

11237
Zej
120



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores

Evaluación de la Cefotaxima en el Tratamiento de la Meningoencefalitis por Enterobacterias en Niños

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

T E S I S

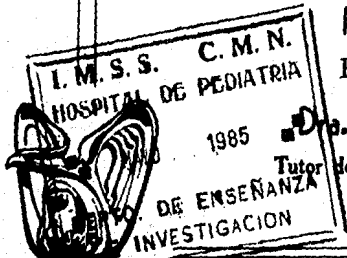
Que para obtener el Título de:

PEDIATRIA MEDICA

Presenta:

Dr. Araceli Olea Martinez

Tutor de Tesis: Dr. Héctor Guiscafre Gallardo



México, D. F.

Marzo 1985

Vo. Be

PROFESOR TITULAR

TUTOR
[Signature]

[Signature]



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 está 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.

INTRODUCCION.

La letalidad de la meningoccefalitis purulenta ha disminuido paulatinamente hasta menos del 10%; sin embargo, el pronóstico de la meningoccefalitis ocasionada por enterobacterias y Pseudomonas continúa siendo un problema grave ya que su letalidad es mayor al 25% (1). Este tipo de meningoccefalitis predomina en la etapa neonatal o en los pacientes con inmunodeficiencias.

La terapia tradicional de la meningoccefalitis por enterobacterias ha sido con ampicilina más gentamicina (2); estos gérmenes han creado resistencia a tales antimicrobianos en forma progresiva lo que ha contribuido en gran parte para el fracaso en el tratamiento (3, 4, 5). En julio de 1980 el Comité de control de Antimicrobianos del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional revisó la sensibilidad de los antibióticos de los gérmenes aislados y encontró resistencia de los Gram negativos a la ampicilina en 60 a 100% y a la gentamicina en 15 a 30%, mientras que para la amikacina fue menor al 3% (3). Este antimicrobiano por ser un aminoglucósido difunde mal al Sistema Nervioso Central y es necesario asociarlo con otros antibióticos (6).

Ante este problema se realizó en nuestro hospital la inves-

tigación sobre el uso de nuevos antimicrobianos tales como -- la cefotaxima que es una cefalosporina de tercera generación (7) y que mostró una resistencia menor a un 5% para gérmenes Gram negativos con excepción de Pseudomonas y una concentración mínima inhibitoria (CMI) para el 90% de las enterobacterias menor a 0.5ug/ml. Esta concentración se alcanza en LCR con las dosis empleadas habitualmente.

La cefotaxima se ha usado en niños, tanto en lactantes como en recién nacidos en el tratamiento de septicemias y de otras infecciones graves causadas por enterobacterias, con porcentajes de curación de 83 a 97% (8, 9, 10). En un número limitado de casos se ha empleado la cefotaxima sola o en combinación con un aminoglucósido en el tratamiento de la meningitis por gérmenes Gram negativos, obteniendo curación o mejoría en la mayoría de los casos (10, 11). "In vitro" se ha demostrado sinergismo de cefotaxima con aminoglucósidos contra la mayoría de las enterobacterias y Pseudomonas (7, 12).

Considerando que la cefotaxima puede ser de utilidad en el -- tratamiento de la meningoccefalitis por enterobacterias, se decidió realizar un estudio prospectivo comparándola con el -- tratamiento tradicional, en niños en la etapa neonatal o mayores de esta edad con evidencia bacteriológica de infección

menígea por enterobacterias.

PACIENTES Y METODOS.

El estudio se llevó a cabo en forma prospectiva de mayo de 1983 a enero de 1985 en 23 pacientes con meningoencefalitis purulenta admitidos al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional en los servicios de Infectología y Neonatología. Los pacientes se incluyeron en el estudio si eran menores de dos meses de edad o mayores de esta edad siempre y cuando contaran con aislamiento en cultivo de LCR o hemocultivos de enterobacterias. El diagnóstico de meningoencefalitis se hizo en base al cuadro clínico, citoquímico del LCR o cultivo positivo en LCR o en hemocultivos de acuerdo a las normas de ambos servicios (12, 13). Los pacientes se distribuyeron en dos grupos al azar: el grupo "A" formado por 9 pacientes recibió ampicilina más amikacina y el grupo "B" formado por 14 pacientes recibió cefotaxima más amikacina.

Las dosis administradas según la edad fueron las siguientes:

Cefotaxima I.M. o I.V. en recién nacido pretérmino de menos de una semana de edad 50mg/k/dosis cada 12 horas. Recién nacido pretérmino de 1-4 semanas de edad y recién nacido de término de menos de una semana de edad: 50mg/k/do-

sis cada 8 horas (10). Recién nacido de término de más de una semana de edad, lactante, preescolar y escolar 50mg/k/dosis cada 6 horas (10).

Ampicilina I.M. o I.V. en recién nacido pretérmino de menos de una semana de edad 75mg/k/dosis cada 6 horas. Recién nacido pretérmino de más de una semana de edad, recién nacido de término, lactante preescolar y escolar 100mg/k/dosis cada 6 horas (2, 13).

Amikacina I.M. en recién nacido pretérmino de menos de una semana de edad 7.5mg/k/dosis cada 12 horas. Recién nacido pretérmino de más de una semana de edad, recién nacido de término, lactante, preescolar y escolar 7.5mg/k/dosis cada 8 horas (13, 14)'

En cada uno de los pacientes se llevó un registro de su edad, sexo, estado nutricional, probable vía de entrada del germen, duración del tratamiento, respuesta al mismo, sensibilidad antimicrobiana de los gérmenes aislados, complicaciones y secuelas.

La respuesta al tratamiento se valoró de acuerdo al criterio de Clumeck y col. (9): a) Curación, cuando hubo erradicación bacteriológica y desaparición del cuadro clínico. b) Mejoría, cuando hubo erradicación bacteriológica y mejoría -

clínica pero sin desaparición completa de la signología o de las alteraciones paraclínicas y del LCR, haciendo necesario el cambio de antibiótico. c) Fracaso, cuando hubo persistencia bacteriológica, sin mejoría del cuadro clínico, - después de 72 horas de manejo haciendo necesario cambiar el antimicrobiano.

La sensibilidad antimicrobiana de los gérmenes aislados se realizó por el método de dilución en placa con replicador de Steers (15). El valor de corte para considerar a las cepas como sensibles o resistentes fue: cefotaxima 4ug/ml., amikacina 4ug/ml. y ampicilina 8ug/ml.

Se evaluaron las complicaciones tempranas y tardías y -- las secuelas definitivas a los 6 meses (motoras, sensoriales e intelectuales), mediante exploración neurológica detallada, valoración por Higiene Mental, tomografía craneal computada, potenciales evocados auditivos y electroencefalograma de acuerdo a las condiciones de los niños.

Para comparar las diferencias estadísticas entre ambos - grupos se usaron las pruebas de χ^2 o la de probabilidades exactas de Fisher; la edad se evaluó con la prueba de la mediana.

RESULTADOS.

Los datos de cada uno de los niños y los resultados estadísticos se pueden observar en las tablas I, II y III. Como se muestra no hubo predominio de sexo; todos los niños excepto dos fueron menores de dos meses de edad por lo que la mediana fue similar. El estado nutricional y la edad gestacional también fueron similares en ambos grupos. Se conoció la vía de entrada en 8 pacientes del grupo A y en 12 del grupo B predominando las infecciones del tubo digestivo en los dos grupos. Se logró el aislamiento del agente etiológico en 5 pacientes del grupo A y en 12 del grupo B; sin embargo, no todos correspondieron a enterobacterias ya que en uno de los pacientes del grupo A se aisló Streptococcus del grupo B y en 3 niños del otro grupo Staphylococcus. En el grupo B los gérmenes que predominaron fueron enterobacterias de la tribu Klebsiellae; sin embargo, no se encontró una diferencia estadística significativa. El resto de los gérmenes fue similar en los dos grupos. Todas las cepas aisladas fueron sensibles a cefotaxima, 14 de 17 sensibles a la amikacina y solo 5 de 17 sensibles a la ampicilina. En 4 pacientes del grupo B (No 1, 2, 4 y 9) se inició el tratamiento con cefotaxima más amikacina posterior a otros esquemas de antimicrobianos que fracasaron (penicilina más cloranfenicol, cloranfenicol más di-

cloxacilina, ampicilina más gentamicina y amikacina más clo-ranfenicol, respectivamente). La duración del tratamiento en los niños que sobrevivieron en promedio fue de 17.1 días para el grupo A y de 20 días para el grupo B. Seis pacientes - del grupo A se consideraron curados; la respuesta al trata- miento para el paciente No. 3 del grupo A no fue valorable - ya que falleció teniendo como diagnósticos clínicos o por ha llazgos de Patología: síndrome de Prunne Belly, enteritis de etiología probablemente infecciosa y meningoencefalitis puru lenta. El paciente No. 4 del grupo A se consideró fracaso y el día de su fallecimiento se obtuvo la sensibilidad del gér men causal el cual fue resistente a la ampicilina y a la ami kacina; los diagnósticos postmortem fueron de meningoencefa litis purulenta, hemorragia subaracnoidea, necrosis tubular aguda, úlceras en estómago y en esófago. El paciente No. 5 - del grupo A se consideró mejorado pero se decidió el cambio de antimicrobiano por no ser de elección el microorganismo - aislado. Todos los pacientes del grupo B curaron, el pacien te No. 4 falleció por una superinfección por cándida después de la curación de la meningoencefalitis. No se encontró dife rencia estadística en la respuesta al tratamiento entre los dos grupos.

Cuatro pacientes del grupo A y 7 del grupo B tuvieron -- complicaciones en la fase aguda de la enfermedad y solo tres pacientes (No. 5 y 8 del grupo A y No. 8 del grupo B) presen taron secuelas que persistieron a los 6 meses de curada la - enfermedad, tampoco en estos dos últimos aspectos hubo dife- rencia estadística.

DISCUSION.

En trabajos previos se ha demostrado la utilidad de la cefotaxima en el tratamiento de la meningoencefalitis purulenta por enterobacterias, estos estudios; sin embargo, han sido con un número pequeño de pacientes y sin incluir grupo control que permita inferir si el uso de cefotaxima es mejor que los tratamientos antimicrobianos convencionales. Así, Kafetzis la usó en 7 niños con meningoencefalitis por Gram negativos (Proteus, Klebsiella, Serratia, Pseudomonas, E. Coli) con resultado satisfactorio: 5 niños curaron, uno mejoró y otro se consideró fracaso (10). Belohradski la empleó en 13 niños con meningitis, 5 de ellos por enterobacterias, 2 por Pseudomonas y el resto por otros gérmenes; 10 pacientes curaron, uno recayó y 2 fallecieron por causa no relacionada directamente con la neuroinfección (11). Clumek empleó la cefotaxima en adultos, 2 de los cuales tuvieron meningoencefalitis y curaron (9); Schaad y col. la emplearon en meningoencefalitis experimental y también obtuvieron resultados satisfactorios (16). Existe un reporte de un caso de recaída por Klebsiella posterior al uso de la cefotaxima (17).

Nosotros hemos valorado la utilidad de cefotaxima aunada

a amikacina en el tratamiento de la meningoencefalitis en 14 niños; 9 casos causada por enterobacterias, 3 por Staphylococcus y en 2 niños, menores de 2 meses de edad no se aisló -- germen. El resultado fue de curación en todos los casos y solo uno de los pacientes presentó secuelas permanentes. Todas las cepas aisladas fueron sensibles a cefotaxima. Parece que podemos contestar a la primera pregunta del protocolo: que el esquema de tratamiento de cefotaxima más amikacina es -- muy efectivo en el tratamiento de meningoencefalitis por enterobacterias.

La segunda pregunta que nos hicimos al plantear el estudio fue si el esquema de cefotaxima más amikacina, era mejor que el que habitualmente se usa en nuestro hospital, de ampicilina más amikacina, para el tratamiento de meningoencefalitis por enterobacterias. En la tabla III se puede observar -- que ambos grupos son similares en cuanto a antecedentes y características clínicas y por tanto son comparables, y también se muestra que a pesar de que el grupo A (con ampicilina más amikacina) presentó fracaso en un paciente, no hubo -- diferencia con el grupo B (con cefotaxima más amikacina) en la respuesta al tratamiento. Esto sugeriría que los dos esquemas de tratamiento son iguales.

Debemos hacer notar algunas limitaciones del estudio antes de considerar que los dos esquemas de antimicrobianos son semejantes:

a) Aunque los niños fueron elegidos para cada grupo en forma aleatoria, se descartaron más niños del grupo A, en los cuales no se confirmó finalmente que tuvieran meningoencefalitis por lo que el número final es muy diferente (9 niños en el grupo A contra 14 en el grupo B).

b) Si bien no hay diferencia estadística ($P=0.19$), en el grupo B quedaron incluidas la mayoría de las cepas de Klebsiella resistentes a la ampicilina y esto plantea la posibilidad de fracaso del tratamiento si los pacientes con meningoencefalitis por Klebsiella hubieran quedado incluidos en el grupo A

c) Si solo se hubieran incluido en este análisis aquellos niños con meningitis con aislamiento de enterobacterias y se hubiera eliminado a un niño cuya respuesta al tratamiento no fue valorable, solo habrían quedado 3 pacientes en el grupo A y 9 en el grupo B. Esta depuración en los dos grupos sería la ideal para obtener conclusiones reales, ya que en casi la mitad de los niños no se aisló germen o éste correspondió a un Gram positivo.

Ante las limitaciones anteriores, consideramos que no es

posible contestar la segunda pregunta y que debe ampliarse el estudio hasta obtener el número planeado en el proyecto inicial, de 15 niños para cada grupo.

La letalidad global de la meningoencefalitis en los 21 niños menores de 2 meses de edad, es de 14.3% (3 pacientes fallecieron). Esta letalidad es menor a la referida en 1977 en nuestro medio (1) de 25.5%. Seguramente esto es debido a la mejoría en el manejo de las complicaciones de la fase aguda del padecimiento; pero nos queda también la pregunta del papel que ha jugado la amikacina, ya que este aminoglucósido -- tiene porcentajes bajos de resistencia para las enterobacterias y difunde un poco mejor que otros aminoglucósidos al Sistema Nervioso Central cuando las meninges están inflamadas -- (6). Aunque en este estudio no hubo ningún caso de meningitis por Pseudomonas, su presencia no es rara y siendo elevada su resistencia a cefotaxima (más de 25%), no parece ético el uso de cefotaxima sola en un grupo de pacientes, lo que hubiera sido deseable para los fines del estudio.

En nuestros pacientes se encontraron además de enterobacterias, gérmenes Gram positivos como causantes de meningitis; existen estudios que demuestran sensibilidad de tales gérmenes a la cefotaxima (7) pero esta sensibilidad es menor que --

la de la penicilina u otros beta lactámicos por lo que es --
preferible el uso de éstos.

En este trabajo no se evaluó la utilidad de cefotaxima -
en niños con meningoencefalitis por Streptococcus pneumoniae
o por Haemophilus influenzae, ya que para estos gérmenes el
tratamiento actual es útil (2) y no es necesario el uso de o
tros esquemas. Otros autores han estudiado este aspecto y re
comiendan a la cefotaxima para el tratamiento inicial de la
meningoencefalitis (11); no estamos de acuerdo con su opi---
nión, no obstante, pudiera considerarse su uso en el caso de
resistencia o fracaso al tratamiento.

RESUMEN.

Con el objeto de evaluar la utilidad de la cefotaxima - en el tratamiento de la meningoencefalitis por enterobacterias, se estudiaron 23 niños con este diagnóstico. Nueve niños recibieron el tratamiento usual de ampicilina más amikacina y catorce el de cefotaxima más amikacina. Los dos grupos fueron similares en edad, sexo, estado nutricional y características clínicas. En el segundo grupo predominaron como agente etiológico las bacterias de la tribu klebsiella, sin diferencia estadística significativa ($P=0.19$). Todas las cepas aisladas fueron sensibles a cefotaxima, 14 de 17 a la amikacina y solo 5 de 17 a la ampicilina.

Todos los niños que recibieron cefotaxima más amikacina curaron y solo uno presentó secuelas permanentes. Un niño del grupo que recibió ampicilina más amikacina se consideró fracaso terapéutico y en otro no fue posible valorar la respuesta; dos niños quedaron con secuelas. No hubo diferencias estadísticas en la respuesta al tratamiento entre los dos grupos.

Se considera que el esquema de cefotaxima más amikacina es adecuado para el tratamiento de la meningoencefalitis por enterobacterias, pero por lo reducido de la muestra no

es posible afirmar que sea mejor que el tratamiento habitual de ampicilina más amikacina.

TABLA I. DATOS CLINICOS, DE LABORATORIO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE 9 NIÑOS CON MENINGOENCEFALITIS PURULENTA TRATADOS CON AMPICILINA MAS AMIKACINA*

Sexo-edad peso (g)	Probable vía de entrada	Etiología	Antibiograma Amp-Amik-Cef.	Duración del tra- tamiento	Respuesta al trata- miento	Complicación	Secuelas
1. M, 5 días 3100	cirugía por- hemoperito- neo	Moryanella moryanii	S S S	21 días	curó	no	no
2. M, 14 días 2700	gastroente- ritis	Hafniae alvei	R S S	14 días	curó	no	no
3. M, 7 días 3000	gastroente- ritis	Escherichia coli	R S S	1 día	no valora ble	choque, úlceras de estrés	falleció
4. F, 29 días 2000	gastroente- ritis	Salmonella takoradi	R R S	3 días	fracasó	choque, hemorragia subaracnoidea, e-- pendimitis ventri- cular, neumonía	falleció
5. F, 25 días 1900	desconocida-	Streptoco- ccus grupos	- - -	3 días	mejoría**	hemorragia periven- tricular	hipoacusia bilateral superficial
6. M, 12 días 1900	gastroente- ritis	no se aisló	- - -	12 días	curó	no	no
7. M, 24 días 3000	gastroente- ritis	no se aisló	- - -	21 días	curó	hidrocefalia	no
8. F, 4 días 1910	cirugía por- páncreas anular	no se aisló	- - -	21 días	curó	no	retraso psicomotor
9. F, 2 días 1650	enterocoli- tis necro- sante	no se aisló	- - -	14 días	curó	no	no

* ver dosis en el texto.

R=resistente S=sensible

** Al tercer día de tratamiento se cambió por penicilina, pero la respuesta clínica, por citológico y cultivo era adecuada.

TABLA II. DATOS CLINICOS, DE LABORATORIO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE 14 NIÑOS CON MENINGOENCEFALITIS
 PURULENTA TRATADOS CON CEPOTAXIMA MAS AMIKACINA*

Sexo-edad peso (g)	Probable vía de entrada	Etiología	Antibiograma Amp-Amik-Cef.	Duración del trata- miento	Respuesta al trata- miento	Complicación	Secuelas
1. M, 15 años 42000	otitis me- dia crónica	Klebsiella ozanae	R S S	17 días	curó	no	no
2. M, 6 años 19300	fractura de- cráneo	Klebsiella ozanae	R S S	14 días	curó	edema cerebral grave	no
3. F, 10 días 1850	gastroente- ritis	Klebsiella ozanae	R S S	21 días	curó	no	no
4. F, 3 días 1350	neumonía in útero	Klebsiella ozanae	R R S	23 días	curó	estado epiléptico, hidrocefalia, super- infección por cándida	falleció
5. F, 3 días 3600	osteoartri- tis	Klebsiella ozanae	R S S	17 días	curó	absceso en piel cabe- lluda por S. aureus	no
6. F, 1 día 2400	septicemia	Salmonella enteritidis	S S S	21 días	curó	no	no
7. M, 8 días 3500	enterocoli- tis necro- sante	Escherichia coli	S S S	14 días	curó	no	no

(continúa)

TABLA II. (CONTINUA). DATOS CLINICOS, DE LABORATORIO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE 14 NIÑOS CON MENINGOENCEFALITIS PURULENTA TRATADOS CON CEFOTAXIMA MAS AMIKACINA*

Sexo-edad peso (g)	Probable vía de entrada	Etiología	Antibiograma Amp-Amik-Cef.			Duración del tratamiento	Respuesta al tratamiento	Complicación	Secuelas
8. M, 20 días 3000	gastroenteritis	Escherichia coli	S	S	S	15 días	curó	edema cerebral grave hemorragia intracraneana parenquimatosa	hidrocefalia, retraso psicomotor
9. F, 12 días 3740	desconocida	Proteus mirabilis	S	R	S	56 días	curó	estado epiléptico, hidrocefalia, absceso cerebral**	no
10. M, 5 días 1200	catéter umbilical	Staphylococcus aureus	R	S	S	21 días	curó	hemorragia periventricular	no
11. F, 25 días 2000	desconocida	Staphylococcus aureus	R	S	S	15 días	curó	no	no
12. M, 18 días 2300	gastroenteritis	Staphylococcus epidermidis	R	S	S	21 días	curó	no	no
13. M, 2 días 2400	cirugía de atresia intestinal	no se aisló	-	-	-	12 días	curó	no	no
14. F, 25 días 2400	gastroenteritis	no se aisló	-	-	-	14 días	curó	hemorragia subependimaria	no

* Ver dosis en el texto.

R=resistente S=sensible

** El paciente tenía ya el absceso cuando inició el tratamiento.

ESTE TEXTO DEBE SER LEÍDO EN LA REVISTA

TABLA III. CARACTERISTICAS ENCONTRADAS EN LOS NIÑOS CON MENINGOENCEFALITIS PURULENTO TRATADOS CON AMPICILINA MAS AMIKACINA (GRUPO A) O CON CEFOTAXIMA MAS AMIKACINA (GRUPO B).

CARACTERISTICA	No. DE NIÑOS		SIGNIFICANCIA ESTADISTICA "p"
	grupo A (9)	grupo B (14)	
Edad (días) mediana	21	11	>0.05
Prematurez	3	4	0.63
Desnutrición II a III grado	2	3	0.22
Vía de entrada: Ap. digestivo	5	4	0.30
Etiología			
Gram (-)	4	9	>0.05
Tribu Klebsiella	1	5	0.19
Salmonella sp	1	1	0.49
Escherichia coli	1	2	0.46
Proteus sp	1	1	0.49
Gram (+)	1	3	0.70
Sin germen	4	2	>0.05
Respuesta al tratamiento			
Curación	7/8*	14	0.35
Complicaciones	4	7	>0.05
Secuelas	2	1	0.32

() No. de casos en cada grupo.

*En un caso no fue posible valorar respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFIA.

1. Muñoz O, Cantú J, Fierro H. Meningoencefalitis purulenta. Gaceta Médica de México 1979; 115: 89-93.
2. Gutiérrez G, Sánchez-Rebolledo J M. Meningoencefalitis purulenta. En Kumate J y Gutiérrez G, eds. Manual de Infectología. México: Francisco Méndez Cervantes, 1981: 167-175.
3. Guiscafré H, García M, Trejo J A, Gamez J, Martínez M C, Zúñiga V, Muñoz O. Resistencia de enterobacterias y Pseudomonas. Recomendaciones terapéuticas. Revista Médica --- IMSS 1982; 20: 485-492.
4. Boletín informativo del Comité de Control de Antimicrobianos. Hospital de Pediatría, CMN. 1982; No. 8.
5. Magnussen C R, Samartino M T, Ernest K D: Aminoglycoside resistant Gram negative Bacilli in a Community Hospital. Comparative in vitro activity of cefotaxime, moxalactam, cefoperazone and piperacillin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1982; 22: 154-156.
6. Selkon B R. The penetration of antibiotics into cerebrospinal fluid and brain tissue. Journal Antimicrobial Chemother 1978; 4: 203-227.
7. Zinner H, Klastersky J, Gaya H, Berbard C, Ryff J C. In vitro and in vivo studies of three antibiotic combina----

- tions against Gram negative bacteria and Staphylococcus aureus. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1981; 20: 463-469.
8. Kafetzis D A, Brater D G, Kanarios J, Sinaniotis C A, Papadatos C J. Clinical Pharmacology of Cefotaxime in Pediatric Patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1981; 20: 487-490.
9. Clumeck N, Laethem Y V, Vanhoof R, George C, Rapin M, Butzler J P. Cefotaxime Therapy of Serious Infections with multiresistant Gram negative Bacilli. Scand Journal Infect -- Diseases 1982; 14: 57-60.
10. Kafetzis D A, Kapiki A N, Dellagramaticas H, Papadatos C J. Treatment of severe neonatal infections with cefotaxime. - Efficacy and pharmacology. The Journal of Pediatrics 1982; 100: 483-489.
11. Belohradski B H, Geiss D, Marget W, Bruch K, Kafetzis D, - Peters G. Intravenous cefotaxime in children with bacterial meningitis. Lancet 1980; 12: 61-63.
12. Lagast H, Zinner H, Klastersky J. Serum bactericidal activity of moxalactam and cefotaxime with and without tobramycin against Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus au---

- reus. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1981; 20: 539-541.
13. Jasso-Gutiérrez L. En Jasso-Gutiérrez L, ed. Neonatología práctica. México: El Manual Moderno, 1983: 312-318.
 14. Jasso-Gutiérrez L, Muñoz O, Ramos-Galván R Rangel L. En Jasso L, Muñoz O, Ramos Galván R, Rangel L. eds. Manual de procedimientos clínicos en Pediatría. México: Francisco Méndez Cervantes, 1984: 337-355.
 15. Steers E, Foltz E L, Graves B S, Riden J. An inocula - replicating apparatus for rutine testing of bacterial susceptibility to antibiotics. Antibiot. Chemother --- 1959; 9: 307-311.
 16. Schaad U B, Mc Cracken G H, Looock C A, Thomas M L. Pharmacokinetics and Bacteriologic Efficacy of moxalactam, cefotaxime, cefoperazone and rocephin in Experimental Bacterial Meningitis. The Journal of Infectious Diseases 1981; 143: 156-163.
 17. Bradsher R W. Relapse of Gram negative Bacillary Meningitis After Cefotaxime Therapy. JAMA 1982; 248: 1214--1215.