Hi"b" (2003 - 2004) y el segundo, tras su introducción en el sistema del PAI (2005 - 2008).

**Resultados:** Se encontró que los casos por meningitis bacteriana han disminuido en 30% en relación a años anteriores. Se observó que la mayor parte de casos fueron en niños menores de 24 meses. Determinamos que el principal agente causal de Meningoencefalitis (MEC) bacteriana fue por Hi"b" (29,2%), de estos casos el 68,29% ocurrieron en el periodo previo a la introducción de la vacuna contra Hi"b" y el 18,75% en el periodo posterior. Así mismo se observó que la bacteria predominante en el periodo posterior a la introducción de la vacuna es el *Streptococo pneumoniae*.

**Conclusiones:** Los casos de meningitis por Hi"b" han disminuido considerablemente luego de la introducción en el PAI, de la vacuna anti Hi"b", en niños menores de 5 años. Concluimos también que en la actualidad el principal agente causal de MEC bacteriana en niños menores de 5 años es el *Streptococo pneumoniae*.

**Palabras Clave:** *Haemophilus Influenza* tipo "b", Vacuna anti Hib, Meningitis Bacteriana, Niños.

### SUMMARY

**Objective:** In the latest study of Bacterial Meningitis done at Instituto Nacional de Salud del Niño prior to the introduction of the *Haemophilus influenzae* type b (Hi"b") conjugate vaccine, it was found that Hi"b" infections were the leading cause of meningitis, affecting mainly children under 24 months of age. (4) Our main objective was to determine the etiology of bacterial meningitis and the number of cases caused by *Haemophilus influenzae* type b before and after the introduction of the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine in the national immunization program.

**Methods:** In our descriptive, longitudinal, retrospective study, we analyzed medical records of 106 inpatients children at Instituto Nacional de Salud del Niño between 3 months and 5 years of age with a diagnosis of bacterial meningitis, from 2003 to 2008. We divided the records in two, the first period, prior to the introduction of the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine (2003 - 2004) and the second after the introduction of the vaccine into the PAI (Programa Ampliado de Inmunización) (2005 - 2008). We evaluated the characteristics of CSF using the comparative table of the *European Journal of Neurology*, and the "Bacterial Meningitis Score," after that, we proceeded to review the culture to confirm the presence of a specific agent.

**Results:** The rate of bacterial meningitis declined 30% compared to the previous study done at

<sup>(1)</sup>Alumno de Sexto Año de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres

<sup>(2)</sup>Médico Pediatra, Asistente del Servicio de Medicina "C" del Instituto Nacional de Salud del Niño

Instituto Nacional de Salud del Niño. Incidences remain higher for patients under 24 months of age. *Haemophilus influenzae* type b accounted for 29.2% cases of bacterial meningitis and *Streptococcus pneumoniae* 13.2%. During the period prior to the introduction of the vaccine, *Haemophilus influenzae* type b was responsible for 68.29% of cases, in contrast to the period following the introduction of the vaccine, constituting 18.75 %. *Streptococcus pneumoniae* became the predominant pathogen of bacterial meningitis since the introduction of the Hib vaccine.

**Conclusions:** The rate of bacterial meningitis has decreased from 2002 to 2008. After the introduction of the H. influenza type b conjugate vaccine, bacterial meningitis caused by H. influenza type b was decreased. The most frequent etiologic agent of bacterial meningitis in children under 5 years of age was *Streptococcus pneumoniae*.

**Key Words:** *Haemophilus influenzae* type b, Anti Hi”b” vaccine, Bacterial Meningitis, children

## INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana es un problema de salud pública debido a su alta incidencia, letalidad y alta frecuencia de secuelas. Se define a la meningitis bacteriana como la inflamación de las meninges, que es identificada por el número anormal de leucocitos en líquido cefalorraquídeo y la presencia de bacterias en LCR <sup>(1)</sup>. La meningitis bacteriana es la infección purulenta que afecta el espacio subaracnoideo. Está asociada a una reacción inflamatoria a nivel del sistema nervioso central, que tiene como resultado alteración de la conciencia, convulsiones e incluso aumento de la presión intracraneana <sup>(2)</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el *Haemophilus influenzae* “b”, es responsable de aproximadamente tres millones de enfermedades graves y de miles de defunciones anuales, en su mayoría debidas a meningitis y neumonía<sup>(3)</sup>. Entre los principales agentes patógenos de la meningitis bacteriana entre los 3 meses y 5 años de edad se encuentran el *Streptococo pneumoniae* (neumococo), el *Haemophylus influenzae* “b” (Hib) y la *Neisseria meningitidis* (meningococo).

En el último estudio realizado en el Instituto Nacional del Niño, previo a la inclusión de la vacuna en el esquema nacional de inmunizaciones, se concluyó que las infecciones por Hib eran la primera causa de meningitis en niños en edad preescolar <sup>(4)</sup>. La principal herramienta diagnóstica, cuando se sospecha de meningitis bacteriana, es el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR). El hallazgo

de pleocitosis, a predominio polimorfonuclear, hiperproteíorraquia, hipoglucorraquia, líquido turbio y presión elevada, sugieren una infección bacteriana. La “European Journal of Neurology” publicó en abril del 2008, una tabla comparativa de los hallazgos encontrados en el examen de líquido cefalorraquídeo en cuadros de meningitis, diferenciando de acuerdo a sus características, la probable etiología. (Tabla 1) <sup>(5)</sup>. Por otro lado, el “Bacterial Meningitis Score” <sup>(6)</sup> clasifica a pacientes con muy bajo riesgo de presentar meningitis bacteriana si no presentan alguno de los siguientes criterios: tinción Gram del líquido LCR, se considerara positivo si presenta bacterias Gram negativas o positivas, recuento absoluto de neutrófilos en LCR igual o mayor a mil células por micro litros (1000 cells/μL), proteínas presentes en LCR igual o que superen a los ochenta miligramos por decilitro (80 mg/dL), neutrófilos en sangre periférica mayor o igual a diez mil células por microlitro (10 000 cells/μL) e historia de convulsiones previa durante el periodo de enfermedad.

Nigrovic y colaboradores en el 2007, confirmaron la efectividad de esta escala con un valor predictivo negativo del 100%, así como un intervalo de confianza de 97-100%. <sup>(6)</sup> El cultivo del LCR nos confirma el diagnóstico de meningitis bacteriana. El pronóstico de la meningitis bacteriana depende sobre todo de la edad del paciente, el patógeno causante y la competencia del sistema inmune. De acuerdo con estadísticas proporcionadas por la OMS, el Hi”b” es el responsable del 20 al 25 por ciento de las muertes en menores de 5 años, principalmente en los países subdesarrollados. Sin embargo, de los agentes etiológicos de la meningitis bacteriana, la infección por neumococo es la que conlleva a peor pronóstico<sup>(7)</sup>. Uno de los grandes avances de la Medicina Preventiva en los últimos años es el haber llegado a producir una vacuna de excelente calidad con un alto índice de protección contra las infecciones invasivas por Hi”b”, lo que ha llevado a prácticamente erradicar las infecciones invasivas por esta bacteria en los países que, en forma sistemática, tienen un programa de vacunación para sus niños menores de 5 años. En nuestro país esta vacuna ingresó en el sistema del PAI en enero del 2005. Antes del ingreso de la vacuna conjugada al esquema de inmunizaciones, el Hi”b” era la primera causa de meningitis bacteriana, cinco años después de su introducción en los Estados Unidos, el *Streptococo pneumoniae* pasó a ser el patógeno predominante causal de meningitis bacteriana en edad preescolar. <sup>(8)</sup> Desde enero del año 2000, la vacuna conjugada

contra el neumococo ingresó al esquema de inmunizaciones de Estados Unidos. Con esta medida se espera que el neumococo dejara de ser un agente patógeno importante causal de meningitis y otras enfermedades como la neumonía o bacteriemia <sup>(9)</sup>. Jacobs y colaboradores, en el 2008, publicaron el impacto sobre la incidencia en la enfermedad neumocócica tras la introducción de la vacuna conjugada (PCV7) en el año 2000. Se observó una disminución de 92,6% de casos por los siete serotipos más comunes de neumococo responsables de la mayor parte de casos de enfermedad invasiva por *Streptococo pneumoniae* en edad pediátrica <sup>(10)</sup>.

### MATERIALES Y MÉTODOS

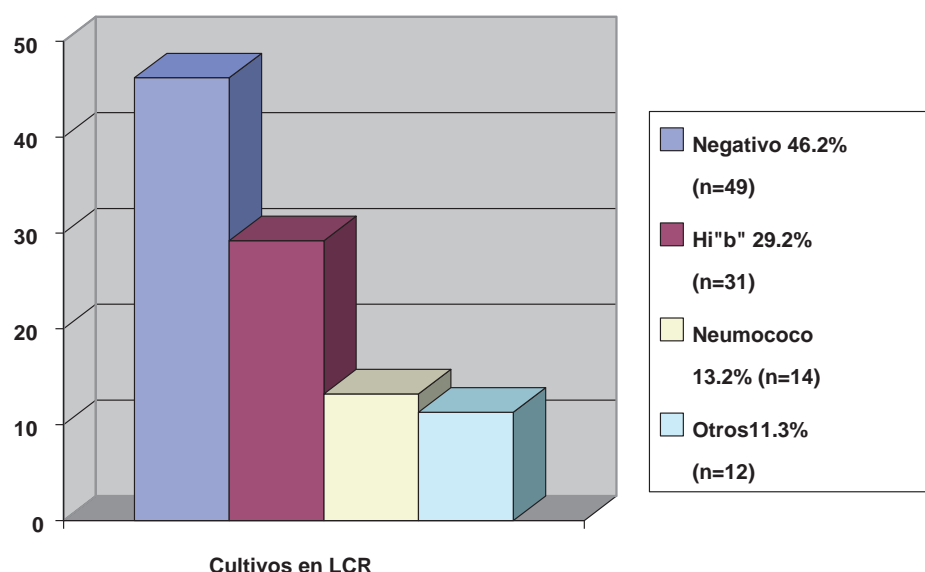
La población estudiada comprende a aquellos niños con el diagnóstico de meningitis bacteriana entre los 3 meses a 5 años de edad. El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Salud del Niño en Lima – Perú, en el período comprendido entre enero del 2003 hasta julio del 2008. Para el análisis estadístico, se agruparon los casos registrados en dos periodos, uno previo a la introducción de la vacuna (2003 - 2004) y el otro luego que se introdujo la vacuna en el PAI (2005 – 2008). Los criterios de inclusión fueron pacientes de 3 meses a 5 años con diagnóstico de meningitis bacteriana demostrada por las características del líquido cefalorraquídeo y/o cultivo positivo para algún agente bacteriano. Los criterios de exclusión fueron, meningitis tuberculosa, presencia de enfermedad

previa del sistema nervioso, todos los LCR que no cumplan con los criterios de MEC bacteriana. Para la recolección de la información, se diseñó una ficha de datos en la cual se encontraban incluidas las variables de nuestro interés. Una vez obtenida la información se utilizó el programa Excel para organizar la información. Finalmente se utilizó el software SPSS 13.0 para el procesamiento y análisis de la información.

### RESULTADOS

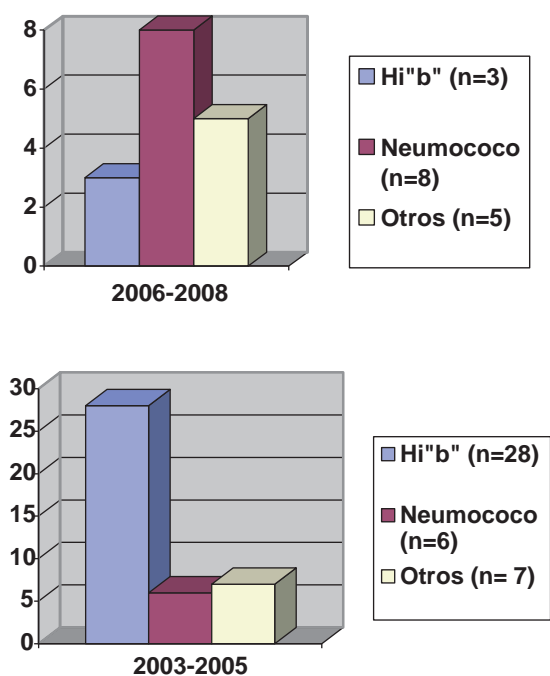
Luego obtener los números de historias clínicas de la unidad de registros médicos del Instituto Nacional de Salud del Niño y de verificar los criterios de inclusión y exclusión, se revisaron 106 historias de pacientes hospitalizados con Meningitis Bacteriana. El 59.4% (n=63) fueron varones y el 40.6% (n=43) mujeres, y en relación a la edad el 79.2% (n=84) de los casos de meningitis bacteriana se encontró en el grupo de pacientes menores de 2 años y 20.8% (n=22) en mayores. De esta muestra fallecieron 10 pacientes que corresponden al 9.4%. Se encontraron 53.8% (n=57) de cultivos positivos y 46.2% (n=49) de cultivos negativos, el 29.2% (n=31) fue causado por Hi"b", seguido del *Streptococco pneumoniae* con 13.2% (n=14) y 11,3% (n=12) fueron otros agentes etiológicos tales como, *Enterococo*, *Moraxella sp*, *Cándida sp*, *Klebsiella sp*, *Haemophilus aphotophilus*, *E.coli*, *Enterobacter*, *Acinetobacter sp*, *Haemophilus influenzae* no tipificable y *Staphylococcus aureus*, como se muestra en la Figura 1.

**FIGURA 1.** Resultados de cultivos de LCR en pacientes con Meningitis Bacteriana.  
(Otros: *Enterococos*, *Moraxella sp*, *Cándida sp*, *Klebsiella sp*, *Haemophilus aphotophilus*, *E.coli*, *Enterobacter*, *Acinetobacter sp*, *Haemophilus influenzae* no tipificable y *Staphylococcus aureus*)



De los cultivos positivos de LCR en pacientes con meningitis bacteriana se obtuvieron 31 casos por Hi"b", de estos 28 correspondían al período 2003 – 2005 y desde el 2006, luego de 1 año de haberse introducido la vacuna anti Hi"b", se obtuvieron sólo 3 casos, así mismo el *Streptococo pneumoniae* pasa a ser el principal agente causal de meningitis bacteriana, en el primer período se obtuvieron 6 casos y en el segundo 8, como se muestra en la Figura 2.

**FIGURA 2.** Cultivos positivos de LCR en pacientes con Meningitis Bacteriana antes y después de la introducción de la Vacuna Anti Hi"b", nótese la reducción de 28 a 3 casos de Meningitis por Hi"b". (Otros: *Enterococo*, *Moraxella sp*, *Cándida sp*, *Klebsiella sp*, *Haemophilus aphotophilus*, *E.coli*, *Enterobacter*, *Acinetobacter sp*, *Haemophilus influenzae no tipificable* y *Staphylococcus aureus*)



La Tabla 1 muestra las características del LCR de los pacientes con meningitis bacteriana hospitalizados en el Instituto Nacional de Salud del Niño, su aspecto, recuento y tipo de células y la glucosa.

**TABLA 1.** Características del LCR en niños con Meningitis Bacteriana.

Aspecto	N	%
Claro	5	4.7
Lig. Turbio	47	44.3
Turbio	54	50.9
Células		
< 1000	48	45.3
1000 < 10000	49	46.2
> = 10000	9	8.5
Mononucleares		
< 40	75	70.8
= > 40	31	29.2
Poliformonucleares		
< 60	26	24.5
> = 60	80	75.5
Glucosa		
< 10	39	36.8
= 11 – 40	31	29.2
> 40	35	33
Proteínas		
< 80	16	15.1
= > 80	85	80.2
= > 1000	3	2.8

## DISCUSIÓN

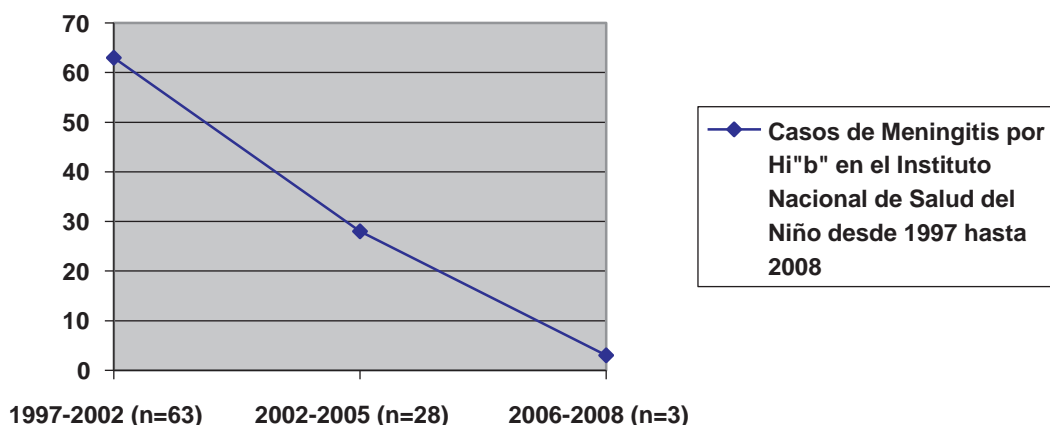
Los principales agentes etiológicos de la meningitis bacteriana encontrados fueron Hi"b" (29.2%) y *Streptococo pneumoniae* (13.2%), al igual que el estudio realizado en el Instituto Nacional de Salud del Niño en el año 2005, los 2 principales agentes etiológicos de meningitis bacteriana fueron Hi"b" (42%) y *Streptococo pneumoniae* (10%)<sup>(4)</sup>. Por el contrario, en Polonia, los principales agentes fueron *Neisseria meningitidis* (148 casos), *Streptococco pneumoniae* (119 casos) y Hi"b" (39 casos); así mismo en Chile durante el periodo 1989 a 1995 los principales agentes encontrados fueron *Neisseria meningitidis* (33,8%) y Hi" b" (21,9%)<sup>(11) (12)</sup>.

Comparando los resultados obtenidos en nuestro análisis con el del estudio realizado en el Instituto Nacional de Salud del Niño, que abarcó el mismo espacio de tiempo (5 años), encontramos que los casos de meningitis bacteriana han disminuido en un 30%, lo cual puede ser atribuido a la introducción de la vacuna anti Hi"b" durante los años analizados en nuestro trabajo (4). Para un mejor análisis de los efectos de la vacuna anti Hi"b", dividimos el estudio en dos períodos, el primero entre los años 2003 al 2005, previo a la introducción de la vacuna y un segundo periodo que abarca desde el año 2006, un año después de la introducción de la vacuna, al 2008, y así se pudo observar la evolución epidemiológica de la meningitis bacteriana producida por este microorganismo (Figura 3).

vacuna anti Hib, como ocurrió en diversos países como EEUU, Uganda y Colombia (8) (15) (16).

Dentro de las pruebas diagnósticas para meningitis bacteriana, el cultivo es considerado el "gold standard". (17) En el presente estudio se encontraron cultivos positivos en 53.8% de casos (n=57) y negativos en 46.2% (n=49). Este alto índice de negatividad se puede deber al uso empírico de antibióticos por la población. En el presente trabajo decidimos incluir las variables de edad de presentación y sexo para poder obtener datos epidemiológicos que nos permitiesen identificar a la población de riesgo. De un total de 106 pacientes identificamos que el 59.4% (n=63) fueron pacientes hombres y 40.6% (n=43) mujeres. Estos datos son similares a los encontrados en un estudio previo en el Instituto Nacional de Salud del Niño(4).

**FIGURA 3.** Casos de Meningitis por Hi"b" en el Instituto Nacional de Salud del Niño en Lima – Perú, desde 1997 hasta 2008.



Durante el periodo previo a la incorporación de la vacuna, el Hi"b" fue responsable de 68.29% de casos (n=28) de meningitis bacteriana, en contraste con lo encontrado en el segundo periodo donde se observó una considerable disminución de los casos constituyendo el 18.75% (n= 3) como lo muestra la Figura 3, en el que se compara también con los casos de meningitis bacteriana desde 1997.

Los efectos de la vacunación observados, pueden compararse con los vistos en Colombia, donde hubo una reducción de 40% en el número de casos de meningitis bacteriana causados por Hib en menores de 1 año, así como en Finlandia, donde los casos de MEC causada por Hib disminuyó en 22% en el primer año postvacunal(13) (14).

Se observó también que en el Perú el *Streptococo pneumoniae* pasó a ser el patógeno predominante de meningitis bacteriana desde que se introdujo la

En diversos estudios realizados en América Latina, en países como Chile y Colombia, se pudo observar, al igual que en nuestro estudio, que la edad en la que se presentó con mayor frecuencia la meningitis bacteriana fueron durante los dos primeros años de vida, 79.2% (n=84), siendo específicamente mayor durante el primer año 60.4% (n= 64). Esto nos lleva a pensar, que cualquier estrategia que se tome para controlar la meningitis bacteriana debe de ser orientada principalmente a este grupo etario (12).

El incremento de pacientes vacunados, no sólo confiere una protección directa contra el Hib sino que también disminuye la transmisión (18). Además es importante aclarar que a pesar que la vacuna fue ingresada en el PAI en el año 2005, no todos los pacientes dentro de lo que consideramos periodo post vacunación fueron vacunados. Los tres casos encontrados con cultivo positivo para Hib durante este periodo pertenecen al grupo de pacientes no

vacunados. El análisis de las características de líquido cefalorraquídeo es un método de ayuda diagnóstica para meningitis bacteriana<sup>(19)</sup>. Las características del LCR encontradas en el presente estudio fueron: aspecto turbio 50,9 % (n=54), leucocitos más de 1000 y menos de 10000 en 46,2% de casos (n=49), PMN mayor de 60% 75.5% (n=80), proteínas igual o mayor a 80 mg/dl 80.2% (n=85), y glucosa menos de 10 mg/dl 36.8% (n=39) (Tabla 1). De los 10 pacientes fallecidos, 8 fueron luego de la introducción de la vacuna anti Hi"b" y de ellos 6 estaban vacunados, se hallaron cultivos negativos en 5 y de los 3 pacientes restantes el cultivo fue positivo, pero no se encontró ningún agente etiológico predominante por lo que no podemos concluir que exista alguna relación entre la mortalidad y el agente causal.

## CONCLUSIONES

El número total de casos de meningitis bacteriana disminuyó considerablemente del año 2002 al 2008. El *Haemophilus influenzae* tipo "b", desde el momento en que se introdujo la vacuna, dejó de ser el agente etiológico predominante, siendo ahora el *Streptococo pneumoniae*. El principal grupo etario afectado fueron los niños menores de 2 años de edad y de ellos los comprendidos entre 3 a 12 meses.

## AGRADECIMIENTO

A la Dra. Gloria Ubillus Arriola, Jefa de la Unidad de Capacitación Especializada en el Instituto Nacional de Salud del Niño y Coordinadora de Investigación en Pediatría en la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres, por su asesoría en la realización del presente estudio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feigin RD, McCracken GH Jr, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11:785-814.
2. Roos Karen L, Tyler Kenneth L. Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed. "Chapter 376. Meningitis, Encephalitis, Brain Abscess, and Empyema". McGraw-Hill Company 2004.
3. Organización Mundial de la Salud. *Haemophilus influenzae* tipo "b" (Hib). Dic.2005. www.who.int
4. Gustin R. Meningitis bacterianas en niños. Instituto de Salud del Niño, Lima- Perú, 1997-2002. *Paediatrica* 2005; 7(1): 12-17.
5. Chaudhuria A, Martinb P.M, Kennedy P.G.E, Seaton RA, Portegiese P, Bojarf M, Steiner I. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *European Journal of Neurology* 2008. 15: 649-659.
6. Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, Cannavino CR, Morosutherland DM. Clinical Prediction Rule for Identifying Children With Cerebrospinal Fluid Pleocytosis at Very Low Risk of Bacterial Meningitis. *JAMA* 2007;297: 52-60.
7. Tarlow MJ. Secuelas de las meningitis bacterianas. *Anales Nestle.* 1997;55: 124-134.
8. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, Lefkowitz L, Perkins BA. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med.* 1997 Oct 2;337(14):970-976.
9. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. *Wich pneumococcal serogroups cause the most invasive disease. Implications for conjugate vaccine formulation and use. Part. I.* *Clin Infect Dis.* 2000;30:100-121.
10. Jacobs M, Good C, Bajaksouzian S, Windau AR. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* Serotypes 19A, 6C, and 22F and Serogroup 15 in Cleveland, Ohio, in Relation to Introduction of the Protein - Conjugated Pneumococcal Vaccine. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47:1388-95.
11. Kicman-Gawłowska A, Chrześcijańska I, Stefanoff P. Meningitis and encephalitis in Poland in 2006. *Przegl Epidemiol.* 2008;62(2):253-60
12. Díaz P, Catalán N, Urrutia L, et al. Tendencias en la etiología de la meningitis bacteriana aguda en niños chilenos, período 1989-1998: Impacto de la vacuna anti-H influenzae tipo b (Hib). *Rev. méd. Chile,* Jul. 2001, 129 (7): 719-726.
13. Agudelo C, Muñoz N, De La Hoz F. Evaluación rápida del impacto de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* serotipo b en Colombia. *Revista Panamericana Salud Pública;*2000. 8(3):181-184.

14. Peltola H, Kilpi T, Anttila M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. *Lancet*. 1992 Sep 5;340(8819):592–594.
15. Iriiso R, Ocakcon R, Acayo JA, Mawanda MA, Kisayke A. Bacterial meningitis following introduction of Hib conjugate vaccine in northern Uganda. *Ann Trop Paediatr*. 2008 Sep; 28 (3):211-6.
16. Tique V, Alvis N, Parodi R, Bustos A, Mattar S: Meningitis agudas en Córdoba. Colombia 2002–2004. *Rev Salud Pública (Bogotá)* 2006 (Suppl 1): 33-46.
17. Michael J. Aminoff, David A. Greenberg, Roger P. Simon. *Clinical Neurology*. 6th ed. Lange Medical Book Series: McGraw-Hill Company 2005.
18. J S Kim, Y T Jang, J D Kim, T H Park, J M Park, P E Kilgore, W A Kennedy, E Park, B Nyambat, D R Kim, P H Hwang, S J Kim, S.H. Eun, H S Lee, J H Cho, Y S Kim, S.J. Chang, H F Huang, J D Clemens, J I Ward. Incidence of *Haemophilus influenzae* type b and other invasive diseases in South Korean children. *Vaccine* 2004;22:3952–3962.
19. Smith PB, Garges HP, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH, Benjamin DK Jr. Meningitis in preterm neonates: importance of cerebrospinal fluid parameters. *Am. J. Perinatol*. 2008 Aug; 25(7):421-6.

**Correspondencia:** Rafael Gustin  
Av. Brasil 600. Instituto Nacional de Salud del Niño.  
Pabellón II Medicina C.  
Telf. 3300066

**Correo electrónico:** rafaalgus@yahoo.com

**Recibido:** 12/06/12

**Aceptado:** 10/07/12