

INFORME DE UN CASO DE MENINGITIS POR HAEMOPHILUS INFLUENZAE TRATADO CON SULBACTAM/AMPICILINA

Adriano Arguedas Mohs*, Idis Faingezicht Gutman*

RESUMEN

Las características clínicas y de laboratorio de una paciente de 5 meses de edad con una septicemia y meningitis por Haemophilus influenzae resistente a ampicilina y cloranfenicol fueron analizados, lo mismo que la respuesta al tratamiento con un nuevo antibiótico en Costa Rica, sulbactam/ampicilina. [Rev. Cost. Cienc. Med. 1987; 8(2):97-99].

PRESENTACION DEL CASO CLINICO

Paciente femenina de cinco meses de edad que ingresó al Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera" el 13-7-87 por presentar un cuadro clínico de 24 horas de evolución caracterizado por fiebre e irritabilidad. A su ingreso se documentó una paciente irritable, febril (39°C), con rigidez nuchal y un Kerning dudoso, el resto del examen físico fue negativo. Se le realizó una punción lumbar la cual evidenció un líquido cefalorraquídeo (LCR) con aumento de las proteínas, una glucorraquia menor de dos terceras partes de la glicemia concomitante y una pleocitosis a predominio de segmentados, una tinción de Gram con bacilos pleomórficos gram negativos: en este momento se decidió tomar un hemocultivo e iniciar terapia con cloranfenicol a 100 mg/kg/día en cuatro tiempos; el cultivo del LCR y de sangre posteriormente fueron positivos por *Haemophilus influenzae*.

En el Servicio de Infectología la paciente pasó decaída, somnolienta y con picos febriles, a las 72 horas de estancia, luego de un total de quince dosis de cloranfenicol se informó que el *H. influenzae* aislado en sangre y LCR era resistente a ampicilina, cloranfenicol y a trimetropim- sulfametoxazol pero sensible a cefotaxime y a sulbactamampicilina. Se decidió en ese momento realizar un nuevo líquido cefalorraquídeo y hemocultivo, saliendo la tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo con bacilos pleomórficos Gram negativos que posteriormente cultivó un *H. in-*

fluenzae. En ese momento, previo consentimiento por escrito de la madre, se inició tratamiento con sulbactam-ampicilina a una dosis con base a ampicilina de 200 mg/kg/día dividido en cuatro tiempos (proporción 1:2 de sulbactam/ ampicilina respectivamente). Luego de 36 horas de iniciado este nuevo régimen terapéutico se le realizó una nueva punción lumbar, que mostró una franca mejoría en lo que se refiere a bioquímica y celularidad, con una tinción de Gram sin bacterias y un cultivo negativo.

Se le completó tratamiento por un espacio de diez días (40 dosis); la paciente evolucionó en forma satisfactoria, afebril y más activa después de 24 horas de ese tratamiento; al final de la dosis número cuarenta se le realizó un nuevo líquido cefalorraquídeo, el cual tenía criterios de curación y el cultivo fue negativo.

Durante el tratamiento, las pruebas de función renal, electrolitos y transaminasa fueron normales, no hubo neutropenia en los leucogramas. A la hora de su egreso tenía una prueba de Denver normal en todas las áreas, lo mismo que un ultra-sonido y una tomografía axial computarizada sin patología asociada.

COMENTARIO:

El *Haemophilus influenzae* es la bacteria más comúnmente aislada como causante de meningitis bacteriana durante la infancia en los Estados Unidos: siendo también causa importante de otro tipo de infecciones invasivas (20.000 casos por año) (2). En Costa Rica se ha documentado que es la bacteria que con más frecuencia se detecta en las meningitis bacterianas en niños entre los 3 meses y los 7 años (Faingezicht Idis; Comunicación Personal).

La primera persona en describir al *Haemophilus influenzae* fue Pfeiffer en el año de 1892 (20), el cual notó la presencia de este organismo en el esputo de pacientes con "Influenza" y propuso una asociación causal entre este organismo y el síndrome clínico conocido como influenza (2); posteriormente Pittman en 1930 logró demostrar

* Servicio de Infectología, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera", San José, Costa Rica.

que existían dos formas, los no encapsulados y los encapsulados, identificando en estos últimos seis tipos capsulares denominados de la "A" a la "F" observándose posteriormente que más de 95 por ciento de las infecciones invasivas eran producidas por el serotipo "B" (2, 11, 12, 20).

El *H. influenzae* se transmite generalmente a través del tracto respiratorio (2, 11) y se ha visto que su incidencia es similar en pacientes del sexo masculino como sexo femenino (2), no existe diferencia de razas (2), pero se presenta con mayor frecuencia en niños que viven en familias de bajos ingresos económicos bajo nivel educacional, en portadores de anemia drepanocítica, asplénicos, e inmunosuprimidos, lo mismo que en niños que asisten a guarderías (2, 11, 12, 16, 19) siendo su mayor incidencia entre los 3 meses y 2 años de edad con el pico máximo entre los 6 y 11 meses.

De las infecciones causados por *H. influenzae*, la meningitis es quizá la que causa más secuelas desde el punto de vista neurológico (19-45%) (2, 4, 21) con una mortalidad que varía del 2 por ciento al 5 por ciento en pacientes mayores de 1 mes de edad (2, 4, 12) y sordera neurosensorial como hallazgo tardío en un 6-20 por ciento (5,12); es por esto que el abordaje rápido y eficaz de estos pacientes es de suma importancia.

A partir de 1950 con el advenimiento de dos nuevos antibióticos, penicilina y cloranfenicol, la mortalidad de este tipo de infecciones cambió dramáticamente y hasta el año 1975 el abordaje era básicamente con ampicilina, sin embargo, a partir de esta fecha sucedió un fenómeno que cambió la terapia de estos pacientes, se incrementó el aislamiento de cepas de *H. influenzae* beta-lactamasa positiva o sea, resistentes a la ampicilina (del 5% en 1975 al 40% en 1985 (15) en Texas, y del 2% en Costa Rica (material mimeografiado). Por lo que se comenzó a recomendar en el abordaje inicial de estos pacientes la asociación de ampicilina más cloranfenicol hasta tener las pruebas de sensibilidad (11, 12), algunos por temor a los efectos colaterales del cloranfenicol preferían seguir la terapia con ampicilina si la cepa era sensible y otros preferían el cloranfenicol por el hecho de que se podía pasar la ruta de aplicación del medicamento a vía oral alcanzado por esta vía niveles adecuados tanto en líquido cefalorraquídeo como en sangre (10-25 mg/ml), (11, 12, 20).

La terapia de estos pacientes se complicó más cuando se presentaron cepas de *H. influenzae* resistentes al cloranfenicol (1%) y ampicilina más cloranfenicol en forma conjunta (1%), ade-

más varios estudios (3, 13, 14, 18) demostraron que en algunos casos de pacientes con meningitis por *H. influenzae* resistentes cloranfenicol pero sensibles a ampicilina, podía existir una inhibición de la acción bactericida de la ampicilina por el cloranfenicol, lo cual obviamente representaba un riesgo para el paciente (13).

El panorama de estos pacientes mejoró con la aparición de las cefalosporinas de tercera generación (moxalactam, cefotaxime, ceftriaxone, y otros), que alcanzan concentraciones adecuadas en sistema nervioso central, tienen una cobertura más amplia y no son inactivadas por la beta-lactamasa; más recientemente se comenzó a utilizar sulbactam/ampicilina en la cual el sulbactam sódico, un derivado del núcleo básico de las penicilinas, es un inhibidor irreversible de las beta-lactamasas de diferente origen, (1) entre ellas la producida por el *H. influenzae*, protegiendo de esta forma a la ampicilina de su destrucción y provocando, por lo tanto, que muchos organismos resistentes a la ampicilina se conviertan susceptibles a la combinación sulbactam/ampicilina (7, 9, 10, 18). La droga puede ser utilizada por vía intramuscular o intravenosa excretándose en un 97 por ciento por vía renal, un 2 por ciento por heces y 1 por ciento por bilis (6). La penetración del sulbactam en diferentes tejidos es generalmente superior a la ampicilina y es por eso que la proporción utilizada por el sulbactam/ampicilina es de 1:2 respectivamente lo que produce un ratio en el sitio de la infección de 1:1 (6, 8, 17).

Los efectos adversos en términos generales son de un 10 por ciento, dolor en el sitio de la inyección en un 50 por ciento, diarrea 1.6 por ciento, que aumenta cuando se da por vía oral (10), erupción 1 al 2 por ciento y se ha descrito hasta en un 6 por ciento elevación transitoria de las transaminasas. Estudios de toxicidad a largo plazo con ratas y perros indican que el sulbactam es libre de efectos sistémicos con excepción de una inducción del depósito de glucógeno a nivel hepático, lo cual se ha considerado como un fenómeno de poca relevancia desde el punto de vista clínico (7). Desde el punto de vista de costos, el sulbactam/ampicilina es similar con respecto a las cefalosporinas de II generación pero más barato e igual de efectivo que las de III generación.

CONCLUSIONES:

La meningitis por *H. influenzae* en nuestro medio es una patología con una frecuencia relativamente alta, para lo cual todavía esta justificado

el abordaje terapéutico convencional (ampicilina/cloranfenicol) debido a la poca resistencia existente. Sin embargo, se debe tener a mano la posibilidad de usar cefalosporinas de tercera generación o en su caso la asociación sulbactam/ampicilina que probó en este caso en particular, ser de gran utilidad.

ABSTRACT

Clinical and laboratory results of a five-month-old patient with septicemia meningitis caused by Haemophilus influenzae resistant to ampicillin and chloramphenicol were analyzed. Clinical response to the treatment with the use of a new antibiotic in the market was also evaluated.

AGRADECIMIENTO

A los Laboratorios Pfizer por la donación del lote de sulbactam/ampicilina.

BIBLIOGRAFIA

- Asmapokee N., Neu, H.C.: a sulfone beta-lactam compound which acts as a beta-lactamase inhibitor. *J. Antibiotics* 1978; 12:1238- 244.
- Cochi, Stephen: Vaccine prevention of Haemophilus influenzae type B. past, present, and future. *Ped. Infect. Dis.* 1986; 5:12-19.
- Cole F., Dawn R., Teller L., Rocco R.: Effect of ampicillin and chloramphenicol alone and in combination on ampicillin susceptible and resistant Haemophilus influenzae type B. *Antimicrob. Agents Chemother* 1979; 15:41 5-419.
- Dodge P.R., Swartz M.N.: Bacterial meningitis: A review of selected aspects. II special neurologic problems, post-meningitis complications and clinico pathological correlations. *New Engl. J. Med.* 1985; 272:1003-1010.
- Dodge P.: Sequelae of bacterial meningitis, *Ped. Infect. Dis.* 1986; 5:618-620.
- Foulds G., Stankenich J.P., Marshall D.G. Jones L.: Pharmacolinetic of sulbactam in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983; 23:692-699.
- Fu, K.P., New Kap. J.: Comparative inhibition of beta-lactamases by novel beta-lactam compounds. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1979; 15:171-176.
- Gerl R.A., Malmbors A.J.: Effects of ampicillin plus sulbactam on bowel flora in patients undergoing colorectal surgery. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982; 22: 208-212.
- Greenwood D., Eley A.: in Vitro evaluation of sulbactam, a penicillinic acid sulphone with beta-lactamase inhibitory properties. *J. Antimicrob. Chemother.* 10:117-123.
- Kaleida P.H., Bluestone C.D., Blatten M.M., Williams J.D., Moosdeen F.: Sultamicillin in the treatment of acute otitis media in children. *Ped. Infect. Dis.* 1986; 27:361 -375.
- Kaplan, S., Feigin, R.: Treatment of meningitis in children *Ped. Clin. North Am.* 1983; 30:259-267.
- Klein J., Feigin R., McCracken George: Report of the Task Force on diagnoses and management of meningitis. *Pediatrics* 1986; 78:959-962.
- Mackenzie A., Chan F.: Combined action of chloramphenicol and ampicillin on chloramphenicol-resistant Haemophilus influenzae. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 1986; 29:565-569.
- Mac Kackenzie A.: Combined action of chloramphenicol and ampicillin on Haemophilus influenzae. *J. Antimicrob. Chemother.* 1979; 5:693-698.
- Nelson J.: The increasing incidence of beta-lactamase-producing Haemophilus influenzae in Dallas, Texas. *Ped. Infect. Dis.* 1987; 6:169.
- Peter Georges, Giebinth G., Hall Caroline: *Report of the Committee of Infectious Disease* 20 th edit., 169-174, 1986.
- Pliguffe J.F.: Treatment of infections caused by ampicillin resistant pathogens with a combination of ampicillin and sulbactam. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982; 21:519-520.
- Rocco R., Overturf G.: Chloramphenicol inhibition of the bactericidal effect of ampicillin against *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982; 21:349-351.
- Schenfeld L.: Should two-year-old children with prior invasive *Haemophilus influenzae* B infection recieve the Haemophilus vaccine? *Ped. Infect. Dis.* 1986; 5:388-388.
- Smith, A.L.: haemophilus influenzae. In; Feingin R. Cherry J., Eds. *Texbook of Pediatric Infectious Diseases*. WB. Saunders, 1981; 858.
- Taylor H. B., Michels R.H. Mazun P.M., Hara K.: Intelctual, neuroscycological and achievement outcomes in children six to eight year after recovery from *Haemophilus influenzae* meningitis. *Pediatrics.* 1984; 74:198-205.