

11237  
140  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL GENERAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

ESTUDIO PILOTO COMPARATIVO, MEROPENEM VS CEFTRIAXONA EN EL  
TRATAMIENTO DE MENINGITIS BACTERIANA EN NIÑOS: UN ANÁLISIS DE  
COSTOS.

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA  
EN PEDIATRÍA MÉDICA

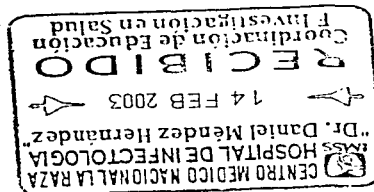
PRESENTA

DRA. YASUKO KITAOKA CASTRO

ASESOR DE TESIS: DR. ANTONIO CHÁVEZ VÁZQUEZ

MÉXICO, D.F.

FEBRERO DEL 2003.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

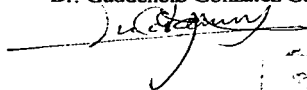
**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

**DR. JOSÈ LUIS MATAMOROS TAPIA.**

Jefe de División de Enseñanza e Investigación en Salud

Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza"

"Dr. Gaudencio González Garza"



**DR. MARIO GONZÁLEZ VITE.**

Profesor titular del Curso de Pediatría Médica

Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza"

"Dr. Gaudencio González Garza"



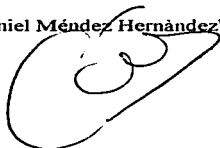
**DR. ANTONIO CHÁVEZ VÁZQUEZ**

Asesor de Tesis

Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica

Hospital de Infectología Centro Médico Nacional "La Raza"

"Dr. Daniel Méndez Hernández"



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**DRA. YASUKO KITAOKA CASTRO**

Médico Residente de 4º año de Pediatría Médica

Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza"

"Dr. Gaudencio González Garza"



## INDICE.

	Páginas.
1. TÍTULO.....	1
2. OBJETIVOS.....	2
3. HIPÓTESIS.....	3
4. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	4
5. JUSTIFICACIÓN.....	10
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
7. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
8. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	13
9. VARIABLES.....	14
10. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	15
11. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	16
12. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS.....	17
13. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS.....	19
14. RESULTADOS Y GRÁFICAS.....	20
15. DISCUSIÓN.....	50
16. CONCLUSIONES.....	52
17. BIBLIOGRAFÍA.....	53

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN II NORESTE DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA".**

**1. TITULO.**

**ESTUDIO PILOTO COMPARATIVO, MEROPENEM VS CEFTRIAXONA EN EL  
TRATAMIENTO DE MENINGITIS BACTERIANA EN NIÑOS: UN ANÁLISIS DE  
COSTOS.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **2.OBJETIVOS.**

- 1) Evaluar el impacto de los costos de la utilización de recursos para la salud de los pacientes tratados con meropenem o con ceftriaxona.**
- 2) Evaluar la eficacia y seguridad entre los niños con meningitis purulenta tratados con meropenem o con ceftriaxona.**
  - a) Estado clínico al ingresar al estudio.
  - b) Evolución subsecuente y secuelas.
  - c) Registrar el número de eventos adversos que se presentan en cada grupo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **3.HIPÓTESIS**

- 1. El impacto en costos es igual cuando se tratan los pacientes con meropenem o con ceftriaxona.**
- 2. El costo es diferente cuando se tratan los pacientes con meningoccefalitis bacteriana con meropenem o con ceftriaxona.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



#### 4. ANTECEDENTES.

Las infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC) son un problema más de salud pública, no precisamente por su prevalencia, sino por los efectos a largo plazo sobre las funciones encefálicas que le permiten relacionarse con el mundo. La meningitis bacteriana (MB) es una enfermedad predominantemente infantil, el 70% de los casos se presentan en menores de 5 años y más del 90% son de origen hematógeno. Durante la fase aguda los menores pueden presentar complicaciones como hipertensión intracraneana, hemorragias de diversos grados, edema cerebral, higromas, hidrocefalia, desequilibrio ácido base, estado de choque y trastornos hemorrágicos. El 35% de los que sobreviven pueden tener secuelas tan graves como sordera, crisis convulsivas, trastornos visuales y retraso psicomotor; también son comunes los trastornos de lenguaje y aprendizaje (11 y 22).

La meningitis bacteriana (MB) está caracterizada por ser de curso agudo, el cuadro clínico es el resultado de la inflamación de las meninges que rodean el cerebro y la médula espinal. Se acompaña de fiebre, signos de irritación meníngea, hipertensión intracraneana, daño neuronal. El diagnóstico es apoyado con un LCR turbio, o tinción de Gram (+), coagulación (+) o resultado del citoquímico compatible con MB. Puede dejar secuelas y en caso de *H. influenzae tipo b (Hib)*, es prevenible por vacunación. El término de MB adquirida en la comunidad (MBAC) define a los casos de pacientes que habitualmente son sanos y no han sido intervenidos quirúrgicamente u hospitalizados recientemente (11 y 22).

#### EPIDEMIOLOGÍA.

Hasta 1992, la incidencia de MB en los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) era de 3 casos por 100,000 habitantes, actualmente es de 1.5, y en 1995 la incidencia de septicemia por *N. meningitidis* en adultos y niños fue de 1.25/100,000. En México no ha sido posible consolidar el sistema de vigilancia y registro de MB, sin embargo se sabe que aún está entre las principales 25 causas de muerte infantil, y que se ha inferido existen cerca de 5,000 casos por año. La mayoría de los casos se presentan en niños menores de un año, con un pico entre los 6 y 8 meses de edad, en México alrededor del 50% de los casos ocurre en niños entre los 3 meses y 3 años de edad, con una mortalidad por meningitis por *H. influenzae* del 3-6%, meningitis por *S. pneumoniae* del 19-23% y meningitis por *Neisseria* del 10.3% (22).

En países desarrollados, donde la vacunación contra *Hib* es una realidad, son pocos los casos por *H. influenzae tipo b (Hib)* y predominan los gérmenes Gram (+), *L. monocytogenes*, *N. meningitidis* y *S. del grupo B y D*. En países en desarrollo aún se reportan casos por *Hib* y *N. meningitidis*, gérmenes Gram (+) y Gram (-). En los menores de 2 meses predominan los gérmenes Gram (-), *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus del grupo B* (22).

En México los organismos más comunes son *Hib*, *Streptococcus pneumoniae*, y rara vez se reportan casos de *N. meningitidis*. El factor de riesgo asociado a la asistencia a casa cuna o guardería es raro, representando menos del 0.005% en la población mexicana. No hay diferencias en frecuencias entre niños y niñas, y el estado nutricional tampoco representa un riesgo. Es más frecuente entre los grupos más pobres. Con respecto a las estaciones del año, los reportes de los casos que se tienen en México se presentan en forma cíclica, predominando en febrero, abril, y octubre, noviembre (21 y 22).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La mortalidad aun es elevada en países como el nuestro, y se relaciona con algunos factores de riesgo como la edad en niños, la oportunidad del diagnóstico, y el tipo de germen; por ejemplo para meningitis por *Hemophilus influenzae tipo b (Hib)* se estima del 8%, por *Streptococcus pneumoniae (STPN)* el 20%, por *enterobacterias* se eleva a 28%.

Por otra parte el *STPN*, germen causante de los casos de meningitis en menores de 15 años, ha mostrado cambios interesantes en su patrón de sensibilidad. Antes de 1967 eran exquisitamente sensibles a penicilina por lo que las cefalosporinas, carbapenems, quinolonas son alternativas del tratamiento actual (22).

## ETIOLOGÍA POR EDADES.

### **NEONATOS:**

**Adquisición vertical:** *S. agalactiae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, enterococos, *L. monocytogenes*.

**Infección nosocomial:** *Staphylococcus*, bacilos Gram negativos, *P. aeruginosa*.

### **DE 1 A 3 MESES DE EDAD ("Período Gris").**

Es también llamado **período gris**, debido a que los gérmenes causales de meningitis entre 1 y 3 meses de edad, son los mismos que en el período de RN y que los del grupo de lactantes mayores de 3 meses (22).

### **DE 3 MESES A 5 AÑOS DE EDAD.**

*N. meningitidis*, *H. influenzae*.

En México, aún se reportan casos de MBAC por *Hib*, le sigue en frecuencia el *S. pneumoniae* y los serotipos prevalentes son el 23F, 14, 19F y 6A. (19,22)

### **MAYORES DE 5 AÑOS HASTA ADULTOS.**

Los gérmenes predominantes en EUA son *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. en México es el *S. pneumoniae* (19)

## FISIOPATOLOGÍA.

La base para el desarrollo de la enfermedad, es la adquisición de un germen patógeno, que posteriormente llega al sistema nervioso central (SNC). Este organismo coloniza inicialmente el epitelio de la nasofaringe, oído, tubo digestivo y posteriormente se disemina al torrente sanguíneo, creando cuadros compatibles con bacteriemia, sepsis. La vía de diseminación va en el siguiente orden: mucosa, sangre, SNC. Después de que las bacterias se han adherido a la mucosa, sucede la primera colonización y la subsecuente bacteremia. La cápsula bacteriana tiene la propiedad de bloquear la fagocitosis a través del bloqueo de la cascada del complemento, provocando otra diseminación bacteriana al espacio subaracnoideo. Otro factor favorecedor de la invasión bacteriana es la inmadurez del sistema inmune dependiente de las células B y por tanto no hay respuesta humoral adecuada a los antígenos capsulares. El espacio subaracnoideo carece de atributos inmunológicos suficientes para la actividad del complemento, que es pobre, razón por la cual el sobre crecimiento bacteriano es importante, y va acompañado de una respuesta inflamatoria acelerada. Las paredes de las bacterias Gram (+) y los lipopolisacáridos de las bacterias Gram (-) desencadenan la respuesta inflamatoria compleja y aumentada. Se sabe que existe la liberación de IL-1 o factor de necrosis tumoral, otras interleucinas y otros reactantes promueven la expresión de moléculas de adhesión y una mayor afinidad de tales

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

moléculas con sus receptores, lo cual convierte a la barrera hematoencefálica en un espacio permeable para los polimorfonucleares (PMN). Los PMN a su vez liberan prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas y productos de oxidación tóxicos que incrementan aún más la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Estos eventos suceden hipotéticamente en forma simultánea y escalonada provocando la expresión clínica más o menos florida, según la capacidad de los mecanismos compensatorios elementales.

El aumento de la presión intracraneana, así como los fenómenos inflamatorios implícitos en la meningitis bacteriana, generan disminución del calibre de los vasos del espacio subaracnoideo por vasculitis y fenómenos trombóticos asociados, lo cual constituye un riesgo de isquemia e infartos cerebrales. Pueden surgir complicaciones neurológicas importantes como hemiparesias y cuadriparesias que son usualmente graves y permanentes. Así como los fenómenos tromboembólicos que suceden a nivel del drenaje venoso cortical o de los senos venosos duros, pueden provocar déficit neurológico focal y actividad convulsiva (22).

### CUADRO CLÍNICO.

El diagnóstico clínico de MB se basa fundamentalmente en la clínica. Por análisis de casos clínicos y experiencia sabemos que los comunes son el síndrome infeccioso, los signos meníngeos, los datos de hipertensión endocraneana y de daño neuronal y que la frecuencia de cada uno de los síndromes va en relación al grupo que nos ocupe. En la frecuencia de los signos podemos encontrar que la fiebre se reporta en más del 95% de los casos en los niños mayores de 6 meses, la cefalea en los niños mayores de 2 años, los vómitos pueden asociarse a hipertensión intracraneal e inflamación de las meninges. La fontanela abombada es un signo frecuente en lactantes, sin embargo una vez que la presentan, el curso del padecimiento se ha complicado y en los RN puede estar presente solo en el 20% de los casos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los RN son hipo o hipertermia, irritabilidad, rechazo al alimento, ictericia, palidez, distensión abdominal, crisis convulsivas, que generalmente son más frecuentes en RN de término que en los prematuros, y los datos más orientadores de complicaciones son: crecimiento del perímetro cefálico, datos de focalización, crisis convulsivas, letargia, dificultad respiratoria, apneas, bradicardia, fiebre, datos de hipertensión intracraneal y fontanela abombada (11). Las complicaciones más frecuentes en el RN por meningitis neonatal son la ventriculitis por bacterias Gram negativos, absceso cerebral y empiema subdural. Las secuelas reportadas en el 20-60% de los RN con meningitis neonatal son: discapacidad mental y/o motora, crisis convulsivas, hidrocefalia, sordera, alteraciones conductuales y de lenguaje, entre otras, con una mortalidad reportada del 20-30% (11,12). El cuadro clínico en lactantes se presenta de forma insidiosa, lentamente progresiva y generalmente precedida de proceso febril de vías respiratorias o gastrointestinal, con inicio súbito, vómito, irritabilidad, convulsiones, fontanela tensa y abombada, somnolencia, hiporexia, cefalea. En lactantes mayores de 3 meses son evidentes los signos meníngeos: rigidez de nuca, S. Kernig y S. de Brudzinski cefálico y contralateral, hiperreflexia, letargia progresiva hasta el coma, vómito, confusión, fiebre o hipotermia, las artralgias o artritis pueden presentarse como parte del cuadro clínico, puede presentarse parálisis de pares craneales (el más afectado es el VI par, menos comunes el III Y IV pares), pero principalmente parálisis del facial, datos de focalización como: debilidad localizada, hemiparesias, convulsiones focalizadas, datos de hipertensión

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

endocraneana como: cefalea, vómitos, edema papilar, abombamiento de fontanelas, depresión del estado de alerta, alteraciones en el ritmo cardíaco y/o respiratorio (22).

### **DIAGNÓSTICO.**

Se realiza en forma integral con historia clínica, cuadro clínico, alteración en la BHC y un LCR sugestivo y el diagnóstico confirmatorio se realiza con identificación del germen en el LCR.

### **TRATAMIENTO**

1. **Dexametasona:** 0.4mg/kg cada 12hrs. por 2 días (30 min. previos a la dosis del antibiótico): disminuye la inflamación meníngea, reduciendo el edema cerebral y presión intracraneal, reduce la síntesis de citocinas proinflamatorias y atenúa la adherencia y paso subsecuente transendotelial de leucocitos a la barrera hematoencefálica (BHE), así como disminuye las secuelas neurológicas (19,21,23)
2. **Aporte de líquidos a requerimientos normales.** En sospecha de edema cerebral **Furosemide** 0.3mg/kg/dosis con valoración cada 8 hrs. Previo balance de líquidos.
3. **Vigilar SIHA,** volúmenes urinarios.
4. **Posición neutra de la cabeza** a 30 grados siempre y cuando no tenga hipotensión y mantener mientras tenga datos de H. intracraneal. Si está hipotenso manejar en posición neutra a 0 grados.
5. **Evitar venodisecciones** en cuello.

### **MANEJO DE HIPERTENSIÓN ENDOCRANEAL.**

1. **Manitol** 0.25g/kg en infusión 1 ml por minuto, o bien 0.5-1g/kg/dosis.
2. **Furosemide** 0.3mg/kg 7 dosis previo al manitol (con vigilancia de fondo de ojo).
3. **Posición semifowler.**

### **MANEJO DE STATUS EPILÉPTICO.**

1. **Diazepam** (0.20 -0.25mg/kg/dosis) o **Midazolam** (0.1-0.2mg/kg), si no se controla.
2. **DFH,** si no se controla, 20mg/kg impregnación y 10mg/kg/día cada 8 hrs de sostén.
3. **Fenobarbital** (impregnación 20mg/kg/dosis y dosis de sostén de 10mg/kg/día cada 8 hrs) si no se controla.
4. **Ac. Valproico** (15-60mg/kg/día cada 8hrs), si no se controla.
5. **Lidocaina** (1mg/kg) o **Tiopental** (1-5mg/kg/hr).
6. **En RN se inicia con Diazepam,** si no se controla, continuar con **Fenobarbital.**

### **TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO**

En la mayoría de los pacientes, se recomienda el tratamiento empírico inicial con cefotaxime o ceftriaxona, suplementada con ampicilina en neonatos y niños menores de 3 meses, en quienes el *S. agalactiae*, el *enterococo* y *L. monocytogenes* son más frecuentes. La adición de Vancomicina en la terapia inicial se recomienda en infecciones por *pneumococo* resistente a penicilina. En inmunocomprometidos, niños con derivaciones ventrículo-peritoneales, o procedimientos neuroquirúrgicos, se recomienda la combinación de antibiótico antiestafilococo (oxacilina/nafcilina o vancomicina) con una cefalosporina de tercera generación (19).

## TRATAMIENTO DE ACUERDO AL TIPO DE BACTERIA.

**Cocos Gram positivos:** vancomicina y cefalosporinas de amplio espectro.

**Cocos Gram negativos:** penicilina G.

**Bacilos Gram positivos:** ampicilina ( o penicilina G) con aminoglucósido.

**Bacilos Gram negativos:** cefalosporinas de amplio espectro con aminoglucósido.

**S. pneumoniae:** Vancomicina y cefalosporina de amplio espectro.

**H. influenzae:** ceftriaxona.

**N. meningitidis:** Penicilina G.

**L. monocytogenes:** ampicilina con gentamicina.

**S. agalactiae:** penicilina G.

**Enterobacterias:** cefalosporinas de amplio espectro con aminoglucósidos.

**Pseudomona aeruginosa, acinetobacter:** ceftazidima con aminoglucósido (18).

## QUIMIOPROFILAXIS.

El tratamiento profiláctico a los contactos se debe realizar para erradicar e inhibir la implantación del organismo en las vías respiratorias de los contactos de la infección primaria (23).

En el caso de *H. influenzae*: Rifampicina 20mg/kg/día VO en una dosis diaria por 4 días (dosis máxima de 600mg/día) (23).

En *N. Meningitidis*:. Dosis de Rifampicina 10mg/kg/dosis cada 12 hrs., por 2 días, (dosis máxima de 600mg), o bien Ceftriaxona IM 125 mg para menores de 12 años y 250 mg para adultos (23).

## VACUNACIÓN.

**Vacuna H. influenzae:** a los 2-4-6 meses de edad.

**Vacuna S. pneumoniae** en menores de 2 años.

## EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON MEROPENEM VS CEFOTAXIMA EN MENINGITIS BACTERIANA EN NIÑOS.

En 1999 se publica un estudio prospectivo para comparar la eficacia y seguridad del meropenem con cefotaxima para el tratamiento de meningitis bacteriana en niños en un periodo de 4 años. Se estudiaron 154 niños desde los 2 meses a 12 años de edad. Cada dosis de antibiótico fue administrada en infusión de 30 min., el meropenem a dosis de 40mg/kg cada 8 hrs. y cefotaxima a dosis de 45 mg/kg cada 6 hrs. por 7 días para *N. meningitidis*, 7 a 10 días para *H. influenzae* tipo b, y de 10 a 14 días para *S. pneumoniae*. Se administró dexametasona a todos los niños a dosis de 0.15mg/kg IV cada 6 hrs. por los primeros 4 días del tratamiento. Al final del tratamiento no hubo diferencias significativas en los resultados clínicos entre los dos grupos de tratamiento.(11).

En otro estudio publicado en el 2002 ,dosis de ceftriaxona sola no son efectivas en la actividad bactericida del *pneumococo*, sin embargo en combinación con vancomicina fue sinérgica y superior a vancomicina sola, también se comparó con meropenem sin demostrar diferencias significativas (12).

Se reportan otros estudios con ceftriaxona concluyendo que es una alternativa segura en el tratamiento de meningitis bacteriana con bajo índice de secuelas.(13,14,15,16, 17). Actualmente ante la resistencia *S. pneumoniae* a la Penicilina las cefalosporinas de tercera generación en combinación con Vancomicina es considerada como la terapia de primera

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

elección ( cefotaxime o ceftriaxona ) tambien se han considerado otras alternativas con buenos resultados como el Cefepime o Meropenem (17,18, 19, 20)

#### **DURACIÓN DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA.**

Tradicionalmente, un rango de 7 a 10 días son recomendados en la meningitis meningocócica, y esquemas largos son recomendados para otros patógenos (10 a 21 días), así, para *H. influenzae* 7-10 días, *N. meningitidis* 7 días, *S. pneumoniae* 10-14 días. *L.monocytogenes* y *Streptococo del grupo B* 14-21 días, Bacilos Gram negativos 21 días (18, 19)

#### **COMPLICACIONES DE LA MENINGITIS BACTERIANA**

**Complicaciones inmediatas:** Hipertensión endocraneana, estatus epiléptico, sangrado de tubo digestivo por estrés, desequilibrio ácido-base, secreción inapropiada de hormona antiidiurética, crisis convulsivas, choque séptico y CID (23).

**Complicaciones mediatas:**

Higroma subdural, empiema, abscesos cerebrales, infarto cerebral, ventriculitis, artritis, neumonía, trombosis del seno cavernoso, hemorragia intracraneal (23)

**Complicaciones tardías:**

Sordera, amaurosis, retraso psicomotor, hemiplejias (23)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 5. JUSTIFICACIÓN

La meningitis purulenta implica enormes retos para el médico ya que la mortalidad aun es elevada, igualmente que el numero de pacientes con secuelas neurológicas permanentes (35%). Existe experiencia con diferentes esquemas de antibióticos, dentro de los cuales están descritos los grupos de carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación, ambos reportados con adecuada seguridad y eficacia, por lo que buscamos cual de estos grupos tiene menor impacto en costos de los recursos para la salud en el tratamiento de la meningitis bacteriana.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

1. ¿Es comparable el impacto en costos de los recursos para la salud utilizados en los pacientes tratados con meropenem y ceftriaxona?
2. ¿Cuál es el resultado del tratamiento con meropenem en niños de 3 meses a 16 años de edad con diagnóstico de meningitis purulenta?
3. ¿Existe diferencia en la eficacia y seguridad al compararlo con el tratamiento convencional empírico de ceftriaxona?

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## 7. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS.

### 7.1 LUGAR

El estudio se realizará en el Servicio de Pediatría del Hospital de Infectología de Centro Médico Nacional "La Raza" (HICMNR).

### 7.2 DISEÑO

El estudio es prospectivo, aleatorio, comparativo, observacional y abierto. La primera pregunta se contestará a través del ensayo clínico con un cuasi experimento y la segunda con registros clínicos y resultados microbiológicos. Los médicos tratantes estarán ciegos a la evaluación económica.

### 7.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS

Se considera **caso probable** todo niño de 3 meses a 16 años de edad con cuadro clínico de meningitis y LCR turbio, o resultado positivo de la tinción de Gram o un citoquímico sugestivo de meningitis purulenta. (pleocitosis  $>$  de 1000 leucocitos/mm<sup>3</sup>,  $>$  45% de polimorfonucleares (PMN), hipoglicorraquia  $<$  de 30mg/dl, proteinorraquia  $>$  de 45 mg/dl).

**Caso sospechoso:** cuadro clínico compatible: S. infeccioso, S. febril, S. hipertensión endocraneal y/o S. convulsivo.

**Caso confirmado:** Es todo caso probable con aislamiento bacteriano en el cultivo y/o prueba de coaglutinación o látex (+) para *Hib* o *STPN* o *SGB*. La respuesta clínica se evaluará con: desaparición de los signos y síntomas neurológicos y meníngeos, y a través de la clasificación de Glasgow modificada el estado de coma. Las valoraciones serán cada 8 horas y después de 48 horas mediante la escala de Herson-todd. Al final del tratamiento serán citados a la 6 semana y luego al 1, 3, 6 meses para valoración de secuelas, e incluirá estudio de potenciales evocados, evaluación neurológica y valoración psicométrica.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **8. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Lactantes y niños hasta 16 años de edad, ambos sexos.
- Con diagnóstico de meningitis purulenta, caso confirmado o probable.
- Consentimiento informado por escrito por el (los) padre(s) o tutor.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Antecedente de alergia al medicamento.
- Antecedente de un evento previo de meningitis.
- Meningitis polimicrobiana.
- Antecedente de crisis convulsivas previas al padecimiento actual.
- Alteraciones del tubo neural.
- Sordera previa al estudio.
- Evidencia de daño renal o hepático.
- Antecedente de daño neurológico previo.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Los niños que no tengan punción lumbar de control.
- Los menores que fallezcan por otras deficiencias orgánicas de manera fulminante.
- Decisión de los padres de suspender el estudio.

## **1. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se reclutarán todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en forma consecutiva durante los meses de Noviembre del 2000 a Abril del 2002.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## 9. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

### VARIABLES DEPENDIENTES

**Respuesta de la meningitis purulenta al tratamiento con meropenem vs. ceftriaxona:**

**Curación.** Desaparición de los signos meníngeos, fiebre y crisis convulsivas, con normalización de las cifras de glucosa, inversión de la relación de neutrófilos/mononucleares en el LCR.

**Mejoría.-** Normalización de 1 o 2 de los parámetros anotados arriba.

**Falla clínica.-** Progresión o persistencia de los parámetros anotados en definición de caso.

**Defunción.-** Posterior a las 72 horas de iniciado el tratamiento y no atribuible a otra deficiencia orgánica.

**Eficacia.-** Reporte del cultivo inicial y esterilización comprobada en el cultivo de LCR.

**Seguridad.-** Condición de los niños al egreso y número de secuelas al evaluar a la semana del egreso, a un mes, a los 3, y 6 meses subsecuentes.

**Costo mínimo.-** Cálculo en unidades de todos los insumos de la salud requeridos para la atención.

### VARIABLES INDEPENDIENTES

**Tratamiento con manitol,** variable cualitativa nominal, sí o no.

**Tratamiento con esteroides,** variable cualitativa nominal, sí o no.

**Tratamiento con transfusiones,** variable cualitativa nominal, sí o no.

**Estudios de laboratorio y gabinete,** variable cuantitativa y nominal.

### VARIABLES UNIVERSALES

**Edad.** Variable cuantitativa nominal expresada en meses de vida al momento del estudio.

**Sexo.** Variable cualitativa nominal: masculino (M) o femenino (F).

**Días de evolución antes de ingresar al estudio.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 10. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Una vez cubiertos los criterios para entrar al estudio y escogidos al azar 1:1, los pacientes serán hospitalizados y previo consentimiento de los padres recibirán tratamiento con meropenem a 40 mg/kg/dosis cada 8 horas o ceftriaxona 100 mg/kg/día en 2 dosis, cada 12 horas por vía intravenosa por 10 días. Se ingresa a la terapia intensiva y se procede a instalar catéter periférico.

Las evaluaciones serán cada 8 horas en las primeras 72 horas, y posteriormente cada 24 horas.

- a) Se registrarán los datos como signos meníngeos, estado de conciencia, presencia de crisis convulsivas, hemorragias, dificultad respiratoria, ventilación asistida, medida del cráneo, fiebre, higromas, hidrocefalia, infartos, hemorragias y complicaciones tipo choque, desequilibrio ácido base.
- b) Toma y registro de cultivos, tanto de líquido cefalorraquídeo (LCR) como hemocultivos para sensibilidad, MIC, tomografías, ultrasonografías y potenciales evocados, según el procedimiento de cada hospital.
- c) Registro de biometría hemática, pruebas de función hepática.
- d) Registro de toxicidad. Se evaluarán biometrías hemáticas, de función renal y hepática al día 2, 4 o semanal en caso de que la duración del tratamiento se prolongue más de 10 días.
- e) Ante la presencia de plaquetopenia, anemia o trastornos electrolíticos, el médico tratante decidirá el tratamiento de reposición y se anotará.
- f) La eficacia microbiológica. El aislamiento del germen del LCR o sangre obtenido al ingreso será procesado para conocer el patrón de susceptibilidad en el laboratorio del hospital. Se obtendrá LCR a las 24 o 48 horas para evaluar evolución.
- g) El seguimiento al egreso será con el fin de conocer el daño neurológico residual. El daño neurológico se clasifica en:

Daño moderado: presentar comportamiento de acuerdo a la edad, sin interferir con los demás.

Desarrollo anormal. Para la edad correspondiente, sin interferir con los demás y con hallazgos neurológicos anormales. Que no interfieren con su vida diaria.

Daño neurológico grave. Las alteraciones en comportamiento, desarrollo y anormalidades neurológicas le impiden continuar con una vida intelectual, social y física normales para su edad.

El daño auditivo se clasifica después de potenciales evocados auditivos en menores de dos años y audiometrías en mayores de dos años:

Sordera moderada. Cuando hay ausencia de respuesta uni o bilateral entre 30 y 50 decibeles (DB).

TESTS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 11. ANÁLISIS DE RESULTADOS

a) **CAPTURA DE DATOS:** La información de cada paciente será captada en hojas elaboradas para tal efecto.

b) **ESTADÍSTICA A UTILIZAR:**

Los datos se describirán de acuerdo a las características de cada variable por frecuencias y con las correspondientes medidas de centralidad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **12. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS**

**El estudio observa los lineamientos de las normas éticas para ensayos clínicos en humanos vigentes a la fecha. El consentimiento informado se anexa.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO A LOS PADRES**

Sitio del estudio \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
No. de Afiliación \_\_\_\_\_  
Nombre del paciente \_\_\_\_\_  
Domicilio del paciente \_\_\_\_\_  
Teléfono \_\_\_\_\_  
Nombre de los padres o tutores \_\_\_\_\_

YO \_\_\_\_\_ HE SIDO INFORMADO DE QUE SE ESTÁ LLEVANDO A CABO UN ESTUDIO EN ESTE HOSPITAL, SUPERVISADO POR PERSONAL MÉDICO ESPECIALIZADO EN LA ENFERMEDAD QUE PADECE MI HIJO, MENINGITIS BACTERIANA AGUDA, QUE EL SITIO SERÁ EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, SERVICIO DE PEDIATRÍA.

SE ME HA INFORMADO QUE DICHO ESTUDIO CONSISTE EN LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS ESPECÍFICOS Y ADECUADOS PARA LA ENFERMEDAD DE MI HIJO, QUE DICHOS ANTIBIÓTICOS SERÁN ADMINISTRADOS POR UN TIEMPO DE 10 A 14 DÍAS Y QUE MI HIJO PUEDE ESTAR INCLUIDO EN DICHO ESTUDIO Y QUE RECIBIRÁ CUALQUIERA DE LOS ANTIBIÓTICOS, CEFTRIAXONA O MEROPENEM.

SE ME INFORMA QUE LA ENFERMEDAD DE MI HIJO ES GRAVE Y PUEDE TENER CONSECUENCIAS PROPIAS DEL PADECIMIENTO Y QUE PUEDE SER NECESARIO PRACTICAR PROCEDIMIENTOS COMO: PUNCIÓN LUMBAR, TOMA DE MUESTRAS DE SANGRE, TOMOGRAFÍAS, ULTRASONOGRAFÍAS; ADEMÁS DE ESTUDIOS ESPECIALES PARA CONOCER LA AUDICIÓN DE MI PACIENTE.

SE ME INFORMA QUE EN CUALQUIER MOMENTO PUEDO DECIDIR RETIRAR A MI HIJO DEL ESTUDIO O NO INGRESARLO.

SE ME COMUNICA QUE SERÉ INFORMADO DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS Y QUE EN NINGÚN MOMENTO SE AFECTA LA INTEGRIDAD MORAL, FÍSICA O SOCIAL DEL PACIENTE.

NOMBRE Y FIRMA DEL PADRE O MADRE (O TUTOR) \_\_\_\_\_

FIRMA DEL TESTIGO \_\_\_\_\_

Nombre y firma del investigador responsable \_\_\_\_\_

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **13. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS**

Los servicios de Pediatría que colaborarán cuentan con el área de hospitalización y laboratorio, los medicamentos suficientes para tratar a 20 pacientes.  
El financiamiento será compartido con los Laboratorios AstraZeneca.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## 14. RESULTADOS.

### RESULTADOS.

En el periodo comprendido de Noviembre del 2000 a Abril del 2002 se incluyeron en el estudio 12 pacientes, los que se dividieron en dos grupos. El grupo A con Ceftriaxona compuesto por 7 pacientes y el grupo B tratado con Meropenem compuesto por 5 pacientes con edades comprendidas entre los 3 meses y 16 años de edad.

Se dividieron en subgrupos de acuerdo a su peso, en los rangos mostrados en la Tabla 5. Observamos que dentro del rango de peso de 6 a 8 Kg en el grupo de Ceftriaxona el costo total del tratamiento de la meningoccefalitis fue el más elevado. Mientras que en el grupo de Meropenem el rango de peso de 2 a 3 Kg fue el más costoso. (Gráfica 7).

Se realizaron 319 estudios en total en el grupo de Ceftriaxona, con un promedio de 46 estudios por paciente (tabla 1) (gráfica 1.2.3). Se realizaron 177 estudios en total en el grupo de Meropenem, con un promedio de 35 estudios por paciente (tabla 2) (gráfica 1.2.3). Se impartieron en promedio 30 consultas en el grupo de ceftriaxona, con un promedio por paciente de 4.3 consultas (tabla 3) (gráfica 4). Se impartieron 25 consultas en el grupo de Meropenem, con un promedio de 5 consultas por paciente (tabla 4) (gráfica 4).

La estancia con ventilador en el grupo de Ceftriaxona fue de 20 días, con un promedio de 2.9 días por paciente (tabla 3) (gráfica 5 y 6). La estancia con ventilador en el grupo de Meropenem fue de 8 días, con un promedio de 1.6 días por paciente (tabla 4) (gráfica 5 y 6). La estancia en sala general en el grupo de ceftriaxona fue de 146 días, con un promedio de 21 días por paciente (tabla 3) (gráfica 5 y 6). La estancia en sala general en el grupo de meropenem fue de 62 días, con un promedio de 12.4 días por paciente (tabla 4) (gráfica 5 y 6).

El costo total de los medicamentos de los pacientes del grupo de ceftriaxona fue de \$2,313, con un promedio de \$330.4 por paciente (tabla 3). El costo total de los medicamentos de los pacientes del grupo de meropenem fue de \$2,129, con un promedio de \$425.8 por paciente (tabla 4). El costo promedio total del tratamiento de la meningoccefalitis con Ceftriaxona (81%) fue mayor que Meropenem (59%) con un 22% menos en comparación con la Ceftriaxona (Tabla 5) (gráfica 8).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 1. NUMERO DE PROCEDIMIENTOS CON CEFTRIAXONA.**

Procedimientos	Costo	CMA36	PJ03	MMJ37	IRB02	VMJ53	HVX	PAJ51	Total	Promedio
Citológico y citoquímico de LCR	76	2	2	2	1	4	2	3	16	2.3
Coagulación de LCR.	76	2	2	2	1	4	2	3	16	2.3
Cultivos LCR	76	2	2	2	1	4	2	3	16	2.3
T Gram de LCR	76	2	2	2	1	4	2	3	16	2.3
Otros cultivos	76	1	1	0	0	0	0	0	2	0.3
Hemocultivos	76	4	0	3	1	5	2	6	21	3
Q.S	76	5	3	2	2	5	3	5	25	3.6
BHC	76	3	3	2	2	4	6	8	28	4
P. lumbar	7.41	2	2	2	1	5	2	3	17	2.4
TAC Craneo	156	1	1	1	0	3	1	5	12	1.7
Rx	269	1	1	3	3	3	4	5	20	2.9
Venopunciones	7.41	10	4	8	6	14	37	35	114	16.3
Instalación Sonda Foley	7.41	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Venodisección	7.41	1	1	1	1	1	1	2	8	1.1
Potenciales evocados	19	1	2	3	2	0	0	0	8	1.1
Nº de estudios por paciente	-	37	26	33	22	56	64	81	319	46
Promedio de estudios por paciente	-	2.5	1.7	2.2	1.5	3.7	4.3	5.4	21.3	3

**TABLA 2. NUMERO DE PROCEDIMIENTOS CON MEROPENEM**

Procedimientos	Costo (\$)	MOJ45	XVL04	MCS44	ALI05	MSA00	Total	Promedio
Citológico y citoquímico de LCR	76	3	2	1	2	1	9	1.8
Coagulación de LCR.	76	3	2	1	2	1	9	1.8
Cultivos LCR	76	3	2	1	2	1	9	1.8
T Gram de LCR	76	3	2	1	2	1	9	1.8
Otros cultivos	76	0	2	0	0	0	2	0.4
Hemocultivos	76	3	4	2	3	6	18	3.6
Q.S	76	2	5	3	3	2	15	3.0
BHC	76	3	3	3	2	2	13	2.6
P. lumbar	7.41	2	2	3	4	1	12	2.4
TAC Craneo	156	1	1	1	0	1	4	0.8
Rx	269	0	5	3	2	4	14	2.8
Venopunciones	7.41	6	13	11	4	15	49	9.8
Instalación Sonda Foley	7.41	0	1	0	0	0	1	0.2
Venodisección	7.41	1	1	1	1	1	5	1.0
Potenciales evocados	19	2	0	3	3	0	8	1.6
Nº de estudios por paciente	-	32	45	34	30	36	177	35
Promedio de estudios por paciente	-	2.1	3	2.3	2	2.4	11.8	2.4

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TABLA 3. NUMERO DE CONSULTAS CON CEFTRIAXONA**

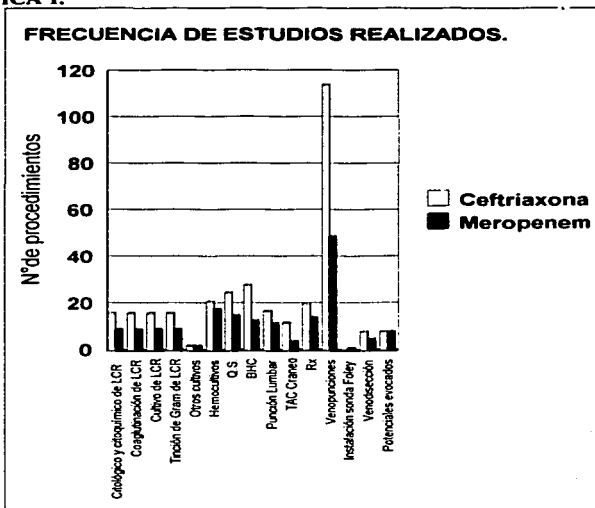
Consultas	Costo (\$)	CMA36	PJ03	MMJ37	IRB02	VMJ53	HVX	PAJ51	Total por medicamentos	Promedio por medicamento
Consulta de rehabilitación	3921	3	3	3	2	0	0	0	11	1.6
Consulta de infectología	3921	3	3	0	3	0	0	0	9	1.3
Consulta de neurología	3921	3	2	3	2	0	0	0	10	1.4
Consultas por paciente	-	9	8	6	7	0	0	0	30	4.3
Días con ventilador	14367	0	0	4	0	2	8	6	20	2.9
Días de estancia en sala general	6078	15	13	4	12	37	33	32	146	21.0
Costo de medicamentos (\$)	-	96	94	505	422	297	398	501	2313	330.4

**TABLA 4. NUMERO DE CONSULTAS CON MEROPENEM**

Consultas	Costo (\$)	MOJ45	XVL04	MCS44	ALI05	MSA00	Total por medicamento	Promedio por medicamento
Consulta de rehabilitación	3921	2	0	2	3	0	7	1.4
Consulta de infectología	3921	2	1	3	3	0	9	1.8
Consulta de neurología	3921	2	1	3	3	0	9	1.8
Consultas por paciente	-	6	2	8	9	0	25	5
Días con ventilador	14367	0	1	2	0	5	8	1.6
Días de estancia en sala general	6078	12	17	15	10	8	62	12.4
Costo de medicamentos (\$)	-	136	1034	232	114	613	2129	425.8

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

GRAFICA 1.



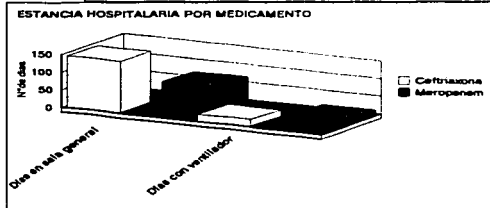
GRAFICA 2.



GRAFICA 3

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 4



GRAFICA 5

GRAFICA 6



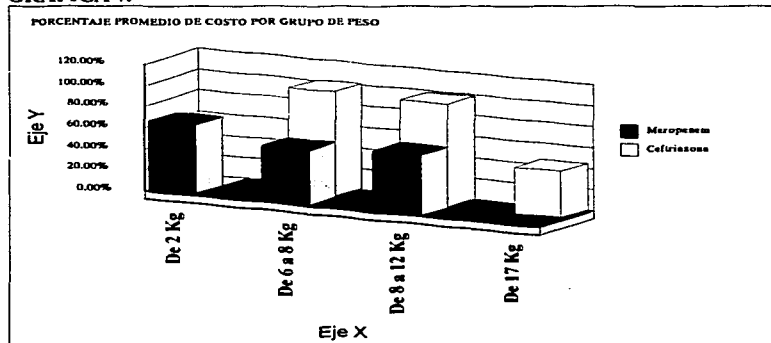
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 5. COSTOS POR GRUPOS DE TRATAMIENTO.**

Ceftriaxona						
Grupos por peso	Nombre	Peso (Kg)	Costo(\$)	Costo promedio Total por grupo (\$)	Porcentaje del costo total por grupo	Porcentaje total del costo por medicamento
6 a 8 Kg	CMA36	7.5	128,692.00	187,079.00	100%	81%
	VMJ53	6.5	245,465.00			
8 a 12 Kg	BRB02	8.1	102,394.00	183,573.00	98%	
	HVX	8.6	270,257.00			
	PAJ51	8.4	249,508.00			
	FJ03	10.9	112,132.00			
17 Kg	MMJ37	17	83,742.00	83,742.00	45%	

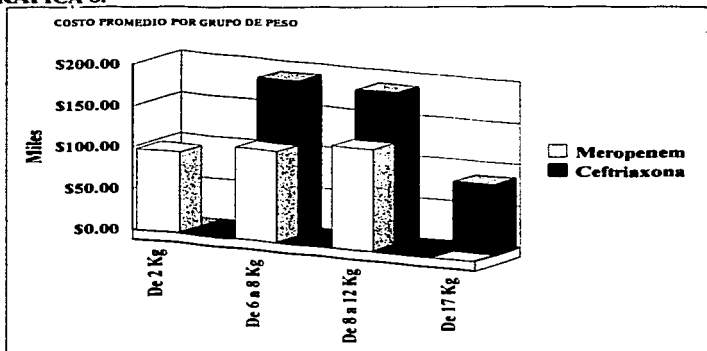
Meropenem						
Grupos por peso	Nombre	Peso (Kg)	Costo(\$)	Costo promedio total por grupo (\$)	Porcentaje del costo total por grupo	Porcentaje total del costo por medicamento
2 Kg	XVL04	2.1	123,790.00	123,790.00	66%	59%
6 a 8 Kg	ALJ05	6	98,062.00	98,062.00	53%	
	MSA	10.3	93,104.00	110,959.00	59%	
8 a 12 Kg	MOJ45	11.5	98,880.00			
		MCS44	12	141,392.00		

**GRAFICA 7.**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**GRAFICA 8.**



El rango de días de estancia en el grupo A fue de 4 a 37 días, con un promedio de 21 días. En comparación con el grupo B que fue de 8 a 17 días con un promedio de 13 días.

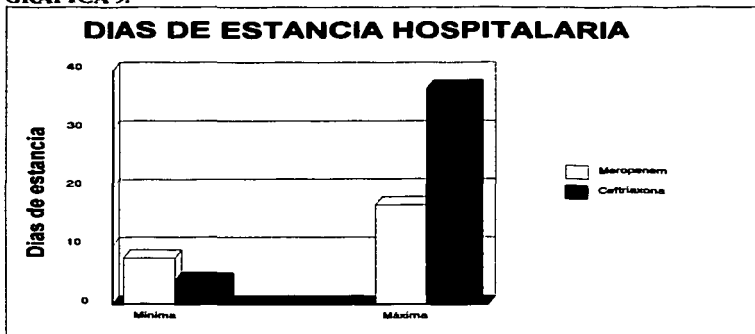
(Tabla 6) (gráfica 9, 10, 11).

**TABLA 6. DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA.**

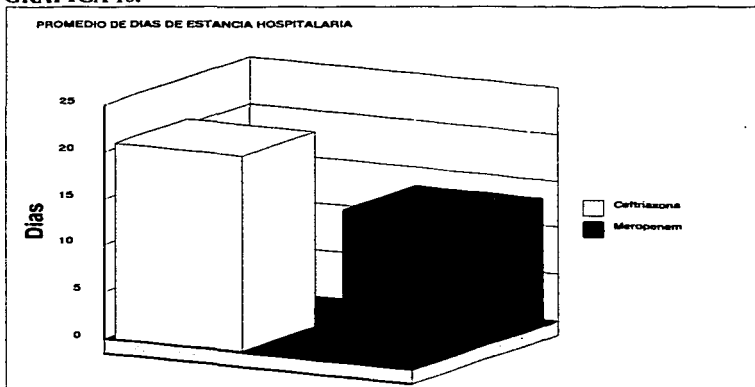
Medicamento	Paciente	Días de estancia	Rango de días de estancia	Promedio de días de estancia por paciente
CEFTRIAXONA	CMA36	15	4 - 37	21
	PJJ03	13		
	MM437	4		
	IRB02	12		
	VMJ53	37		
	HVX	33		
	PAJ51	32		
	MOJ45	12		
MEROPENEM	XVL04	17	8 - 17	13
	MCS44	15		
	AL105	10		
	MSA	8		

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 9.



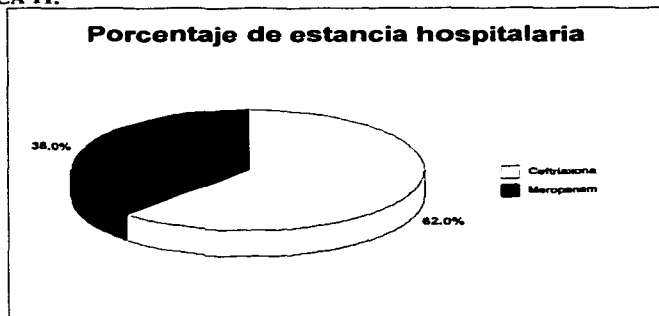
GRAFICA 10.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**GRAFICA 11.**



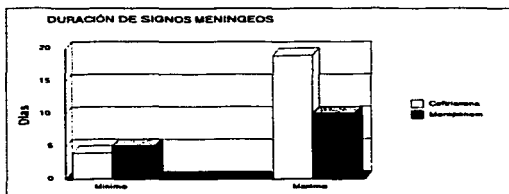
El rango de duración de los signos meníngeos en el grupo de Ceftriaxona fue de 4 a 19 días en comparación con el grupo de Meropenem que fue de 5-10 días. (tabla 7) (gráfica 12).

El promedio de días con signos meníngeos por paciente en el grupo de Ceftriaxona fue de 9 días en comparación con el grupo de Meropenem que fue de 6 días. (tabla 7) (gráfica 13).

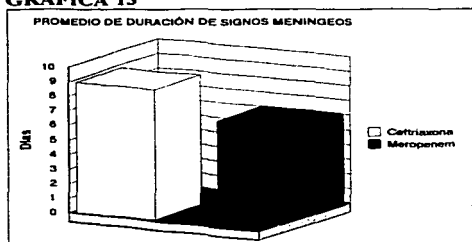
**TABLA 7. DURACIÓN DE SIGNOS MENÍNGEOS.**

MEDICAMENTO.	PACIENTE.	DURACIÓN DE SIGNOS MENÍNGEOS (días).	RANGO DE DURACIÓN DE SIGNOS MENÍNGEOS (días).	PROMEDIO DE DÍAS POR PACIENTE.
CEFTRIAXONA	CMA36	6	4 - 19	9
	PJ03	5		
	MMJ37	4		
	IR302	6		
	VMJ53	16		
	HVX	9		
	PAJ51	19		
MEROPENEM	MDJ45	10	5 - 10	6
	XVL04	0		
	MCS44	5		
	ALI05	5		
	MSA	8		

**GRAFICA 12.**



**GRAFICA 13**



El rango de duración del deterioro neurológico (somnolencia o coma) en el grupo de Ceftriaxona fue de 2 a 9 días en comparación con el grupo de Meropenem que fue de 2 a 8 días. (tabla 8) (gráfica 14).

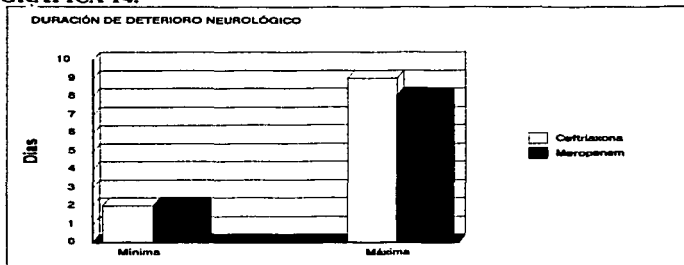
El promedio de días con deterioro neurológico por paciente en el grupo de Ceftriaxona fue de 7 días en comparación con el grupo Meropenem que fue de 6 días. (tabla 8) (gráfica 15).

**TABLA 8. DURACIÓN DE DETERIORO NEUROLÓGICO (somnolencia, coma).**

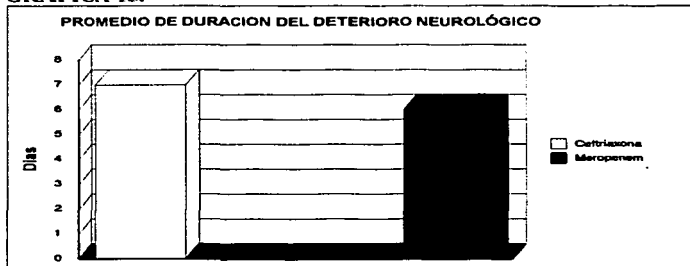
MEDICAMENTO	PACIENTE	DURACIÓN DE DETERIORO NEUROLÓGICO (días)	RANGO DE DURACIÓN DE DETERIORO NEUROLÓGICO (días)	PROMEDIO DE DÍAS POR PACIENTE
CEFTRIAJXONA	CMA36	5	2 - 9	7
	PJ03	8		
	MMJ37	4		
	IRB02	2		
	VMJ53	8		
	IVX	9		
	PA51	9		
MEROPENEM	MOJ45	8	2 - 8	6
	XVL04	2		
	MCS44	5		
	ALR05	5		
	MSA	8		

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**GRAFICA 14.**



**GRAFICA 15.**



Ninguno de los pacientes tanto del grupo de Ceftriaxona como del grupo de Meropenem presentaron incremento del perímetro cefálico (tabla 9).

**TABLA 9. INCREMENTO DE PERÍMETRO CEFÁLICO.**

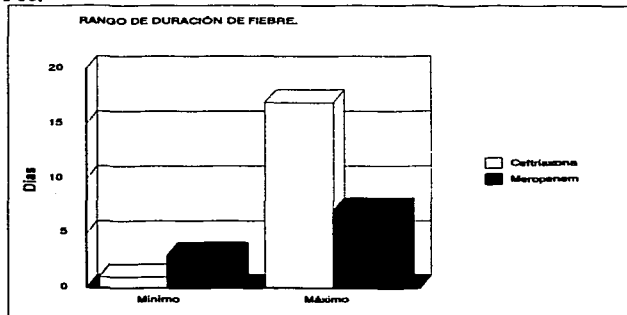
MEDICAMENTO	INCREMENTO DE PERÍMETRO CEFÁLICO.
CEFTRIAJONA	Ninguno
MEROPENEM	Ninguno

El rango de duración de la fiebre en el grupo de Ceftriaxona fue de 1 a 17 días en comparación con el grupo de Meropenem que fue de 3 a 7 días (tabla 10) (gráfica 16). El promedio de días con fiebre por paciente en el grupo de Ceftriaxona fue de 9 días en comparación con el grupo de Meropenem que fue de 3 días (tabla 10) (gráfica 17).

**TABLA 10. DURACIÓN DE LA FIEBRE.**

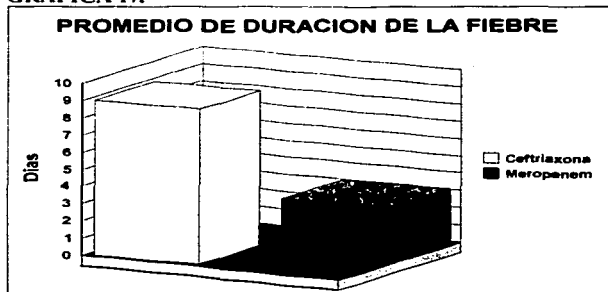
MEDICAMENTO.	PACIENTE.	DURACIÓN DE FIEBRE (días).	RANGO DE DURACIÓN DE FIEBRE (días).	PROMEDIO DE DIAS POR PACIENTE.
CEFTRIAXONA	CMA36	9	1 - 17	9
	PJ03	1		
	MMJ37	4		
	IRB02	1		
	VMJ53	17		
	IVX	17		
MEROPENEM	PAJ51	13	3 - 7	3
	MOJ45	3		
	XVL04	0		
	MCS44	7		
	AL105	4		
	MSA	3		

**GRÁFICA 16.**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**GRÁFICA 17.**



El rango de duración del edema cerebral en el grupo de Ceftriaxona fue de 4 a 22 días en comparación con el grupo de Meropenem que fue de 5 a 17 días. (tabla 11) (gráfica 18).

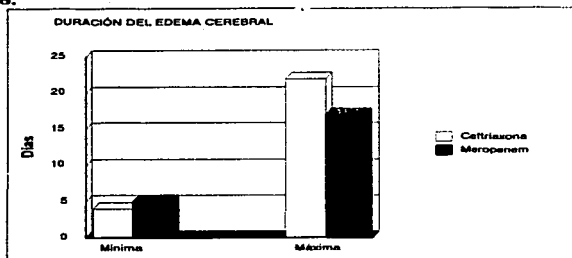
El promedio de días con edema cerebral por paciente en el grupo de Ceftriaxona fue de 12 días en comparación con el grupo de Meropenem que fue de 9 días. (tabla 11) (gráfica 19).

**TABLA 11. DURACIÓN DEL EDEMA CEREBRAL.**

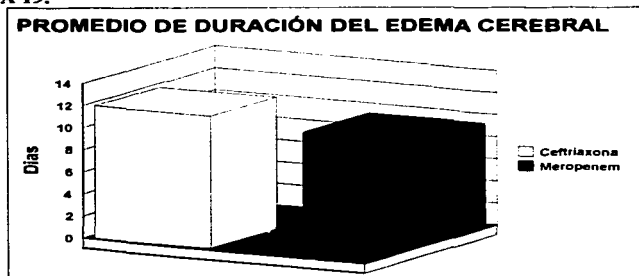
MEDICAMENTO	PACIENTE	DURACIÓN DEL EDEMA CEREBRAL (días)	RANGO DE DURACIÓN DEL EDEMA CEREBRAL (días)	PROMEDIO DE DÍAS POR PACIENTE.
CEFTRIAXONA	CMA36	10	4 - 22	12
	FJ03	10		
	MM37	4		
	IRB02	1		
	VMJ53	22		
	HVX	20		
MEROPENEM	PAJ51	18	5 - 17	9
	MOJ43	12		
	XVL04	17		
	MCS44	5		
	ALJ05	5		
	M5A	8		

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**GRAFICA 18.**



**GRAFICA 19.**

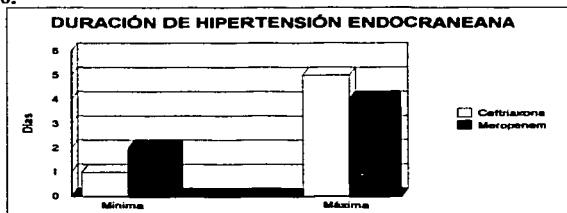


El rango de duración de la Hipertensión endocraneana en el grupo de Ceftriaxona fue de 1 a 5 días en comparación con el grupo de Meropenem que fue de 2 a 4 días. (tabla 12) (gráfica 14). El número de pacientes con Hipertensión endocraneana en el grupo de Ceftriaxona fue de 4 en comparación con el grupo de Meropenem que fue de 3. (tabla 12) (gráfica 21). El 57% de los pacientes del grupo de Ceftriaxona presentaron Hipertensión endocraneana en comparación con el grupo de Meropenem en el que 60% la presentaron. (tabla 12) (gráfica 21)

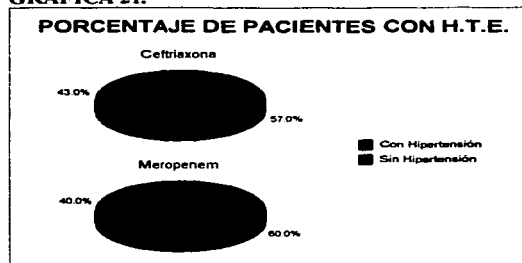
**TABLA 12. DURACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ENDOCRANEANA (H.T.E.)**

MEDICAMENTO	PACIENTE	DURACION DE HTE (dias)	RANGO DE DURACION DE HTE (dias)	PACIENTES CON HTE	PORCENTAJE DE PACIENTES CON HTE (%)
CEFTRIAXONA	CMA36	0	1 - 5	4	57
	PJ03	1			
	MMJ37	4			
	TR02	0			
	VMJ53	1			
	IPX	0			
MEROPENEM	PAJ51	5	2 - 4	3	60
	MCJ45	0			
	XVL04	0			
	MCS44	4			
	AL105	2			
	MSA	3			

**GRÁFICA 20.**



**GRAFICA 21.**



El rango de duración de las Crisis convulsivas en el grupo de Ceftriaxona fue de 1 a 4 días al igual que en el grupo de Meropenem que fue de 1 a 4 días. (tabla 13) (gráfica 22)

El número de pacientes con crisis convulsivas en el grupo de Ceftriaxona fue de 5 en comparación con el grupo de Meropenem que fue de 3. (tabla 13) (gráfica 23)

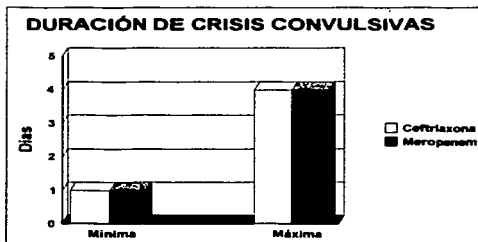
El 72% de los pacientes del grupo de Ceftriaxona presentaron crisis convulsivas en comparación con el grupo de Meropenem que solo el 60% las presentaron.

(tabla 12) (gráfica 23)

**TABLA 13. DURACIÓN DE CRISIS CONVULSIVAS (C.C.)**

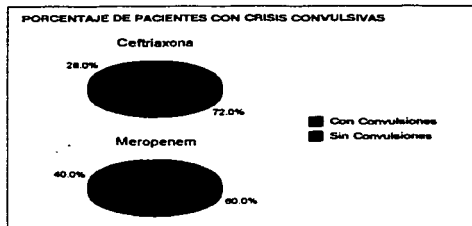
MEDICAMENTO	PACIENTE	DURACIÓN DE CC (días)	RANGO DE DURACIÓN DE CC (días)	PACIENTES CON CC	PORCENTAJE DE PACIENTES CON CC (%)
CEFTRIAXONA	CMA36	3	1 - 4	5	72
	PJJD3	2			
	MMJ37	0			
	IRB02	1			
	VMI53	0			
	HVX	1			
	PAJ51	4			
MEROPENEM	MOJ45	0	1 - 4	3	60
	XVL04	0			
	MCS44	4			
	ALJ05	1			
	MSA	1			

**GRAFICA 22.**





**GRAFICA 23.**



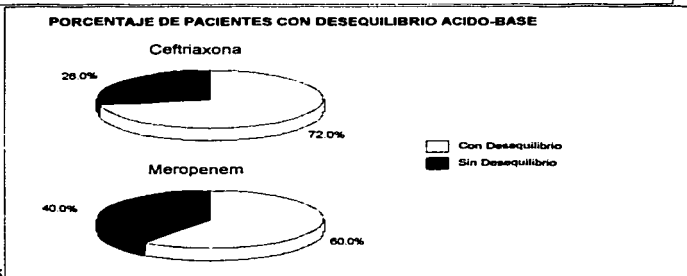
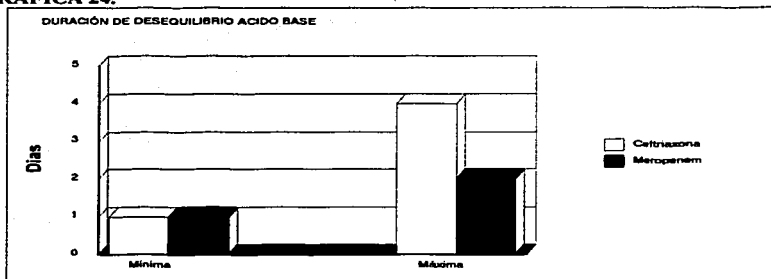
El rango de duración del Desequilibrio ácido base en el grupo de Ceftriaxona fue de 1 a 4 días en comparación con el grupo de Meropenem que fue de 1 a 2 días. (tabla 14) (grafica 24). El número de pacientes con desequilibrio ácido base en el grupo de Ceftriaxona fue de 5 en comparación con el grupo de Meropenem que fue de 3. (tabla 10) (grafica 21) El 72% de los pacientes del grupo de Ceftriaxona presentaron desequilibrio ácido base en comparación con el Grupo de Meropenem que solo el 60% lo presentaron. (tabla 14) (grafica 25).

**TABLA 14. DURACIÓN DE DESEQUILIBRIO ACIDO-BASE (DAB).**

MEDICAMENTO	PACIENTE	DURACIÓN DE DAB (días)	RANGO DE DURACIÓN DE DAB (días)	PACIENTES CON DAB	PORCENTAJE DE PACIENTES CON DAB (%)
CEFTRIAXONA	CMA36	3	1 - 4	5	72
	PJ03	0			
	MM37	3			
	IRH02	0			
	VM53	1			
	HVX	4			
MEROPENEM	PAJ51	4	1 - 2	3	60
	MOJ45	0			
	XVL04	1			
	MCS44	1			
	ALJ05	0			
	MSA	2			

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**GRAFICA 24.**



**GRAFICA 25**

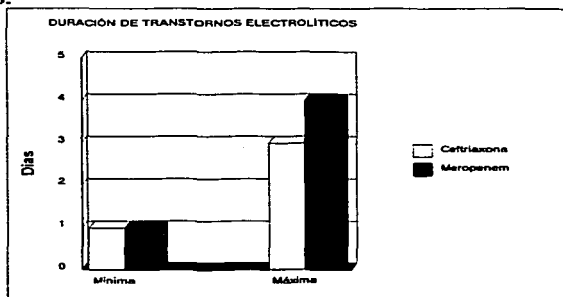
El rango de duración de los trastornos electroiiticos en el grupo de Ceftriaxona fue de 1 a 3 días en comparación con el grupo de Ceftriaxona que fue de 1 a 4 días. (tabla 15) (gráfica 26). El número de pacientes con trastornos electroiiticos en el grupo de Ceftriaxona fue de 5 en comparación con el grupo de Meropenem que fue de 3. (tabla 15) (gráfica 27).

El 72% de los pacientes del grupo de Ceftriaxona presentaron trastornos electroiiticos en comparación con el grupo de Meropenem que solo el 60% los presentaron. (tabla 15) (gráfica 27).

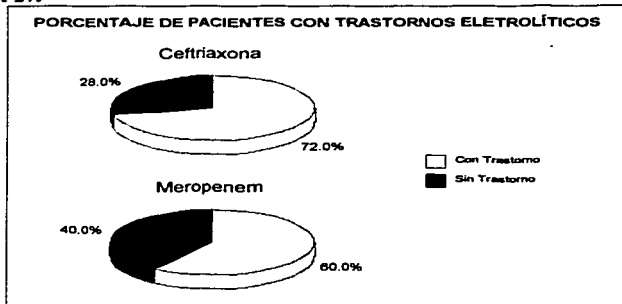
**TABLA 15. DURACIÓN DE TRASTORNOS ELECTROLÍTICOS. (T.E.S.)**

MEDICAMENTO	PACIENTE	DURACIÓN DE TES (días)	RANGO DE DURACIÓN DE TES(días)	PACIENTES CON TES	PORCENTAJE DE PACIENTES CON TES(%)
CEFTRIAXONA	CMA36	1	1 - 3	3	72
	PJH03	2			
	MMJ57	0			
	TRB02	0			
	VMJ53	3			
	HVX	3			
PAJ51	2				
MEROPENEM	MOJ45	0	1 - 4	3	60
	XVL04	4			
	MCS44	0			
	ALR05	1			
	MSA	1			

**GRAFICA 26.**



**GRAFICA 27.**

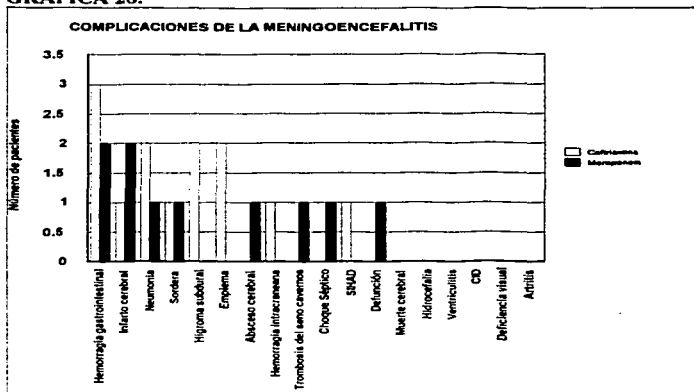


El número de complicaciones en el grupo de Ceftriaxona fue de 8 al igual que en el grupo de Meropenem que también fue de 8. (tabla 16) (gráficas 28 y 29).

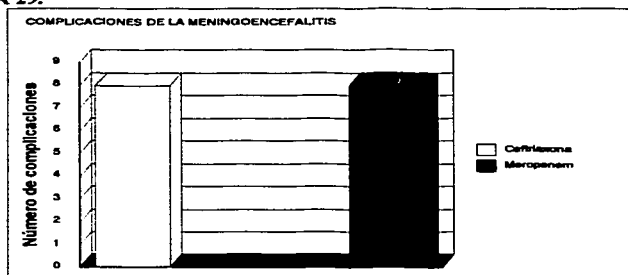
**TABLA 16. NÚMERO DE PACIENTES CON COMPLICACIONES.**

COMPLICACION	CEFTRIAXONA	MEROPENEM
HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL	3	2
INFARTO CEREBRAL	1	2
NEUMONÍA	2	1
SORDERA	1	1
HIDROMA SUBDURAL	2	0
EMPIEMA	2	0
ABSCESO CEREBRAL	0	1
HEMORRAGIA INTRACRANEANA	1	0
TROMBOSIS DEL SENO CAVERNOSO	0	1
CHOCUE SÉPTICO	0	1
SSBA	1	0
DEFUNCIÓN	0	1
MUERTE CEREBRAL	0	0
HIDROCEFALIA	0	0
VENTRICULITIS	0	0
CID	0	0
DEFICIENCIA VISUAL	0	0
ARTRITIS	0	0
TOTAL DE COMPLICACIONES	8	8

**GRAFICA 28.**



**GRAFICA 29.**



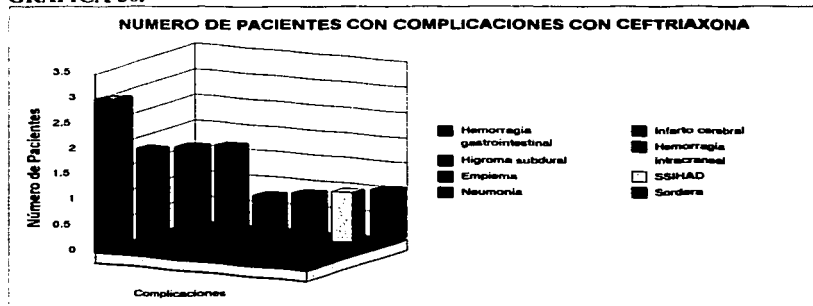
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Las complicaciones presentadas en ambos grupos de tratamiento fueron hemorragia gastrointestinal, Infarto cerebral, Neumonía y Sordera. (tabla 17 y 18) (gráficas 30 y 33). La complicación más frecuente en el grupo de Ceftriaxona fue la hemorragia gastrointestinal seguidas en frecuencia del higroma subdural, empiema y neumonía y con menor frecuencia sordera, síndrome de Secreción inapropiada de hormona antiidiurética (SSIHA), infarto cerebral y hemorragia intracraneal. (tabla 17) (gráficas 30, 31 y 32). Las complicaciones más frecuentes en el grupo de Meropenem fueron la hemorragia gastrointestinal y el infarto cerebral, seguidas en frecuencia del absceso cerebral, choque séptico, trombosis del seno cavernoso, neumonía y defunción. (tabla 18) (gráficas 33, 34, y 35). La complicación más frecuente en ambos grupos de tratamiento fue la hemorragia gastrointestinal, presentándola 43% de los pacientes del grupo de Ceftriaxona y el 40% de los pacientes del grupo de Meropenem. (tabla 17 y 18) (gráficas 30 y 33). Solo se presentó una defunción en el grupo de Meropenem y ninguna en el grupo de Ceftriaxona. (tabla 18) (gráficas 33, 34 y 35). Ninguno de los pacientes de ambos grupos de tratamiento presentaron las complicaciones siguientes: muerte cerebral, hidrocefalia, ventriculitis, Coagulación intravascular diseminada (CID), deficiencia visual y artritis. (tabla 16)

**TABLA 17. FRECUENCIA DE COMPLICACIONES CON CEFTRIAXONA.**

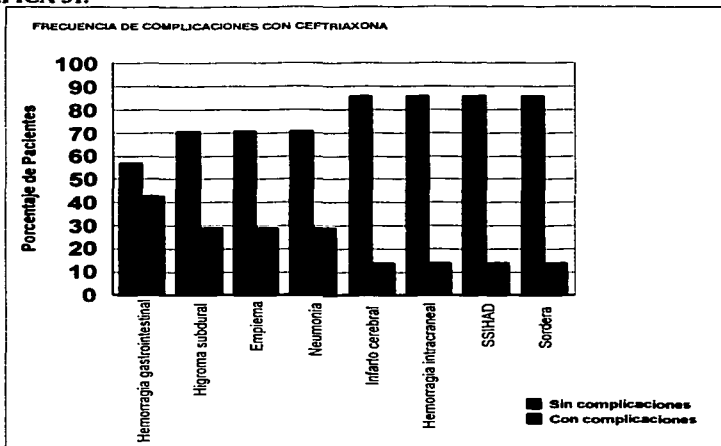
COMPLICACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE DE PACIENTES (%)	FRECUENCIA DE LA COMPLICACIÓN (%)
HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL.	3	43	23
HIGROMA SUBDURAL.	2	29	15
EMPIEMA.	2	29	15
NEUMONÍA.	2	29	15
INFARTO CEREBRAL.	1	14	8
HEMORRAGIA INTRACRANEAL.	1	14	8
SSIHA.	1	14	8

**GRAFICA 30.**

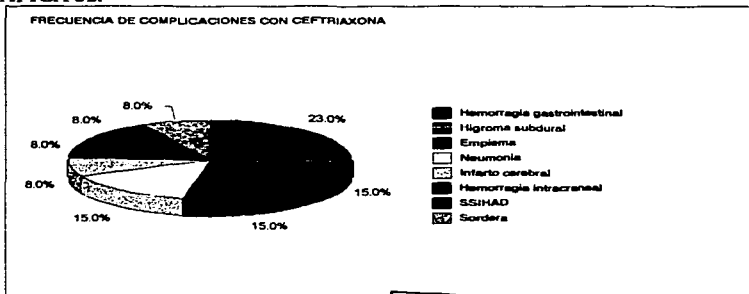


**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**GRAFICA 31.**



**GRAFICA 32.**

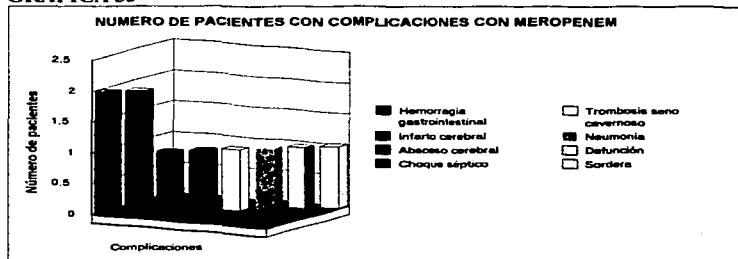


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 18. FRECUENCIA DE COMPLICACIONES CON MEROPENEM**

COMPLICACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE DE PACIENTES (%)	FRECUENCIA DE LA COMPLICACIÓN (%)
HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL	2	40	20
INFARTO CEREBRAL	2	40	20
ABSCESO CEREBRAL	1	20	10
CHOQUE SÉPTICO	1	20	10
TROMBOSIS DEL SENO CAVERNOSO	1	20	10
NEUMONÍA	1	20	10
SORDERA	1	20	10
DEFUNCIÓN	1	20	10

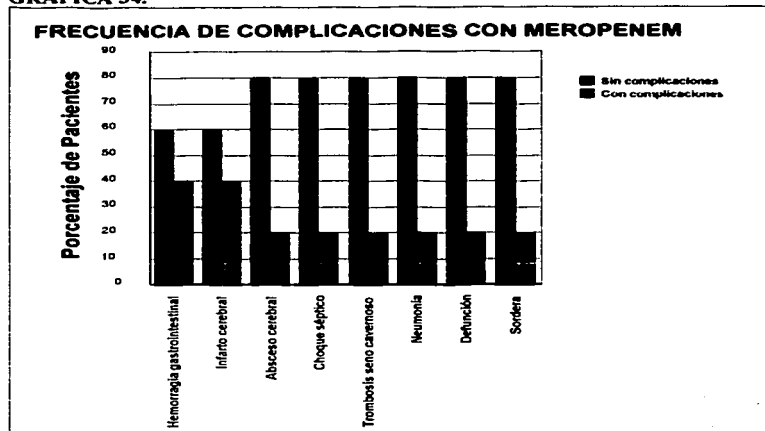
**GRAFICA 33**



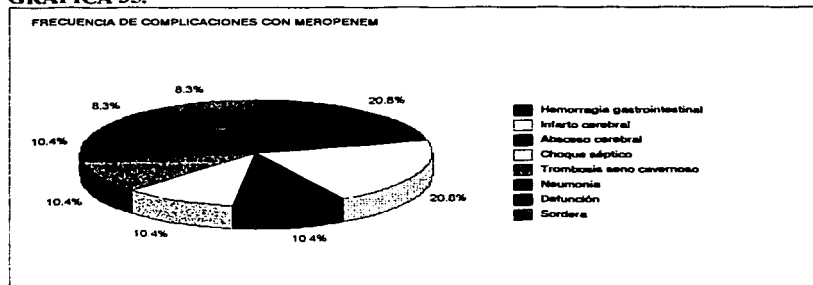
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**GRAFICA 34.**



**GRAFICA 35.**



En 6 de los pacientes del grupo de Ceftriaxona se aisló el LCR *Streptococcus pneumoniae* y solo en un paciente de este grupo de tratamiento se aisló en el LCR *Listeria monocytogenes*. (tabla 19) (gráfica 36)

En el 86% de los pacientes del grupo de Ceftriaxona se aisló el *Streptococcus pneumoniae* y en el 14% de los pacientes de este mismo grupo se aisló *Listeria monocytogenes*. (tabla 19)

(gráfica 37)

El germen aislado en todos los pacientes (5) del grupo de Meropenem fue el *Streptococcus pneumoniae*. (tabla 19) (gráfica 36 y 37)

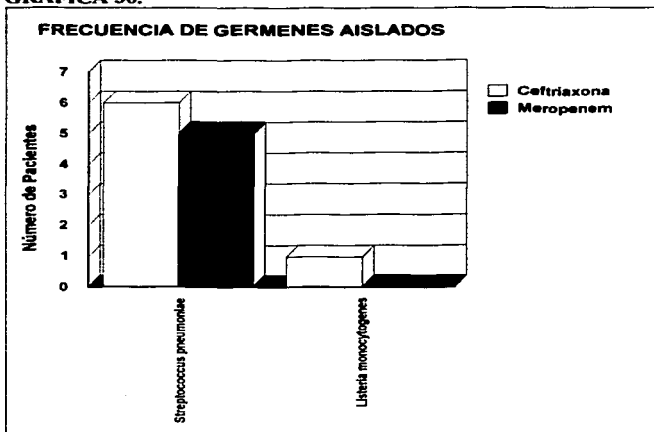
En ninguno de los pacientes de ambos grupos de tratamiento se aisló germen en los Hemocultivos. (tabla 19)

**TABLA 19. GERMEENES AISLADOS.**

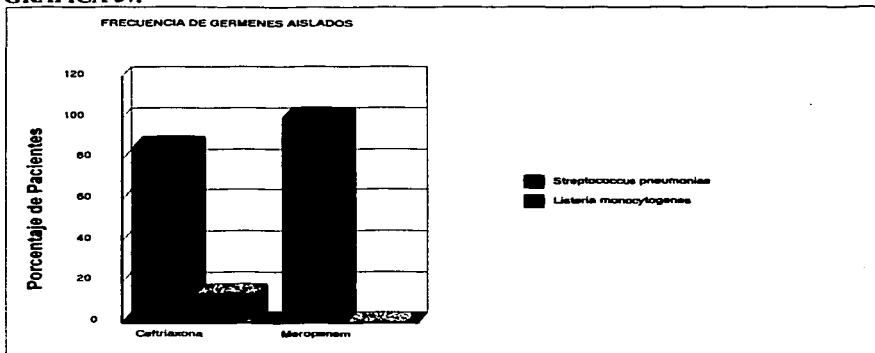
MEDICAMENTO	PACIENTE	GERMEN AISLADO EN LCR	TOTAL DE PACIENTES	PORCENTAJE DE PACIENTES (%)	AISLAMIENTO EN HEMOCULTIVO
CEFTRIAXONA	CMA36	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	86	0
	PIJ03	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			0
	IRE02	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			0
	VMJ53	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			0
	HVX	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			0
	PAJ51	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			0
	MMJ37	<i>Listeria monocytogenes</i>	1	14	0
MEROPENEM	MOJ45	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	100	0
	XVL04	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			0
	MCS44	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			0
	ALI05	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			0
	MSA	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			0

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**GRAFICA 36.**



**GRAFICA 37.**



El tratamiento con Ceftriaxona fue exitoso en 4 de los pacientes de este grupo y en 3 pacientes se presentó respuesta inicial pero debido a deterioro clínico se modificó el régimen de tratamiento a Meropenem con respuesta favorable. (tabla 20) (gráfica 38).

El 57% de los pacientes del grupo de Ceftriaxona tuvieron éxito en el tratamiento. (tabla 20) (gráfica 39)

El tratamiento con Meropenem fue exitoso en 2 de los pacientes de este grupo y en 3 pacientes el régimen de tratamiento fue modificado por no presentar mejoría clínica.

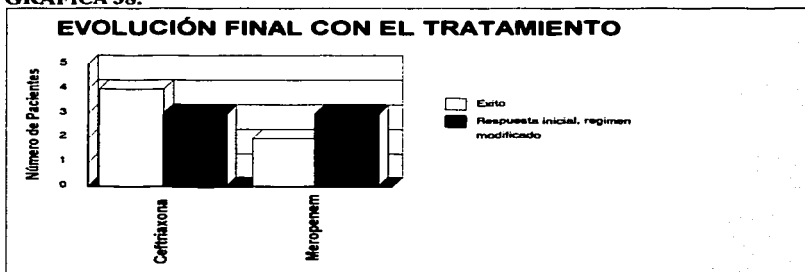
El 40% de los pacientes del grupo de Meropenem tuvieron éxito en el tratamiento. (tabla 20)

(gráfica 38 y 39)

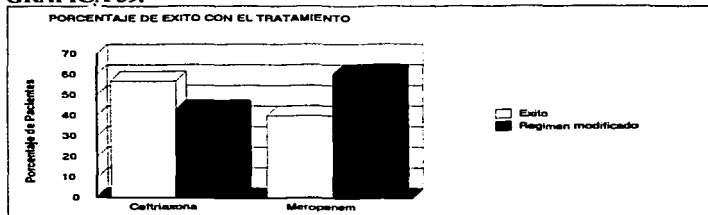
**TABLA 20. EVOLUCION FINAL CON EL TRATAMIENTO.**

MEDICAMENTO	PACIENTE	EVOLUCION FINAL	TOTAL DE PACIENTES CON EXITO	PORCENTAJE DE EXITO (%)
CEFTRIAXONA	CMA36	EXITO	4	57
	PJ03	EXITO		
	IRH02	EXITO		
	PAJ31	EXITO		
	VMJ53	Respuesta inicial régimen modificado		
	HVX	Respuesta inicial régimen modificado		
MEROPENEM	MMJ37	Respuesta inicial régimen modificado	2	40
	MOJ45	EXITO		
	ALJ05	EXITO		
	XVL04	Respuesta inicial régimen modificado		
	MCS44	Respuesta inicial régimen modificado		
	MSA	Respuesta inicial régimen modificado		

**GRAFICA 38.**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**GRAFICA 39.**

Todos los pacientes de ambos grupos continuaron al egreso con tratamiento anticonvulsivo con Difenilhidantoína (DFH). (tabla 21)  
 Ninguno de los pacientes de ambos grupos necesitó de medicamentos a largo plazo. (tabla 21).  
 Solo uno de los pacientes del grupo de Meropenem falleció y ninguno del grupo de Ceftriaxona. (tabla 21)

**TABLA 21. SEGUIMIENTO.**

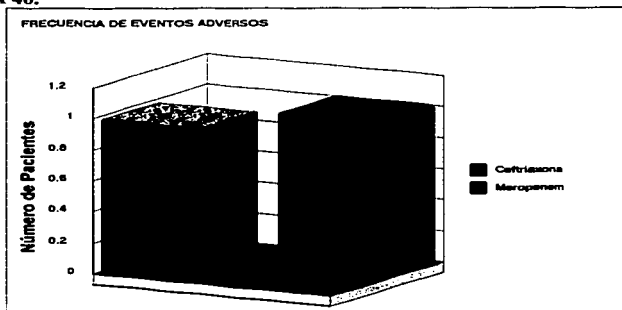
MEDICAMENTO	PACIENTE	TRATAMIENTO ANTICONVULSIVO	MEDICAMENTOS A LARGO PLAZO
CEFTRIAXONA	CMA36	DFH	NO
	PJ03	DFH	NO
	IRB02	DFH	NO
	PAJ51	DFH	NO
	VMJ53	DFH	NO
	HVX	DFH	NO
	MMJ37	DFH	NO
MEROPENEM	MOJ45	DFH	NO
	ALJ05	DFH	NO
	XVL04	DFH	NO
	MCS44	DFH	NO
	MSA	DEFUNCION	DEFUNCION

Solo un paciente en ambos grupos de tratamiento presentó eventos adversos con exantema.  
 El 14% de los pacientes del grupo de Ceftriaxona presentaron eventos adversos y el 20% de los pacientes del grupo de Meropenem. (tabla 22 y grafica 40 y 41).

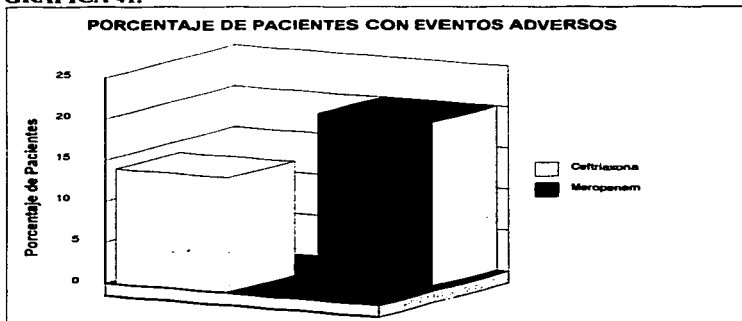
**TABLA 22. EVENTOS ADVERSOS.**

MEDICAMENTO	PACIENTE	EVENTOS ADVERSOS	TOTAL DE PACIENTES	PORCENTAJE DE PACIENTES (%)
CEFTRIAXONA	CMA36	NO	1	14
	PJ03	NO		
	IRB02	NO		
	PAJ51	NO		
	VMJ53	Eritema polimorfo		
	HVX	NO		
	MMJ37	NO		
MEROPENEM	MOJ45	NO	1	20
	ALJ05	Exantema generalizado		
	XVL04	NO		
	MCS44	NO		
	MSA	NO		

**GRAFICA 40.**



**GRAFICA 41.**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## 15. DISCUSIÓN.

En los resultados de nuestro estudio encontramos que el Meropenem como monoterapia empírica es eficaz y bien tolerada en niños al igual que las cefalosporinas de tercera generación, similar a lo reportado en la literatura por López en 1993 (24) y De Pauw en 1992 (27), quienes recomiendan la cefotaxima y ceftriaxona como la terapia de inicio en el tratamiento de meningitis bacteriana en niños.

Se reporta por De Louvois J. en 1991 (25) y Rinderknecht en 1992 (26), un 5% de mortalidad en niños con meningitis bacteriana, en nuestra serie fue similar donde se presenta solo un caso de mortalidad (8%). También se cuenta con reportes de un alto índice de secuelas neurológicas como lo han reportado estudios por Gómez Barreto en 1998 (22) y M.Odio en 1999 (11) en donde se observa en 30% de los pacientes que fueron tratados con meropenem y 17% en los tratados con cefotaxima como sordera, crisis convulsivas, trastornos visuales, retraso psicomotor, trastornos del lenguaje y aprendizaje, en comparación con nuestros resultados se presenta en 14% de los tratados con cefotaxima y 20% con meropenem documentándose solo la hipoacusia bilateral severa (total 15%), siendo estos similares a los reportados en la literatura por M.Odio en 1999 (11), Samir (14), Martine Fracóis (15), Schaad (16), H.McCracken (17) y Roine (13) en el 2000.

En relación a los gérmenes identificados en ambos grupos obtuvimos el aislamiento en el 100% de los casos, de estos el 92% fueron por *S.pneumoniae* (11) y 8% por *Listeria monocytogenes* (1) este ultimo se presenta en el grupo de ceftriaxona, resultados ya reportados por el grupo de Gómez Barreto en 1998 (22), a pesar de no haberse confirmado resistencia a la cefalosporina, 3 pacientes (43%) de ese grupo presentaron fracaso terapéutico que requirieron cambio a meropenem obteniéndose curación, situación que en la literatura ya se reporta como resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y los fracasos de tratamiento que ello conlleva, han conducido a buscar nuevas alternativas terapéuticas. Los carbapenemes tienen un espectro de actividad propicio y son más activos in vitro frente a *S. Pneumoniae* resistentes a penicilinas que las cefalosporinas, lo que explicaría el comportamiento que presenta el grupo en estudio, lo cual propone a la meropenem como una alternativa eficiente en el tratamiento de meningitis, y en relación al propósito de nuestro estudio comparativo de costos también confirman un menor costo paciente para el grupo de meropenem como lo muestra la tabla de resultados (tabla 5) no se rc, artan estudios previos comparativos al respecto en la literatura, igualmente el promedio de días de hospitalización fue menor en los pacientes con meropenem. Respecto a las complicaciones no presentaron diferencia en el numero de eventos ni en la gravedad de ellas.

La incidencia de eventos adversos en ambos grupos de tratamiento fue baja, al igual que lo reportado en la literatura por M.Odio en 1999 (11) en el que se observa en el 16% de los pacientes tratados con meropenem y en el 12% de los pacientes tratados con cefotaxima, presentándose en nuestro estudio solo una reacción adversa en ambos grupos (14% de los pacientes tratados con ceftriaxona y 20% de los pacientes tratados con meropenem), con aparición de exantema generalizado, por lo que fue la reacción adversa más frecuente observada en ambos grupos de tratamiento, similar a lo reportado en la literatura por M.Odio en 1999 (11), en donde se observa que el rash es el evento adverso más frecuente, seguidas de diarrea, moniliasis oral, glositis y cefalea.

En nuestro estudio todos los pacientes de ambos grupos continuaron al egreso con tratamiento anticonvulsivo (difenhidantoina) sin presencia de crisis convulsivas posteriores.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## 16. CONCLUSIONES.

El costo final del tratamiento de Meningoencefalitis purulenta en el grupo de Meropenem fue menor que en el grupo de Ceftriaxona.

El tratamiento con Meropenem permitió menor estancia hospitalaria, así como menor duración de sintomatología neurológica y un menor número de pacientes con complicaciones comparado con Ceftriaxona.

En un mayor número de pacientes el Meropenem fue exitoso en el tratamiento de la Meningoencefalitis purulenta.

En nuestros resultados encontramos que el tratamiento con Meropenem para la meningoencefalitis purulenta en niños es mejor que Ceftriaxona valorando el costo-beneficio, sin embargo, nuestra muestra fue pequeña, pero es parte de un estudio multicéntrico y deberá esperarse resultados totales para obtener una conclusión final.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 17. BIBLIOGRAFÍA

1. McCracken GH; Sande MA; Lentnek A,Whitley JR, Sheld WM. General Guidelines for treatment of infections of the central nervous system: evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of acute bacterial meningitis. Clin Infect Dis 1992; 15(Suppl.1): S 182-8.
2. McCracken GH, Nelson JD, Kalpan SL, Overuf GD, Rodriguez WJ, Steele RW. Consensus report: Antimicrobial therapy for bacterial meningitis in infants and children. *Pediatr infect Dis J* 1987; 6: 501-505.
3. Klugman KP, Dagan R. Carbapenem treatment of meningitis. *Scand J Infect Dis*.1995; (Suppl 96): 45-48.
4. Odio CM, Puig JR, Ferris JM, Khan WN, Rodriguez WJ, McCracken GH. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J*, 1999; 18: 581-590.
5. Dagan R, Velgh L, Rodda JL, Klugman KP. Penetration of meropenem into the cerebrospinal fluid of patients with inflamed meninges. *J. Antimicrobi chemother*. 1994; 34: 175-179.
6. Fortnum HM, Davis AC. Epidemiology of bacterial Meningitis. *Arch of Dis Child*. 1993; 68:763-767.
7. Echaniz AG, Velazquez ME, Cornalla BMN, Soto NA,Di Fabio JL. Predominance of the multiresistant 23F clone of *Streptococcus pneumoniae* among isolates from Mexico. *Microb Drug Resist*. 1998; 3: 241-246.
8. Turner PJ, Greenhadgh JM, Edward J, Mc Keller J. The mystic. *Int of Antimicrob Agent* 1999; 13: 117-125.
9. Perea CJ, García IMC, Clavijo MJ. Actividad comparada de Meropenem frente a *Haemophilus influenzae*. *Rev Esp Quimioterap*. 1993; 6(S-2): 31-33.
10. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Therapy for Children with invasive Pneumococcal infections. *Pediatrics* 1997; 99: 289-299.
11. Carla M. Odio; José R. Puig; Jesús M. Feris; Waheed N. Khan. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 1999; 18: 581-590.
12. Sheldon L. Kaplan. Management of pneumococcal meningitis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2002; 21: 589-591.
13. Roine Irmeli; Ledermann Walter; Foncea Luz María; Banfi Antonio. Randomized trial of four vs. seven days of ceftriaxone treatment for bacterial meningitis in children with rapid initial recovery. *Pediatric infectious disease journal*. 2000; 19(3) March: 219-222.
14. Samir M. Bhatt; Carmen Cabellos; Joseph B. Nadol; Chris Halpin. The impact of dexamethasone on hearing loss in experimental pneumococcal meningitis. *Pediatric infectious disease journal*.1995; 14(2): 93-96.
15. Martine Francois; Laurence Laccourreye; Esther Tran Ba Huy; Philippe Narcy. Hearing impairment in infants after meningitis: Detection by transient evoked otoacoustic emissions. *The Journal of pediatrics*. 1997; 130(5) May: 712-717.

16. B. Schaad; Sheldon L. Kaplan; George H. McCracken. Steroid therapy for bacterial meningitis. *CID*. 1995; 20(march):685-690.
17. George H. McCracken. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae*: a problem in pediatrics. *Pediatric infectious disease journal*. 1995; 14: 424-428.
18. Quagliarello Vincent J; Scheld W. Michael. Drug therapy: treatment of bacterial meningitis. *The New England of medicine*. 1997; 336(10) March: 708-716.
19. Xavier Saez-Llorens; George H. McCracken. Antimicrobial and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis. *Infectious disease clinics of North America*. 2000; 14(2): 620-636.
20. Mashiul H. Chowdhury; Allan R. Tunkel. Antibacterial therapy. *Infectious disease clinics of North America*. 2000; 14(2) June.
21. Teresa Murguía-de Sierra; Mónica Villa-Guillén. Meningitis neonatal. *Bol. Med. Hospital Infantil de México*. 1999; 56(1)Enero: 47 -57.
22. Demóstenes Gómez-Barreto; Alejandro Jiménez-Velázquez; Romeo S. Rodríguez-Suárez. Meningitis bacteriana. Parte I. *Bol. Med. Hospital Infantil de México*. 1998; 55(10) Octubre: 599-621.
23. Alejandro Jiménez-Velázquez; Demóstenes Gómez-Barreto; Romeo S. Rodríguez-Suárez. Meningitis bacteriana. Parte II. *Bol. Med. Hospital Infantil de México*. 1998; 55(11) noviembre: 670-684.
24. López E and Meropenem study group. Meropenem or cephalosporins for bacterial meningitis. 33<sup>rd</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy New Orleans, USA. 1993; Abstract 638 October: 17-20.
25. De Louvois J, Blackbourn J, Hurley R, Harvey D. Infantile meningitis in England and Wales, a two year study. *Archives of disease in childhood*. 1991; 66: 603-6077
26. Rinderknecht S. Longneckern L. Bacterial meningitis: an 11 year review. *Lowa Medicine*. 1992; June: 263-266.
27. De Pauw BE, Donnelly P, Kelsey HC, Goldstone AH, Machin SJ, Boogaerts MA, Demuyneck H, Mestdagh N. Meropenem or ceftazidime as empiric therapy for neutropenic patients. 32<sup>nd</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Anaheim, California. 1992; Abstract 1693 October: 11-14.

TESTS CON  
 FALLA DE ORIGEN