



**Características clínicas y microbiológicas de la meningitis por bacilos Gram  
negativos en niños de Medellín, Colombia.**

María Isabel Manrique Jaramillo  
Natalia Andrea Suarez Osorio

Trabajo de grado presentado para optar al título de Especialista en Pediatría

Asesores

Claudia Patricia Beltrán Arroyave, Especialista (Esp) en Enfermedades infecciosas  
Javier Mauricio Sierra Abaunza, Magíster (MSc) en Ciencias clínicas

Universidad de Antioquia  
Facultad de Medicina  
Especialización en Pediatría  
Medellín, Antioquia, Colombia  
2022

Cita	Manrique Jaramillo et al. (1)
Referencia	(1) Manrique Jaramillo MI, Suarez Osorio NA, et al. Características clínicas y microbiológicas de la meningitis por bacilos Gram negativos en niños de Medellín, Colombia. [Trabajo de grado especialización]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2022.
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	



Especialización en Pediatría, Cohorte LX.

Coautores: Alejandro Díaz Díaz, Juan Gonzalo Mesa Monsalve, Rosalba Vivas Trochez, Diana Cristina Ortíz Marín, Verónica Andrea Arango Urrego.



Biblioteca Médica

**Repositorio Institucional:** <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - [www.udea.edu.co](http://www.udea.edu.co)

**Rector:** John Jairo Arboleda Céspedes

**Decano/Director:** Carlos Alberto Palacio Acosta

**Jefe departamento:** Javier Orlando Contreras Ortiz

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

**Resumen: Introducción:** la meningitis por bacilos Gram negativos es infrecuente, se asocia con condiciones de riesgo y con alta morbi-mortalidad. La evidencia local sobre esta infección en niños es escasa. **Objetivo:** Describir las características microbiológicas y clínicas de niños con meningitis por bacilos Gram negativos en Medellín, Colombia entre 2011 y 2020. **Métodos:** estudio multicéntrico observacional. Se incluyeron pacientes menores de 18 años con cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo para bacilos Gram negativos. **Resultados:** Encontramos 68 pacientes (35 menores de 3 meses). Se identificó al menos una comorbilidad en el 83%, la más común fue la prematuridad (30,1%). Las bacterias más comunes fueron *E. coli* (44%), *Pseudomonas* spp (19%) y *Klebsiella* spp (17%). El 75% de los aislamientos fueron multi sensibles a los antibióticos. Se indicó terapia antibiótica combinada en 6,5%. Se curaron 53 pacientes; 62% presentaron complicaciones y nueve pacientes fallecieron. **Discusión:** En nuestro medio, la meningitis por bacilos Gram negativos se comportó de forma similar a otras series reportadas. **Conclusiones:** La meningitis por bacilos Gram negativos ocurrió principalmente en niños con factores predisponentes con alto porcentaje de complicaciones y muerte. Estos datos contribuyen al entendimiento de la enfermedad y a plantear estrategias terapéuticas que mejoren los desenlaces.

**Palabras clave:** meningitis, Enterobacteriaceae, líquido cefalorraquídeo, niños, neonatos.

**Abstract: Introduction:** Gram-negative meningitis is infrequent, associated with risk conditions and high morbidity and mortality. Local evidence on this infection in children is scarce. **Objective:** to describe the microbiological and clinical characteristics of children with Gram-negative meningitis in Medellin, Colombia between 2011 and 2020. **Methods:** Observational multicenter study. Patients under 18 years of age with positive cerebrospinal fluid culture for Gram-negative bacilli were included. **Results:** We found 68 patients (35 younger than 3 months). At least one comorbidity was identified in 83%, the most common was prematurity (30.1%). The most common bacteria were *E. coli* (44%), *Pseudomonas* spp (19%) and *Klebsiella* spp (17%). Seventy-five percent of the isolates were multi-sensitive to antibiotics. Combined antibiotic therapy was indicated in 6.5%. Fifty-three patients were cured; 62% presented complications and nine patients died. **Discussion:** In our setting, Gram-negative meningitis behaved similarly to other reported series. **Conclusions:** Gram-negative meningitis occurred mainly in children with predisposing factors with high percentage of complications and death. These data contribute to the understanding of the disease and to propose therapeutic strategies to improve outcomes.

**Keywords:** meningitis, Enterobacteriaceae, cerebrospinal fluid, infants, neonates

## Introducción

La meningitis bacteriana es una infección grave del sistema nervioso central (SNC), es considerada como una emergencia médica por su alta morbimortalidad.<sup>1,2</sup> Según el reporte del 2021 de la Organización mundial de la salud (OMS), causa hasta 250,000 muertes anuales<sup>3</sup> y afecta principalmente a la población menor de 5 años.<sup>4</sup>

La prevalencia de las meningitis bacterianas por *Haemophilus influenzae tipo B (Hib)*, *Streptococcus pneumoniae (Sp)* y *Neisseria meningitidis (Nm)* ha disminuido debido a la vacunación<sup>5</sup>, y a pesar de que la meningitis por bacilos Gram negativos (BGN) es poco común varios estudios han reportado un aumento en la incidencia por *E. coli* en neonatos y también otros microorganismos como *Klebsiella spp*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* y *Salmonella spp*, lo han hecho en pacientes con factores predisponentes como la prematuridad, las intervenciones neuroquirúrgicas, la inmunosupresión y el traumatismo craneoencefálico (TEC)<sup>6</sup>.

La meningitis causada por BGN presenta altas tasas de mortalidad<sup>7</sup>, y riesgo de complicaciones como choque séptico, abscesos cerebrales, convulsiones e hidrocefalia<sup>8</sup>; adicionalmente, son un reto terapéutico por el aumento de la resistencia a los antibióticos en este grupo de bacterias.<sup>5,9</sup>

No hay consenso basado en ensayos clínicos controlados sobre cuál es el mejor esquema de tratamiento. La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda la terapia combinada con cefalosporinas de tercera generación y un aminoglucósido<sup>10-14</sup>, mientras que otros expertos sugieren que la monoterapia es suficiente<sup>15,16</sup>. En nuestro medio, es usual el tratamiento con cefalosporinas de tercera o cuarta generación y ocasionalmente carbapenémicos en sitios con alta prevalencia de BGN multidrogoresistentes. Esta conducta no está basada en guías de práctica clínica, ni se conocen datos locales o nacionales que informen las características de esta enfermedad.

El objetivo de esta investigación fue describir las características clínicas, microbiológicas y desenlaces de los niños con meningitis por BGN.

## **Materiales y métodos**

Estudio multicéntrico, descriptivo, retrospectivo en siete instituciones de alta complejidad de la ciudad de Medellín, en pacientes menores de 18 años con meningitis por BGN con confirmación microbiológica, desde enero de 2011 a diciembre de 2020. La investigación fue realizada de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki y fue aprobada por los comités de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y de todas las instituciones participantes (10 junio de 2020).

Se obtuvo información de los aislamientos de BGN procedentes de cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR). Se revisaron los registros clínicos de los pacientes y se incluyeron sólo los que tuvieran signos o síntomas compatibles con meningitis (fiebre, convulsiones, alteración del estado de conciencia, irritabilidad, sepsis, vómito, cefalea o presencia de signos meníngeos), LCR alterado para la edad (menores de un mes: leucocitos  $>30$  cel/mm<sup>3</sup> con predominio de polimorfonucleares (PMN),  $>150$  mg/dl de proteínas y glucosa  $<30$  mg/dL; mayores de 1 mes, leucocitos  $>5$  cel/mm<sup>3</sup> con predominio de PMN, hipogluorraquia  $<30$  mg/dL o proteinorraquia  $>40$  mg/dl) o evaluación por especialista en infectología que haya considerado el aislamiento como una verdadera infección. Se excluyeron los pacientes con registros clínicos incompletos, los que tuvieron cultivos positivos para *Hib*, los polimicrobianos y los contaminados, definidos como aquellos que el médico tratante no validó, ante la ausencia de hallazgos clínicos compatibles con meningitis. Se revisaron los antibiogramas para identificar el perfil microbiológico. Para los casos donde hubo discordancia o dudas, se llevó a cabo un consenso entre los investigadores.

La información se recolectó por medio de un formulario en el software REDCap (Research Electronic Data Capture 9.1.5 - © 2022 de las instituciones IPS Universitaria y Hospital Pablo Tobón Uribe). Se incluyeron variables sociodemográficas, estudios de laboratorio y microbiología, tratamiento antibiótico empírico y dirigido. Se analizaron los desenlaces como curación clínica (resolución de la fiebre y de la sintomatología inicial según criterio médico) y microbiológica (esterilización del LCR), complicaciones y muerte.

Para el análisis estadístico las variables cualitativas nominales o categóricas fueron expresadas como frecuencias absolutas o proporciones, las variables cuantitativas continuas que no tuvieron distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se presentan en forma de mediana y rangos intercuartílicos (RIQ). El análisis de los datos se realizó en SPSS versión 20 y Excel versión 2205.

## **Resultados**

Se obtuvieron 154 cultivos de los que se excluyeron 21 por datos incompletos, 30 por contaminación, cuatro aislamientos de Hib, seis por aislamientos polimicrobianos y 25 porque presentaban un diagnóstico de ventriculitis. Se incluyeron 68 pacientes. En la tabla 1 se presentan las características generales de la población.

La mediana de edad fue de 2.8 (0 - 40,7) meses. El grupo etario más común fue el de menores de tres meses (51%). Tenían al menos una comorbilidad o factor predisponente 57 niños (83%).

En la Tabla 2 se presentan las manifestaciones clínicas. Dos pacientes fueron asintomáticos, pero se incluyeron por presencia de LCR alterado y evaluación por especialista en infectología que le dio validez al cultivo. Los signos meníngeos solo se reportaron en 11 (16%) niños. En ningún caso se documentó evaluación de papiledema.

El estudio de citoquímico del LCR fue anormal en 59 (93%) de 63 niños en los que estuvo disponible ya que no se procesó en 5 por escaso volumen de la muestra. La tinción de Gram fue positiva solamente en 23 casos (33,8%). *E. coli* fue el germen más común en 30 casos (44%). En la Tabla 3 se describen los microorganismos por edad.

La mayoría de los aislamientos (n=51; 75%) se interpretaron como multisensibles. Doce expresaron resistencia a cefalosporinas de tercera generación por producción de betalactamasas y cinco fueron resistentes a carbapenémicos.

De los pacientes con hemocultivos disponibles (n=57) se obtuvo una positividad del 40%. *E. coli*, fué el microorganismo que más se presentó con bacteriemia concomitante

(56,6%), seguido por *Serratia* spp (25%), *Enterobacter* spp (20%), *Klebsiella* spp (16,6%) y *Pseudomonas* spp (15,3%).

Los esquemas de tratamiento empírico más usados fueron la combinación de vancomicina y ceftriaxona en 14 pacientes (20%), seguido de vancomicina y cefepime en 11 pacientes (16%) y vancomicina y meropenem en 10 (14%). La mediana de tratamiento empírico fue 3 (2-5) días.

El antibiótico dirigido más indicado fue cefepime en 24 pacientes (39.3%), seguido de meropenem en 11 pacientes (18%) y ceftriaxona en 9 (14.7%). En menor proporción se indicó ciprofloxacina (n=5), cefotaxime (n=5), ampicilina (n=2) y aztreonam (n=1). Cuatro niños recibieron terapia dirigida con dos antibióticos: meropenem y cefotaxime en dos pacientes, meropenem y colistina (1) y cefepime más amikacina (1); tres de ellos tenían gérmenes multirresistentes. La duración mediana de tratamiento dirigido fue de 21 (17-22) días.

La Tabla 4 resume los desenlaces según el microorganismo. Sobrevivieron 59 pacientes (86,7%), de los cuales 53 tuvieron mejoría clínica. Hubo cuatro niños que no tuvieron curación clínica con el antibiótico inicial y requirieron cambio de tratamiento; y dos pacientes con secuelas irreversibles que requirieron redireccionamiento del esfuerzo terapéutico. La mediana de estancia hospitalaria fue de 32,5 (22 - 52) días.

El desenlace microbiológico se midió en 55 pacientes que tuvieron LCR de seguimiento disponible. En tres casos, el cultivo de LCR permaneció positivo, dos niños con *Pseudomonas* spp multirresistente y uno *Klebsiella* spp multisensible, con dispositivo intraventricular no retirado. Un paciente con *E. coli* multisensible cursó con complicación supurativa en SNC que requirió prolongación del tiempo de tratamiento.

En la Tabla 5 se muestran las complicaciones neurológicas según el microorganismo. Otras complicaciones no neurológicas ocurrieron en nueve (13,2%) pacientes: neumonía asociada al cuidado de la salud (2), falla respiratoria (2) y choque séptico (2), fungemia asociada a catéter venoso central (1), necesidad de traqueostomía (1) y hepatopatía

medicamentosa (1). Fallecieron 9 (13,3%) pacientes, todos con alguna comorbilidad asociada y 6 en las primeras 72 horas de ingreso al hospital.

## Discusión

Este es el primer estudio descriptivo en Colombia de meningitis por BGN en pediatría. La enfermedad se presentó principalmente en lactantes menores de tres meses con antecedente de prematuridad y el germen más común fue *E. coli*. Estos hallazgos coinciden con los datos reportados en las series internacionales<sup>17-20</sup> y es explicado por la exposición a enterobacterias al momento del parto, la necesidad de procedimientos invasivos y a la inmadurez inmunológica de esta población<sup>12</sup>.

En otros grupos etarios encontramos otros factores predisponentes para meningitis por BGN, como el uso de dispositivos intraventriculares y las intervenciones quirúrgicas en SNC<sup>6</sup>. En estos casos, la etiología fue más variada y se encontraron gérmenes relacionados al entorno hospitalario, como enterobacterias diferentes a *E. coli* y BGN no fermentadores como *Pseudomonas* spp<sup>8,21-26</sup>. Estos microorganismos se han relacionado con colonización durante intervenciones quirúrgicas, capacidad de formar biopelícula en dispositivos invasivos y estancia hospitalaria prolongada<sup>27</sup>. El TEC que ha sido ampliamente considerado como factor de riesgo especialmente en adolescentes<sup>6,28</sup> solo se presentó en un caso.

Algunos pacientes tuvieron citoquímico de LCR normal y tan solo el 34% tuvo una tinción de Gram para BGN. Los hallazgos de LCR normales en pacientes con meningitis se han descrito previamente, principalmente en población menor de tres meses, inmunosuprimidos y aquellos que recibieron terapia antibiótica previa<sup>20</sup>. También se ha descrito que la sensibilidad de la tinción es variable, reportándose positividad del 61% (8) y 50%<sup>29</sup>, lo cual contrasta con los hallazgos de nuestro estudio. Estos hallazgos denotan la importancia de la evaluación completa del paciente con sospecha de neuroinfección que abarque las manifestaciones clínicas las pruebas de diagnóstico microbiológico (citoquímico, Gram, cultivo de LCR, métodos moleculares), y los hallazgos radiológicos, particularmente en niños con factores de riesgo<sup>6</sup>.

A pesar de la alta prevalencia de BGN resistentes en nuestro medio, en esta serie de casos predominaron los microorganismos susceptibles. Se encontró que el 25% de los

cultivos (17 pacientes), presentaron resistencia a betalactámicos a partir de diferentes mecanismos, menor a lo reportado por otros autores <sup>17,32,33</sup>.

Uno de los desafíos en los cuales aún no hay consenso es definir la necesidad de tratamiento antibiótico combinado, teniendo en cuenta el aumento de la resistencia a los antibióticos a nivel mundial <sup>9,17</sup>. Varios estudios han planteado que la terapia antimicrobiana dirigida para BGN debe emplear un segundo antibiótico como los aminoglucósidos <sup>10-14</sup>; esta recomendación surgió desde 1982 cuando *Ronald N. Jones* y *Richard R. Packer* <sup>30</sup> demostraron in vitro que la adición de un aminoglucósido al tratamiento con cefalosporinas tiene un efecto sinérgico. Sin embargo, en nuestro medio se ha empleado el uso de monoterapia, descrito desde 1967 <sup>31</sup> y se sigue recomendando en la actualidad por diferentes autores <sup>16,20</sup>.

En nuestra serie, sólo cuatro pacientes recibieron dos antibióticos simultáneos como tratamiento dirigido; tres de ellos por presentar microorganismos multirresistentes. A pesar de que no se pueden comparar los desenlaces de los pacientes con monoterapia y terapia combinada, en nuestra investigación, la respuesta clínica definida como mejoría de síntomas y curación microbiológica a la monoterapia fue exitosa en la mayoría de los casos. En solo un caso (*Klebsiella pneumoniae* multisensible) hubo fallo al tratamiento dirigido, y estuvo relacionado con factores diferentes al antibiótico, como la retención de un dispositivo en SNC que impide el control del foco. <sup>27</sup>

En meningitis bacteriana se ha descrito que el riesgo de complicaciones es inversamente proporcional a la edad y se relaciona con el microorganismo, con complicaciones hasta del 50% <sup>34</sup> y en BGN hasta del 61%.<sup>8</sup> Esto coincide con nuestros hallazgos, donde se presentaron complicaciones principalmente en los menores de tres meses. En el estudio de Dellagrammaticas y colaboradores, se reporta un porcentaje menor de complicaciones en las meningitis por BGN tratadas con terapia combinada; sin embargo, este estudio sólo incluyó neonatos sin factores de riesgo, y cuando no se presentó buena respuesta inicial al tratamiento, usaron terapia intraventricular, planteando la necesidad de evaluar si la terapia combinada y/o intraventricular pudiese tener impacto en la disminución de las complicaciones <sup>14</sup>. Las complicaciones supurativas en SNC (empiema y absceso

cerebral) fueron más frecuentes en pacientes con meningitis por *E. coli*, seguidas de hidrocefalia; similar a otras revisiones de meningitis por BGN <sup>34</sup>.

La mortalidad (13%) fue inferior a la reportada en otras series que han informado cifras entre 17 y 37%. El 100% de los pacientes que fallecieron presentaban alguna comorbilidad (prematuridad, cirugía en SNC, síndrome de Down, dispositivo intraventricular y cáncer). <sup>7,8,35</sup>

La principal fortaleza de este estudio es que aporta datos no descritos antes en nuestro medio y plantea inquietudes sobre la necesidad de realizar estudios comparativos sobre la terapia combinada vs monoterapia y su impacto en las complicaciones. Las limitaciones son propias de un estudio retrospectivo como la falta de información en los registros clínicos, por lo que debieron excluirse varios pacientes elegibles, además no fue posible recolectar datos del seguimiento a largo plazo, por lo tanto, las complicaciones se identificaron solamente hasta el momento del alta.

En conclusión, en la población pediátrica de nuestra ciudad, la meningitis por BGN ocurre predominantemente en niños menores de tres meses y con factores de riesgo. Nuestros datos suman evidencia sobre esta enfermedad infrecuente, pero con alta morbimortalidad. El tratamiento dirigido con un solo medicamento activo contra estas bacterias, parece ser una opción adecuada en la curación microbiológica y clínica, teniendo en cuenta que las tasas de resistencia son menores en comparación con las reportadas en otros estudios internacionales. Sin embargo, se requiere más evidencia con estudios prospectivos, multicéntricos y analíticos que ayuden a definir cuál es el mejor abordaje terapéutico de estos pacientes.

## **Agradecimientos**

Agradecemos a todas las instituciones participantes por disponer y facilitar la información para la elaboración del proyecto: Hospital San Vicente Fundación, Hospital Pablo Tobón Uribe, Hospital General de Medellín, IPS Universitaria-Hospital Alma Mater de Antioquia, Clínica Las Américas Auna, Clínica El Prado y Clínica SOMA.

También agradecemos al Dr. Juan Felipe Quintero Moreno de la IPS Universitaria-Hospital Alma Máter de Antioquia, por la ayuda técnica recibida para la recolección de datos y manejo de Software. Y al Dr. Álvaro Hoyos por su participación en la elaboración del protocolo.

## Referencias

1. Uribe A, Correa S, Rodriguez LM, Barrientos JG, Orozco JP. Características clínicas, epidemiológicas y manejo terapéutico de la meningitis pediátrica en dos instituciones de Medellín, Colombia. *Univ y Salud*. 2018;20(2):121-30
2. Pérez MG, Escarrá F, Blanco BA, Reijtman V, et al. Epidemiología de las meningitis bacterianas en un hospital pediátrico: 2011–2016. *Medicina Infantil*. 2017;XXIV:320–4.
3. Kampo A, Greenwood B. La OMS y sus asociados piden una acción urgente contra la meningitis. 2021;1–2.
4. Instituto Nacional de Salud Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Comportamiento de meningitis bacteriana y enfermedad meningocócica. *Boletín Epidemiológico Semanal: semana epidemiológica 16 de 2020*. 2020; 2-10.
5. Nudelman Y, Tunkel AR. Bacterial meningitis: Epidemiology, pathogenesis and management update. *Drugs*. 2009;69(18):2577–96.
6. Tunkel AR, Van de Beek D, Scheld WM. Meningitis Aguda. In: John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. *Mandell GI, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*: 2004. 6th ed: 1142-185.
7. Taziarova M, Holeckova K, Lesnakova A, Sladeckova V, Bartkovjak M, Seckova S, et al. Gram-negative bacillary community acquired meningitis is not a rare entity in last two decades. *Neuroendocrinol Lett*. 2007;28(Suppl. 3):18–9.
8. Unhanand M, Mustafa MM, McCracken GH, Nelson JD. Gram-negative enteric bacillary meningitis: A twenty-one-year experience. *J Pediatr*. 1993;122(1):15–21.

9. Van De Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380(9854):1693–702. doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61186-6
10. American Academy of Pediatrics. Serious Bacterial Infections Caused by Enterobacteriaceae. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018-2021:328-31
11. Swanson D. Meningitis. *Pediatr Rev*. 2015;36(12):514–26.
12. Chávez-Bueno S, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(3):795–810.
13. McCracken GH. Current management of bacterial meningitis. *Adv Exp Med Biol*. 2004;549:31–3.
14. Dellagrammaticas HD, Christodoulou C, Megaloyanni E, Papadimitriou M, Kapetanakis J, Kourakis G. Treatment of gram-negative bacterial meningitis in term neonates with third generation cephalosporins plus amikacin. *Biol Neonate*. 2000;77(3):139–46.
15. Franco M. Guia para el tratamiento de la meningitis bacteriana aguda. *Hosp Infant Mex*. 2011;1-10.
16. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1267–84.
17. Li D, Zhang X, Wang Y, Xue J, Ji X, Shao X, et al. Epidemiology and Drug Resistance of Pathogens Isolated from Cerebrospinal Fluids at a Children's Medical Center in Eastern China During 2006–2020. *Infect Drug Resist*. 2021;Volume 14:5417–28.

18. Huixian L, Rui X, Ruheena J. Evaluation of cerebrospinal fluid and blood parameters finding in early diagnosis and drug therapy of suspected bacterial meningitis in neonates. *J Res Med Sci.* 2020;24(1).
19. Erickson TA, Munoz FM, Troisi CL, Nolan MS, Hasbun R, Brown EL, et al. The epidemiology of meningitis in infants under 90 days of age in a large pediatric hospital. *Microorganisms.* 2021;9(3):1–11.
20. Ouchenir L, Renaud C, Khan S, Bitnun A, Boisvert AA, McDonald J, et al. The epidemiology, management, and outcomes of bacterial meningitis in infants. *Pediatrics.* 2017;140(1):1–8.
21. Pai S, Bedford L, Ruramayi R. *Pseudomonas Aeruginosa* Meningitis / Ventriculitis in a UK Tertiary Referral Hospital. *QJM* 2016: 85-89.
22. Huttova M, Freybergh RF, Rudinsky B, Sramka M, Kisac P, Bauer F, et al. Postsurgical meningitis caused by *Acinetobacter baumannii* associated with high mortality. *Neuroendocrinol Lett.* 2007;28:15–6.
23. Wu YM, Hsu PC, Yang CC, Chang HJ, Ye JJ, Huang CT, et al. *Serratia marcescens* meningitis: Epidemiology, prognostic factors and treatment outcomes. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013;46(4):259–65. doi.org/10.1016/j.jmii.2012.07.006
24. Ahmad F, Brubaker M, Rajendraprasad SS, Hoeynck B, Clyde BL, Velagapudi M. Challenges in the Management of Gram-Negative Bacterial Infections in Patients With Ventriculoperitoneal Shunt. *Cureus.* 2021;13(8).
25. Briggs S, Ellis-Pegler R, Raymond N, Thomas M, Wilkinson L. Gram-negative bacillary meningitis after cranial surgery of trauma in adults. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(3):165–73.
26. Filka J, Huttova M, Tuharsky J, Sagat T, Kralinsky K, Kremery V. Nosocomial meningitis in children after ventriculoperitoneal shunt insertion. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 1999;88(5):576–8.

27. Gonz S, Carbonaro M, Fedullo AG, Sormani I, Ceinos C, Gonz R, et al. Infecciones asociadas a sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo en pediatría: análisis epidemiológico y de factores de riesgo de mortalidad. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(3):198–203.
28. Bobenrieth F. Trauma de cráneo en pediatría conceptos, guías, controversias y futuro. *Rev medica clínica Condes*. 2011;22(5):640–6. doi: 10.1016/S0716-8640(11)70476-X
29. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(1):32–42. doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70306-8
30. Jones RN, Packer RR. Antimicrobial activity of amikacin combinations against Enterobacteriaceae moderately susceptible to third-generation cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982;22(6):985–9.
31. Kaplan SL, Patrick CC. Cefotaxime and aminoglycoside treatment of meningitis caused by Gram-negative enteric organisms. *Pediatr Infect Dis*. 1990;9.
32. Peng X, Zhu Q, Liu J, Zeng M, Qiu Y, Zhu C, et al. Prevalence and antimicrobial resistance patterns of bacteria isolated from cerebrospinal fluid among children with bacterial meningitis in China from 2016 to 2018: a multicenter retrospective study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):1–10.
33. O'Neill E, Humphreys H, Phillips J, Smyth EG. Third-generation cephalosporin resistance among Gram-negative bacilli causing meningitis in neurosurgical patients: Significant challenges in ensuring effective antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(2):356–9.
34. Zainel A, Mitchell H, Sadarangani M. Bacterial meningitis in children: Neurological complications, associated risk factors, and prevention. *Microorganisms*. 2021;9(3):1–12.

35. Hammad OM, Hifnawy TMS, Omran DAH, Zaki S, Daraz A. Gram-negative bacillary meningitis in Egypt. *J Egypt Public Health Assoc.* 2011;86(1–2):16–20.