

O. Oria de Rueda Salguero, M. Cebrero
García, A. Pérez Moro, J. Romanyk
Cabrera*, E. García Frías

An Esp Pediatr 1997;46:293-295.

Introducción

La meningitis bacteriana por bacilos entéricos Gram (-) continúa siendo una enfermedad grave, con una alta mortalidad (17-19%) y morbilidad (61%) en el lactante⁽¹⁾. Entre las posibles complicaciones la reaparición de infección tras la esterilización del líquido es muy infrecuente (0,6-5,8%) y en muchos casos se asocia a factores predisponentes, como fístulas del sistema nervioso central, infecciones parameningeas o inmunodeficiencias⁽²⁾. Presentamos el caso de una lactante con meningitis por *Escherichia coli*, que recurre, sin patología asociada, tras completar un ciclo de antibioterapia estándar.

Observación clínica

Recién nacida que consultó a los seis días de vida por fiebre, irritabilidad y rechazo parcial de las tomas. Embarazo normal y parto eutócico a las 37 semanas. Peso al nacimiento de 2.185 g. La exploración neonatal al 1^{er} y 3^{er} días de vida fue normal, excepto por un pequeño cefalohematoma. La madre había sido diagnosticada, a los 5 días del parto, de pielonefritis aguda. Destaca entre los antecedentes familiares una hermana fallecida por muerte súbita a los 3 meses de vida.

Como únicos datos en la exploración se apreció una T^a axilar de 39°C y un cefalohematoma parietal derecho, sin signos inflamatorios. El recuento leucocitario fue de 15.600 leucocitos (45% segmentados) con serie roja y plaquetar normal. Se practicó una punción lumbar, obteniéndose un líquido cefalorraquídeo (LCR) turbio, con 1.195 células (85% polimorfonucleares), glucorraquia de 4 mg/dl y proteinorraquia de 307 mg/dl. La bioquímica sérica y análisis de orina fueron normales. Se recogieron cultivos de sangre, LCR y orina y se inició tratamiento empírico parenteral con ampicilina (200 mg/kg/día) y cefotaxima (200 mg/kg/día), a lo que se asoció dexametasona (0,15 mg/kg/día 4 días).

A las 48 horas, tras el aislamiento en todos los cultivos de *Escherichia coli* K1 negativo, sensible a cefotaxima, gentamicina y parcialmente a ampicilina, con idéntico antibiograma al

Meningitis recurrente por *Escherichia coli*

del germen aislado en orina de la madre, se modificó el tratamiento, sustituyéndose ampicilina por gentamicina (5 mg/kg/día), que se mantuvo 5 días, continuando con cefotaxima hasta un total de 3 semanas.

La evolución clínica fue muy favorable, con remisión de los síntomas en 48 horas. A las 60 horas del ingreso la punción lumbar de control reveló un líquido estéril, con 140 leucocitos/mm³ (85% polimorfonucleares) y bioquímica normal. Se determinaron niveles de gentamicina, que se encontraban en rango terapéutico (2 µg/ml en valle). Asimismo, se realizó Rx de tórax y de cráneo, así como dos ecografías cerebrales los días 2º y 14º de tratamiento, que fueron normales.

La paciente fue dada de alta, dos días después de completar el tratamiento antibiótico, con exploración clínica rigurosamente normal.

A los seis días del alta consultó de nuevo por fiebre e irritabilidad. En el hemograma presentaba 14.000 leucocitos (48% segmentados) y en LCR 2.016 leucocitos/mm³ (75% polimorfonucleares), con 36 mg/dl de glucosa y 165 mg/dl de proteínas, siendo el resto de analítica de sangre y orina normal. En hemocultivo y cultivo de LCR se aisló de nuevo una cepa de *Escherichia coli* K1 negativo, con idéntico antibiograma a la del episodio previo.

La paciente recibió tratamiento antibiótico con cefotaxima durante 22 días, asociado a gentamicina los primeros 10 días y a dexametasona 4 días, a las mismas dosis que en el ingreso previo. Se comprobó retrospectivamente que no existía tolerancia bacteriana a cefotaxima, gentamicina ni ampicilina. Se determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) y la concentración mínima bactericida (CMB) para cefotaxima y gentamicina, que fueron respectivamente: para cefotaxima < 1 µg/ml y 1 µg/ml y para gentamicina < 0,5 µg/ml y 0,5 µg/ml. Se obtuvieron cultivos de LCR a los 2, 7 y 21 días de tratamiento, así como a los tres días de finalizado, siendo todos ellos estériles. Clínicamente la evolución fue favorable, con exploración neurológica normal al alta.

Otras pruebas complementarias realizadas con motivo de este segundo ingreso fueron: serología HIV 1 y 2: negativa; inmunoglobulinas con fracciones de IgG, proteinograma, fracciones de complemento, subpoblaciones linfocitarias, cultivo de linfocitos con fitohemaglutinina, mitógenos A y de Pokeweed: normales; también fueron normales los estudios de imagen: ecografías cerebrales, tomografía computarizada craneal, resonancia

Servicio de Pediatría y Microbiología*. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

Correspondencia: Dra. O. Oria de Rueda.

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Campus universitario s/n. 28805 Alcalá de Henares. Madrid.

Recibido: Febrero 1996

Aceptado: Noviembre 1996

cia nuclear magnética cerebral, de base de cráneo y raquis y gammagrafía ósea. Potenciales evocados auditivos sin alteraciones.

Asimismo, en este segundo episodio se constató, mediante urocultivo, que la madre no era portadora de *Escherichia coli*.

Tras 24 meses de seguimiento la paciente se encuentra asintomática, con exploración neurológica normal y no ha presentado nuevos episodios infecciosos reseñables.

Discusión

La recurrencia de la meningitis bacteriana ha sido escasamente estudiada en cualquier grupo de edad y de tipo de germen: la mayoría de las publicaciones son referencias de casos aislados, que no permiten valorar la extensión del problema.

En una revisión de la literatura publicada al respecto entre 1978 y 1988, Kline reúne 34 referencias que suman un total de 47 casos pediátricos de meningitis recurrente⁽²⁾. Unhanand y colaboradores recientemente refieren en una serie de 52 lactantes con meningitis por *Escherichia coli*, tres casos (5,8%) que recurren sin causa aparente, entre 7 y 15 días después de finalizar el tratamiento⁽¹⁾.

Por otra parte, en las distintas referencias, tanto las pautas terapéuticas, como las pruebas complementarias, especialmente las técnicas de imagen, son poco homogéneas, incompletas o no se especifican claramente⁽²⁻⁴⁾. A ello se suma una cierta confusión en cuanto a la definición de términos relacionados. Schaad y colaboradores (1981) proponen diferenciar tres posibles patrones de recurrencia: recrudescimiento o reagudización, que correspondería a la reaparición de síntomas, signos y del germen en LCR durante el tratamiento, tras una respuesta clínica y esterilización del LCR inicial; recaída que estaría definida por la reaparición en LCR del mismo germen, tras la esterilización previa, en las tres semanas siguientes a la finalización del tratamiento antibiótico. El término recurrencia quedaría reservado, según estos autores, a la reinfección por el mismo o por distinto germen, después de este periodo de "convalecencia" fijado artificialmente en tres semanas⁽³⁾.

Aunque conceptualmente la diferenciación entre recurrencia y recaída sea importante por sus distintas implicaciones en cuanto a etiología, pronóstico y tratamiento, en la práctica resulta imposible distinguir una recaída de una reinfección por idéntica cepa, procedente de la misma fuente y menos con este criterio únicamente temporal. A esta diferenciación podrían contribuir, aunque no de forma absoluta, métodos más sensibles de identificación del germen, como el análisis de fragmentos de restricción de DNA bacteriano o reacción en cadena de polimerasa⁽⁵⁾.

Para descartar la existencia de una patología de base, como una fístula del sistema nervioso central (otogénica, neuroentérica, dérmica, meningoencefalocèle basal, defectos de la lámina cribiforme), infección parameningea o inmunodeficiencias (déficit de complemento o de subclases de Ig G)^(2,6) en todos los pacientes con meningitis bacteriana recurrente debería realizarse un estudio inmunológico y de imagen completo, que debe in-

dividualizarse, sobre todo en la búsqueda de un foco parameningeo.

La combinación de varias circunstancias llevará al diagnóstico final de recaída o recurrencia: si el germen es el mismo en los distintos episodios infecciosos, la reinfección se produce en un periodo cercano al episodio inicial y no se demuestra patología de base será más sugestivo de recidiva que de recurrencia; la infección por cepas distintas del mismo germen o por distintos gérmenes, indicará el diagnóstico de recurrencia, incluso aunque no exista un periodo de tiempo prolongado entre episodios.

En nuestra paciente, por la presencia de un cefalohematoma, aun en ausencia de signos de infección local, se realizó gammagrafía ósea para descartar un posible foco de reinfección. En ella, sin embargo, no se pudo identificar la causa de lo que probablemente podría considerarse una recaída, con las limitaciones antes señaladas, que obligan a descartar causas de reinfección: la paciente recibió antibioterapia parenteral, según pautas aceptadas⁽⁷⁻⁹⁾ y los estudios inmunológicos y de imagen fueron negativos. Asimismo, se descartó una posible reinfección por transmisión horizontal a partir de la madre, ya que ésta había curado su infección urinaria y no presentaba bacteriuria por *Escherichia coli*.

No parece probable que la asociación de corticoides en el tratamiento de esta paciente haya favorecido una recaída, ya que, aunque se ha sugerido que el uso de corticoides podría interferir en la penetración de antibióticos en el LCR por la disminución de permeabilización de la barrera hematoencefálica⁽¹⁰⁾, ello no ha sido demostrado⁽¹¹⁾ y podría, en todo caso, resultar en una reagudización o en el retraso en la esterilización del líquido⁽¹²⁾.

La evolución de esta paciente llama la atención sobre la necesidad de realizar un estrecho seguimiento clínico en todos los pacientes con meningitis por *Escherichia coli*, incluso ante una evolución favorable y sugiere por otra parte que, en determinados casos, pueda ser necesario prolongar el tratamiento más allá de lo aconsejado en la actualidad. En estos pacientes habrá que considerar también la recomendación de realizar un control bioquímico y bacteriológico tardío, a partir de los tres días de completada la antibioterapia.

Para estimar la incidencia real de esta complicación sería preciso realizar estudios multicéntricos, con pautas de diagnóstico y tratamiento homogéneas. Sólo así se podrá valorar la conveniencia o no de modificar la duración del tratamiento en las meningitis por *Escherichia coli*.

Bibliografía

- 1 Unhanand M, Mustafa MM, McCracken GH Jr, Nelson JD: Gram-negative enteric bacillary meningitis: A twenty-one-year experience. *J Pediatr*, 1993; **122**: 15-21.
- 2 Kline MW: Review of recurrent bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*, 1989; **8**: 630-634.
- 3 Schaad UB, Nelson JD, McCracken GH Jr: Recrudescence and relapse in bacterial meningitis of childhood. *Pediatrics*, 1981; **67**: 188-195.

- 4 Sheikh J, Bastian JF, Wilson NW. Recurrent bacterial meningitis in a 22-month-old boy. *Ann Allergy*, 1994; **73**: 101-104.
- 5 Bingen E, Cavé H, Aujard Y, Lambert-Zechovsky N, Desjardins P, Elion J, Denamur E. Molecular analysis of multiply recurrent meningitis due to *Escherichia coli* K1 in an infant. *Clin Infect Dis*, 1993; **16**: 82-85.
- 6 Bell WE. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am*, 1992; **4**: 651-668.
- 7 Klass PE, Klein JO. Therapy of bacterial sepsis, meningitis and otitis media in infants and children: 1992 poll of directors of programs in pediatric infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J*, 1992; **11**: 702-705.
- 8 Feigin RD, McCracken GHJr, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J*, 1992; **11**: 785-814.
- 9 McCracken GHJr. Current management of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J*, 1992; **11**: 169-174.
- 10 Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld M. Bacterial meningitis: recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann Intern Med*, 1990; **112**: 610-623.
- 11 Gaillard JL, Abadie V, Cheron G, Lacaille F, Mahut B, Silly C, Matha V, Coustere C, Lokiec F. Concentrations of ceftriaxone in cerebrospinal fluid of children with meningitis receiving dexamethasone therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994; **38**: 1209-1210.
- 12 Bradley JS: Dexamethasone therapy in meningitis: potentially misleading antiinflammatory effects in central nervous system infections. *Pediatr Infect Dis J*, 1994; **13**: 823-826.