

11237³⁷_{2ej}



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO DE LA MENINGITIS NEONATAL (METANALISIS)

T E S I S

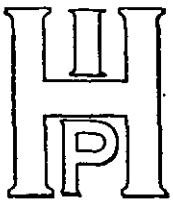
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN:

P E D I A T R I A M E D I C A

P R E S E N T A N :

DRA. ALBA EDITH GUERRA NAVA

DRA. PATRICIA LOPEZ GONZALEZ



MEXICO, D. F.

1999

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

273636



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.

HOSPITAL INFANTIL PRIVADO
AFILIADO A LA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA U.N.A.M.

AUTORAS DE LA TESIS : DRA. ALBA EDITH GUERRA
NAVA Y
DRA. PATRICIA LÓPEZ
GONZÁLEZ

DIRECTOR DE TESIS : *Patricia Saltigeral*
DRA. PATRICIA SALTIGERAL
SIMENTAL
INFECTÓLOGA PEDIATRA
JEFA DEL SERVICIO DE
INFECTOLOGÍA NEONATAL
EN EL I. N. P.
JEFA DE ENSEÑANZA EN EL
H. I. P.

DIRECTOR MEDICO : DR. HÉCTOR D. VERA
GARCÍA
NEONATÓLOGO PEDIATRA

AUTORIZACIÓN DE LA TESIS : *Patricia Saltigeral*
DRA. PATRICIA
SALTIGERAL SIMENTAL
JEFA DE ENSEÑANZA EN
EL H. I. P.



AGRADECIMIENTOS

**A DIOS, CON AMOR, POR LA AYUDA
BRINDADA DURANTE TODOS LOS SUCESOS
IMPORTANTES EN NUESTRAS VIDAS.**

**A NUESTROS PADRES (Y ESPOSO) , QUE
CON SU AMOR, FE Y APOYO INCONDICIONAL NOS
ALIENTAN EN TODO MOMENTO A ALCANZAR LOS
OBJETIVOS DESEADOS.**

**A NUESTROS MAESTROS, ESPECIALMENTE
A LA DRA. PATRICIA SALTIGERAL S., POR SU APOYO,
AMABILIDAD Y CONOCIMIENTOS OTORGADOS PARA
LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO ASÍ COMO EN
NUESTRO FUTURO DESEMPEÑO.**

I N D I C E

PÁGINA

PRESENTACIÓN.....	1
AGRADECIMIENTOS.....	3
ÍNDICE.....	4
ANTECEDENTES.....	5
OBJETIVO.....	10
DISEÑO.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	35

ANTECEDENTES

A pesar de la disponibilidad de antibióticos de amplio espectro, la meningitis bacteriana neonatal representa un problema importante no sólo por su elevada mortalidad, que va desde el 15% al 60% de los casos, sino por las secuelas que se presentan en el 30 al 50% de los sobrevivientes tales como hipoacusia de grado variable, crisis convulsivas, alteraciones motoras, dificultad del aprendizaje, retardo del lenguaje, entre otras ⁽¹³⁾.

La alta morbilidad y mortalidad de esta enfermedad potencialmente curable esta en relación con la dificultad en hacer un diagnóstico temprano e instituir un tratamiento oportuno y adecuado ⁽¹⁶⁾.

La meningitis bacteriana neonatal generalmente es secundaria a una bacteremia y/o septicemia, por lo que comparte tanto la etiología como la patogénesis. Se notifica según los diferentes autores de la asociación de un caso por cada 4 a 5 de septicemia ⁽⁷⁾.

Los organismos que con más frecuencia causan meningitis en el recién nacido (RN) son: Klebsiella pneumoniae, E. coli, etc. Los agentes que comúnmente se observan en niños mayores (S. pneumoniae, N. meningitidis y Haemophilus influenzae tipo b) son poco frecuentes en el RN. La susceptibilidad de los RN a los organismos gramnegativos es bien conocida.

En México y en la mayoría de los países en vías de desarrollo los gérmenes que con mayor frecuencia causan meningitis bacteriana neonatal son las bacterias gramnegativas tales como Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, y otras como Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter y algunas especies de Proteus. En una revisión que se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría el germen predominante

fue Klebsiella (21.6%), seguida de Pseudomonas (15%), Escherichia coli (8.3%) y durante ese periodo de revisión no se encontró ningún caso de Streptococo del grupo B y sólo dos casos de Listeria monocytogenes. En Estados Unidos de América y Europa el Streptococo del grupo B y la E. coli K1 son los gérmenes predominantes⁽⁷⁾.

Existen consideraciones especiales como por ejemplo aquellos pacientes con defectos en el cierre del tubo neural, en quienes el Staphylococcus aureus y el Staphylococcus epidermidis juegan un papel importante.

El diagnóstico temprano se establece con un alto índice de sospecha, una exploración clínica cuidadosa y una punción lumbar para análisis de citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR). Al inicio los síntomas son inespecíficos e indistinguibles de los que se presentan en sepsis neonatal los signos más frecuentes son: rechazo al alimento, vómito, letargia o irritabilidad; los signos más específicos como rigidez de nuca, son excepcionales. La presencia de crisis convulsivas es poco útil, ya que puede ó no estar relacionada con la meningitis⁽¹³⁾.

La punción lumbar y el análisis del LCR son indispensables para el diagnóstico de meningitis y está indicada en todo RN en quien se sospeche sepsis y/o meningitis.

El aspecto del LCR puede tener la apariencia de agua de roca ó puede ser turbio e inclusive purulento. También se puede modificar por la presencia de pigmentos biliares, eritrocitos ó por el incremento de células y proteínas.

Los datos del citoquímico que apoyan la etiología bacteriana son: elevación de células con predominio de PMN (generalmente es mayor en meningitis por gramnegativos (2000 en promedio) que en meningitis por Streptococo del grupo B(1000 en promedio)), hipoglucorraquia .y aumento de las cifras de proteínas.

Aún cuando es difícil interpretar el citoquímico del LCR del RN, cualquier cifra de las que se presentan a continuación ó una combinación de ellas debe de alertar al médico sobre la posibilidad de infección meníngea:

- a) Mas de 32 leucocitos /mm³, de los cuales mas del 60% son polimorfonucleares(PMN).
- b) Glucosa en el LCR inferior a 0.4 de una muestra simultánea de glucosa en suero.
- c) Proteínas mayores a 150 mg/dl.
- d)Presencia de microorganismos en el frotis de Gram.

La disminución de la glucosa en el LCR se debe a la reducción de su transporte a través de los plexos coroideos inflamados, a la utilización por los polimorfonucleares y bacterias presentes en el LCR y a un aumento de consumo por los tejidos⁽⁷⁾.

La tinción de Gram nos orienta sobre la participación de gérmenes grampositivos ,gramnegativos ó ambos, lo que facilita la elección del antimicrobiano.

Se debe realizar una nueva punción lumbar para aclarar el diagnóstico 24 horas después en aquellos neonatos en los que las características del citoquímico en el LCR plantean dudas diagnósticas. La punción lumbar se puede posponer u omitir en algunas situaciones, como por ejemplo en la inestabilidad cardiorrespiratoria, las manifestaciones de sangrado o infección local o cuando existe defecto del tubo neural en el sitio donde se debe de realizar la punción; no obstante, la terapia antimicrobiana no se debe retrasar.

El parámetro más importante en el LCR para evaluar la mejoría es la negativización del frotis. Por lo que la punción lumbar se debe de repetir cada 24 horas hasta su negativización.Cuando la punción lumbar es traumática, existe dificultad para interpretar el LCR por lo que es importante repetir la punción lumbar 72 horas después.

Actualmente se cuenta con pruebas de diagnóstico rápido tales como la coagulación de Staphylococcus aureus (útil en la detección de antígenos de S. pneumoniae, Haemophilus influenzae tipo b y N. meningitidis) cuyo valor diagnóstico en la meningitis neonatal es limitado ya que éstos gérmenes son poco frecuentes en el recién nacido.

Otros métodos de diagnóstico rápido incluyen la contraelectroforesis, aglutinación de látex, ELISA, e inmunofluorescencia. En todos los casos de meningitis se debe realizar hemocultivo cuyo porcentaje de positividad es superior al 50%.

Otros métodos de diagnóstico son :

- a) Ultrasonido transfontanelar : útil para la detección temprana de complicaciones (ventriculitis, dilatación ventricular, edema, higromas y absceso cerebral). Es un método seguro ya que no incluye radiaciones ionizantes y se pueden obtener imágenes de alta resolución.
- b) Tomografía axial computarizada: es complementaria del ultrasonido cerebral para la detección y seguimiento de las complicaciones.
- c) Resonancia magnética: no ha demostrado ser de mayor ayuda que los exámenes anteriores en el periodo neonatal.
- d) Potenciales auditivos: son útiles para detectar lesiones auditivas y se deben realizar en todo niño con meningitis neonatal.
- e) Electroencefalograma: se realiza en caso de crisis convulsivas.

El tratamiento de la meningitis bacteriana neonatal se puede dividir en dos aspectos: a) El tratamiento de soporte que tiene como objetivo preservar la integridad de circulación cerebrovascular. b) El tratamiento antimicrobiano específico⁽⁷⁾.

La elección del esquema antimicrobiano inicial se basa en:

- 1) Conocimiento de los agentes bacterianos que con mayor frecuencia causan septicemia y meningitis en el periodo neonatal.
- 2) Mecanismo de acción del antimicrobiano.
- 3) La habilidad del antimicrobiano para pasar la barrera hematoencefálica .
- 4) La toxicidad.
- 5) Aislamiento y susceptibilidad a antimicrobianos del organismo invasor⁽¹³⁾.

O B J E T I V O

**EL OBJETIVO DE ESTA REVISIÓN ES IDENTIFICAR
LOS CRITERIOS DE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO
PARA MENINGITIS BACTERIANANEONATAL,PUBLICADOS
DE 1967 A 1997.**

D I S E Ñ O :

M E T A N Á L I S I S

M A T E R I A L Y M É T O D O :

R E V I S I Ó N
B I B L I O G R Á F I C A

R E S U L T A D O S

Fosson y Fine en 1968 reportan 21 casos de meningitis neonatal atendidos en el Children's Hospital de los Angeles California ,del primero de junio de 1960 al primero de junio de 1966. Las bacterias que se aislaron con mayor frecuencia fueron: E. coli en 14 (66%), en 4 se identificaron organismos no entéricos (Alphastreptococcus, Streptococcus del grupo B, H. influenzae tipo b y S. pneumoniae), en uno se aisló una bacteria y dos fueron negativos. El tratamiento antimicrobiano que se utilizó fué penicilina asociada a kanamicina en la mayoría, todos los organismos entéricos en esta serie fueron sensibles a kanamicina (método de disco). Las concentraciones de kanamicina que se alcanzan en el LCR con meningitis inflamadas son la mitad de los niveles séricos con una dosis de 7.5 mg/kg cada 12 horas IM; con esta dosis los niveles séricos son de 18 mcg/ml una hora después de la administración parenteral y, de 9 mcg/ml en LCR cuatro horas después. La mayoría de los organismos entéricos que causan sepsis neonatal son sensibles a 5 mcg/ml ó menos de kanamicina, algunos como E. coli y los bacilos paracolónicos requieren niveles mayores.

Por lo que, debido a la pobre penetración de kanamicina en el LCR y los bajos niveles que se alcanzan en éste, la administración de antibióticos intratecales como kanamicina, hasta la esterilización del LCR se puede justificar. En esta serie los tres neonatos que recibieron antibiótico intratecal, sobrevivieron; dos de ellos recibieron estreptomycinina ó polimixina y uno recibió kanamicina. De 18 pacientes, 13 (incluyendo 3 de 4 prematuros) murieron. La evaluación del tratamiento fué más difícil porque 9 de las 13 muertes ocurrieron entre las primeras 24 horas de tratamiento.

CONCLUSIONES:

- 1) La mortalidad de la meningitis neonatal permanece elevada a pesar del tratamiento con antibióticos.
- 2) La mortalidad y las secuelas parecen estar relacionadas con el tiempo de evolución de los síntomas al inicio de la terapia más que con el tipo de tratamiento antimicrobiano. Por lo que el diagnóstico temprano es imperativo para el éxito de la terapia.
- 3) Como los signos y síntomas de la meningitis son inespecíficos, el temprano reconocimiento depende de la realización de una punción lumbar en todo neonato con diagnóstico de sepsis y/o sospecha de meningitis.
- 4) La terapia antibiótica inicial debe estar dirigida en contra de organismos entéricos y no entéricos; la combinación que más se utilizó en este tiempo fué penicilina mas kanamicina.
- 5) La monitorización bacteriológica frecuente del LCR es necesaria; la administración de antibióticos intratecales se puede justificar cuando el LCR no se esteriliza sólo con la terapia parenteral ⁽⁵⁾.

Tabla 1: Tratamiento con antimicrobianos en esta serie de 21 casos.

MEDICAMENTOS	No. de casos	No. de muertes
Penicilina, estreptomina, tetraciclina, sulfa.	1	0
Penicilina, estreptomina, tetraciclina, cloranfenicol.	1	1
Penicilina, estreptomina, cloranfenicol,sulfa.	1	1
Penicilina, estreptomina cloranfenicol.	2	1
Penicilina, cloranfenicol, kanamicina.	3	3
Penicilina, cloranfenicol, kanamicina + polimixina intratecal.	2	0
Penicilina, cloranfenicol, kanamicina + kanamicina y polimixina intratecal.	1	0
Penicilina y cloranfenicol	4	4
Cloranfenicol	2	2
Penicilina, cloranfenicol y polimixina.	1	1
TOTAL	18	13

En 1972 McCracken publicó un estudio realizado en Dallas Children's Medical Center y en el Parkland Memorial Hospital, del primero de Enero de 1966 al primero de Septiembre de 1971. Este estudio de 38 neonatos con meningitis se realizó para evaluar el tiempo de esterilización del LCR de los neonatos con meningitis causada por organismos grampositivos y gramnegativos. El esquema antimicrobiano que se utilizó fué penicilina sódica cristalina (PSC) a 100,000 U/kg/día ó ampicilina de 100 a 200 mg/kg/día y un aminoglucósido (sulfato de kanamicina a 15 mg/kg/día o sulfato de gentamicina de 5 a 7.5 mg/kg/día) ⁽¹⁶⁾.

Los cultivos fueron persistentemente positivos en meningitis por coliformes a pesar de que el tratamiento era adecuado, el antibiótico en este estudio se modificó de acuerdo a las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana ó por la evolución, a doce de estos recién nacidos se les administró el antibiótico por vía intratecal e intraventricular (1 a 6 dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día) además de la terapia intramuscular; 16 recién nacidos tenían meningitis por organismos grampositivos de los cuales el Estreptococo Beta hemolítico del grupo B se identificó en 7 pacientes (44%), Listeria monocytogenes en 4 pacientes (25%), Enterococo en 3 pacientes (19%) y Estafilococo coagulasa negativo en 2 pacientes (12%). 22 pacientes recién nacidos (RN) tuvieron meningitis por gramnegativo; E. coli se aisló de 15 (68%), Salmonella de 3 (14%) y Flavobacterium meningosepticum de 1 (4%). El primer cultivo de LCR estéril se obtuvo del primero al 18^{avo} día después de iniciar el tratamiento, 50% se negativizaron después del 7^{mo} día, 75% después de 11 días. El recomienda ampicilina como tratamiento empírico inicial (100 mg/kg/día) para RN de 1 a 4 semanas de edad y sulfato de gentamicina (5 mg/kg/día) para RN menores de una semana de vida extrauterina y 7.5 mg/kg/día para RN de 1 a 4 semanas de edad. Una vez que se identifique el microorganismo, el esquema se puede modificar. En general, la penicilina (100,000 U/kg/día) se utiliza para la infección por Estreptococo B hemolítico del grupo B y la ampicilina para infecciones por Listeria

y Enterococos. La ampicilina y gentamicina se continúan en infecciones por E.coli y Enterobacter. Se debe repetir la punción lumbar cada 24 a 36 horas hasta que se negativize el frotis. La utilidad de los antibióticos por vía intratecal en meningitis neonatal se desconoce. Un diagnóstico temprano y una terapia oportuna son indispensables para mejorar el pronóstico en la meningitis neonatal. La morbilidad fué más común en los neonatos con retraso en la cura bacteriológica. Siete de ocho RN con persistencia de organismos gramnegativos en el LCR, a pesar del tratamiento con antibióticos, tuvieron secuelas neurológicas. Estos hallazgos sugieren que la pronta esterilización del LCR de los RN mejora el pronóstico; incluso la diferencia entre la virulencia de las bacterias gramnegativas y grampositivas causantes de meningitis puede ser importante⁽¹⁶⁾.

En 1975, Chang, Escobedo y colaboradores diseñaron un estudio para medir las concentraciones en suero y LCR de kanamicina y gentamicina en neonatos con sepsis y meningitis utilizando un radioisotopo y para determinar si la administración de aminoglucósido por vía intravenosa alcanza una concentración mayor en LCR a las que se obtienen con la administración por vía intramuscular. Este estudio se realizó en el Departamento de Pediatría de Edward Mallinckrodt, en la Escuela Universitaria de Medicina de Washington y de la División de enfermedades infecciosas y Neonatología del St. Louis Children's Hospital en San Luis Missouri. Se obtuvieron 238 muestras sanguíneas de 77 neonatos con sospecha de meningitis. Se determinó la concentración de aminoglucósido. Todos los pacientes recibieron ampicilina a 150-200 mg/kg/día y kanamicina a 15 mg/kg/día. Se tomaron en 14 ocasiones muestras de sangre y LCR, posteriormente se tomaron muestras de sangre y LCR de 10 neonatos con meningitis (Concentración pico a la hora de 7.77 mcg/ml de gentamicina intravenosa y concentración pico a las 2 horas de 5.34 mcg/ml de gentamicina intramuscular a razón de administrarla a 7.5 mg/kg/día). En este estudio las concentraciones de aminoglucósido administrado por

via intravenosa fueron iguales o mayores que las que se reportaron en RN que recibieron estos medicamentos por vía intramuscular.⁽¹⁶⁾

A pesar de la precisión del procedimiento y el uso de esquemas terapéuticos con intervalos y vías de administración confiables, se observó una variabilidad en las concentraciones de kanamicina y gentamicina difíciles de explicar: estos estudios son útiles para enfatizar la necesidad de monitorizar las concentraciones de aminoglucósido en todos los pacientes que los reciban. Otros investigadores han evaluado la susceptibilidad de los gramnegativos hacia kanamicina y gentamicina e informan que las concentraciones en algunos pacientes no son suficientes para inhibir al organismo causante de la infección. La Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de la gentamicina para el 73% de las cepas de E. coli, 94% de las cepas de Klebsiella enterobacter y 86% de las cepas de Pseudomonas aeruginosa reportada por un grupo de investigadores fué de 6.25 mcg/ml. Solo el 65% de E. coli y 75% de K. enterobacter que se aislaron en este estudio fueron sensibles a kanamicina y gentamicina.

La meningitis bacteriana está asociada con incremento en la permeabilidad en la barrera hematoencefálica lo que facilita la entrada de los antibióticos al LCR. Las concentraciones de gentamicina y kanamicina que se observaron en el LCR en este estudio fueron inadecuadas (no detectables en la mayoría de los casos) para exceder la CMI de los organismos gramnegativos que se aislaron.

No obstante, algunos neonatos con meningitis por organismos gramnegativos sobreviven a pesar de que las concentraciones de aminoglucósidos en LCR fueron inadecuadas. La sobrevida en estos neonatos con meningitis que recibieron kanamicina se puede atribuir al tratamiento con ampicilina, ya que los organismos aislados fueron sensibles in vitro a este antibiótico.

CONCLUSIONES:

La administración parenteral de kanamicina ó gentamicina a las dosis que se recomiendan para meningitis neonatal por gramnegativos puede no ser útil aunque estos organismos sean sensibles in vitro a estos antibióticos. La administración intraventricular de antibiótico no siempre se asocia a una respuesta clínica o bacteriológica satisfactoria. El cloranfenicol atraviesa la barrera hematoencefálica y muchos organismos gramnegativos son sensibles a éste. Por lo que se justifica el tratamiento con este antibiótico en meningitis por estos microorganismos. El síndrome del niño gris se puede presentar en neonatos que reciben tratamiento con cloranfenicol, pero no se ha reportado con dosis menores de 80 mg/kg/día independiente de la edad gestacional. Si se utiliza, se recomienda que la dosis no exceda de 25 mg/kg/día en RN de pretérmino ó 50 mg/kg/día en RN a término durante la primera semana de vida. Los niveles séricos de cloranfenicol se deben monitorizar para ajustar la dosis⁽³⁾.

En 1978, Black, Levine y Shinefield reportan el caso de un neonato de sexo femenino con peso de 2,020gr. de 35 semanas edad gestacional; hijo de madre con púrpura trombocitopénica idiopática. A su nacimiento se califica con Apgar de 2/8 al minuto y 5 minutos respectivamente; con plaquetas de 97,000/mm³ y disminuyen a 47,000/mm³ a las 72 horas de vida extrauterina. El citoquímico del LCR con 53 leucocitos, 54% de linfocitos y 16% de polimorfonucleares. Se inicia tratamiento con ampicilina a 200 mg/kg/día y gentamicina a 7.5 mg/kg/día. Los cultivos de sangre y LCR reportaron E. coli resistente a ampicilina y sensible a gentamicina y cloranfenicol. Debido a la condición clínica de la paciente y a la baja cuenta plaquetaria se descartó la aplicación de la ampicilina intraventricular. Se inició tratamiento con cloranfenicol a 50 mg/kg/día IV, con una concentración sérica de 9 mcg/ml (rango terapéutico de 10 a 20 mcg/ml); a la tercera dosis los niveles séricos incrementaron a 25 mcg/ml y en forma simultánea a 14 mcg/ml en LCR. En este

momento se disminuyó la dosis a 20 mg/kg/día y los niveles séricos disminuyeron a 7 mcg/ml. A las 48 horas de tratamiento con cloranfenicol desaparecieron las convulsiones y el cultivo de LCR se negativizó. Para mantener niveles terapéuticos del antibiótico se incrementó la dosis cada tres semanas estableciendo una dosis de mantenimiento de 85 mg/kg/día por 21 días de tratamiento. El cloranfenicol se puede utilizar como tratamiento en la meningitis debida a E. coli resistente a ampicilina en neonatos de término y pretérmino ⁽²⁾.

En 1977, Lee, Robinson y Thong realizaron un estudio clínico para identificar la incidencia de ventriculitis y evaluar la eficacia de la quimioterapia intraventricular en la meningitis neonatal (MN). Este estudio se realizó en abril de 1974 a octubre de 1976 se incluyeron niños menores de un mes de edad con meningitis: cuando el diagnóstico se confirmaba se efectuaba una ventriculostomía para determinar si existía ventriculitis. En trece de estos pacientes se realizó una ventriculostomía con reservorio tipo Rickman para la instilación de antibióticos, se utilizaron ampicilina a 100 mg/kg/día cada 8 horas IV, y gentamicina a 2.5 mg/kg/dosis cada 8 horas por vía intramuscular. El antibiótico se modificaba después de aislar el microorganismo y conocer la sensibilidad. En los pacientes en quienes el agente causal era Flavobacterium, se administraba rifampicina a 20 mg/Kg/dosis cada 12 horas por vía intramuscular (IM). Y por vía intraventricular: gentamicina 2 mg, rifampicina 2 a 5 mg, penicilina 5,000 U ó eritromicina 10 mg; se instilaban diariamente en ambos ventrículos hasta la negativización del LCR. La mayoría de los pacientes recibieron 3 ó más dosis intraventriculares después de la esterilización del LCR. La terapia sistémica se suspendía 7 a 10 días después de la esterilización del LCR. De los 16 pacientes incluidos, sobrevivieron 15. El paciente que falleció recibió tratamiento previo en otro hospital a base de ampicilina y gentamicina sistémica y ampicilina intratecal, además requirió de apoyo ventilatorio.

El cultivo de LCR reportó E. coli a pesar de la instilación de dos dosis diarias de gentamicina. La autopsia reveló ventriculitis purulenta, meningitis, edema cerebral severo, herniación uncal ; el cultivo ventricular y subaracnoideo en la autopsia fué negativo.

Entre los sobrevivientes de meningitis por gramnegativos, la duración de los cultivos positivos del líquido ventricular tuvo límites de 1 y 10 días; con excepción de los pacientes en los que se aisló Flavobacterium en los que el tiempo de esterilización promedio fué de 1.8 días. No se observaron efectos adversos agudos por el uso de gentamicina, rifampicina ó penicilina intraventricular. Ningún paciente presentó crisis convulsivas. Los 15 sobrevivientes tuvieron seguimiento a los 3 y 6 meses ,con excepción de un paciente con meningocele, 7 de 14 se consideraron neurológicamente normales y con desarrollo adecuado. Seis pacientes desarrollaron hidrocefalia progresiva y requirieron colocación de válvula de derivación ventriculoperitoneal, de éstos, 3 fueron normales posteriormente. Los cuatro restantes tuvieron déficit neurológico de leve a moderado. Las secuelas neurológicas fueron más graves en aquellos en los que la infección de LCR fue por tiempo prolongado. En este estudio se concluye que la ventriculitis es una complicación frecuente de la meningitis neonatal. La intensidad de la respuesta inflamatoria en los ventrículos es menor que en la membrana subaracnoidea, sugiriendo una diseminación retrógrada de la infección por lo que se requieren altas concentraciones del antibiótico para la esterilización rápida del LCR. En meningitis debida a organismos grampositivos, usualmente la cura bacteriológica ocurre más temprano después del tratamiento sistémico e indudablemente refleja la buena penetración de la penicilina al LCR. También se demostró que la administración sistémica de la gentamicina y rifampicina para la infección por bacterias gramnegativas está asociada con concentraciones mínimas inhibitorias bajas para los organismos

infectantes. Es posible que el tratamiento de meningitis neonatal debiera incluir antibióticos por vía intraventricular.

La administración ventricular mantiene niveles terapéuticos por más de 24 horas. Una vez que se confirmó el diagnóstico de ventriculitis, en la mayoría de estos pacientes se utilizó un reservorio de ventriculostomía para tener un fácil acceso a los ventrículos laterales y obviar la necesidad de repetir las punciones ventriculares. La eficacia de la terapia sistémica e intraventricular se muestra por una disminución significativa en la mortalidad en estas series. La duración de los cultivos positivos después del inicio de la terapia intraventricular adecuada para organismos gramnegativos fué de tres días. Son necesarios más estudios para confirmar estos hallazgos y recomendar un manejo que podría ser de rutina ⁽¹²⁾.

En 1979 Paisley y Washington II realizaron un estudio clínico para determinar la susceptibilidad de un gran número de cepas de E. coli K1 a combinaciones diferentes de antibióticos potencialmente útiles en el tratamiento de meningitis neonatal y determinaron los efectos in vitro a cambios de pH y concentración de organismos⁽¹⁸⁾.

Se incluyeron 19 cepas de E. coli ; los agentes antimicrobianos que se utilizaron fueron ampicilina, cloranfenicol, trimetoprim, cefamandole, gentamicina y sulfato de sisomicina. Para cada cepa de E. coli se definió el máximo efecto inhibitorio de cada combinación así como el más bajo índice de concentración inhibitoria fraccional (CIF). La CIF representa la concentración inhibitoria de la droga en combinación ,dividida por su concentración inhibitoria sola. Las concentraciones de los agentes antimicrobianos utilizados para las pruebas de sinergismo fueron determinados con los valores de CMI obtenidos bajo condiciones estándar (pH de 7.40, tamaño de inóculo de 10^5 - 10^6 CFC/ml).En general, un pH bajo y un gran inóculo afectan las actividades inhibitoria y bactericida combinadas más que en aquellos agentes antimicrobianos individuales. Las concentraciones de

gentamicina (2-2.7 mcg/ml) requerida para la máxima muerte de un gran inóculo fueron similares independientemente del antibiótico con el cual se combinó la gentamicina.

El trimetoprim fué el más activo de los 5 agentes, aunque no fué bactericida contra dos cepas de E. coli, sólo lo fué cuando se combinó con gentamicina. Las concentraciones inhibitorias del cloranfenicol más gentamicina fueron substancialmente mayores a las otras combinaciones. Los resultados con la combinación de tres drogas mostraron que el trimetoprim produjo una leve disminución de la concentración inhibitoria y bactericida de gentamicina y ampicilina comparado con los valores obtenidos al combinar dos antibióticos. Las concentraciones inhibitoria y bactericida de sisomicina con estas combinaciones fueron similares a las de la gentamicina.

Los resultados de este estudio indican que: 1) las cepas de E. coli K1 son similares en su susceptibilidad a las cuatro combinaciones de antimicrobianos; 2) la actividad bactericida de las combinaciones de gentamicina más ampicilina, cefamandole, trimetoprim ó ampicilina más trimetoprim es similar a un pH bajo y concentraciones altas de organismos; 3) la actividad bactericida de estas cuatro combinaciones bajo condiciones experimentales es superior a la de cualquier agente solo⁽¹⁸⁾.

En 1984 McCracken, Threlkeld y Mize realizaron una evaluación prospectiva controlada en colaboración con el Neonatal Meningitis Cooperative Study Group con el objetivo de evaluar al moxalactam como tratamiento en la meningitis neonatal por bacilos gramnegativos así como en lactantes menores. Participaron en este proyecto 27 instituciones, se incluyeron todos los pacientes menores de un año con diagnóstico de meningitis por bacilos gramnegativos; se excluyeron los pacientes con tratamiento previo así como aquellos con meningitis por Haemophilus influenzae ó Neisseria meningitidis, grampositivos y pacientes con defectos del tubo

neural. Se incluyeron 63 neonatos. Los pacientes se asignaron a dos grupos: los del grupo A recibieron tratamiento con ampicilina más moxalactam; y el grupo B ampicilina más amikacina. De Estados Unidos de América y Europa participaron 48 pacientes, de los cuales 18 neonatos estaban en el grupo A y 22 en el grupo B. De Latinoamérica participaron 15 pacientes de los cuales 4 neonatos correspondieron al grupo A y tres al B. En el grupo A se incluyeron 30 pacientes (22 neonatos) y en el grupo B 33 pacientes (24 neonatos). La dosis de antibiótico fueron:

EDAD	DOSIS AMPLICILINA	DOSIS MOXALACTAM	DOSIS AMIKACINA
0-6 DIAS VEU	100mg/kg c/12 hs (200 mg/kg /día)	50mg/kg c/12hs (100 mg k/día)	7.5 mg /kg c/12 hs en menores de 2kg 10 mg/kg c/12hs en mayores de 2kg (15-20 mg /kg/día)
7-30 días VEU	100 mg/kg c/8 hs (300 mg kg/día)	50 mg /kg c/8hs (150 mg/kg /día)	10 mg/kg c/12 hs en menores de 2 kg y 10 mg/kg c/8 hs en mayores de 2 kg-(20-30 mg /kg /día).

VEU: vida extra
uterina.

El moxalactam fué elegido en este estudio por su excelente penetración en el I.C.R tanto en animales infectados experimentalmente como en neonatos con meningitis. Esta información farmacocinética se confirmó en este estudio.

No obstante la mortalidad y la duración de los cultivos positivos en el LCR fué similar en ambos grupos. La mortalidad en este estudio fué de 12/63 (19%), similar a lo que se reportó en una segunda serie de estudio (1976-1979) y menor que en la primera serie de estudio clínico (1971-1975) de los estudios cooperativos.

Dos tercios de los sobrevivientes tuvieron seguimiento por 6 meses, 26 (51%) fueron considerados normales; 19 (37%) presentaron secuelas de leves a moderadas, y 6 (12%) presentaron secuelas graves. Se concluyó que el moxalactam es comparable con la ampicilina más amikacina como tratamiento de meningitis por bacilos entéricos gramnegativos. Debido a la gran experiencia clínica que se tiene con la combinación de ampicilina y aminoglucósido como tratamiento de la meningitis neonatal, este régimen se recomienda como terapia inicial hasta que los resultados de los cultivos y las pruebas de sensibilidad estén disponibles. Los neonatos con meningitis se pueden tratar con terapia convencional ó con moxalactam dependiendo de la susceptibilidad del patógeno. El moxalactam no se debe de utilizar solo como terapia de inicio porque es inefectivo contra Estreptococo Beta-hemolítico del grupo B, Enterococos y Listeria⁽¹⁷⁾.

En 1990, Kaplan y Patrick publicaron un estudio clínico sobre tratamiento con cefotaxime en meningitis. Se incluyeron 26 infantes, 20 pacientes recibieron tratamiento con cefotaxime, y fueron asignados en dos grupos: I) En el grupo I los agentes etiológicos fueron Klebsiella (6 de los 9 pacientes eran neonatos); En el grupo II el agente etiológico fué otro gramnegativo (7 de 11 pacientes eran neonatos). El cefotaxime se administró a dosis de 50 mg/kg/día, con excepción de dos casos, uno con peso de 1,680 g. recibió 75 mg/kg/día de cefotaxime y otro neonato con peso de 1,050 g. recibió 40 mg/kg/día de cefotaxime.

Existen pocos casos de meningitis por gramnegativos que han recibido tratamiento con cefotaxime. Naqvi y colaboradores trataron a 7 neonatos con

meningitis por gramnegativo con cefotaxime. Los cultivos de LCR eran estériles después de 2.25 + 1.49 días. Dos niños requirieron de derivación ventrículo-peritoneal. Con un desarrollo normal durante el seguimiento de 5.8 meses en promedio. Este es uno de los estudios más importantes sobre el tratamiento con dicho antimicrobiano en la edad pediátrica, realizado en el Arkansas Children's Hospital. Pero ya que su población de pacientes y la distribución de agentes etiológicos es muy diferente a la de Texas, Kaplan y Patrick (en 1990) realizaron un estudio en Texas Children's Hospital revisando la experiencia clínica con tratamiento a base de cefotaxime en meningitis causada por gramnegativo (G(-)) entéricos, se incluyeron 26 pacientes; seis de ellos no recibieron tratamiento, los otros 20 fueron asignados en dos grupos de las características anteriormente mencionadas⁽¹¹⁾.

El tratamiento en ambos grupos fué durante 31 días \pm 17 días, casi a todos los pacientes se les agregó un aminoglucósido por la posible acción sinérgica de esta combinación. No obstante, esta información no puede determinar el valor de adicionar un aminoglucósido al cefotaxime.

En esta serie, Klebsiella sp. fué el organismo que se aisló con más frecuencia (9 casos) por lo que se analizó a estos pacientes por separado. Otros agentes causales aislados fueron E. coli (4 casos), Enterobacter cloacae (3), Citrobacter diversus (2) y otros agentes (2 casos); todos susceptibles a cefotaxime.

Estos autores encontraron que la administración de cefotaxime sólo o en combinación con aminoglucósido es un tratamiento adecuado. No obstante, no se ha observado que se reporten casos clínicos en niños que demuestren ventajas sobre monoterapia ó la combinación de antibióticos para bacilos entéricos G(-). Al igual que otros autores recomiendan que la duración de la terapia antimicrobiana sea mayor de 6 semanas, especialmente cuando se haya desarrollado un absceso⁽¹¹⁾.

Sarkar y Singh en 1992 reportan un caso de meningitis por Klebsiella pneumoniae multirresistente, sólo sensible a ciprofloxacina. Las quinolonas no han sido aprobadas para uso en niños en forma primaria por su daño irreversible en las articulaciones de animales inmaduros. Es bien conocido que la ciprofloxacina se asocia a artropatía y, al igual que el ácido nalidíxico, puede no presentar estos efectos sobre el cartilago articular en el ser humano. La ciprofloxacina se ha utilizado previamente en prematuros y en neonatos de muy bajo peso con septicemia sin ningún efecto adverso. Penetra bien en los tejidos y las concentraciones terapéuticas en el L.C.R se alcanzan aún sin meninges inflamadas. Bannon ha reportado ya el éxito en el tratamiento con ciprofloxacina en meningitis con ventriculitis causada por cepas de Enterobacter cloacae multirresistente y Pseudomonas aeruginosa en neonatos respectivamente. Además del daño en el cartilago articular, los efectos secundarios de la ciprofloxacina incluyen alteración hepática y renal. Ningún efecto secundario se observó en este paciente. Con el beneficio de esta experiencia, el uso de ciprofloxacina en meningitis neonatal se puede justificar en infección por organismos multirresistentes⁽²⁰⁾.

Hajmi-Cohen, Amir y colaboradores reportan un caso de meningitis neonatal por Citrobacter diversus en donde se utilizó imipenem -cilastatina posterior a la terapia convencional de cefotaxime a 200 mg/kg/día, gentamicina a 5 mg/kg día y ampicilina a 200 mg/kg/día; el cual se cambió a gentamicina más trimetoprim/sulfametoxazol, y debido a la falta de mejoría, se inició imipenem-cilastatina a 60 mg/kg/día, al segundo día se incrementó a 80 mg/kg/día y se continuó el tratamiento por 31 días junto con la terapia de cefotaxime. El paciente fué revisado regularmente y en el seguimiento a los 12 meses de edad, el examen neurológico se reportó normal; el perímetro cefálico se incrementó a la percentila 50 y la tomografía axial computarizada, que se realizó a los 4 meses de edad, mostró completa resolución de los abscesos (uno de 3 cm en el lóbulo frontal derecho y uno

pequeño en el lóbulo frontal izquierdo) y leve dilatación de los ventrículos laterales. La meningitis por C. diversus tiene una alta morbilidad y mortalidad. El pobre pronóstico se debe a la capacidad de este organismo para producir abscesos cerebrales. Existen reportes de la eficacia de imipenem-cilastatina contra C. diversus in vitro. La penetración de este antibiótico en el LCR y su efecto benéfico en el tratamiento de infecciones se desconoce. En este caso, se observó que la adición del imipenem-cilastatina al cefotaxime contribuyó a la resolución de los abscesos. La dosis que se utilizó de 80 mg/kg/día fué segura en RN de pretérmino y de término. En este caso no se observaron efectos colaterales.

Recientemente se reportan cepas de C. diversus resistentes a gentamicina y a cefalosporinas de tercera generación. Por lo que en estos casos se sugieren el uso de imipenem-cilastatina en combinación con cefotaxime como un posible régimen terapéutico en la meningitis neonatal por C. diversus, especialmente cuando se presenta absceso cerebral como complicación⁽⁸⁾.

Tizer, Cervia y Dunn reportaron un caso de meningitis neonatal por Flavobacterium meningosepticum, agente poco frecuente en este grupo de edad, este microorganismo habitualmente es resistente a la terapia convencional, por lo que la terapia apropiada se retrasa, lo que condiciona mala respuesta clínica. El RN inició tratamiento con ampicilina a 200 mg/Kg/día cuando se reportó un bacilo gramnegativo en los cultivos de LCR se cambió el antibiótico a ticarcilina-clavulanato a dosis de 300 mg/kg/día y gentamicina a 2.5 mg/kg/dosis cada 8 horas. La evolución clínica fué mala y al tercer día se aisló Flavobacterium meningosepticum sensible únicamente a vancomicina y rifampicina, por lo que se inició tratamiento con estos antimicrobianos a dosis de 15 mg/kg/dosis cada 8 hrs y a 10 mg/kg/día respectivamente, con una duración de 19 días para el primer antibiótico y 18 días para el segundo. Con lo cual presentó una resolución completa de la enfermedad, sin secuelas a los 18 meses de edad. Debido a la imposibilidad de

obtener al agente in vitro, no se pudo determinar el sinergismo de esta combinación en esta prueba de susceptibilidad; no obstante la experiencia clínica en la esterilización de LCR y el excelente resultado de este neonato con una infección que se ha caracterizado como fatal en el 80% de los casos y/o daño neurológico severo en los sobrevivientes, sugieren el valor de esta terapia combinada⁽⁷³⁾.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En los diferentes informes de la literatura se enfatiza la importancia del diagnóstico temprano de la meningitis neonatal, guiándonos por la sospecha de todo recién nacido que no "luce bien", ya que no existen signos ni síntomas patognomónicos a esta edad de la presencia de la meningitis.

En todo recién nacido con el diagnóstico de sepsis y/o sospecha de meningitis se debe realizar una punción lumbar para análisis del citoquímico y cultivo, así como pruebas para determinar antígenos y sensibilidad a antibióticos.

A pesar del advenimiento de nuevos antibióticos, la mortalidad de la meningitis permanece elevada, además de presentar secuelas de grado variable en un 30 a 50% de los sobrevivientes a largo plazo. Es por eso que es imperativo el diagnóstico temprano, ya que se ha visto que tanto la mortalidad como las secuelas son mayores cuando el diagnóstico y tratamiento con antibiótico se retrasan^(13,24).

El tratamiento antimicrobiano empírico inicial debe estar dirigido contra organismos entéricos y no entéricos⁽⁵⁾.

La rápida esterilización del líquido cefalorraquídeo (LCR) en neonatos con meningitis es tan importante como la respuesta clínica satisfactoria al tratamiento y el retardo de la cura bacteriológica contribuye al desarrollo de secuelas neurológicas.

Los antibióticos se modifican de acuerdo a las pruebas de susceptibilidad del LCR ó de acuerdo a la evolución clínica del RN. La meta del tratamiento antibiótico para la Meningitis Neonatal (MN) es alcanzar concentraciones elevadas del antibiótico en LCR en comparación con la concentración mínima inhibitoria (CMI) del patógeno⁽¹⁶⁾.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

La monitorización bacteriológica frecuente del LCR es importante. Se debe repetir la punción lumbar 24 a 36 horas después del inicio del antibiótico hasta que se alcance la cura bacteriológica^(5,16).

Intentando alcanzar esta meta se han realizado diversos estudios clínicos a través de los años, en los cuales participaron Instituciones de los Estados Unidos de América, así como de otros continentes. De dichos estudios se presenta un análisis y sus conclusiones⁽¹⁵⁾.

En cuanto a la vía de administración de los aminoglucósidos, como agentes antimicrobianos adecuados para bacterias gramnegativas (G(-)), se observó gran variedad en las concentraciones de aminoglucósidos (kanamicina y gentamicina), a pesar de la precisión del procedimiento, el uso horario de esquemas terapéuticos y de la confiable vía de administración (intravenosa versus intramuscular). Lo que sugiere la necesidad de monitorizar los niveles séricos de aminoglucósidos. Además evaluaron la susceptibilidad de las bacterias G(-) a kanamicina y gentamicina, encontrando que tanto las concentraciones séricas como en LCR no eran lo suficientemente adecuadas para inhibir el crecimiento del organismo causante de la infección. Por lo que concluyeron que la administración parenteral de aminoglucósidos a las dosis que se recomiendan para MN por G(-) puede no ser útil, aunque los organismos sean sensibles a éstos in vitro. Además, la administración intraventricular de aminoglucósido no siempre se asocia a una buena respuesta clínica ó bacteriológica.

El cloranfenicol tiene buena actividad contra bacterias G(-) y atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que se consideró como opción de tratamiento en la MN. El síndrome del niño gris se puede presentar en neonatos que reciben este antibiótico, sin embargo, se observó que a dosis menores de 80 mg/kg/día en cualquier edad gestacional no se presenta. Se recomienda utilizar una dosis de 25

mg/kg/día en RN prematuros y a 50 mg/kg/día en RN de término durante la primer semana de vida extrauterina⁽³⁾.

Se reporta el caso de un RN pretérmino obtenido a las 35 semanas de edad gestacional en quien se diagnosticó MN causada por E. coli resistente a ampicilina, al que se le administró cloranfenicol con buena respuesta clínica⁽²⁾.

Otros estudios clínicos se diseñaron para determinar la incidencia de ventriculitis y evaluar la eficacia del tratamiento intraventricular en MN. Encontraron que la ventriculitis se presenta casi invariablemente como complicación de la MN, y cuando esta enfermedad es causada por organismos G(-) se requería un promedio de tres días de tratamiento para la esterilización del LCR. En los casos clínicos en que la meningitis es causada por un organismo grampositivo (G(+)), la cura bacteriológica ocurría después del inicio del tratamiento sistémico; reflejando así la satisfactoria acción del agente terapéutico a nivel del LCR (penicilina). El promedio de esterilización del LCR fué de 1.8 días, con excepción de los casos en que Flavobacterium fué el agente causal. Y las secuelas neurológicas son más graves en aquellos casos en que la infección fué por tiempo prolongado. La disminución significativa de la mortalidad se refleja gracias a la eficacia del tratamiento, tanto sistémico como intraventricular, sugiriendo que el tratamiento antibiótico agresivo (incluyendo intraventricular) en MN por organismo G(-) esta justificado⁽¹²⁾.

Actualmente están disponibles antibióticos factibles como tratamiento de meningitis; se realizó un estudio clínico para conocer la susceptibilidad de un gran número de cepas de E. coli K1 a combinaciones de antibióticos potencialmente útiles en MN (ampicilina, cloranfenicol, trimetoprim, cefamandole, gentamicina y sisomicina). Se observó que la actividad bactericida de las 4 combinaciones es similar tanto en pH bajo como con altas concentraciones de microorganismos. Así

mismo se demostró que la actividad combinada era superior que la administración de un agente solo ó la combinación de tres drogas combinadas⁽¹⁸⁾.

De igual manera se realizó un estudio clínico prospectivo controlado utilizando la terapia convencional y agregando moxalactam para evaluarlo como tratamiento en la MN por organismos G(-). Se encontró que este antibiótico tiene adecuada penetración en LCR a nivel experimental, no obstante, es inefectivo contra Streptococcus del grupo B, Enterococos y Listeria. Por lo que solo se recomienda como parte del tratamiento de acuerdo a la susceptibilidad del patógeno. Con la combinación de ampicilina más amikacina, existe gran experiencia clínica como tratamiento empírico inicial. Por lo que este esquema se recomienda hasta que los resultados de los cultivos y pruebas de sensibilidad estén disponibles⁽¹⁷⁾.

Para disminuir el porcentaje de secuelas neurológicas es muy importante el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno y adecuado. En pacientes con válvula de derivación ventriculoperitoneal se debe incluir tratamiento para S. aureus, y S. epidermidis como la vancomicina. Además de un antibiótico que cubra a organismos G(-) en pacientes con factores de riesgo (prematurez, ruptura prematura de membranas, mielomeningocele). Las cefalosporinas de tercera generación son útiles cuando el agente causal es la Klebsiella u otro gramnegativo. No obstante en meningitis tardía por G(-) se debe agregar un aminoglucósido, ya que un patógeno como Pseudomonas puede estar implicado y éste no es sensible a todas las cefalosporinas de tercera generación ó puede desarrollar resistencia a éstas. Debido a la pobre penetración de los aminoglucósidos en LCR, este antibiótico no se debe utilizar como monoterapia⁽⁶⁾.

Existen reportes de casos de MN causados por bacterias poco comunes y en estos casos se requiere de tratamiento considerado como de segunda elección, ó bien, nuevas opciones de terapia cuando la etiología era por enterobacterias multirresistentes a la terapia inicial convencional.

Ejemplos:

AGENTE CAUSAL	NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA FINAL	REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA
---------------	-----------------------------------	-----------------------------

1) *Klebsiella pneumoniae*

multirresistente	Ciprofloxacina	(20)
------------------	----------------	------

2) *Citrobacter diversus* Imipenem-cilastatina (8)

3) *Flavobacterium*
meningosepticum Rifampicina-vancomicina (23)

En estos casos se hace hincapié al hecho de requerir cambio de la terapia inicial cuando ya conocemos al agente causal y su susceptibilidad, con el fin de obtener la más pronta esterilización del LCR (cura bacteriológica) para brindar mejores expectativas de vida y menor posibilidad de desarrollo de secuelas.

Durante más de 20 años los aminoglucósidos se han utilizado en el tratamiento de la meningitis bacteriana neonatal por gramnegativos. En la última década son dos los esquemas antimicrobianos útiles en el tratamiento empírico inicial de la meningitis bacteriana neonatal : uno incluye la asociación de ampicilina con un aminoglucósido y otro la asociación de ampicilina con una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima) . La cefotaxima parece ser ideal ; por su actividad

antimicrobiana , su habilidad para cruzar la barrera hematoencefálica y su buena tolerancia entre otras.

Es importante tener en cuenta para el tratamiento antimicrobiano empírico inicial el tipo de microorganismos que predominan en la localidad y en el hospital donde se labore.

Otros antibióticos como quinolonas y carbapenems (imipenem-cilastatina y meropenem) se reserven para *gérmenes multirresistentes*.

B I B L I O G R A F Í A

1. Aarolyn MV, Oleske and cols. *Listeria monocytogenes*. Infection in infants and children. *An J Dis Child* 1977; 131: 393-7.
2. Black SB, Levine P, Shinefield H. The necessity for monitoring chloranfenicol levels when treatment of Neonatal Meningitis. *J Pediatrics* 1978; Feb 92(2): 235-236.
3. Chang MJ, Escobedo M, Anderson DC y cols. Kanamycin and Gentamicin treatment of Neonatal Sepsis and Meningitis. *Pediatrics* 1975;56(5):695-9.
4. Floyd G, James J, Berenherg. Neonatal meningitis. *Arch Neural* 1977;34:560-562.
5. Fosson JR y Fine RN. Neonatal Meningitis : Presentation and discussion of 21 cases. *Clin Pediatr Phila* 1968; Jul 7 (7) : 404-10.
6. Francis BM, Gilbert GL. Survey of neonatal meningitis in Australia : 1987-1989. *Med J Aust* 1992;156:240-3.
7. González SN y Saltigeral SP. "Infectología Neonatal", 1^{era} ED. Editorial Trillas, México D. F. , 1977;48-54.
8. Haimi-Cohen Y, Amir J, Weinstock y cols. The use of imipenem- cilastatin in neonatal meningitis caused by *Citrobacter diversus*. *Acta Pediatr* 1993;82:530-532.
9. Hugh CD, Birmingham JR. Group A type 12 Streptococcal Infection in infants and children. *An J Dis Child* 1977; 131: 393-7.
10. Hugh CD. Group A type 12 Streptococcal Infection in a Newborn Nursery. *Amer J Dis Child* 1996;112:177-88.
11. Kaplan SL, Patrick CC. Cefotaxime and aminoglycoside treatment of meningitis caused by gramnegative enteric organisms. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:810-4.
12. Lee EL., Robinson MJ, Thong MB y cols. Intraventricular chemotherapy in neonatal meningitis. *J of Pediatr* 1977; 91 (16) 991-5.

13. Light IJ, Neonatal meningitis. *Postgrade Medicine* 1967; 41 (4): 373-6.
14. Louvois J. Acute bacterial meningitis in the newborn. *Antimicrobial Chemotherapy* 1994; 34:61-73.
15. McCracken. Mangement of Bacterial Meningitis current Status and future prospects. *JAMA* 1994; 34 : 61-73.
16. McCracken GH Jr. The rate of Bacteriologic response antimicrobial therapy in neonatal meningitis. *Amer J Dis Child* 1972; 123: 547-53.
17. McCracken GH, Therekeld N, Mize S y cols. Moxalactam therapy for neonatal meningitis due to Gramnegative enteric bacilli. *JAMA* 1984; 252 (11):1427-32.
18. Paisley JW y Washington II JA. Susceptibility of Escherichia coli K1 to four combinations of antimicrobial agents potentially useful for treatment of neonatal meningitis. *J Infect Dis* 1979; 140 (2) 183-191.
19. Sanderson P. Gentamicin and Chloramphenicol inneonatal meningitis. *Lancet* 1978;22:210.
20. Sarkar S, Singh M, Narang A. Successfull treatment of hospital acquired Klebsiella pneumoniae meningitis in a neonate with Ciprofloxacin. *Indian Pediatr* 1993; Jul 30(7)913-4.
21. Sheyyab M, Daoud A, Obeidat A. and cols. Neonatal Meningitis in Northern Jordan. *J of tropical Pediatr* 1996;42:262-70.
22. Green S,Francois I, Chessbrough and cols. The treatment of neonatal meningitis due to Gramnegative bacilli with ciprofloxacin: evidence of satisfactory penetration into the cerebrospinal fluid. *J Infect* 1993; 26: (253-6).
23. Tizer KB, Cervia JS, Dunn AM y cols. Successfull combination Vancomycin and Rifampin Therapy in a newborn with community-acquired Flavobacterium meningosepticum neonatal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995; Oct 14 (819) : 916-7.
24. Tunkel A. Scheld WM. Acute bacterial meningitis. *Lancet* 1995;346:1675-80.