

11237
207
166



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL
CENTRO MEDICO "LA RAZA"**

**"NEGATIVIZACION DEL CULTIVO DE LIQUIDO
CEFALORRAQUIDEO Y EVOLUCION DEL
CUADRO CLINICO CON EL TRATAMIENTO
CON CEFOTAXIMA EN NIÑOS MENORES
DE DOS MESES DE EDAD CON
MENINGOENCEFALITIS BACTERIANA"**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
ESPECIALISTA EN :

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA :

DR. JOSE RAFAEL PARRA BRAVO

MEXICO, D. F.

ENERO 1988



ASESOR :

FALLA DE ORIGEN

DR. MAXIMO CONTRERAS S.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.

TITULO DEL PROYECTO.....	1
OBJETIVO.....	1
ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
HIPOTESIS.....	8
MATERIAL Y METODOS.....	9
ASPECTOS ETICOS.....	12
RUTA CRITICA.....	12
TRATAMIENTO ESTADISTICO.....	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSION.....	16
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	20

TITULO DEL PROYECTO.

"NEGATIVIZACION DEL CULTIVO DE LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO Y EVOLUCION DEL CUADRO CLINICO CON EL TRATAMIENTO CON CEFOTAXIMA EN NIÑOS MENORES DE DOS MESES DE EDAD CON MENINGOENCEFALITIS BACTERIANA".

OBJETIVO.

Conocer la respuesta del cultivo de liquido cefalorraquideo y la evolución clinica con el tratamiento con cefotaxima de la meningoencefalitis bacteriana en los niños menores de dos meses de edad.

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

Encuestas realizadas en los Estados Unidos a través de un periodo de 4 años, indican que anualmente un 0.2% de todos los pacientes pediátricos hospitalizados menores de dos meses de edad, padecen meningitis bacteriana(1). En México, Muñoz y colaboradores(2), refieren una frecuencia anual del 1% de esta patología.

Dentro de la patogenia de la meningitis neonatal, así como de la que se presenta dentro del primero al segundo mes de vida, se incluye como de capital importancia a la septicemia, refiriéndose un caso de meningitis por cada 4 casos de septicemia neonatal, además de mencionarse otros factores de importancia, entre los que cabe mencionar las infecciones del tracto respiratorio superior, diseminación hematógena a SNC, extensión o invasión directa o secundaria a procedimientos neuroquirúrgicos o traumatismo craneoencefálico(3-5).

La etiología de la meningitis bacteriana varía con la edad. En una revisión del Departamento de Infectología del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional, la etiología en 90 por ciento de los niños menores de dos meses de edad, es ocasionada por gérmenes gram-negativos y en 20% por gram-positivos(2); a semejanza de otras revisiones nacionales, en donde se observa el mismo porcentaje de distribución de gérmenes(6-35,38); dichos estudios difieren en algunos gérmenes en relación a la frecuencia observada en los Estados Unidos y otros países(4,5,7). Enzenauer y Baumgartner(8,9), mencionan a *H. influenzae* como un germen frecuente de meningitis dentro de este grupo de edad.

Existen una amplia variedad de factores, que influyen en la susceptibilidad del paciente en el desarrollo de la meningitis, siendo de mencionarse los factores relacionados con el huésped, los genéticos y los inmunológicos entre otros(4,5). La meningitis bacteriana es un padecimiento, con una alta letalidad, la que varía de un 10-15%, hasta un 25-35% en el lactante y recién nacido respectivamente(10).

La frecuencia de complicaciones durante la fase aguda y la evolución de la enfermedad, continúan siendo importantes, siendo de mencionarse el edema cerebral grave, el status epilepticos, el estado de choque y la hemorragia intracraneana -- entre las primeras y entre las segundas la de especial importancia es la ependimitis ventricular (ventriculitis), que es una complicación particular del paciente con meningitis por -- gérmenes gram-negativos, describiéndose en una serie una frecuencia del 2.6%(11). Su manejo es difícil, debido a que los -- aminoglucósidos no penetran en concentraciones adecuadas hasta los ventriculos(12), esto ha llevado al uso de la terapéutica intraventricular, utilizándose la cateterización permanente de la cavidad ventricular(13), habiéndose abandonado posteriormente, en virtud de que no se logra introducir en antibiotico en la concentración suficiente a la cavidad ventricular(14). La -- enfermedad da lugar a secuelas neurológicas incapacitantes en aprximadamente 35% de los sobrevivientes(4,5,11).

La terapéutica de la meningitis bacteriana es menos adecuada a la fecha; existen reportes de cepas resistentes a la -- terapéutica habitual, así como la falta de niveles bactericidas en el LCR(15,16,24); así mismo los resultados de la anti -- bioticoterapia para meningitis causadas tanto por gérmenes -- gram-negativos como por gram-positivos, previo a la introducción de las cefalosporinas han sido variables, reportándose en algunas series, frecuencias de mortalidad de un 35 hasta un 85 por ciento(17-19).

Dado el interes de muchos clinicos de evitar antibióticos potencialmente tóxicos o con limitadas concentraciones en el -- LCR, han sido estudiados antibióticos de amplio espectro contra aquellos gérmenes que comúnmente causan meningitis bacteriana; de enter los que destacan las cefalosporinas(18).

Las cefalosporinas de primera y segunda generación(18,19) no han demostrado seguridad en el tratamiento de la meningitis bacteriana, caso contrario a lo que sucede con las cefalosporinas de tercera generación(20,21).

La cefotaxima, es un antibiótico es un antibiótico beta-lactámico derivado del antibiótico natural cefalosporina C. Se obtiene fijando diversos grupos al núcleo del ácido 7-aminocefalosporánico, análogo del núcleo ácido 6-aminopenicilánico(32) Penetra de manera efectiva la pared celular bacteriana y ejerce su efecto antibacteriano, por inhibición competitiva de las enzimas esenciales para la síntesis de la pared celular bacteriana, teniendo una gran afinidad para las proteínas ligadoras de penicilina(PBPs) Ib y III, que son las proteínas probablemente más importantes en la mediación de la acción antibacteriana, siendo virtualmente estable a la mayoría de las beta-lactamasas, incluyendo los tipo I,III,IV,V Richmond(33). Estudios farmacológicos llevados a cabo en voluntarios sanos, concluyen una vida media de 75 minutos, con un volumen de distribución promedio de 0.22 litros por kilo, una excreción por la vía renal del 63% de la dosis administrada en 24 horas y un metabolismo hepático por un proceso de deacetilación(32). Tiene un espectro de acción que incluye bacterias aerobias gram-negativas y positivas y bacterias anaerobias(34). En un estudio realizado simultáneamente en dos hospitales, se obtuvieron concentraciones altas en LCR una hora después de la administración y permanecieron elevadas durante 7 horas. Cuatro horas -- después, los niveles en LCR fueron considerablemente mayores -- que las concentraciones plasmáticas(22).

La cefotaxima, desde el primer estudio piloto en el tratamiento de la meningitis en niños, publicado en 1980(22), ha recibido una considerable atención y uso clínico en este aspecto debido a su excelente penetración a LCR, resistencia a la hidrólisis por beta-lactamasas y falta de efectos adversos.

Belohradsky y otros(22), utilizaron cefotaxima para tratar 14 niños con meningitis purulenta causada por diversos gérmenes. Doce pacientes curaron y la única secuela que observaron fué hidrocefalia en un paciente. Cherubin(23), la encontraron eficaz en un 85% de los casos, siendo similares los resultados encontrados por Francke(24).

Los estudios realizados, muestran concordancia en obtener concentraciones adecuadas de cefotaxima en el LCR, con cifras promedio de 5.6-44.3mcg/dl(16,23-26).

A pesar de su amplio espectro de actividad, diversas series reportan cepas de *P. aeruginosa* resistentes(15,23,26).

Los principales efectos adversos reportados en diferentes series fueron flebitis, eosinofilia, transaminasemia leve, y elevaciones de fosfatasa alcalina y creatinina, en una frecuencia muy baja(24-28).

La concentración mínima inhibitoria(CMI) de cefotaxima y las concentraciones bactericidas contra cepas bacterianas aisladas de materiales clínicos, que se han tabulado con base en los resultados de varios estudios(19,22-26,29,31), demuestran tasas de inhibición significativas del rango del 88-99.5% para algunos gérmenes en concentraciones de 0.2mcg/ml. Los microorganismos aislados generalmente caen dentro del intervalo de la CMI de cefotaxima, a las concentraciones de la misma, observadas en el LCR en diferentes series(19,26-28).

Para establecer una comparación entre cefotaxima contra esquemas usuales de tratamiento, Primavesi y colaboradores(40) estudiaron 65 cepas bacterianas multiresistentes para determinar su estabilidad ante cefotaxima, investigándose además otros 14 antibióticos entre los que se incluyeron: ampicilina, mezlocilina, cefalotina, cefoxitina, ticarcilina, tetraciclina, gentamicina, amikacina, tobramicina y kanamicina. Más del 95% de los microorganismos son muy resistentes a los otros antibióticos, sin embargo respondieron satisfactoriamente a la cefotaxima.

Kobayashi(16), observa la negativización del cultivo del LCR a las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento con cefotaxima observando que la concentración mínima inhibitoria de cefotaxima contra la mayoría de los microorganismos aislados fue menor de 0.05mcg/ml. La concentración de cefotaxima en el LCR después de su administración fue de aproximadamente 5 mcg/ml, lo que demuestra concentraciones mucho mayores que las CMI de cefotaxima de los gérmenes aislados, demostrándose ade-

más su eficacia clínica con la curación de 15 de los 17 pacientes estudiados. Otras series observan la esterilización del LCR después de 2.25 días de iniciado el tratamiento, con una curación clínica en el 85 al 96% de los pacientes(15,18,22-28)

Basados en estudios farmacocinéticos, McCracken(30) recomienda un régimen terapéutico de 50mg/kg cada 12 horas para prematuros menores de una semana de edad, cada 8 horas para prematuros mayores de una semana y neonatos de término menores de una semana y cada 6 horas para neonatos de término mayores de una semana. Kafetzis(31), recomienda el esquema siguiente: 50mg/kg cada 8 horas para niños menores de una semana y cada 6 horas para niños mayores.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el servicio de Pediatría del Hospital de Infectología Centro Médico la "La Raza", la meningoccefalitis bacteriana - en los niños menores de dos meses, es una de las principales - causas de ingreso, con alta tasa de fracasos y complicaciones valoradas por la evolución clínica y positividad persistente - de los cultivos del LCR, durante el curso de la enfermedad con el tratamiento antibiótico actual, además de un número cada vez mayor de cepas resistentes a los antibióticos habituales.

Dado lo anterior, es menester el desarrollo e investigación de nuevos y más potentes antibióticos, que incluyan un espectro de acción más amplio así como de efectividad contra las cepas resistentes. Dentro de los antibióticos más recientemente aplicados se encuentra la cefotaxima, con espectro de actividad más amplio (cuadro ?), y superior a la de la ampicilina y aminoglucósidos contra gérmenes gram-negativos, además de un alto grado de estabilidad ante bacterias productoras de beta-lactamasa, un alto índice terapéutico y una baja frecuencia de reacciones adversas.

En los últimos dos años con la disponibilidad de cefotaxima en el manejo de la meningoccefalitis bacteriana, se ha observado una menor frecuencia de complicaciones y fracasos en la terapéutica, asociados a una menor morbi-mortalidad.

En nuestro medio, se pretende conocer su eficacia en el manejo de la meningitis purulenta en el niño menor de dos meses.

RAZONAMIENTO DE TRABAJO.

- 1.1. El tratamiento de la meningitis bacteriana tiene éxito si el antibiótico pasa al líquido cefalorraquídeo.
 - 1.2. La cefotaxima pasa al líquido cefalorraquídeo.
 - 1.3. La cefotaxima es útil en el tratamiento de la meningitis bacteriana.
-
- 2.1. El tratamiento de la meningitis bacteriana tiene éxito si el espectro antimicrobiano incluye al germen causal.
 - 2.2. La cefotaxima es un antibiótico de amplio espectro.
 - 2.3. La cefotaxima es útil en el tratamiento de la meningitis bacteriana.

MATERIAL Y METODOS.

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Pediatría -- Hospital de Infectología Centro Médico "La Raza", con los niños menores de dos meses de edad, hospitalizados con el diagnóstico de meningoencefalitis bacteriana, durante el periodo comprendido del 10. de mayo al 30 de noviembre de 1987. Considerandose cuadro de meningoencefalitis cuando el paciente presentó las siguientes características(5,35):

Clinicas:	Examen de LCR:
- Síndrome Infeccioso	-aspecto xantocrómico o turbio
- Síndrome Meningeo	-glucosa menor del rango 30-50 mg/dl
- Síndrome de Daño neuronal	-proteínas mayores del rango de 20-170mg/dl.
- Síndrome de Hipertensión intracraneana.	-celularidad mayor de 32mm^3 .
	-tipo celular con predominio de polimorfonucleares.

Los pacientes se incluyeron en el estudio, siempre y cuando cumplieron los siguientes criterios:

1. Criterios de inclusión:

- 1.a. menores de dos meses
- 1.b. ambos sexos
- 1.c. sospecha de sepsis
- 1.d. cuadro clínico y por LCR de meningoencefalitis
- 1.e. indicación de cefotaxima por el médico tratante.

2. Criterios de exclusión:

- 2.a. pacientes que durante el curso del tratamiento desarrollaran reacción de hipersensibilidad a la cefotaxima.
- 2.b. pacientes a quienes el médico tratante no tomó muestra de LCR en los tiempos establecidos.

3. Criterios de no inclusión:

- 3.a. pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los beta lactámicos.

La eficacia de cefotaxima en el tratamiento de la meningococcal bacteriana en niños menores de dos meses de edad se evaluó de acuerdo a la siguiente clasificación:

1. **EXCELENTE:** si el cultivo de líquido cefalorraquídeo se negativizó dentro de las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento. el número de células en el LCR bajó a menos de $100/\text{mm}^3$ y las concentraciones de glucosa se normalizaron antes de una semana.
2. **SATISFACTORIA:** si el cultivo de LCR se negativizó y se logró la curación sin ninguna secuela.
3. **FRACASO:** cuando los pacientes experimentaron exacerbación del cuadro clínico. requirieron cambio de antibiótico o no se demostró la negativización del cultivo de LCR.

Recursos Materiales.

A. Químico:

- A.1. Cefotaxima, sal pura de una potencia biológica de 93.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Roussel. Lote 69-1003).

B. Laboratorio:

- B.1. Tubos "Kimax" estériles de 10x1.5 con tapón de rosca
B.2. Agitador Vortex
B.3. Pipetas graduadas de 1 y 2ml
B.4. Medios estériles de BHI y Hinton-Mueller
B.5. Medios de cultivo de gelosa-sangre y gelosa-chocolate

METODO:

Cada vez que era captado un paciente menor de dos meses con diagnóstico clínico de meningitis bacteriana, la muestra de líquido cefalorraquídeo se tomó con bata y guantes estériles, ---

gorro y cubreboca. Previo aseo de la piel con agua y jabón y yodopolivinilpirrolidona, mediante la técnica habitual. A la muestra de LCR se le tabuló citoquímico, tinción de gram, coagulación y cultivo. La muestra de LCR se sembró en medios estériles de BHI, Hinton- Mueller, y en medios de cultivo gelsa sangre y gelosa-chocolate, de acuerdo a la bacteria identificada y se incubaba a 37°C en atmósfera de CO₂ al 10% durante 18 a 24 horas.

La dosis de cefotaxima utilizada fue de 200mg/kg, repartida en cuatro dosis (cada 6 horas), administrada por infusión intravenosa de 15 minutos de duración.

Además del monitoreo del paciente para determinar la aparición de reacciones adversas, se hicieron exámenes periódicos de LCR, sangre periférica, química sanguínea, orina, ultrasonido transfontanelar, tomografía computarizada de cráneo y potenciales evocados auditivos y visuales.

ASPECTOS ETICOS.

La toma del líquido cefalorraquídeo, fué llevada a cabo - por el médico tratante, mediante la técnica habitual de la punción lumbar de acuerdo al protocolo de estudio, no considerándose que la misma pusiera en peligro la vida del paciente. Se registró la evolución clínica y se valoró los resultados de las muestras del líquido cefalorraquídeo y no se actuó en forma -- distinta sobre el paciente.

RUTA CRITICA.

Se revisó el material bibliográfico durante el transcurso de un mes. Se inició el estudio una vez que fué aceptado este proyecto por el Comité de Investigación del Hospital de Infectología Centro Médico "La Raza". Durante el periodo de mayo a noviembre de 1987, se llevó a cabo la obtención de datos. Los últimos días se utilizaron para el análisis de los resultados y la presentación del informe técnico final.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.

Estadística no paramétrica. Análisis de las proporciones de casos de acuerdo a la clasificación arbitraria que se estableció.

RESULTADOS .

Los pacientes fueron 20 niños menores de 2 meses de edad con diagnóstico de meningitis bacteriana hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital de Infectología Centro Médico "La Raza", del 1° de mayo al 30 de noviembre de 1987. En la tabla 1 se resumen las características demográficas de los pacientes que incluyen sexo, edad, peso corporal y microorganismos causales, además del régimen de administración de cefotaxima. Doce pacientes eran femeninos y ocho varones. La edad varió de 10 a 60 días con una media de 32 días. En la tabla 2 se resumen las características clínicas de presentación de la meningitis para este grupo de edad. Los microorganismos causales, enumerados en la tabla 3, fueron identificados como *E. coli* y *S. pneumoniae* en cuatro pacientes cada uno, *Klebsiella sp.*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter agglomerans*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococcus* del grupo B en un paciente cada uno y desconocidos en 7 pacientes. De los 13 casos en los que se contó con aislamiento bacteriano en el LCR, 62% correspondió a gérmenes Gram-negativos y 38% a Gram-positivos. La meningitis se presentó consecutivamente a la infección por derivación del LCR en un paciente con meningitis por germen no identificado. Hubo dos casos de meningitis secundarias a la ruptura de meningocele, en un paciente por *P. aeruginosa* y en otro por germen desconocido.

La duración del tratamiento con cefotaxima a la dosis de 200 mg/kg, varió de 3 a 56 días, con una media de 21 días.

En la tabla 4 se resumen la eficacia terapéutica, las complicaciones o secuelas y la aparición de reacciones adversas en los 20 pacientes.

En cinco pacientes se encontró una enfermedad subyacente, con una distribución de meningocele lumbosacro en el 60%, prematuridad en el 20% y antecedente de ruptura prematura de membranas de más de 24 horas de evolución en el porcentaje restante.

Hubo siete fracasos (pacientes Nos. 1, 7, 10, 11, 12, 13 y 14), de

los cuales, uno (paciente No.10) tenía meningitis en asociación con una derivación del LCR y otro (paciente No.14) en asociación con prematuridad. En los 13 pacientes restantes, la eficacia de cefotaxima fué evaluada como excelente en 9 casos y satisfactoria en 4 casos, para obtener una tasa de curación global del 65%. La negativización del cultivo de LCR dentro de las primeras 48 horas de iniciado el tratamiento, se observó en 10(77%) de los trece aislamientos bacterianos obtenidos.

En la tabla 5, se describe la frecuencia de complicaciones que se presentaron durante la fase aguda de la enfermedad. Dentro de estas, las más frecuentes fueron el edema cerebral grave en un 35%, el status epilepticus y el estado de choque en un 15 por ciento cada una. En la tabla 6 se describe la frecuencia de complicaciones observadas durante la evolución de la enfermedad siendo las principales el bloqueo subaracnoideo, las úlceras de stress y el higroma subdural, en un porcentaje del 15 al 20%. La ependimitis ventricular (ventriculitis) solo se registró en el 10% de los casos. La mortalidad global fué del 10%. En la tabla 7 puede apreciarse que de los 18 sobrevivientes de este estudio, el 33.3% quedó con secuelas permanentes.

En ningún paciente se observó erupción cutánea ni otros signos o síntomas de reacciones adversas. Se advirtieron en total 2 anomalías de laboratorio en 1 paciente; hiperkalemia y acidosis metabólica persistente. Estas alteraciones, fueron atribuidas a una acidosis tubular renal tipo III. No se observaron otras anomalías de laboratorio en el resto de los pacientes.

En la figura 1 se muestra el curso clínico del paciente No.20. El paciente fué hospitalizado dos días después de la aparición de meningitis y se inició el tratamiento con cefotaxima, haciéndose previamente los exámenes de laboratorio y bacteriológicos indicados. Subsecuentemente un cultivo de 48 horas reveló que el microorganismo causal había sido erradicado. El día 7 de iniciado el tratamiento, la cuenta celular era de 25/mm³ y la glucosa se había normalizado. Por consiguiente la eficacia de cefotaxima fué evaluada como excelente.

La figura 2 muestra el curso clínico del paciente No. 13. Este paciente fué admitido en otro hospital 11 días después del inicio de la sintomatología de la meningitis. Durante dos días se administraron concomitantemente ampicilina y gentamicina, por sospecha de sepsis, sin observarse mejoría del cuadro clínico. Dos días después fué transferido al Hospital de Infectología CHR (trece días después de la aparición de la meningitis) e iniciándose manejo con asociación de penicilina-cloramfenicol. El examen inicial de LCR reveló un frotis positivo a bacilos Gram-negativos y un cultivo positivo a *Serratia marcescens*. Al día siguiente de iniciado el tratamiento el microorganismo había sido erradicado. Sin embargo, las alteraciones de la conciencia se exacerbaron, y la administración de penicilina-cloramfenicol fué descontinuada y se inició manejo con cefotaxima. Los hallazgos en el LCR mejoraron prontamente después del cambio a cefotaxima. Para el sexto día de tratamiento la cuenta celular era de $30/\text{mm}^3$ y la glucosa de 50mg/dl. Las alteraciones de la conciencia mejoraron gradualmente, pero posteriormente se detectaron datos sugestivos de abceso cerebral por ultrasonido transfontanelar, el cual fué corroborado por TAC junto con higromas frontales e infarto parietal derecho. Las complicaciones fueron atribuidas a la falta de adecuación del tratamiento inicial.

TABLA I. PACIENTES CON MENINGITIS PURULENTE TRATADOS CON CEFOTAXIMA

CASO No.	EDAD (DIAS)	SEXO	PESO (Kg)	MICROORGANISMO CAUSAL	C E F O T A X I M A		
					DOSIS DIARIA (mg/Kg)	DURACION (DIAS)	DOSIS TOTAL (gr.)
1	60 d.	M	5.1	S. PNEUMONIAE	200	4	4.080
2	38 d.	F	3.0	DESCONOCIDO	200	14	8.400
3	37 d.	M	2.8	DESCONOCIDO	200	14	7.840
4	20 d.	F	4.0	KLEBSIELLA SP.	200	21	
5	10 d.	F	3.5	DESCONOCIDO	200	17	11.900
6	22 d.	F	2.74	E. COLI	200	21	12.600
7	50	F	3.6	S. PNEUMONIAE	200	25	1.800
8	34	F	3.9	S. PNEUMONIAE	200	16	12800
9	10	F	2.15	DESCONOCIDO	200	21	8.820
10	13	M	2.95	DESCONOCIDO	200	41	24.6
11	41	F	4.6	DESCONOCIDO	200	38	22.8
12	21	M	3.3	E. COLI	200	21	14.3
13	60	M	4.6	SERRATIA MARCESCENS	200	56	39.2
14	39	F	2.8	ENTEROBACTE AGLOMER.	200	28	16.8
15	60	F	4 Kg.	PSEUDOMONAS AE.	200	21	18.480
16	45	M	4.5	S. PNEUMONIAE	200	7	6.3
17	18 d.	M	4.2	E. COLI	200	21	16.8
18	20 d.	F	2.9	STREPTOCOCCUS GRUPO B	200	21	12.6
19	37 d.	F	3.86	DESCONOCIDO	200	21	15.960
20	11 d.	M	3.4	E. COLI	200	21	14.700

TABLA 2. FRECUENCIA DE SIGNOS Y SINTOMAS EN
MENINGITIS BACTERIANA EN NIÑOS MENORES DE 2 MESES

SIGNO/SINTOMA	No. DE CASOS	% DEL TOTAL
FIEBRE	17	85
IRRITABILIDAD	15	75
CONVULSIONES	14	70
RECHASO AL ALIMENTO	12	60
DIARREA	12	60
VOMITOS	8	40
SOMNOLENCIA	4	20
RINORREA	2	10
MIOTATICOS EXALTADOS	16	80
FA ABOMBADA *	14	70
SIGNOS MENINGEOS	7	35
MENINGOCELE ROTO	2	10
AUMENTO PC **	1	5

* FONTANELA ANTERIOR

** PERIMETRO CEFALICO

**TABLA 3. MENINGOENCEFALITIS BACTERIANA EN NIÑOS
 MENORES DE 2 MESES ETIOLOGIA EN
 20 CASOS**

MICROORGANISMOSS	No. DE CASOS	PORCIENTO
E. COLI	4	20.0
S. PNEUMONIAE	4	20.0
KLEBSIELLA SP.	1	5.0
SERRATIA MARCESCENS	1	5.0
ENTEROBACTER AGGLOMERANS	1	5.0
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	1	5.0
STREPTOCOCCUS GRUPO B	1	5.0
DESCONIDOS	7	35.0
TOTAL	20	100

TABLA 4. RESULTADOS DE CEFOTAXIMA EN EL TRATAMIENTO DE LA
LA MENINGITIS PURULENTE EN NIÑOS MENORES DE 2 MESES

CASO No.	MICROORGANISMO CAUSAL	ENFERMEDAD SUBYACENTE	EFICACIA	REACCION ADVERSA	S E C U E L A
1	S. PNEUMONIAE	NINGUNA	FRACASO	NINGUNA	HIGROMA PARIETAL, HIROCEFALIA CUADRIPLAESIA ESPASTICA
2	DESCONOCIDO	MENINGOCELE SACRO	SATISFACTORIA	NINGUNA	NINGUNA.
3	DESCONOCIDO	NO	EXCELENTE	NINGUNA	NINGUNA.
4	KLEBSIELLA	NINGUNA	EXCELENTE	NO	NINGUNA.
5	DESCONOCIDO	NINGUNA	SATISFACTORIA	PROBABLE DANO TUBULAR RENAL	NINGUNA.
6	E. COLI	NO	EXCELENTE	NO	NINGUNA.
7	S. PNEUMONIAE	NINGUNA	FRACASO	NO	VENTRICULITIS
8	S. PNEUMONIAE	NO	EXCELENTE	NO	HIGROMAS (2), PCI ESPASTICA.
9	DESCONOCIDO	NO	SATISFACTORIA	NO	VENTRICULITIS, HIROCEFALIA
10	DESCONOCIDO	1). MENINGOCELE LUMBOSACRO 2). DERIVACION VP	FRACASO	NO	QUISTE PORENCEFALICO HIROCEFALIA.
11	DESCONOCIDO	NO	FRACASO	NO	HIROCELIA
12	E. COLI	NO	FRACASO	NO	ABSCESO CEREBRAL, HIGROMAS, HIROCEFALIA, INFARTO CEREBRAL.
13	SERRATIA MARCESCENS	NO	FRACASO	NO	QUISTE PORENCEFALICO HIROCEFALIA.
14	ENTEROBACTER AGLOMERANS	PREMATUREZ	FRACASO	NO	NINGUNA
15	PSEUDOMONAS AEU	MIELOMENINGOCELE HIROCEFALIA	EXCELENTE	NO	NINGUNA
16	S. PNEUMONIAE	NO	EXCELENTE	NO	
17	E. COLI	RPM 24 Hrs.	EXCELENTE	NO	NO
18	STREPTOCOCCUS GRUPO B	NO	EXCELENTE	NO	NO
19	DESCONOCIDO	NO	SATISFACTORIA	NO	NO
20	E. COLI	NINGUNA	EXCELENTE	NO	NO

TABLA 5. FRECUENCIA DE COMPLICACIONES
DURANTE LA FASE AGUDA

COMPLICACION	No. DE CASOS	% DEL TOTAL
EDEMA CEREBRAL	7	35
STATUS EPILEPTICUS	3	15
ESTADO DE CHOQUE	3	15
HEMORRAGIA INTRACRANEANA	1	5

**TABLA 6. FRECUENCIA DE COMPLICACIONES DURANTE
LA EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD**

COMPLICACION	No. DE CASOS	% DEL TOTAL
BLOQUEO SUBARACNOIDEO	6	30
ULCERAS DE STRESS	4	20
HIGROMA SUBDURAL	3	15
EPENDIMITIS VENTRICULAR	2	10
QUISTE PORENCEFALICO	2	10
ABCESO CEREBRAL	1	10
IRFARTO CEREBRAL	1	10
ARRITMIAS CARDIACAS	1	10

**TABLA 7. SECUELAS PERMANENTES EN 18
SOBREVIENTES CON MENINGITIS BACTERIANA**

S E C U E L A	Nº. DE CASOS	PORCIENTO
HIDROCEFALIA	6	30
PCI. ESPASTICA	3	15
PORENCEFALIA	2	10
AMAUROSIS	1	5
CONVULSIONES	1	5
LESION PARES CRANEALES	1	5

FIGURA 1. CURSO CLINICO DE UN VARON DE 11 DIAS (CASO 20) CON MENINGITIS POR E. COLI TRATADO CON CEFATOXINA DESDE EL SEGUNDO DIA DESPUES DEL COMIENZO DE LA ENFERMEDAD

DIA DE TRATAMIENTO		1	2	3	4	5	6	7	8	
TEMPERATURA	39									
	38									
	37									
	36									
FONTANELA ABOMBADA		++	+	+	-	-	-	-	-	
CONVULSION		+	+	-	-	-	-	-	-	
VOMITO		++	+	-	-	-	-	-	-	
RECHAZO AL ALIMENTO		+	+	-	-	-	-	-	-	
MIOTATICOS		+++	+++	++	+	-	-	-	-	
E. COLI		+		-						
L. C. R.	CELULAS	2600		500		140		25		
	PROTEINAS (mg/dl.)	270		145		100		100		
	GLUCOSA (mg/dl.)	31		21		25		35		
LEUCOCITOS (X 102)		160		87						
NEUTROFILOS (%)		75		80						

FIGURA 2. CURSO CLINICO DE UN NINO DE 2 MESES DE EDAD (CASO 13) CON MENINGITIS POR S. MARCESCENS TRATADO CON CEFOTAXIMA DESDE EL QUINCEAVO DIA DESPUES DEL COMIENZO DE LA ENFERMEDAD

DIA DE TRATAMIENTO		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
TEMPERATURA	39											
	38											
	37											
	36											
		↑ AMP/SENTA	↑	↑ PENI/CLOR	↑	↑ CTX						
ALT. CONCIENCIA	+	+	+++	++++	++++	+++	+++	++	++	+	-	
CONVULSION	+	+	+	++	++	+	-	-	-	-	-	
S. MARCESCENS			+	-	-		-					
L.C.R. CELULAS (mm ³)			2300	4500	3360		160				30	
PROTEINAS (mg/dl)			900	364	280		210				400	
GLUCOSA (mg/dl)			26	10	22		50				50	
LEUCOCITOS (x10 ²)			53		63					10.1		
NEUTROFILOS (%)			68		51					78		

UST(9/OCT./87): DATOS SUGESTIVOS DE ABSCESO CEREBRAL TEMPORAL IZO.

TAC(22/OCT./87): ABSCESO CEREBRAL TEMP. IZO.
 HIGROMAS FRONTALES BILAT.
 INFARTO CEREBRAL PARIETAL DER.
 HIDROCEFALIA MODERADA.

DISCUSION .

El presente estudio en pequeña escala, que incluyó 20 pacientes, fué diseñado para conocer la respuesta del cultivo de líquido cefalorraquídeo y la evolución clínica con el tratamiento con cefotaxima de la meningitis bacteriana en los niños menores de dos meses.

La sintomatología principal de presentación de la meningitis en este grupo de edad, en orden de frecuencia fueron fiebre, irritabilidad, convulsiones, rechazo al alimento, diarrea, vómitos y somnolencia. La signología principal encontrada, fué de hiporreflexia osteotendinosa, abombamiento de fontanela anterior, y alteraciones del estado de conciencia, encontrándose una baja frecuencia de signos meníngeos positivos, datos que concuerdan con los reportados en otras series y que nos demuestra la pobre signo-sintomatología de esta entidad en este grupo de edad.

De acuerdo con la distribución de gérmenes aislados y en relación con lo reportado en diferentes series, el mayor porcentaje corresponde a los Gram-negativos, de entre los que predominó *E. coli*. El aislamiento frecuente de este microorganismo, puede estar en relación a la alta incidencia de diarrea en la presentación clínica de la meningitis, por lo que se consideraría a la vía enteral, como una de las principales vías de entrada. En esta serie, encontramos una frecuencia mayor de microorganismos Gram-positivos, en relación a otras, debiéndose mencionar dos hechos importantes; la mayor predominancia de *S. pneumoniae* y el haber identificado a *Streptococcus* del grupo B. Este último no ha sido reportado en otras series nacionales.

La cefotaxima fué eficaz desde el punto de vista de negativización del cultivo de LCR y mejoría del cuadro clínico en 13 pacientes. Uno de los pacientes que se consideró como fracaso, padecía meningitis con origen de la misma en una infección por derivación del LCR, una condición clínica que generalmente impide la curación hasta que la derivación es removida. Los otros fracasos fueron atribuidos a un diagnóstico tardío y a la falta

de un tratamiento oportuno. Observamos que la evolución de la enfermedad, antes de establecerse el diagnóstico, varió de 1 a 13 días, con una media de 8 días.

Debemos mencionar que aunque la negativización del cultivo del LCR dentro de las primeras 48 horas se logró en 10 de los 13 gérmenes aislados(77%), solo en 4 pacientes(31%) se logró la curación sin ninguna secuela. Esto puede ser atribuido a que el diagnóstico y la iniciación del tratamiento se establecieron en una forma tardía.

La letalidad por meningitis bacteriana ha disminuido progresivamente en este grupo de edad, de un 46.7% en la década pasada a un 25.5% en esta década. En el estudio, observamos una letalidad del 10%. Posiblemente baja por la corta duración del mismo. Los posibles factores involucrados en este descenso son múltiples: diagnóstico más oportuno, conocimiento de la epidemiología, reconocimiento y manejo adecuado de las complicaciones y un manejo antibiótico adecuado. En el estudio corroboramos, como ante un diagnóstico más tardío, la frecuencia de fracasos es mayor, a pesar de establecerse un tratamiento antibiótico adecuado.

Las complicaciones de la fase aguda señaladas en la tabla 4, son las que con mayor frecuencia determinan la causa de la muerte del paciente en las etapas iniciales de la enfermedad, de tal forma que es necesario identificarlas tempranamente para aumentar las posibilidades de sobrevivida. En el estudio actual, dado lo pequeño de la muestra, no pudimos obtener la letalidad relativa de cada una de estas complicaciones.

Las secuelas observadas en los 18 sobrevivientes de este estudio, fueron atribuidas al retardo en el diagnóstico y tratamiento oportuno, más bien que a la inadecuada eficacia del mismo. No hemos observado secuelas en 12 de los 18 sobrevivientes hasta el momento actual, dado la falta de tiempo para su seguimiento. El pronóstico de esta enfermedad es aún muy sombrío. Teóricamente, de un grupo de cien niños menores de 2 meses con meningitis bacteriana, fallecerán de 10 a 12, 30 a 40 quedarán con secuelas neurológicas permanentes y de los 50 a 70 restantes, probablen-

te la mitad tendrá un coeficiente intelectual limítrofe con la normalidad.

Las anomalías encontradas con el uso de cefotaxima, -- fueron transitorias y no fueron lo bastante serias para justificar la discontinuación del fármaco. El caso referido con la presencia de hiperkalemia y acidosis metabólica persistente, que -- fueron catalogados como una acidosis tubular renal tipo III, se consideró como probable daño tubular secundario al uso de aminoglucósido, que previamente y por espacio de 9 días había recibido el paciente, más que al uso de la cefotaxima, ya que el dato de hiperkalemia se detectó a su ingreso, no así la acidosis metabólica, la cual se detectó durante el curso de la enfermedad, -- por lo que pudiésemos considerarla tal vez como efecto de la cefotaxima, ya que no se registraron otras posibles causas de la misma.

ESTA TESIS DE BEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES .

1. Los microorganismos Gram-negativos, predominan como agentes etiológicos de la meningitis bacteriana en los niños menores de dos meses.
2. La negativización del cultivo del LCR dentro de las primeras 48 horas de iniciado el tratamiento, se obtuvo en el 77% de los aislamientos bacterianos.
3. La eficacia terapéutica de la cefotaxima fué adecuada en 13 pacientes, para obtener una respuesta global de curación del 65 por ciento.
4. Las complicaciones de la fase aguda no fueron factores determinantes en la letalidad, probablemente debido a su identificación temprana.
5. La ventriculitis tuvo una baja frecuencia de presentación bajo el esquema con cefotaxima.
6. La frecuencia de mortalidad bajo este régimen de tratamiento esta dentro del rango reportado en la literatura mundial.
7. Uno de los principales factores involucrados en la gravedad de este padecimiento y que se ve atestiguada por la elevada frecuencia de secuelas neurológicas incapacitantes, esta en relación al diagnóstico tardío del mismo.
8. La cefotaxima no tiene efectos adversos de importancia que justifiquen la interrupción del fármaco.
9. Los resultados sugieren firmemente que la cefotaxima debe ser el fármaco de elección para el tratamiento de la meningitis bacteriana en niños menores de dos meses.

BIBLIOGRAFIA.

1. Schelch WF, Ward JI, Band JD, et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1978 trough 1981: The National Bacterial Meningitis Surveillance Study. JAMA 1985;253:1749-1754.
2. Muñoz O, Cantú MJ, Trejo PJ, Fierro H. Meningoencefalitis purulenta. Etiología y tratamiento. Gac Med Méx 1979;115:89-91.
3. Overall JC. Neonatal bacterial meningitis. J Pediatr 1970;40:499-513.
4. Bell WE, McGuinness GA. Suppurative central nervous system infections in the neonate. Seminars Perinatol 1982;6:1-20.
5. Klein JA, Feigin RD, McCracken GH. Diagnosis and management of meningitis. Pediatrics 1986;78(Suppl):959-982.
6. Vargas OA, Palma ChA. Meningoencefalitis purulenta neonatal. Rev Med IMSS 1985;23:501-505.
7. Yogev R. Advances in diagnosis and treatment of childhood meningitis. Pediatr Infect Dis 1985;4:321-325.
8. Enzenauer RW, Bass JW. Initial antibiotic treatment of purulent meningitis in infants 1 to 2 months of age. Am J Dis Child 1983;137:1055-1056.
9. Baumgartner ET, Augustine EF, Steele RW. Bacterial meningitis in older neonates. Am J Dis Child 1983;1052-1054.
10. Echevarria YJL, Vargas OA, Jasso GL. Meningitis purulenta en el neonato. I. Diagnóstico y bacteriología. Bol Med Hosp Infant Mex 1981;38:933-936.
11. Muñoz O, Cantú MJ, Trejo PJ, Fierro H. Meningoencefalitis purulenta. Complicaciones de la fase aguda y su manejo, letalidad, secuelas y pronóstico. Gac Med Mex 1979;115:91-94.
12. Kaiser AB, McGee AZ. Aminoglycoside therapy in neonatal meningitis. N Engl J Med 1975;293:1215-1218.
13. Lee EL, Robinson MJ. Intraventricular chemotherapy in neonatal meningitis. J Pediatr 1977;91:991-994.

14. McCracken GH, Mize SG. A controlled study intrathecal anti-biotic therapy in gram negative enteric meningitis of infancy. *J Pediatr* 1976;89:66-72.
15. Jacobs RF, Wells TG, Steele RW, Yamauchi T. A prospective -- randomized comparison of cefotaxime vs ampicilin and chloramphenicol for bacterial meningitis in children. *J Pediatr* 1985 ;107:129-133.
16. Kobayashi Y, Morikawa Y, Haruta T, et al. Clinical evaluation of cefotaxime in the treatment of purulent meningitis - in children. *Clin Ther* 1981;4:89-110.
17. Mangi RJ. Gram negative bacillary meningitis. *Am J Med* 1975; 59:829-835.
18. Landesman SH, Corrado ML, Shah PM. Past and current roles for cephalosporin antibiotics in the treatment of meningitis. *Am J Med* 1981;71:693-703.
19. Fisher LA, Chow AT, Guze LA, Yoshikwa T. Cephalotin and cephalosporidin therapy for bacterial meningitis. *Ann Intern Med* 1983;143:1743-1745.
20. Fass RJ. Comparative in vitro activities of third generation cephalosporins. *Arch Intern Med* 1983;143:1743-1745.
21. McCracken GH, Threlkeld N, Mize SG. Moxalactam therapy for neonatal meningitis due to gram negative enteric bacilli. *JAMA* 1984;252:1427-1432.
22. Belohradsky BH, Geiss D, Marget W, Kafetzis D. Intravenous cefotaxime in children with bacterial meningitis. *Lancet* 1980;1:61-63.
23. Cherubin ChE, Eng RH. Experience with the use of cefotaxime in the treatment of bacterial meningitis. *Am J Med* 1986;80: 398-404.

24. Francke EL, Neu HC. Use of cefotaxime, a beta lactamase stable cephalosporin, in the therapy of serious infections, including those due to multiresistent organisms. *Am J Med* 1981;71:435-442.
25. Cherubin CE, Lefrock J. Cefotaxime in the treatment of meningitis. *Infection* 1985;13(Suppl 1):S68-S72.
26. Mullaney DT, John FJ. Cefotaxime therapy. *Arch Intern Med* 1983;143:1705-1708.
27. Shehla H. Cefotaxime therapy of neonatal gram-negative bacillary meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:499-502.
28. Lecour H, Seara A, Mota M, Cordeiro J. Cefotaxime in pneumococcal meningitis. *Infection* 1985;13(Suppl 1):S73-S75.
29. Helwig HF. Cefotaxime monotherapy of bacterial meningitis caused by gram-positive pathogens. *Infection* 1985;13(Suppl 1):S62-S67.
30. McCracken GH, Trekelde ME, Thomas ML. Pharmacokinetics of cefotaxime in newborn infants. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21:683-684.
31. Kafetzis DA, Papadatos GJ, Kipiki AN. Treatment of severe neonatal infections with cefotaxime. Efficacy and pharmacokinetics. *J Pediatr* 1982;100:483-489.
32. Luthy R, Munch R, Blaser J, et al. Human pharmacology of cefotaxime (HR-756), a new cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;16:127-133.
33. Fu K, Neu H. Beta-lactamase stability of HR-756, a novel cephalosporin, compared to that of cefuroxime and cefoxitin. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;15:25-28.

34. Neu H, Aswapokee N, Aswapokee P, et al. HRS-756, a new cephalosporin active against gram-positive and gram-negative aerobics and anaerobics bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1980 ;273-281.
35. Gutierrez G. Meningoencefalitis purulenta. En: Kumate J, Gutierrez G: *Manual de Infectología*. 10a. Ed. México, Méndez Cervantes, 1984. p.167-175.
36. Barry Al. The antimicrobial susceptibility test. Principles and practices, Philadelphia, Lea Febiger, 1976;76:89-100.
37. Washinton JA, Barry AL. En: *Manual Clinical Microbiology American Society for Microbiology*. 1a. Ed. USA, McGraw-Hill. 1975 p.410-417.
38. Olea MA. Evaluación de la cefotaxima en el tratamiento de la meningoencefalitis por enterobacterias en niños. Tesis de Post grado, Residencia de Pediatría, UNAM. IMSS, 1985.
39. Primavesi CA. Bakteriologische untersuchung mit cefotaxim einneuen cephalosporin. *Med Welt* 1979;30:1407-1409.