

# Análisis del tratamiento antibiótico previo sobre el impacto de la enfermedad meningocócica en niños de la Comunidad Valenciana

A. Morant Gimeno<sup>1</sup>, J. Díez Domingo<sup>1</sup>, C. Gimeno Cardona<sup>2</sup>, I. Pereiró Berenguer<sup>1</sup>, J. Brines Solanes<sup>3</sup>, V. Saurí Martí<sup>1</sup>, en nombre del Grupo de Estudio de Enfermedades Invasoras<sup>4</sup>

**Resumen. Objetivos:** Estimar la administración de antibiótico previo al ingreso hospitalario de los casos con enfermedad invasora (EI) por *N. meningitidis* en niños de la Comunidad Valenciana (CV) y analizar la influencia de ésta sobre el pronóstico y el aislamiento bacteriológico.

**Población y métodos:** Sistema de vigilancia epidemiológica prospectivo en todos los hospitales públicos de la CV. Se considera caso todo niño menor de 15 años con sospecha clínica de EI y con: 1) aislamiento e identificación de *N. meningitidis* en el cultivo de un líquido orgánico normalmente estéril; 2) determinación de antígenos capsulares positiva con una tinción de Gram compatible; y 3) diagnóstico clínico de EI por *N. meningitidis*.

**Resultados:** Desde el 1 de diciembre de 1995 hasta el 30 de noviembre de 1997 se detectaron un total de 157 casos de EI por *N. meningitidis*. En 143 se conoció la administración previa de antibiótico, de estos el 24,5% habían recibido antibiótico antes del ingreso. En ningún caso fue penicilina o cefalosporinas parenterales. La administración de antibióticos orales previa al ingreso hospitalario disminuye la probabilidad de aislamiento bacteriológico (OR:0,17; IC95%:0,07-0,42) y no modifica la supervivencia (OR 2,45; IC95%:0,28-113,8).

**Conclusiones:** La administración de antibióticos orales, no adecuados para el tratamiento de la EI por *N. meningitidis*, no mejora la supervivencia y sí dificulta el aislamiento bacteriológico con la consiguiente repercusión en los estudios clínicos y epidemiológicos.

*An Esp Pediatr 1999;50:17-20.*

**Palabras clave:** *Neisseria meningitidis*; Enfermedad invasora; Niños; Antibiótico.

## IMPACT OF ANTIBIOTIC TREATMENT PRIOR TO HOSPITALIZATION ON MENINGOCOCCAL DISEASE IN THE COMMUNITY OF VALENCIA, SPAIN

**Abstract. Objective:** The objective of this study was to describe the effect of antibiotics given prior to hospitalization of children with meningococcal disease and to assess their relationship with disease outcome and microbiological isolation.

**Patients and methods:** A prospective surveillance system in all hospitals of the Community of Valencia was implemented. All cases of children less than 15 years of age with clinically suspected invasive disease and: 1) *N. meningitidis* isolated in a normally sterile body fluid; 2) positive capsular antigens in blood or CSF and a positive Gram stain; and 3) clinical diagnosis of an invasive *N. meningitidis* disease.

**Results:** In a two-year period 157 cases were reported. In 143 cases, data about antibiotic prescription prior to hospitalization was known. Of these, 24.5% had received antibiotics and none had received parenteral penicillin or cephalosporins. Oral antibiotics decreased bacterial isolation ( $p<0.001$ ) and did not modify outcome ( $p=0.66$ ).

**Conclusions:** Oral antibiotics, not recommended for *N. meningitidis* diseases, did not modify prognosis, but decreased bacterial isolation, and therefore worsened clinical handling of the cases and epidemiological studies.

**Key words:** *Neisseria meningitidis*. Invasive disease. Children. Antibiotics.

Instituto de Vacunas de Valencia (VIVA). <sup>1</sup>Unitat d'Investigació Trinitat. Valencia. Centro de Salud de Nazaret. <sup>2</sup>Servicio de Microbiología. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valencia. <sup>4</sup>Grupo de estudio de enfermedades invasoras: MD. Rabasco (H. Comarcal de Vinaroz); R. Moreno, A. Rosales y R. Pérez (H. General de Castellón); R. Escoms y J. Haro (H. Sagunto); A. Lloret (H. Arnau de Vilanova); JM. García y A. Martínez. (H. Requena); A. Hernández, A. Viudes y MA. Balaguer (H. La Fe); N. De la Muela y V. Domínguez (H. Clínico de Valencia); R. Llucian (H. General Universitario); JM. Nogueira, A. Sánchez y MJ. Jiménez (H. Dr. Peset); R. Igual y J. Marín. (H. Francesc de Borja); D. Grande, R. Ferreruela y A. Hervás (H. Lluís Alcanyis); C. Serrat y JM. Paricio (H. Marina Alta); C. Martínez y P. Pérez (H. Vila-Joiosa); P. López, A. Herrero y A. Rubio (H. Verge Dels Lliris); F. Buñuel y F. Alexandre (H. General Elda); V. Ortiz de la Tabla y R. González (H. Sant Joan); M. Andreu, JL Tazazona, C. Taberner, E. Navarro y T. Pérez. (H. D'Alacant); G. Royo y M. Aceituno (H. General D'Elx); A. Yagüe y F. Goberna (H. Vega Baja); M. Martínez (C. Vistahermosa). *Estudio financiado por: el IVESP (Ref.: 96/021), el FIS (Ref.:97/0842), Pasteur Mérieux MSD y la Dirección de Atención Primaria Área 4, Generalitat Valenciana. Este artículo comprende datos preliminares del proyecto de tesis doctoral "Estudio epidemiológico de las enfermedades invasoras por Haemophilus influenzae tipo b, Neisseria meningitidis y Streptococcus pneumoniae en niños de la Comunidad Valenciana", inscrita en el Departamento de Pediatría, Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Valencia. Correspondencia: Dr. J. Díez Domingo. Instituto de Vacunas de Valencia (VIVA). Gran Vía Fernando el Católico 76, E 6, izq. 46008 Valencia. Recibido: Mayo 1998 Aceptado: Junio 1998*

## Introducción

*Neisseria meningitidis* es una bacteria encapsulada gramnegativa que provoca un espectro de enfermedad que va desde infecciones localizadas a generalizadas o invasoras. Las dos formas más frecuentes de enfermedad invasora por *N. meningitidis* son las meningitis y la sepsis o bacteriemia.

*N. meningitidis* coloniza la nasofaringe del 5 al 15% de personas en áreas no endémicas, pero sólo un pequeño número de ellos desarrolla la enfermedad invasora<sup>(1)</sup>. Se transmite por vía respiratoria al inhalar las microgotitas suspendidas en el ambiente procedentes de portadores asintomáticos, siendo el tiempo transcurrido entre el contacto y el desarrollo de la enfermedad generalmente menor de 2 semanas<sup>(2)</sup>.

El mecanismo por el que *N. meningitidis* coloniza la mucosa nasofaríngea y penetra en el torrente sanguíneo no es completamente conocido. Una vez en la sangre, si no es neutralizada, mediante la respuesta inmune, se produce una proliferación y una activación del mecanismo de la inflamación, ocasionando la enfermedad invasora<sup>(3)</sup>.

El inicio de la enfermedad puede ser muy brusco y con evolución rápida, o rápido pero progresivo a lo largo de 1 a 3 días, siendo la sintomatología más relevante en este periodo la fiebre y la irritabilidad siendo más inespecífica en los niños más pequeños<sup>(4)</sup>. El único tratamiento eficaz es una terapia antibiótica adecuada y precoz por lo que se recomienda que sea administrada la primera dosis de antibiótico por vía i.v. en la consulta del pediatra, para su posterior traslado urgente a un centro hospitalario. Se ha descrito que la administración previa de penicilina i.v. en la sospecha, antes de su envío al hospital, mejora el pronóstico y no interfiere considerablemente en los estudios epidemiológicos<sup>(5)</sup>. La administración de otros antibióticos por vía oral, activos frente a *N. Meningitidis*, analizados en grandes series parece que también reducen la mortalidad<sup>(6)</sup>.

El 1 de diciembre de 1995 se estableció un sistema de vigilancia epidemiológica basado en la clínica y en el laboratorio en la Comunidad Valenciana (CV), para conocer las características epidemiológicas de la enfermedad invasora por *N. meningitidis*. El objetivo del presente estudio es estimar la administración de antibiótico previo al ingreso hospitalario de los casos con enfermedad invasora por *N. meningitidis* y analizar la influencia de ésta sobre el pronóstico y el aislamiento bacteriológico.

## Pacientes y métodos

### Pacientes

El 1 de diciembre de 1995 se inició la recogida de datos del sistema coordinado de vigilancia epidemiológica de casos de enfermedad invasora por *N. meningitidis* en todos los hospitales públicos de la CV.

Se define como caso todo niño menor de 15 años con sospecha clínica de enfermedad invasora (sepsis/bacteriemia, meningitis, artritis) y con: 1) aislamiento e identificación de *N. meningitidis* en el cultivo de un líquido orgánico normalmente estéril tal como sangre, LCR, o líquido articular; 2) determinación de antígenos capsulares positiva frente a *N. meningitidis* en sangre, LCR, líquido articular u orina, y resultados compatibles de extensiones teñidas mediante el método de Gram; y 3) diagnóstico clínico de enfermedad invasora por *N. meningitidis* (tabla I).

### Métodos

El total de los 19 hospitales públicos de la CV participan en el estudio. En todos menos en uno, en el que no hay participación pediátrica, participaron un microbiólogo y un pediatra que proporcionaron los datos al sistema.

Cuando se aisló una cepa de *N. meningitidis* fue enviada junto con datos administrativos, clínicos y microbiológicos al Laboratorio de Referencia por mensajería especializada en el transporte de cepas biológicas en un medio de transporte tipo Transgrow. Allí se determinó el serogrupo mediante aglutinación con sueros específicos (Sanofi Pasteur). Cuando la cepa no fue enviada al Laboratorio o no se pudo recuperar del medio de transporte se consideró caso aun en ausencia de confirmación por el Laboratorio de Referencia. También se enviaron las ex-

Tabla I Diagnóstico clínico de enfermedad invasora por *Neisseria meningitidis*

|                         | <i>Meningitis</i>   | <i>Sepsis/bacteriemia</i>   |
|-------------------------|---|---|
| Niños mayores y adultos | <b>Cuatro</b> de los siguientes:<br>- Cefalea<br>- Náuseas/Vómitos<br>- Rigidez de nuca<br>- Fotofobia<br>- Exantema purpúrico  | Presencia de:<br>- Fiebre<br>- Exantema purpúrico o contacto íntimo con un caso confirmado por laboratorio de meningitis o sepsis por <i>Neisseria meningitidis</i> . |
| Lactantes               | <b>Tres</b> de los siguientes:<br>- Fiebre<br>- Convulsiones<br>- Vómitos persistentes<br>- Somnolencia<br>- Exantema purpúrico |   |

tensiones teñidas de Gram cuando se cumplía la segunda definición de caso con cultivo negativo.

El pediatra rellenó una encuesta en la que se incluyó: el hospital de ingreso, las iniciales, el sexo y la edad del niño, el diagnóstico, el lugar de aislamiento de *N. meningitidis*, la evolución y la administración o no de antibiótico previa al ingreso. En caso de haber recibido antibiótico: el nombre del mismo, vía de administración y duración del tratamiento.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Epiinfo v6. Se realizó una estadística descriptiva para cada una de las variables y para el estudio del riesgo se utilizó la odds ratio (OR), siendo la categoría de referencia la administración de antibiótico. Como medida de asociación se utilizó la  $X^2$  con la corrección de Yates. Se empleó la T de Student para el análisis de la edad en relación con el tratamiento previo. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC95%) de las distintas proporciones. Se consideró una asociación estadísticamente significativa cuando  $p < 0,05$ .

## Resultados

Desde el 1 de diciembre de 1995 hasta el 30 de noviembre de 1997 se detectaron un total de 157 casos de enfermedad invasora por *N. meningitidis* en niños de la CV. Cuatro de ellos ocurrieron en niños no residentes en la Comunidad pero debido a que se encontraban de vacaciones en el momento del diagnóstico se incluyeron en el estudio. El 20,4% de los casos (IC 95%: 14,1–26,7%) ocurrieron en la provincia de Castellón; el 41,4% (IC 95%: 33,7–49,1%) en la provincia de Valencia y el 38,2% (IC 95%: 30,6–45,8%) en la de Alicante. El 52,9% correspondieron a niños y el 47,1% a niñas. La edad mediana fue de 39 meses.

De los 157 casos se conoció la administración previa de an-

Tabla II Enfermedad invasora por *Neisseria meningitidis* en la Comunidad Valenciana (diciembre 1995 - noviembre 1997): tipo de antibiótico administrado previamente al diagnóstico

| Tipo de antibiótico  | Casos     |
|--|-----------|
| <b>Penicilinas</b>   | <b>13</b> |
| Penicilinas de espectro reducido (penicilina oral)                 | 2         |
| Penicilinas de amplio espectro (amoxicilina)                       | 11        |
| <b>Inhibidores de las betalactamasas (amoxicilina-clavulánico)</b> | <b>9</b>  |
| <b>Cefalosporinas</b>  | <b>8</b>  |
| De primera generación (cefaclor)                                   | 1         |
| De segunda generación (cefonicida, cefuroxima axetilo)             | 3         |
| De tercera generación (cefixima)                                   | 4         |
| <b>Macrólidos (claritromicina, diacetilmidecamicina)</b>           | <b>4</b>  |
| <b>Cotrimoxazol</b>  | <b>1</b>  |
| <b>TOTAL</b>   | <b>35</b> |

tibiótico en 143. De éstos, 81 (56,6%) correspondieron a meningitis y 62 (43,4%) a sepsis o bacteriemia. *N. meningitidis* fue aislada en 106 casos (74,1%) con la siguiente distribución por serogrupos: 48 cepas (45,3%) pertenecieron al serogrupo C, 45 cepas (42,5%) al serogrupo B, una cepa (0,9%) al serogrupo A, otra cepa (0,9%) al E29, cinco cepas (4,7%) fueron no tipables y 6 (5,7%) no se pudieron recuperar del medio de cultivo en el Laboratorio de Referencia y no fueron serogrupadas en el laboratorio del hospital de origen. De los 37 casos con cultivo negativo (25,9%) se diagnosticaron clínicamente el 97,3% y el 2,7% presentó clínica compatible con determinación de antígenos capsulares para *N. meningitidis* en LCR. La evolución fue favorable en el 91,6% de los casos (IC 95%: 85,8-95,6%), habiendo fallecido un total de 8 niños que corresponden a un 5,6% (IC 95%: 2,5-10,7%). La evolución de 4 niños fue desconocida por traslado a otros centros hospitalarios.

Un total de 35 casos (24,5%) habían recibido antibiótico antes del ingreso hospitalario y del diagnóstico de enfermedad meningocócica. El tipo de antibiótico administrado se muestra en la tabla II. En ningún caso fue penicilina o cefalosporinas iv, administrándose en el 97,1% de los casos por vía oral. La duración del tratamiento osciló entre 1 y 7 días antes del ingreso. En el 73,5% de los casos el antibiótico se prescribió en las 24 horas previas al ingreso.

La administración de cualquier antibiótico previo al ingreso hospitalario disminuye la probabilidad de aislamiento bacteriológico (OR:0,17; IC95%:0,07-0,42) y no modifica la supervivencia (OR 2,45; IC95%:0,28-113,8) (tabla III). En la provincia de Alicante se administró menos antibiótico antes del ingreso ( $p<0,001$ ), y éste fue administrado tanto en caso de sepsis como de meningitis (tabla III).

## Discusión

Durante un periodo de dos años se han detectado un total de

Tabla III Enfermedad invasora por *Neisseria meningitidis* en la Comunidad Valenciana (diciembre 1995-noviembre 1997): administración de antibiótico previamente al diagnóstico

|                                | Antibiótico previo |      | OR           | Valor de p |
|--------------------------------|--------------------|------|--------------|------------|
|                                | SI                 | NO   |              |            |
|                                | (IC 95%)           |      |              |            |
| <b>Tipo de diagnóstico</b>     |                    |      |              |            |
| Aislamiento positivo           | 16                 | 90   | 0,17         |            |
| Diagnóstico clínico            | 19                 | 18   | (0,07-0,42)  | <0,001     |
| <b>Diagnóstico</b>             |                    |      |              |            |
| Meningitis                     | 22                 | 59   | 1,41         |            |
| Sepsis/bacteriemia             | 13                 | 49   | (0,6-3,31)   | 0,51       |
| <b>Evolución</b>               |                    |      |              |            |
| Sobrevivieron                  | 34                 | 97   | 2,45         |            |
| Fallecieron                    | 1                  | 7    | (0,28-113,8) | 0,66       |
| Desconocida                    | 0                  | 4    |              |            |
| <b>Provincia</b>               |                    |      |              |            |
| Castellón                      | 12                 | 19   |              |            |
| Valencia                       | 22                 | 39   |              |            |
| Alicante                       | 3                  | 48   |              | <0,001     |
| <b>Edad mediana (en meses)</b> | 40,1               | 40,3 |              | 0,49       |
| <b>Total</b>                   | 35                 | 108  |              |            |

157 casos de enfermedad invasora por *N. meningitidis* en niños de la CV, siendo el diagnóstico más frecuente la meningitis seguido de la sepsis/bacteriemia.

El serogrupo más frecuente fue el C con el 48% de las cepas serogrupadas, seguida del B con el 45%. El hecho de que *N. meningitidis* C sea el más aislado, junto con un incremento de la tasa de incidencia en 1997 motivó la campaña de vacunación en niños y adolescentes por encima de los 18 meses a partir del mes de septiembre de 1997<sup>(4)</sup>. Excepto uno, todos los casos declarados de enfermedad invasora por *N. meningitidis* serogrupo C en niños de la CV desde el 1 de enero de al 10 de marzo de 1998, son menores de 18 meses de edad. El caso mayor de 18 meses, no había sido vacunado (Morant A. Datos no publicados).

Existe una diferencia sustancial entre nuestros casos con diagnóstico clínico y los casos de sospecha de enfermedad invasora por *N. meningitidis* del sistema EDO, que está justificado por el distinto tipo de vigilancia, activo el nuestro y pasivo el del sistema EDO, y se ha demostrado que cuando el cultivo es negativo las tasas de notificación del sistema EDO son altas<sup>(7)</sup>. Los criterios empleados para realizar el diagnóstico de enfermedad invasora por *N. meningitidis* en nuestro estudio son muy estrictos y casos que son declarados al sistema EDO no pueden serlo a nuestro sistema. Otro motivo, pero que globalmente no es de gran influencia es la ausencia de participación pediátrica en uno de los hospitales; este hospital sólo nos declara los casos con cultivo positivo.

En cuanto al número de casos declarados con diagnóstico clínico (25,9%), es similar al obtenido en otros estudios epide-

miológicos internacionales<sup>(8)</sup>.

A todos los niños, menos a uno, se les administró el antibiótico por vía oral previo al diagnóstico, siendo el fármaco más empleado la amoxicilina seguida de la amoxicilina-clavulánico. Cuando comparamos la administración de antibióticos con otros estudios vemos que el porcentaje de utilización es similar, con la diferencia de que en aquellos la mayoría de los casos reciben penicilina o cefalosporinas de tercera generación i.v. antes del ingreso hospitalario<sup>(8,9)</sup>. En el estudio de Barcelona<sup>(6)</sup>, donde encuentran un menor riesgo de mortalidad al haber recibido antibioterapia oral previa al ingreso, los casos reciben significativamente más antibiótico por vía oral que los nuestros (35,7%), y sin embargo obtienen una mortalidad similar.

Ante la sospecha de enfermedad invasora por *N. meningitidis* hay que iniciar el tratamiento antibiótico precoz por vía i.v. y trasladar al niño a un centro hospitalario urgentemente<sup>(1)</sup>. El antibiótico que se debe emplear varía según los países, variando entre penicilina en Inglaterra y Gales o Canadá<sup>(5,10,11)</sup> o cefalosporinas de tercera generación en España y concretamente en la CV<sup>(4)</sup>.

Por el tipo de antibiótico utilizado en la CV podemos sospechar que se trataba de niños con enfermedad invasora de inicio rápido pero progresivo en los que la fiebre sin foco aparente es el único hallazgo clínico inicial, y se comenzó un tratamiento antibiótico empírico para tratar una posible infección respiratoria<sup>(11)</sup>.

En nuestro estudio, dicha práctica no modifica la evolución, ya que los antibióticos y dosis empleadas no son adecuados para el tratamiento de enfermedad invasora por meningococo, y sin embargo dificultan los estudios epidemiológicos al impedir el crecimiento bacteriano en los cultivos. Por tanto, ante sospecha diagnóstica habrá que tratar por vía i.v. y trasladar al hospital. En caso de fiebre sin foco, lo más recomendable es mantener una actitud expectante, o enviar al niño al hospital según las recomendaciones de los expertos.

## Bibliografía

- 1 Kirsch EA, Barton P, Kitchen L, Giroir BP. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**:967-979.
- 2 Mayon-White RT, Heath PT. Preventive strategies on meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1997; **76**:178-181.
- 3 Virji M. Meningococcal disease: epidemiology and pathogenesis. *Trends Microbiol* 1996; **4**:466-469.
- 4 Conselleria de Sanitat. Conceptos básicos para la prevención y control de la infección meningocócica. Valencia: Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat, Dirección General de Salut Pública, 1997.
- 5 PHLS Meningococcal Infections Working Group and Public Health Medicine Environmental Group. Control of meningococcal disease: guidance for consultants in communicable disease control. *Commun Dis Rev CDR Rev* 1995; **5**:R189-R195.
- 6 Barquet N, Domingo P, Cayla JA; González J, Rodrigo C, Fernández Viladrich P, et al. Prognostic factors in meningococcal disease. *JAMA* 1997; **278**:491-496.
- 7 Ladrero M<sup>o</sup>, Martínez JF. Evaluación de la vigilancia de infección meningocócica en el sistema de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) en la Comunidad Autónoma de Aragón, 1994. *Boletín Epidemiológico Semanal* 1995; **3**:189-191.
- 8 Wylie PA, Stevens D, Drake III W, Stuart J, Cartwright K. Epidemiology and clinical management of meningococcal disease in west Gloucestershire: retrospective, population based study. *BMJ* 1997; **315**:774-779.
- 9 Munro R. Meningococcal disease in urban south western Sydney, 1990-1994. *Aust NZ J Med* 1996; **26**:526-532.
- 10 Cartwright K, Kroll S. Optimising the investigation of meningococcal disease. *BMJ* 1997; **315**:757-758.
- 11 Bonerji A, King WJ, McDonald N, Li M. Use of single dose ceftriaxone in the emergency department during an outbreak of serogroup C meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**:904-905.