

11237
2ej
197



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social
HOSPITAL GENERAL
Centro Médico la Raza

**Meningoencefalitis por Haemofilus
Influenzae Tipo b Resistente a
Cloranfenicol**

Tesis Recepcional de Postgrado

Para la Obtención de la Especialidad en Pediatría
Médica

QUE PRESENTA

Milton Antonio Romero Romero



Director de Tesis

Dr. Conrado González Hernández

Ciudad de México

Febrero de 1988.

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE GENERAL

Presentación	1
Reconocimientos	2
Indice General	3
Título	4
Unidad de Realización	4
Grupo de Trabajo	4
Financiamiento	5
Justificación	6
Antecedentes Científicos	8
Hipótesis	22
Objetivos	22
Universo de Trabajo	22
Criterios de Inclusión	22
Criterios de Exclusión	23
Método	23
Materiales	23
Facilidades	23
Costo	23
Cronograma	24
Resultados	25
Discusión	29
Bibliografía	31
Tabla A	15
Tabla B	20
Cuadro I	25
Cuadro II	25
Cuadro III	26
Cuadro IV	27

I.- DATOS GENERALES

1) TITULO:

MENINGOENCEFALITIS POR HAEMOFILUS
INFLUENZAE TIPO B RESISTENTE A
CLORANFENICOL.

2) AREA PRIORITARIA:

INFECTOLOGIA CLINICA.

3) UNIDAD DE REALIZACION DEL PROYECTO:

A.- SERVICIO DE PEDIATRIA, HOSPITAL DE
INFECTOLOGIA, CENTRO MEDICO LA RAZA,
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

B.- LABORATORIO DEL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA,
CENTRO MEDICO LA RAZA, INSTITUTO MEXICANO
DEL SEGURO SOCIAL.

4) GRUPO DE TRABAJO:

a.- RESPONSABLE:

DR. CONRADO GONZALEZ HERNANDEZ
MEDICO ADSCRITO, SERVICIO DE
INFECTOLOGIA PEDIATRICA, HOSPITAL DE
INFECTOLOGIA, CENTRO MEDICO LA RAZA,
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

b.- COLABORADORES:

DR. JUAN PEDRO DEL VILLAR PONCE
MEDICO JEFE DE SERVICIO, INFECCIOLOGIA
PEDIATRICA, HOSPITAL DE
INFECTOLOGIA, CENTRO MEDICO LA
RAZA, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL.

DR. MILTON ANTONIO ROMERO ROMERO
RESIDENTE DE TERCER AÑO EN LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRIA MEDICA,
HOSPITAL GENERAL, CENTRO MEDICO
LA RAZA, INSTITUTO MEXICANO DEL
SEGURO SOCIAL.

- 5) FINANCIAMIENTO:
RECURSOS CLINICOS Y MATERIALES DE LOS
SERVICIOS DE INFECTOLOGIA PEDIATRICA
Y LABORATORIO, DEL HOSPITAL DE INFEC-
TOLOGIA, CENTRO MEDICO LA RAZA, INSTI-
TUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

II.- PROTOCOLO DE INVESTIGACION:

JUSTIFICACION:

La meningoencefalítis bacteriana por *Haemophilus influenzae* representa una de las entidades patológicas cuya morbimortalidad, así como la severidad de sus secuelas le hacen un problema de salud muy importante. Tanto en nuestro país como en el mundo, la frecuencia, el grupo etario de mayor riesgo y la necesidad de establecer un diagnóstico de certeza tempranamente, así como iniciar precozmente tratamientos adecuados, se han visto modificados por las mutaciones genéticas del *Haemophilus influenzae* tipo b, que desde su aislamiento hace casi cien años, hasta el logro de cepas de alta pureza bacteriológica como la lograda en 1951 y denominada Rd, ha tenido. El seguimiento de sus mutaciones por varios investigadores, tanto bacteriólogos como clínicos se encamina a la consecución de un tratamiento antimicrobiano siempre acorde a su sensibilidad, mediante evaluación constante.

La selección del antibiótico adecuado, se ha visto sucesivamente modificada a raíz de ello, así, del triple esquema a base de Sulfonamida-Estreptomicina-Penicilina que se usó en los años 50', en la década de los 60' se pasó al uso úni-

co de Ampicilina, hasta la aparición de cepas productoras de beta-lactamasa, con lo que en varios países se cambió a Cloranfenicol a partir de mediados los 70'. Aunque desde entonces el consenso general en nuestro país es que la sensibilidad al tratamiento habitual no se ha visto modificada, el reporte de cepas productoras de beta-lactamasa y cloranfenicol-acetiltransferasa, consideradas hasta 1986 como del tipo o menos de los cultivos de Haemophilus influenzae tipo b, con aislamiento en dos casos durante 1984 en México, aunque no obligan a cambiar el régimen general antimicrobiano, sí hacen sospechar la posibilidad de aumento y diseminación de semejantes cepas, que condicione entonces, la inclusión de un antimicrobiano alternativo en los esquemas de manejo.

Conocer la incidencia de éstos casos, la alternativa terapéutica empleada y los resultados con ello obtenidos, en el Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza, son los propósitos del presente estudio.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

La Meningoencefalitis bacteriana es una entidad patológica que persiste como importante problema de salud. Su incidencia en la edad pediátrica se relaciona estrechamente con diversas secuelas neurológicas, así como con un elevado índice de mortalidad, que generalmente reflejan el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad al momento de su diagnóstico e instauración de tratamiento adecuado.

En estudios referentes a la población de Estados Unidos de Norteamérica, calculan la incidencia de Meningoencefalitis bacteriana (MEB) de 4.6 a 10 por 100,000 habitantes por año, registrando más de 2,000 muertes anuales por ésta causa, la mayor parte en niños previamente sanos, (1). En nuestro país, los agentes causales más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en lactantes y preescoláres, en neonatos se mencionan *Klebsiella sp.*, *E. coli sp.*, *Proteus sp.*; la rara presentación de *Neisseria meningitidis* y de *Streptococcus* del grupo B, referidos ámbos como causas frecuentes de MEB neonatal en otros países (1,2,3,4), en México se registran por abajo de las tasas de presentación de *Pseudomona aeruginosa* y *Salmonella sp.*, sin por ello excluirse su hallazgo en cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con MEB (5,6).

Sin embargo, deberá tenerse siempre presente, que cualquier microorganismo es capaz de causar la enfermedad, en pacientes de cualquier grupo de edad.

En México, la etiología más frecuente en niños es por *Diplococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (2,5,6,7) mencionando un estudio (8), el 8.8% durante la etapa neonatal, y más del 80% después de esta edad (2). Siendo de un 44 a un 60% causada por *Haemophilus influenzae* (2,6). En EUA la Annual Age Incidence of Meningitis, reportó que de 1978 a 1981, de un grupo de 100,000 pacientes pediátricos con MEB, en los niños de 1 a 5 años de edad, *Haemophilus influenzae* (HI) fue el agente causal en 65% (3,9), y de estos, en un 80-90% en niños de un mes a tres años de edad (9). Ya durante los años comprendidos entre 1942 a 1968 se reportó un incremento proporcional del 39% en casos de MEB causados por HI, siendo el grupo de mayor riesgo los menores de 5 años (10), mencionándose en algunos estudios índices de 30-60 casos por año por cada 100,000 niños menores de 5 años (9).

El *Haemophilus influenzae* fue aislado por primera vez por Pfeiffer durante la pandemia gripal de 1890, quien erróneamente lo creyó el causante de la enfermedad, denominándolo por ello "bacilo de la Influenza", por su aislamiento en

Sin embargo, deberá tenerse siempre presente, que cualquier microorganismo es capaz de causar la enfermedad, en pacientes de cualquier grupo de edad.

En México, la etiología más frecuente en niños es por *Diplococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (2,5,6,7) mencionando un estudio (8), el 8.8% durante la etapa neonatal, y más del 80% después de esta edad (2). Siendo de un 44 a un 60% causada por *Haemophilus influenzae* (2,6). En EUA la Annual Age Incidence of Meningitis, reportó que de 1978 a 1981, de un grupo de 100,000 pacientes pediátricos con MEB, en los niños de 1 a 5 años de edad, *Haemophilus influenzae*(HI) fue el agente causal en 65% (3,9), y de estos, en un 80-90% en niños de un mes a tres años de edad (9). Ya durante los años comprendidos entre 1942 a 1968 se reportó un incremento proporcional del 399% en casos de MEB causados por HI, siendo el grupo de mayor riesgo los menores de 5 años (10), mencionándose en algunos estudios índices de 30-60 casos por año por cada 100,000 niños menores de 5 años (9).

El *Haemophilus influenzae* fue aislado por primera vez por Pfeiffer durante la pandemia gripal de 1890, quien erróneamente lo creyó el causante de la enfermedad, denominándole por ello "bacilo de la Influenza", por su aislamiento en

cultivos de pulmones de los casos autopsiados, probablemente como germen invasor secundario, sin que se aclarase si actuó de modo sinérgico con el Virus gripal (11). La Meningoencefalitis por HI la describió por primera vez Slawyk en 1899. Aunque se sabía que el germen podía originar casos esporádicos de Sinusitis y Neumonía, no se relacionó con la Epiglotitis obstructiva en los niños hasta 1936 (11). Actualmente, ha sido detectado como causante de Septicemia o en infecciones localizadas como Epiglotitis obstructiva, Neumonía, Osteoartritis, Osteomielitis, Otitis y Celulitis, considerando se como el cuadro más grave a la Meningoencefalitis (1,11,12, 13).

Haemophilus influenzae, cocobacilo pleomórfico, gramnegativo, posee una cápsula antifagocitaria formada por polisacáridos: es un microorganismo difícil de cultivar, requiere del llamado Factor X (hematina-termoestable) y del Factor V (fosfopiridín nucleótido-termolábil) para desarrollarse (1,3, 11). Las cepas encapsuladas se han clasificado de acuerdo al polisacárido de la sustancia capsular soluble, estableciendo se tipos que van de la "a" hasta la "f". Casi todas las infecciones graves o invasivas se deben al tipo "b" (Hib). Puede clasificarse también por sus características bioquímicas

en seis biotipos, de los que el I es el más frecuentemente aislado en sangre y LCR (3). Puede además clasificarse inmunológicamente por los derivados proteínicos de su membrana externa, que se dividen en seis categorías mayores, según su peso molecular, observándose un péptido con peso molecular de 49,000 dáltons, resistente a temperaturas de 100°C en el 92% de cultivos positivos a Hib, otorgándole probablemente el alto grado de virulencia que posee como causante de MEB (14).

Las cepas no encapsuladas de Hib pueden encontrarse en garganta o nasofarínge hasta en el 80% de la población infantil general (2). El grupo portador es precisamente el que por edad, sufre más frecuentemente MEB, aunque se carece de datos que correlacionen el estado prolongado de portador con el posterior desarrollo de Septicemia o Meningitis (3).

En México, se considera que más del 30% de la población preescolar es portadora asintomática, y que sólo un 0.8% de niños mayores de 5 años y 0.4% de adultos son portadores del Hib en nasofarínge (2).

En Suecia, Keratin, reporta un incremento en la incidencia de Meningoencefalitis por Hib de 5.1 (1956-1960) a 13.8 (1976-1980) por 100,000 niños que enferman, por año (15). Elevadas frecuencias se han reportado entre la población Navajo con 173 casos por año por 100,000 niños menores de 5 años(9),

con 173 casos por año por 100,000 niños menores de 5 años (9), así como entre los Esquimales, mencionándose que de éstos, un 84.4 por 100,000 habitantes desarrolla la enfermedad (16), y que hasta 490 casos se presentan por año por 100,000 niños menores de 5 años (9). En Carolina del Sur y Tennessee (EUA), entre niños de raza negra la incidencia es 3.5 a 4 veces mayor que en niños blancos (9). Pero es difícil separar las contribuciones relativas a la étnia, de las correspondientes a factores socioeconómicos y culturales, además, no se conoce en forma concluyente el papel que juegan éstos factores en la frecuencia de Meningoencefalitis por Hib, aunque se relacionan los niveles bajos de ingreso económico y de educación, así como el hacinamiento, implicando incremento en el riesgo de enfermedad.

La enfermedad tiene una distribución universal. Aproximadamente en 7 a 10% de los casos, no es posible localizar el foco primario de infección, y en un 66% hay antecedentes de infección respiratoria o digestiva; en menor porcentaje, de vías urinarias, lesión cutánea o traumática (4).

La vía más frecuente de llegada de gérmenes al cerebro y meninges, es la hematógena, partiendo de un foco primario de infección desde donde las bacterias pasan al torrente san-

guíneo, y de ahí al sistema nervioso central (SNC), constituyendo el mecanismo usual de diseminación. Esta propagación hematológica puede producirse por transferencia pasiva, si los gérmenes son llevados por leucocitos diapedéticos, o por diseminación desde vasos sanguíneos dañados o malformados (1,2,3, 17). Otra fuente de bacteremia puede ser la misma nasofaringe colonizada, donde el fracaso de los mecanismos normales de defensa del huésped permite que las bacterias invadan el torrente sanguíneo, para localizarse finalmente en el SNC, la incidencia de infección meningea se correlaciona con la magnitud de la bacteremia (3). La propagación por contiguidad frecuentemente tiene su origen en infecciones parameningeas como Osteomielitis, Sinusitis y Otomastoiditis. La invasión directa generalmente se presenta en niños mayores como complicación de cirugía encefálica o fracturas craneales (17).

Los eventos fisiopatológicos incluyen, al inicio, una fase de hiperemia en la vascularización meníngea, seguida por migración de leucocitos al espacio subaracnoidé, sin gran afectación del cerebro o las superficies ependimarias subyacentes; microscópicamente hay hiperemia y pequeñas hemorragias en la aracnoides y piamadre. A medida que el tiempo transcurre y se forma un exudado subaracnoidé que aumenta paulatinamente, se observa que el encéfalo se cubre de "natas" purulentas

tas y la superficie subpiál y la corteza cerebral muestran proliferación de la microglia, extendiéndose el exudado a las vainas de los vasos sanguíneos y a lo largo de los nervios craneales y raquídeos, con destrucción de células endoteliales. El exudado purulento de la base puede ocasionar obstrucción de los agujeros de drenaje del LCR, describiéndose en ésta fase invasión de las paredes ventriculares, Ventriculitis, pudiendo producirse hidrocefalia. En una fase avanzada puede ocurrir necrosis moderada o grave del tejido cerebral, vasculitis, hemorragia, trombosis de senos venosos y abscesos. Asociado al proceso exudativo meníngeo hay infiltrado de polimorfonucleares (PMN) que se extienden hasta por debajo de la capa íntima de venas y arterias de pequeño calibre, con presencia de trombosis de venas corticales u oclusión de alguno de los senos venosos principales, factores que explican el cuadro clínico y secuelas que pueden presentarse en estos pacientes. Con el proceso resolutivo, las células desaparecen en el mismo orden en que llegaron, el número de PMN disminuye mientras que linfocitos, células plasmáticas y macrófagos pueden persistir por más tiempo, (2,3,11,17). La consumación de ésta fase resolutiva depende del momento en que la infección es detenida, así, si se controla precózmemente los residuos suelen ser escasos o nulos, pero tras duraciones prolongadas se produce fibrósis permanente de las meninges que se traduce en alteraciones de la arac-

nóides con formación de adherencias entre ésta y la duramadre y con ello, hidrocefalia secundaria (3,11,17).

La mortalidad en algunos estudios se reporta con una disminución significativa de 19% en 1956 a 4% en 1980, (15), aunque la tasa de secuelas en ése reporte, del 10%, no disminuyó durante los 25 años revisados. En nuestro medio, reportes no actuales refieren abatimiento de ésta tasa, de 47.1% en 1963 a 15.0% en 1968 (7).

Los signos y síntomas clínicos de la MED en la edad pediátrica, han sido descritos ampliamente, resumiéndose así, (17),:

TABLA A.

- a) SINDROME INFECCIOSO y/o SEPTICO: Fiebre
Cuadro diarréico, respiratorio, etc.
Facies tóxica
Anorexia (rechazo al alimento)
Ataque al estado general
- b) SINDROME ENCEFALICO: Alteraciones del estado de conciencia.
Somnolencia
Estupor
Delirio
Coma
Crisis convulsivas
Irritabilidad
Hipertonía
- c) SINDROME MENINGEO: Rigidez de nuca
Brudzinski cefálico o contralateral
Kerning
Binda
Magnus
- d) HIPERTENSION ENDOCRANEA: Vómitos

Cefalea
Abombamiento de la fontanela anterior
Edema de papila
Diastasis de suturas

Pudiendo presentarse diversamente combinados entre sí o en forma aislada los componentes de este variado cortejo sintomático, mostrando cuadros clínicos tan abigarrados o inciertos que, favorecen el retraso en el diagnóstico y con ello la institución del tratamiento.

Siempre que exista la sospecha clínica de que un paciente cursa con Meningoencefalitis, deberá realizarse punción lumbar a fin de efectuar examen de LCR, que debe incluir:

- a) Estudio citológico.
- b) Tinción de Gram y Ziehl Neelsen.
- c) Cultivo.
- d) Exámenes inmunológicos.

Los recuentos de células y las concentraciones de proteína y glucosa en LCR son útiles pero no patognómicos, ya que los resultados en caso de infección bacteriana, se superponen en forma manifiesta con los de etiología viral, fúngica y micótica. Sin embargo, si los resultados son claramente anormales en la dirección de un "perfil purulento" con más de 1,000 leucocitos PMN, concentración de proteína superior a 150 mg/ml y de glucosa menor a 30 ug/ml es muy probable el diagnóstico de MEB (9). Para uso clínico, se ha valorado la medición de otras sustancias en LCR, para diferenciar MEB de la que no lo es (10)

enzima BB creatina cinasa, actividad de lactato deshidrogenasa, macroglobulina alfa-2, adenilato-cinasa y glutatión), sin embargo, aún se cuestiona la fidelidad de estas pruebas (1).

Una prueba para el diagnóstico rápido, es la observación de las bacterias al microscópio, en frótis de LCR, no obstante, puede ser complicado incluso para personal experimentado; orientando al diagnóstico en un 60-70% (1,18).

El cultivo de LCR permite obtener un diagnóstico de certaza, sin embargo, el resultado se conoce 48-72 horas despues de sembrado, y la positividad de los cultivos se alcanza sólo en un 50-60% de los casos, debido principalmente al uso previo de antibióticos en estos pacientes (1,18).

La Coaglutinación proporciona una sensibilidad de 87.8% con 100% de especificidad para el Hib, persistiendo positiva en la mayoría de los casos, a pesar de administrarse antimicrobianos durante 2 a 3 dias; la técnica requiere sólo una gota de LCR por otra del reactivo, calentarles a 80°C durante 5 minutos registrando positividad segura con concentraciones aproximadas a 10^8 bacterias o 1 ug/ ml de antígeno. La lectura se hace en 30 a 60 segundos despues, (1,17,18).

En la actualidad, se cuenta con la prueba de Contrainmuno

electro forésis (CIEF) y la de aglutinación de látex; ambas detectan antígeno en LCR de pacientes con MEB por Hib. La prueba del látex es al parecer más sensible que la CIEF, pues demuestra antígeno en 80-90% de los casos comprobados por cultivo (9). La técnica de ELISA puede detectar concentraciones de antígeno bacteriano hasta de 1 ng/ml, pero aún no está disponible para laboratorios de rutina, (18).

Durante los últimos 40 años el tratamiento antimicrobiano para la MEB se adaptó a los cambios en la sensibilidad de los gérmenes causales. Así, al inicio de los 50', el esquema tri-ple utilizado contra Hib incluía Sulfonamida-Estreptomicina-Penicilina; a principio de los 60' Ampicilina es considerada el antibiótico de primera elección en MEB por Hib; el primer reporte de falla al tratamiento apareció en 1968 (19,20) y durante ese año y el siguiente aparecen cinco reportes más, identificándose en 1974 las primeras dos cepas resistentes a una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 400 ug/ml (cuarenta veces la terapéutica), (18,19,20). De 1974 a 1976 el Centro de Control de Enfermedades Infecciosas, en Atlanta (EUA), confirmó 73 cepas de Hib resistente a Ampicilina, procedentes de diversos Estados de dicho país, (21,22). En Toluca, Estado de México, Levy reportó, presencia de bacterias gramnegativas resistentes

a los tratamientos antimicrobianos usuales, en 1977, (23). En noviembre y diciembre de 1978, en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, Guisasafré y colaboradores, (21), encontraron once cepas de Hib aisladas en LCR de niños con MEB, resistentes a Ampicilina con CMI mayor de 40 ug/ml (diez veces la terapéutica). Por lo que en esa misma revisión, de 1981, el autor considera al Cloranfenicol como el antimicrobiano de primera elección para el tratamiento de infecciones graves por el Hib, (21).

Ya desde 1972, Barret y cols., (19) comunicaron los primeros casos de resistencia en MEB por Hib al Cloranfenicol. A partir de 1980 se han descrito, casos aislados, en varios países de resistencia durante infección meningocócica por Hib, al Cloranfenicol y Ampicilina conjuntamente, éste último antimicrobiano aún en boga en algunos países anglosajones, (23,24, 25). En México, nuevamente Guisasafré reporta, en 1986, los dos primeros casos de MEB por Hib resistente a ambos medicamentos, en nuestro país, (23).

Jugando un importante papel dentro de los variados factores que condicionan y/o favorecen el desarrollo de cepas resistentes de Hib, se ha considerado al uso indiscriminado de antibióticos sin justificación clínica en muchos casos, así como a las dosis inadecuadamente prescritas, abarcando macrólidos como

la Eritromicina, (24), Sulfonamidas en el pasado, (19), hasta otros, como Rifampicina, de uso profiláctico para Hib, en países anglosajones, (26, 27, 28)

A partir del aislamiento en 1951 de la cepa "Rd" por Alexander y Loidy, (27), ha sido estudiado cuidadosamente en su transformación genética, concluyéndose hasta la actualidad, que la mutación desfavorable al uso de Cloranfenicol y de otros antibióticos utilizados contra éste microorganismo, consiste en la producción de beta-lactamasa contra los aminopenicilínicos, y a la presencia de plásmidos-R (plásmidos conjugados de 34 a 46 megadaltons) que actúan como mediadores en la producción de cloranfenicol-acetiltransferasa, inhibiendo así la acción bactericida de éste fármaco, encontrándose progresivamente resistencia a otros antibióticos como Trimetoprim/Sulfametoxazol, (25, 29-36).

Cronológicamente, la aparición de resistencia a los anti--

bióticos muestra:

TABLA B.

1972.....	Trimetoprim	
1974.....	Ampicilina	
1975.....	Tetraciclina	
1977.....	Cloranfenicol	
1980.....	Ampicilina/Cloranfenicol	
1981.....	Rifampicina	
1982.....	Trimetoprim/Sulfametoxazol	(37).

Estudios posteriores, (38, 39, 40), muestran la evolución de la sensibilidad del Hib Cloranfenicol-resistente, permitiendo vislumbrar las alternativas antimicrobianas futuras; coinci-

vislumbrar las alternativas antimicrobianas futuras; coincidentemente, un estudio simultáneo a éste, en el Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza, (41), confirma la efectividad de Cefotaxime, que ha sido postulada, relacionada con la resistencia ya planteada, por otros autores tanto nacionales, (23) como extranjeros, (42,43,44).

HIPOTESIS:

No necesaria, ya que se trata de un estudio de revisión.

OBJETIVOS:

- a) Detectar aquellos casos de Meningoencefalitis bacteriana por *Haemophilus influenzae* del tipo b, que hayan presentado resistencia al tratamiento con Cloranfenicol.
- b) Determinar la frecuencia estadística con que dicha resistencia se ha presentado en el Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital de Infectología, del Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.
- c) Evaluar el resultado del tratamiento antimicrobiano alterno, utilizado en esos casos.

DISEÑO EXPERIMENTAL:**a.- TIPO DE ESTUDIO:**

Observacional y Retrospectivo.

b.- UNIVERSO DE TRABAJO:

Pacientes internados al Servicio de Infectología Pediátrica, del Hospital de Infectología, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. Durante los meses de diciembre de 1985 a diciembre de 1987.

c.- CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes con diagnóstico de Meningoencefalitis bacteriana en quienes se determinó como agente etiológico único, mediante cultivo, fróntis y/o Coagulación en líquido cefalorraquídeo, *Haemophilus influenzae* del tipo b. Considerando finalmente, aquellos en quienes mediante pruebas

de sensibilidad, se determinó resistencia al Cloranfenicol.

d) CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes con cuadro de Meningoencefalitis de etiología no bacteriana; aquellos que con etiología bacteriana sugestiva no cuenten con germen aislado; que exista asociación de dos o más microorganismos en cultivo de líquido cefalorraquídeo, o siendo único, resulte no ser Haemophilus influenzae del tipo b.

e) METODO:

- 1.- Revisión de Expedientes Clínicos, con llegada de la hoja de datos, diseñada para ello (se anexa).
- 2.- Revisión de reportes de cultivos y sensibilidad antimicrobiana, de los agentes etiológicos aislados, considerando, también, los reportes de fróntis y coagulación, conjuntamente efectuados.

f) MATERIAL:

Expedientes clínicos y reportes de Laboratorio, de pacientes que llenen los criterios de inclusión enunciados.

g) FACILIDADES LOCALES:

Se contó con la cooperación del personal Médico y Paramédico del Servicio de Infectología Pediátrica, del Hospital de Infectología, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. Con la cooperación del Personal de Laboratorio para la colección de reportes de los exámenes clínicos referidos como de interés para el proyecto, en el Hospital de Infectología, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. Así como con la ayuda y facilidades para la localización de los Expedientes Clíni

cos, por parte del Personal de Archivo Clínico, del Hospital de Infectología, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

h) COSTO DEL PROYECTO:

Para efectuar el estudio, se contó con los medios y recursos propios, de cada Servicio consultado, del Hospital de Infectología, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

i) CRONOGRAMA:

1.- MONTAJE E INSTRUMENTACION:

Del mes de julio de 1987 al de diciembre del mismo año.

2.- ANALISIS DE DATOS

Enero de 1988.

3.- PRESENTACION DEL INFORME FINAL

Febrero de 1988.

j) DIFUSION:

Tesis recepcional de Postgrado.

III.- RESULTADOS

Se revisaron 140 expedientes clínicos, de otros tantos pacientes que fueron admitidos al Servicio de Pediatría, del Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza, del Instituto Mexicano de Seguro Social, durante los meses comprendidos de diciembre de 1985 a diciembre de 1987, con diagnóstico de MRB. Encontrándose que de éstos, la etiología correspondió a:

AGENTE CAUSAL	No. CASOS	PORCENTAJE
H. influenzae b	62	44.3 %
Str. pneumoniae	19	13.6 %
E. coli sp.	6	4.3 %
N. meningitidis	3	2.1 %
Str. fecalis	2	1.4 %
Pseudomona acu.	2	1.4 %
Salmonella sp.	1	0.7 %
Staf. Coag. neg.	1	0.7 %
Str. grupo B	1	0.7 %
No identificado	43	30.8 %

(CUADRO I.)

Del grupo correspondiente a Hib 35 casos correspondieron al sexo masculino (56.5%) y 27 al femenino (43.5%)

Por grupos de edad, su frecuencia fue:

		(CUADRO II.)
Menores de un mes	0	0.0 %
Un mes a un año	41	66.1 %
Uno a dos años	16	25.9 %
Dos a cinco años	5	8.0 %
Mayores de cinco años	0	0.0 %

Del grupo más afectado (menores de un año), la mayor incidencia fue entre los 4 y los 7 meses con 27 casos (43.5%), de los que 17 eran masculinos (27.4%) y 9 femeninos (14.1%)

Se encontró una presentación de resistencia (R) y de disminución a la sensibilidad (MS) en 11 pacientes (17.7%) Hib y 7.8%

del total).

Se encontraron 6 casos resistentes a Cloranfenicol, equiva-
lente al 9.7% del Hib; mediante pruebas de dilución seriada y
reactivo de sensibilidad antibiótica. Por edad, 4 casos eran
menores de un año (67%); el de menor edad tenía 7 meses y el de
mayor 3 años. No hubo predominancia de sexo. En 5 casos (84%)
había desnutrición de grado variable. El antecedente de in-
fección previa existió en 3 (50%). La evolución previa a su in-
ternamiento varió de 7 a 15 días con una media de 13. Mayor nú-
mero de casos ocurrió durante los meses de primavera y verano
(abril 2 casos, junio 1, agosto 2) representando el 84%. La -
mayoría de ellos, residía en la zona norte del Distrito Federal
y los límites de la misma con el Estado de México (zona de in-
fluencia del Centro Médico La Raza), uno era foráneo, proceden-
te de Cuernavaca, Mor. El diagnóstico de ME por Hib Cloranfeni-
col-resistente se elaboró clínicamente, encontrándose entre los
datos:

Fiebre	6 casos	100 %	
Crísis Convulsivas	4 "	66 %	
Vómito	3 "	50 %	
Irritabilidad	3 "	50 %	
Rechazo a Ingesta	2 "	33 %	
Diarrea	1 "	17 %	
Depresión del estado de concien- cia.	1 "	17 %	(CUADRO III.)

Mediante las pruebas de laboratorio específicas, encontra-
mos que se integró el diagnóstico de la siguiente manera:
(VER CUADRO IV.)

En todos los casos se utilizó previamente algún antimicrobiano; en 4 Penicilina(66%), en 5 Cloranfenicol(83%) y Ampicilina en 3(50%). Otros como Amikacina, Gentamicina, en un caso cada uno. Las combinaciones incluyeron de 2 a 4 de ellos. Las más utilizadas fueron Penicilina/Cloranfenicol en 2 casos(33%), y Ampicilina y otro fármaco en 3 casos(50%). En dos casos sólo se había utilizado Penicilina(33%).

Cuadro IV.

SENSIB.	FROT.	COAG.	CULT.	FROT/COAG.	FROT/CULT	COAG/CULT	F/CG/CULT.
MS			1				
R							
S	F	Co	Cu	F/Co	F/Cu	Co/Cu	F/Co/Cu *
MS	-	-	1 (20%)	-	-	2 (40%)	2 (40%)
R	-	-	-	1 (17%)	3 (50%)	2 (33%)	
S	1 (3%)	12 (23%)	1 (3%)	7 (14%)	-	18 (36%)	9 (19%)

En cuatro pacientes del grupo R se utilizó Cefotaxime en dosis de 100-200mg/kg/día representando el 66% durante lapsos de 14 a 42 días, hasta la esterilización bacteriológica seriada del ICR. El uso inicial de Cloranfenicol(4 casos) sólo se continuó en 2(33%) a la dosis de 100mg/kg/día, durante 18 y 31 días respectivamente, en ambos casos combinado con Cefotaxime a la dosis ya referida. En otros dos casos se combinó Cefotaxime/Dicloxacilina(400mg/kg/día) durante 14 a 21 días.

Los días de hospitalización variaron de 18 a 45 días con promedio de 33; en todos los casos el egreso fue por mejoría clínica y curación bacteriológica, corroborada en ICR.

En 4 de los casos R se presentaron diversas complicaciones, como Empiema, Derrame pleural, Empiema subdural, Artritis séptica. También en 4 casos se presentaron secuelas permanentes, neurológicas. En todos estos casos hubo el antecedente de Crisis convulsivas previas a su ingreso. La secuela más frecuente fue Hemiparesia, en 3 casos(75%). El otro cursaba con Movimientos incoordinados a su egreso. No hubo predominio de sexo. En todos

los casos con secuelas, se inició terapia de rehabilitación.

No hubo defunciones en éste grupo.

Hubo 5 casos con reporte de sensibilidad disminuida (MS) que representaron el 8% del grupo con Hib; 4 del sexo femenino (80%) y uno del sexo masculino (20%). El menor tenía 2 meses de edad, y el mayor 22 meses. Predominaron los pesos bajos en 80% (4 casos). Con una evolución previa de 2 a 30 días, en promedio 17, con uso de antimicrobianos, en 3 (60%), Penicilina; Cloranfenicol en 2 (40%), Ampicilina en 2 (40%) y Cefotaxime en 1 (20%). Procedían de diversas zonas del Distrito Federal. La presentación estacional predominante fue durante el verano (junio, julio y agosto) en un 80% (4 casos). Recibieron Cefotaxime (100-200mg/kg/día) durante 12 a 14 días; Cloranfenicol que se utilizó al inicio en 3, sólo se continuó en 1 caso, por 15 días, 100mg/kg/día, como tratamiento único. No hubo defunciones en éste grupo. Todos los pacientes quedaron con secuelas neurológicas permanentes, que incluyeron Retraso psicomotor en dos casos (40%), Paresias (cuádrupla, hemi) en otros dos (40%), (un caso combinado con ambas); Crisis convulsivas en un caso, y en otro Trastornos del Lenguaje de tipo central. También se inició rehabilitación en todos ellos, acudiendo sólo cuatro a control.

ESTA TESIS
SALIR DE LA NO. DEBE
ABRIL 1964

DISCUSION

Durante los últimos dos años, se presentaron 140 casos de Meningoencefalitis bacteriana en nuestro Hospital, en pacientes pediátricos. De ellos, Hib mostró predominancia con 44.3 % de presentación, estadísticamente seguido por St. pneumonie con el 13.6%. Al igual que en estudios previos, Hib prevalencia fué en el grupo de más de un mes de edad y hasta dos años, con 92 % durante estas edades, la mayor incidencia fue en menores de un año con 66.1 % notandose superioridad de presentación entre los 4 y los 7 meses de vida (42.9%), afectando más al sexo masculino 62.9%.

De los 6 casos de Hib, 5 cepas aisladas se comportaron con disminución de su sensibilidad al tratamiento con Cloranfenicol, y en otras 6 hubo resistencia comprobada.

Los antecedentes de bajo peso e infección previa se encontraron presentes en más del 80% y 50% respectivamente. Con evoluciones previas de 13 a 17 días. Crisis convulsivas en 63% que fueron preámbulo para un índice de secuelas neurológicas del 81% que coincide con estudios previos(5).

El número de casos en que se había utilizado uno o más antimicrobianos representa el 90%, con agentes como Cloranfenicol un 45%, y Ampicilina en el mismo porcentaje, en dosis y vías no adecuadas.

Factores que al igual que en experiencias ya reportadas(21, 23,35,15) pueden estar directamente relacionados con el surgim--

miento de cepas que por producción de Cloranfenicol-acetiltransferasa ó mediante otro mecanismo aún no detectado, presenten mutación resistente al tratamiento con Cloranfenicol.

Los métodos diagnósticos empleados, mostraron un elevado índice de sensibilidad; correspondiendo el mayor número de aislamientos y detecciones a cultivos (58-100%) y a la Coagulación (73-80%) en nuestra serie estudiada. (ver cuadro IV)

El presente estudio, refiere una casuística mayor en 300% a reportes nacionales previos (23) a sólo dos años de diferencia, con incidencia del 9.7% en nuestra casuística total.

La implicación clínica, desemboca en la reconsideración de utilizar adecuado y responsablemente nuestro arsenal antimicrobiano, para evitar la generalización de cambios como éste. La perspectiva terapéutica alterna, actual, se centra en la favorable respuesta, en los casos con sensibilidad disminuida y sobre todo en aquellos con resistencia comprobada, a Cefotaxime, Cefalosporina de tercera generación, que en nuestro país, brinda buenos resultados y una disponibilidad adecuada.

Quedan como planteamiento de futuras investigaciones, el uso, aún no establecido en México, por ahora de inmunizaciones activas e inactivas, realizadas con éxito en otros países (45,46,47).

Ciudad de México, febrero de 1988.

IV.- BIBLIOGRAFIA

- 1) Dagbjartsson A., Ludvigsson P.: Meningitis bacteriana: diagnóstico y antibioticoterapia inicial; Clin. Pediatr. Nort. Am., 1: 241-253, 1987.
- 2) Calderón J.E.; Infecciones bacterianas del Sistema Nervioso central. En Conceptos de Infectología Clínica, 8a. Ed. México, Méndez, C., p: 209-221., 1986.
- 3) Feigin R.D., Meningitis bacteriana aguda posterior al período neonatal y en infecciones producidas por Haemophilus influenzae, en Tratado de Pediatría, Nelson, Behrman, Vaughan; 12a Ed., México, 1985, Ed. Interamericana, p: 679-681.
- 4) Roberts K.B.,: Meningitis, en Manual de Problemas Clínicos en Pediatría; Madrid 1984, Ed. Interamericana, p: 10-12.
- 5) Muñoz O., Cantú-M. J., Tréjo-Pérez J., Fierro H.: Meningoencefalitis purulenta, Gac. Méd. Méx. 115: 89-94, 1979.
- 6) Mendóza H.P., Terminié V. M., Ruiz M.L., Peredo-López-Velarde M.A.: Meningoencefalitis, experiencias bacteriológicas, clínicas y epidemiológicas en cinco años, Gac. Méd. Méx., 109(5): 335-342, 1975.
- 7) Sánchez-Rebolledo J.M., Gutiérrez G.: Meningoencefalitis purulenta II.- Características clínicas de acuerdo a etiología, Rev. Mex. Ped.; Vol. 6, sep-oct: 577-589, 1971.
- 8) Calderón J.E., Prado-V. A.,: Padecimientos infecciosos del Sistema Nervioso Central; Bol. Med. Hosp. Inf. (Méx.) 23: 215-322, 1968.
- 9) Bolan G., Barza M.: Acute bacterial meningitis in children and adults: A perspective; Clin. Med. North. Am., 69: 231-242, 1985.
- 10) Edward W.P., Smith J., Haynes R.E.,: Changing incidence of Haemophilus influenzae meningitis; Pediatrics 50(5): 723-27, 1972.
- 11) Davis B.D., Dulbecco R.,: Haemophilus Influenzae, en Tratado de Microbiología 2a. Ed., Barcelona 1975, Ed. Salvat p: 808-809.
- 12) Rotbart H.A., Glode M.P.: Haemophilus influenzae Type b Septic Arthritis in children; Report of 23 cases; Pediatrics 75(2): 254-59, 1985.
- 13) Vargas O.A., Palma-Chan G.A.: Meningoencefalitis purulenta neonatal. Bacterias causales y sensibilidad a los antimicrobianos, Bol' Med. IMSS (Méx) 23(6): 501-5, 1985.
- 14) Barenkamp S.J., Munson R.S., Granoff D.M.: Subtyping isolates of Haemophilus influenzae Type b Outer-Membrane protein profiles; J. Infect. Dis., 143(5): 668-676, 1981.
- 15) Kertin M.S., Vikerfors T., Olcén P.: Increased incidence of Childhood bacterial meningitis; Scand. J. Infect. Dis 19: 1-11, 1987.

- 16) Ward J.I., Margolis H.S., Lum M.K.W., Fraser D.W., Bender T.R.: Haemophilus influenzae disease in Alaskan Eskimos: Characteristics of a population with an unusual incidence of invasive disease; Lancet jun 13:1281, 1981.
- 17) Gonzalez S.M., Torales Torales A.N., Hernández P.M.: Meningoencefalitis bacteriana, en Infectología Clínica 2a Ed., México, Ed. Trillas, p:224-243.
- 18) Guiscafré G.H., Marrufo A.C.A., Trejo P.J.A., Ramírez F.M., González A.S., Muñoz H.O.: Meningoencefalitis por H. influenzae y Str. pneumoniae: Diagnóstico rápido por coagulación en líquido cefalorraquídeo; Bol. Méd.Hosp. Inf. Méx. 41(5):262-267, 1984.
- 19) Barret F.F., Taber L.H., Clark D.J., Morris C.R., Stephenson W.B., Yow M.D.: A 12 year review of the antibiotic management of Haemophilus influenzae meningitis; J. Pediatr. 81(2):370-77, 1972.
- 20) Young L.M., Haddow J.E., Klein J.O.: Relapse following Ampicillin treatment of acute Haemophilus influenzae meningitis; Pediatrics 41(2):516-18, 1968.
- 21) Guiscafré G. H., García-M. M., Jaime-C. M., García M., Hernández-V., R., Muñoz O.: Frecuencia de Haemophilus influenzae resistente a Ampicilina y de Streptococcus pneumoniae resistente a penicilina en portadores sanos; Arch. Invest. Méd.(Méx)12(1):141-151, 1981.
- 22) Levy S.B.: Microbial resistance to antibiotics; Lancet July 10,:83-88, 1982.
- 23) Guiscafré H., Solórzano F., Delgado O., Muñoz O.: Haemophilus influenzae type b meningitis resistant to Ampicillin and Chloramphenicol; Arch. Dis. Child., 61:691-92, 1986.
- 24) Manten A., Klingeren van B., Dessens-K.M.: Chloramphenicol resistance in Haemophilus influenzae; Lancet march 27, 1976.
- 25) Saunders J.R., Elwell L.P., Falkow S., Sykes R.B., Richmonds M.H.: Beta-Lactamases and R-Plasmids of Haemophilus influenzae; Scand. J. Infect. Dis. Suppl 13:16-22, 1978.
- 26) Rigertz A., Kronval G.: Increased use of Eritromycin causes resistance in Haemophilus influenzae; Scand. J. Infect. Dis. 19:247-256, 1987.
- 27) Murphy T.V., McCracken G.H.: Emergence of Rifampin-resistant Haemophilus influenzae after prophylaxis; J. Pediatr. 99(3):406-409, 1981.
- 28) McCarty J., Glode M.P., Granoff D.M., Daum R.S.: Pathogenicity of a rifampin-resistant cerebrospinal fluid isolate of Haemophilus influenzae type b; J. Pediatr. 109(2):255-59, 1986.
- 29) Espinosa-L.M., Cabrera-J.E.: Obtención de una mutante (Prta2) de Haemophilus influenzae que utiliza protoporfirina IX; Rev. Lat-amer. Microbiol 27:373-78, 1985.

- 30) Kenny J.F., Isburg C.D., Michaelis R.H.: Meningitis due to Haemophilus influenzae type b resistant to both Ampicillin and Chloramphenicol; Pediatrics 66(1):14-16, 1980.
- 31) Uchiyama N., Greene G.R., Kitts D.B., Thrupp L.D.: Meningitis due to Haemophilus influenzae type b resistant to ampicillin and chloramphenicol; J. Pediatr. 97(3):421-23, 1980.
- 32) Roberts M.C., Swanson C.D., Owens L.M., Smith A.L.: Characterization of Chloramphenicol-Resistant Haemophilus influenzae; Antimicrob. Agent. Chemother. 18(4):610-615, 1980.
- 33) Campos-M.J.: Invasive infections caused by multiply resistant Haemophilus influenzae type b; J. Pediatr., 104:162, 1984.
- 34) Brabender W., Hodges G.R., William G.B.: Clinical significance of serotype, Biotype, and Beta-Lactamase production of respiratory isolates of Haemophilus influenzae; Am. J. Clin. Pathol. 81(1):85-88, 1984.
- 35) Mendelman P.M., Doroshov C.A., Gandy S.L.: Plasmid-Mediated Resistance in multiply Resistant Haemophilus influenzae type b causing meningitis: Molecular characterization of one strain and review of the literature; J. Infect. Dis. 150(1):39-39, 1984.
- 36) Peltola H., Turpeinen M., Koskineniemi M.: An infant with simultaneous Beta-lactamase positive Haemophilus influenzae meningitis and Beta-lactamase negative H. influenzae septicemia, Escherichia coli pyelonephritis and Herpes encephalitis; Acta Pediatr., Scand. 75:499-501, 1986.
- 37) Mars M.I.: Haemophilus influenzae infections; Clin. Pediatr. 23(10):535-541, 1984.
- 38) Zackrisson G., Brorson J.E.: Antibiotic sensitivity of Haemophilus influenzae strains including three recent chloramphenicol-resistant isolates; Acta. Path. Microbiol. Scand (B) 88:193-199, 1980.
- 39) Laferriere C., Marks M., Welch D.F.: Effect of inoculum size on Haemophilus influenzae type b susceptibility to new and conventional antibiotics; Antimicrob. Agent. Chemother., 24: 287-289, 1983.
- 40) Arpi M., Honberg Z., Fridødt-N N.: Antibiotic susceptibility of Haemophilus influenzae isolated from cerebrospinal fluid and blood; Acta. Pathol., Microbiol., Immunol. Scand. (B) 94:167-171, 1986.
- 41) Contreras M., Parra B.R.: Cefotaxime en meningoencefalitis neonatal: comparación de dos métodos antimicrobianos. Tesis recepcional (en imprenta), Hosp. Infect. CMR, IMSS, 1988.
- 42) Kinmonth A.L.: Meningitis due to Chloramphenicol-resistant Haemophilus influenzae type b, Med. Brth. J. March 1978; 694.
- 43) Garvey R.J.: Meningitis due to beta-lactamase producing type b Haemophilus influenzae resistant to Chloramphenicol, Brt. Med. J. 287:1183-84, 1983.
- 44) Jacobs R.F., Wells T.G., Steel R.W., Yamauchi T.: A prospective randomized comparison of Cefotaxime Vs Ampicillin and

- Chloranphenicol for bacterial meningitis in children, *J. Pediatr.* 107(1):129-133, 1985.
- 45) Granoff D.M., Daum R.S.: Spread of *Haemophilus influenzae* type b: Recent epidemiologic and therapeutic considerations, *J. Pediatr.* 97(5):854-860, 1980.
 - 46) Cocchi S.L., Broome C.V.: Vaccine prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease, *J. Pediatr. Infect. Dis.* 5(1):12-19, 1986.
 - 47) Diagnosis and Management of Meningitis, Monografia, *J. Pediatr. Infect. Dis. Suppl.*:959-982, 1986.