

11237
20
90



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Hospital General Centro Médico La Raza
I. M. S. S.

ESTUDIO COMPARATIVO DEL MANEJO DE LA MENINGO-
ENCEFALITIS PURULENTO CON CLORAMFENICOL VERSUS
CLORAMFENICOL MAS PENICILINA

TESIS DE POSTGRADO

que para obtener la Especialidad en
PEDIATRIA MEDICA
p r e s e n t a

DRA. MERCEDES MAYA LAGA



I. M. S. S.

Asesor de tesis:

Dra. María del Carmen Corbea Robles
Dr. Juan Games Eteroad

María del Carmen Corbea Robles

México, D. F.

1989

FALLA DE ORIGEN



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.

I N D I C E

Título.....	1
Objetivo.....	2
Antecedentes.....	3
Planteamiento del problema.....	5
Hipótesis.....	6
Material y Método.....	7
Resultados.....	9
Discusión.....	12
Conclusiones.....	14
Tablas y Gráficas.....	15
Bibliografía.....	23

**"ESTUDIO COMPARATIVO DEL MANEJO DE LA MENINGOENCEFALITIS
PURULENTE CON CLORAMFENICOL VERSUS CLORAMFENICOL
MAS PENICILINA"**

OBJETIVO

Comparar la efectividad del cloramfenicol solo contra cloramfenicol mas penicilina en el tratamiento de la meningocencefalitis purulenta sin gérmen identificado en el lactante y preescolar.

ANTECEDENTES

El manejo antimicrobiano de la meningoencefalitis purulenta en los niños de 2 meses a 6 años de edad ha sufrido modificaciones a través de las últimas dos décadas. El inicial fue penicilina, cloramfenicol y sulfas (1); con el descubrimiento y aplicación de la ampicilina, ésta pasó a ser la droga de elección. A partir de la década de los 80's, se demostró en el Valle de México una resistencia mayor del 10% de las cepas de Haemophilus influenzae tipo b por lo cual el esquema se cambió a penicilina y cloramfenicol (2). Sabemos que los gérmenes mas frecuentemente responsables de meningoencefalitis purulenta en nuestro medio en el grupo de edad de 2 meses a 6 años, son en orden de frecuencia: Haemophilus influenzae tipo b, Streptococcus pneumoniae y Salmonellas (3). En la literatura hay reportes de manejo tanto en animales de experimentación (4,5), como en pacientes con meningoencefalitis purulenta (6,7) - que se han manejado solo con cloramfenicol, de ellos destaca el efectuado por Shann y cols. en Nueva Guinea (8), en el que se demostró resistencia del Streptococcus pneumoniae a penicilina, logrando resultados semejantes al manejar cloramfenicol solo y cloramfenicol mas penicilina.

De los tres gérmenes mas frecuentes en nuestro medio como causantes de meningoencefalitis, el cloramfenicol es el

antibiótico de elección en dos de ellos como es Haemophi--
lus influenzae tipo b y Salmonella; y de segunda elección
en Streptococcus pneumoniae, por lo cual decidimos reali--
zar el estudio ya que el cloramfenicol tiene la gran ventaa
ja de una absorción adecuada por vía oral, lo cual no suced
e con la penicilina sódica, además de que el esquema es -
con un solo antimicrobiano y se puede evitar que el pacient
e tenga una vía intravenosa permeable.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe diferencia en cuanto a la evolución clínica y complicaciones de pacientes lactantes y preescolares con meningoencefalitis purulenta sin germen aislado tratados con penicilina mas cloramfenicol y los tratados con cloramfenicol solo?

H I P O T E S I S

Hi. El tratamiento antimicrobiano de la meningoencefalitis purulenta del lactante y preescolar sin germen identificado con cloramfenicol solo es similar a la combinación de cloramfenicol mas penicilina.

Ho. El tratamiento con cloramfenicol solo es mejor que el de cloramfenicol mas penicilina.

M A T E R I A L Y M E T O D O

El estudio fue realizado en el Servicio de Pediatría del Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza - del Instituto Mexicano del Seguro Social de marzo a noviembre de 1988. La población estudiada la formaron lactantes y preescolares de ambos sexos (de 2 meses a 6 años de edad) que ingresaron al área de hospitalización con diagnóstico de meningococcal meningitis purulenta sin germen identificado, fundamentándose ésta última de acuerdo a los siguientes criterios: cuadro clínico caracterizado por síndrome infeccioso, edema cerebral, irritación meníngea y/o daño neuronal; y citoquímico de líquido cefalorraquídeo con hipoglucorraquia (< 40 mg/dl), hiper celularidad ($> 1,000$ células con predominio de polimorfonucleares) y elevación de proteínas. La reacción inmunológica practicada a su ingreso (látex o coagulación) debió ser negativa para *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. Los pacientes no debieron haber recibido tratamiento antimicrobiano 72 horas previas a su ingreso a la unidad.

Se formaron dos grupos, a los que en forma aleatoria se les asignó el tratamiento a base de cloramfenicol a dosis de 100 mg/Kg/día (inicialmente por vía parenteral y en cuanto el paciente pudiera aceptar la vía oral, éste fármaco se administró por la misma hasta completar 10 ---

días) éste fue el grupo I. El grupo II estuvo constituido por los pacientes que se manejaron con el esquema convencional (penicilina sódica cristalina a dosis de 200,000 - UI/Kg/dosis cada 4 horas por vía intravenosa y cloramfenicol a 100 mg/Kg/día, inicialmente por vía parenteral, y - cuando el paciente toleró la vía oral el fármaco se administró por la misma durante 10 días).

A ambos grupos de pacientes se les manejó el edema cerebral con manitol, restricción de líquidos, dexametasona, difenilhidantoina y ayuno por 48 a 72 horas. De ambos - grupos se excluyeron aquellos pacientes en quienes por - cultivo se determinó etiología diferente a las bacterias - referidas previamente (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Salmonella*) y aquellos que por causas diversas ameritaron modificación del esquema antimicrobiano indicado previamente. Asimismo, tampoco se incluyeron en éste estudio a aquellos pacientes que presentaron malformaciones del sistema nervioso central y sistemas de derivación ventrículo-peritoneal o ventrículo-atrial.

Se registró la evolución que tuvieron los pacientes en cuanto a mortalidad, complicaciones de fase aguda y resultados de citoquímicos de líquido cefalorraquídeo obtenidos durante su estancia.

La prueba estadística empleada fue la t de Student para muestras pareadas y no pareadas.

RESULTADOS

Durante el periodo de tiempo establecido para el estudio ingresaron al Servicio de Pediatría del Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza 124 pacientes lactantes y preescolares con diagnóstico de meningoencefalitis purulenta, de los cuales se eliminaron 92 (74%) por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos al inicio del estudio.

Fueron 32 los niños que participaron en el estudio, de los cuales 16 pacientes formaron el grupo I (cloramfenicol solo) y 16 pacientes del grupo II (cloramfenicol mas penicilina). El promedio de edad del grupo I fue de 19.5 ± 18 meses y del grupo II fue de 10.5 ± 13 meses. No existió diferencia estadísticamente significativa respecto a la edad entre ambos grupos. En relación al sexo, el grupo I estuvo conformado por 9 pacientes del sexo masculino y 7 del sexo femenino, el grupo II tuvo 7 pacientes del sexo masculino y 9 del sexo femenino.

Al comparar la celularidad del primer citológico de líquido cefalorraquídeo tomado al ingreso de los pacientes, existía mayor celularidad en el grupo I en relación al grupo II observándose que al sexto día de tratamiento la disminución de la celularidad fue mayor para el grupo I que para el grupo II, sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa. $p < 0.05$ NS (gráfica 1).

Analizando por separado la celularidad del citoquímico del líquido cefalorraquídeo en ambos grupos al ingreso y - al sexto día de tratamiento se encontró que existía celularidad mayor a expensas de polimorfonucleares para el grupo I en relación al II con una $t=2.09$ y $p<0.05$ NS (gráfica - 2), persistiendo ésta situación al sexto día de tratamiento con una $t=1.92$ y $p<0.05$ NS. Con respecto a los mononucleares, en el grupo II se encontró un mayor porcentaje de éstas células con respecto al grupo I al inicio del tratamiento; con una $t=2.09$ y $p<0.05$ NS; invirtiéndose ésta relación al sexto día de tratamiento con una $t=2.41$ y $p < 0.05$ NS (gráfica 3).

En relación a los niveles de glucosa de líquido cefalorraquídeo, fueron semejantes para ambos grupos con $t=1.70$ y $p<0.01$ NS, presentándose normalización de la misma en - ambos grupos al sexto día de tratamiento $t=0.11$ y $p<0.01$ NS (gráfica 4).

Con respecto a los niveles de proteínas entre los dos grupos al inicio y al sexto día de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas $p < 0.001$ NS (gráfica 5).

Los hallazgos de la exploración física que predominaron en ambos grupos al inicio del tratamiento fueron semejantes en ambos grupos (cuadro 1); y con respecto a la -

sintomatología previa a la hospitalización existió discreta diferencia entre ambos grupos en cuanto a irritabilidad y rechazo al alimento (cuadro 2).

Con respecto a las complicaciones de fase aguda presentadas en ambos grupos: choque, hipertensión intracraneana, status epiléptico y hemorragia intracraneana; no hubo diferencias estadísticamente significativas (cuadro 3).

En ninguno de los dos grupos hubo defunciones.

Tomando en consideración que solo se observó a los pacientes durante la etapa aguda de su enfermedad, así como en su estancia hospitalaria, no se apreciaron complicaciones tardías.

DISCUSION

La principal razón de administrar penicilina mas cloramfenicol en la meningoencefalitis purulenta es la alta sensibilidad que muestran Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae tipo b, Salmonella y Neisseria meningitidis a dicho esquema antibiótico, ésta última bacteria se presenta con poca frecuencia en nuestro medio. El cloramfenicol es, por sí mismo bactericida contra éstos microorganismos.

Los resultados del presente estudio sugieren que el cloramfenicol solo es tan efectivo como la asociación de cloramfenicol mas penicilina en el tratamiento de las meningoencefalitis purulentas sin germen identificado del lactante y preescolar, ya que no se observaron diferencias en cuanto a mortalidad y complicaciones al comparar los dos grupos de pacientes. Estos resultados concuerdan con los reportes de Rahal y Simberkoff, Lambert y Shann, quienes encontraron que el tratamiento con cloramfenicol solo es equivalente a la terapia combinada en el manejo de las meningoencefalitis purulentas (8,9,10).

Por otra parte, con el cloramfenicol se tiene la ventaja de que la absorción al ser administrado por vía oral es similar a la que se obtiene por vía intravenosa (11,12) lo cual hace innecesario el mantener catéteres intravenosos por tiempo prolongado disminuyendo así el riesgo de adqui--

rir infecciones intrahospitalarias, mejorando la movilidad del paciente y facilitando su adaptación al medio hospitalario.

Por lo anterior el presente estudio propone como tratamiento alternativo en las meningoccefalitis purulentas - sin germen identificado del lactante y preescolar el clo--ramfenicol.

CONCLUSIONES

1. La monoterapia antimicrobiana con cloramfenicol en la meningoccefalitis purulenta del lactante y preescolar sin gérmen identificado fue semejante al esquema tradicional de penicilina mas cloramfenicol.
2. No hubo defunciones en ninguno de los grupos.
3. En ninguno de los grupos se presentaron recrudescencias ni recaídas.
4. Las complicaciones de fase aguda fueron semejantes en ambos grupos.
5. El manejo de la meningoccefalitis purulenta del lactante y preescolar sin gérmen identificado puede ser solamente con cloramfenicol.
6. Se requiere continuar estudios en pacientes con meningoccefalitis por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b con diagnóstico de probabilidad y certeza.

Cuadro 1. Principales hallazgos a la exploración física inicial en ambos grupos de pacientes con meningococcal meningitis sin germen identificado.

EXPLORACION FISICA	GRUPO I (CLORAMFENICOL)	GRUPO II (PENICILINA MAS CLORAMFENICOL)
Fiebre	68.7 %	25.0 %
Signos meníngeos	68.7 %	68.7 %
Clonus	6.2 %	6.2 %
Hiperreflexia	31.2 %	56.2 %
Fontanela abombada	25.0 %	31.2 %
Hemiparesia	0	6.2 %
Espasticidad	6.2 %	0

*Datos expresados en porcentajes

Cuadro 2. Principales manifestaciones clínicas encontradas en ambos grupos de pacientes con meningoencefalitis - sin gérmen identificado.

SINTOMAS	GRUPO I (CLORAMFENICOL)	GRUPO II (PENICILINA MAS CLORAMFENICOL)
Fiebre	87.5 %	93.7 %
Vómito	87.5 %	81.2 %
Rechazo al alimento	6.2 %	50.0 %
Rinorrea	12.5 %	6.2 %
Crisis convulsivas	50.0 %	31.2 %
Irritabilidad	31.2 %	62.5 %
Diarrea	18.7 %	12.5 %

*Datos expresados en porcentajes

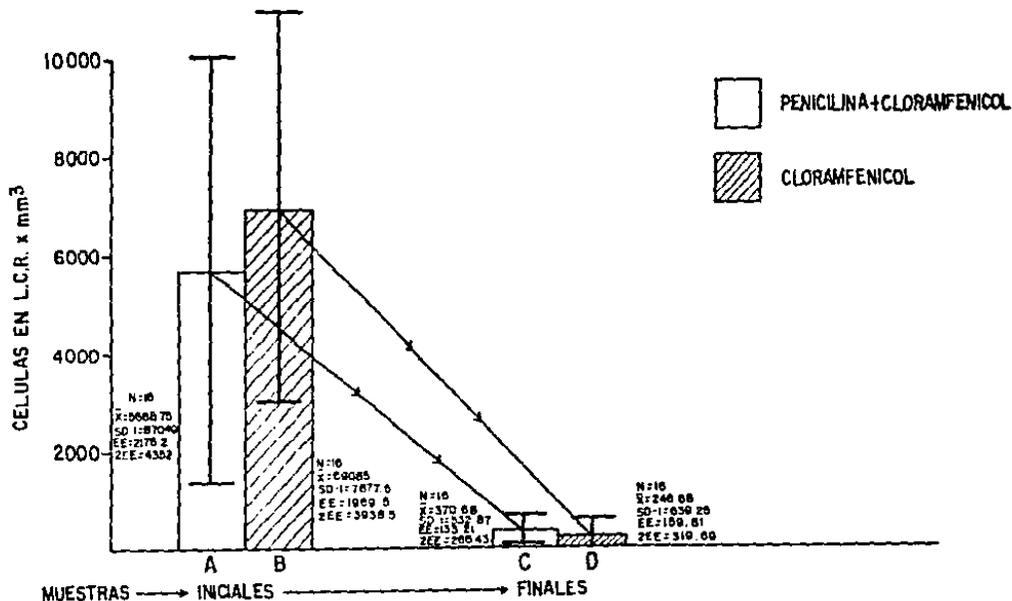
Cuadro 3. Complicaciones de fase aguda encontradas en ambos grupos de pacientes con meningoencefalitis sin germen identificado.

COMPLICACIONES	GRUPO I CLORAMFENICOL (16 pacientes)	GRUPO II PENICILINA MAS CLORAMFENICOL (16 pacientes)
Choque	0	1
Hemorragia Intracraneana	1	0
Hipertensión Intracraneana	0	1
Status Epiléptico	3	3

p No significativa

GRAFICA N° 1

COMPARACION DE LA CELULARIDAD DEL L.C.R. ENTRE DOS GRUPOS DE TRATAMIENTO AL INICIO Y AL FINAL EN PACIENTES PEDIATRICOS CON MENINGITIS



A vs C N=16 t= 2.49 p < 0.05

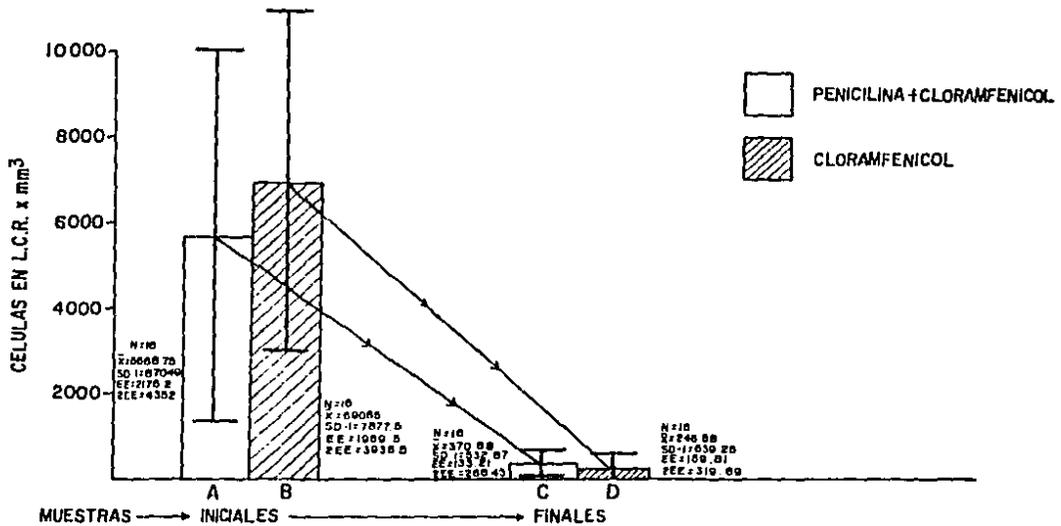
B vs D N=16 t= 3.31 p < 0.01

A vs B N=32 t= 0.42 p N.S.

C vs D N=32 t= 0.59 p N.S.

GRAFICA N° 1

COMPARACION DE LA CELULARIDAD DEL L.C.R. ENTRE DOS GRUPOS DE TRATAMIENTO AL INICIO Y AL FINAL EN PACIENTES PEDIATRICOS CON MENINGITIS



A vs C N=16 t = 2.49 p < 0.05

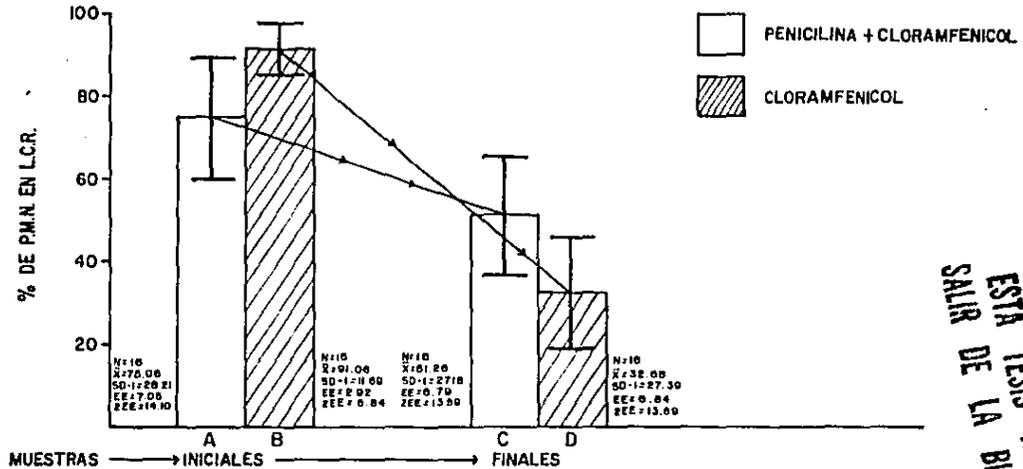
B vs D N=16 t = 3.31 p < 0.01

A vs B N=32 t = 0.42 p N.S.

C vs D N=32 t = 0.59 p N.S.

GRAFICA N° 2

COMPARACION DEL PORCENTAJE DE P.M.N. EN L.C.R. ENTRE DOS GRUPOS DE TRATAMIENTO AL INICIO Y AL FINAL EN PACIENTES PEDIATRICOS CON MENINGITIS.



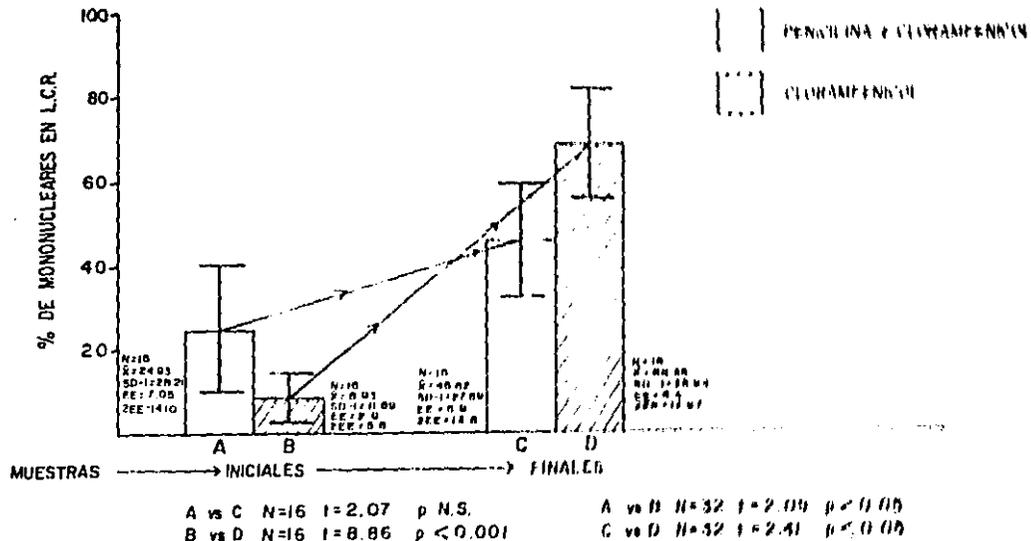
A vs C N=16 t= 2.07 p N.S
 B vs D N=16 t= 8.37 p<0.001

A vs B N=32 t= 2.09 p<0.05
 C vs D N=32 t= 1.92 p N.S.

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

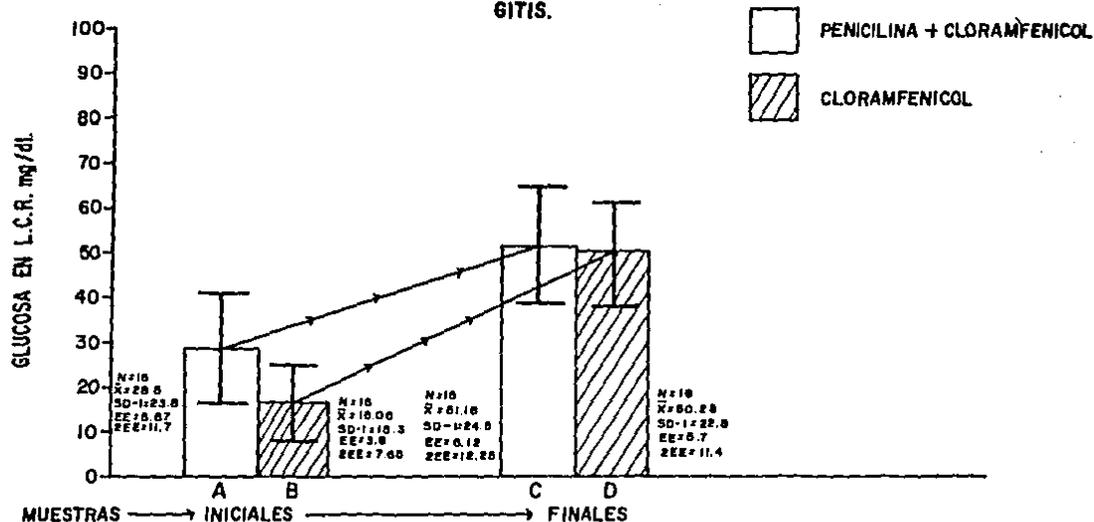
GRAFICA N° 3

COMPARACION DEL PORCENTAJE DE MONONUCLEARES EN L.C.R. ENTRE DOS GRUPOS DE TRATAMIENTO AL INICIO Y AL FINAL EN PACIENTES PEDIATRICOS CON MENINGITIS



GRAFICA N° 4

COMPARACION DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN L.C.R. ENTRE DOS GRUPOS DE TRATAMIENTO AL INICIO Y AL FINAL EN PACIENTES PEDIATRICOS CON MENINGITIS.

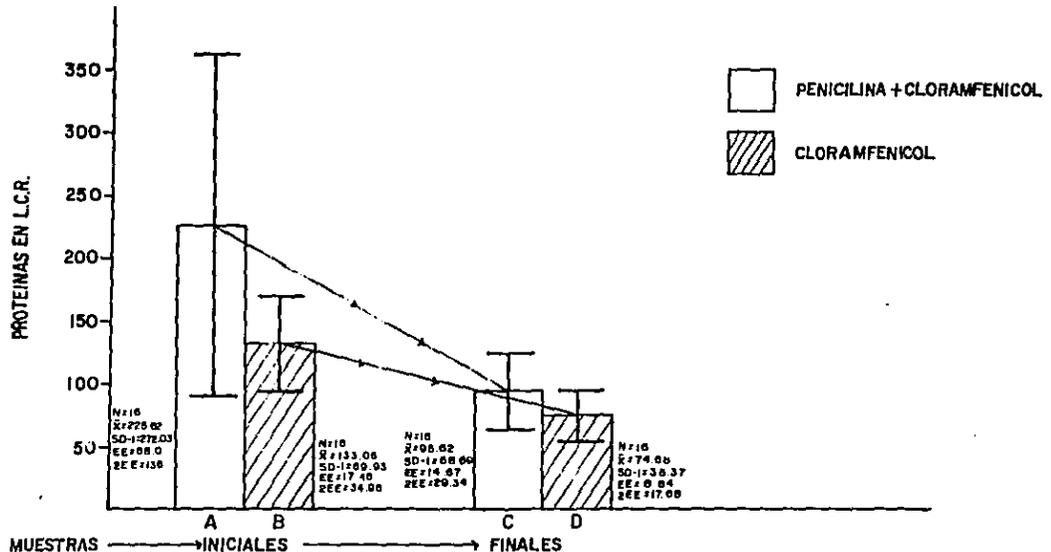


A vs C N=16 t=2.74 p<0.01
B vs D N=16 t=5.03 p<0.001

A vs B N=32 t=1.70 p.N.S.
C vs D N=32 t=0.11 p.N.S.

GRAFICA Nº 5

COMPARACION DE LOS NIVELES DE PROTEINAS DEL LCR ENTRE DOS GRUPOS DE TRATAMIENTO AL INICIO Y AL FINAL EN PACIENTES PEDIATRICOS CON MENINGITIS



A vs C N=16 t = 2.22 p < 0.05

B vs D N=16 t = 3.97 p < 0.01

A vs B N=32 t = 1.31 p N.S.

C vs D N=32 t = 1.22 p N.S.

B I B L I O G R A F I A

1. Sánchez-Reboiledo JM, Gutiérrez G: Meningoencefalitis purulenta. Comparación del tratamiento con penicilina, cloramfenicol y - sulfadiazina, con ampicilina. Gac Med Méx 1971; 101:747-751.
2. Muñoz O, Cantó-Jiménez J, Trejo J, Fierro H: Meningoencefalitis purulenta. Etiología y tratamiento antibiótico. Gac Med Méx 1979; 115:89-95.
3. Olarte J: Etiología de la meningitis purulenta en niños de la ciudad de México. Bol Med Hosp Infant Mex 1961; 18:621-625.
4. Wallace JF, Smith RH, Garcia M, Petersdorf RG: Studies on the pathogenesis of meningitis. Antagonism between penicillin and - chloramphenicol in experimental pneumococcal meningitis. J Lab Clin Med 1967; 70:408-418.
5. Bodine J, Murray T, Sande MA: Combination therapy of experimental Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae meningitis. Pediatr Res 1977; 25:27A.
6. Lindberg J, Rosenhall U, Nylen O, Ringner A: Long-term - outcome of Haemophilus influenzae meningitis related to antibiotic treatment. Pediatrics 1977; 60:1-6.
7. Ware SJ, McLauchlan H: Haemophilus influenzae meningitis - in Portsmouth. Lancet 1978; ii:197-199.
8. Shann F, Barker J, Poore P: Chloramphenicol alone versus - chloramphenicol plus penicillin for bacterial meningitis in children. Lancet 1985; iii:681-683.

9. Rahal JJ, Simberkoff MS: Bactericidal and bacteriostatic action of chloramphenicol against meningeal pathogens. *Antimicrob Ag Chemother* 1979; 16:13-18.

10. Lambert HP: Use of antibiotics: meningitis. *Br Med J* 1978; 11:259-261.

11. Kauffman RE: Relative bioavailability of intravenous chloramphenicol palmitate in infants and children. *J Pediatr* 1981; 99: 963-967.

12. Lietman PS: Oral chloramphenicol therapy. *J Pediatr* 1981; 99:905-906.