

Características del manejo hospitalario y oportunidad de la consulta en pacientes con meningitis por *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo b. Medellín, Colombia

Characteristics of hospitable management and oportunity of consultation of meningitis patients

BERTA NELLY RESTREPO J.¹, CARLOS AGUIRRE M², GLORIA UPEGUI L³, JAIME CARRIZOSA M⁴

Forma de citar: Restrepo BN, Aguirre C, Upegui G, Carrizosa J. Características del manejo hospitalario y oportunidad de la consulta de pacientes con meningitis por neisseria meningitidis y haemophilus influenzae tipo b. Medellin, Colombia. Rev CES Med 2005;19 (2): 47-55

RESUMEN

O **bjetivo:** Evaluar las características del manejo hospitalario y la oportunidad de la consulta de pacientes con meningitis por *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo B y su relación con la letalidad y las secuelas.

Materiales y métodos: En Medellín (Colombia), se realizó un estudio de corte. La población de estudio estaba constituida por 35 pacientes que fueron notificados de enero a noviembre de 1997.

Resultados: El 54.3% de los pacientes presentaron meningitis por *Neisseria meningitidis* y 45.7% meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b. Seis pacientes (17.1%) sufrieron secuelas neurológicas y 5 (14.3%) fallecieron. Se encontró que el 82.8% de los pacientes recibieron los antibióticos contem-

¹ Magíster en Epidemiología. Instituto Colombiano de Medicina Tropical. Grupo Medicina Tropical. E-mail: brestrepo@ces.edu.co

² Pediatra Urólogo. Profesor Facultad de Medicina-Universidad de Antioquia

³ Epidemióloga. Empresa Social del Estado - METROSALUD

⁴ Neurólogo. Profesor - Hospital Universitario San Vicente de Paúl.

Proyecto financiado por la Dirección Seccional de Salud de Antioquia y el Ministerio de Salud.

Recibido: 5 septiembre/ 2005, Revisado 3 octubre/ 2005, Aceptado 8 noviembre/2005

plados en el protocolo de manejo de meningitis. El 37.1% recibió esteroides y se obtuvo una cobertura de quimioprofilaxis del 80.0%. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre haber recibido esteroides y la aparición de secuelas ($p=0.02$). En promedio, los pacientes consultaron a los 1.8 días después del inicio de síntomas. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la letalidad y haber sufrido meningococcemia ($p=0.03$).

Conclusión: Se encontró un deficiente cumplimiento en el suministro adecuado de antibióticos, de esteroides y de quimioprofilaxis. Se requieren estudios adicionales para evaluar el uso de esteroides en relación con las secuelas, por ser los resultados contradictorios a los informados en la literatura.

PALABRAS CLAVE

Meningitis
Haemophilus influenzae
Neisseria meningitidis
Secuelas
Letalidad
Antibioticoterapia
Esteroides

SUMMARY

Objective: To evaluate the characteristics of hospitable handling and the opportunity of consultation of patients with meningitis by *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* type b and its relation with the lethality and sequels.

Methods: In Medellin (Colombia), we conducted a cross sectional study, between January and November of 1997. The study population was constituted by 35 patients.

Results: 54,3% of the patients presented meningitis by *Neisseria meningitidis* and 45,7% meningitis by

Haemophilus influenzae type b. Six patients (17.1%) had neurological sequelae and 5 patients (14.3%) died. 82,8% of the patients received antibiotics contemplated in the protocol of meningitis handling. 37,1% received steroids and 80.0% received chemoprophylaxis. Statistically significant differences between those who have received steroids and the appearance of sequels ($p=0.02$) was found. In average, the patients consulted 1,8 days after the beginning of symptoms. Statistically significant relation between the lethality and meningococcal septic shock ($p=0.03$) was found too.

Conclusion: A deficient provision of antibiotics, steroids and chemoprophylaxis was found. Additional studies are required to evaluate the steroid use in relation to the sequels, being the contradictory results to the informed ones in Literature. Key words: meningitis, sequels, lethality, antibiotics, steroids.

INTRODUCCIÓN

La vigilancia epidemiológica de meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) se inició en Medellín en 1992 y en el resto de Antioquia en 1994. De 1992 a 2003 fueron notificados en esta ciudad 257 casos, para un promedio de 21.4 casos por año. En cuanto a la meningitis por *Neisseria meningitidis* (NM), en el mismo período fueron notificados en la ciudad de Medellín 274 casos de meningitis por esta bacteria, para un promedio de 22.8 casos anuales, según información de la Oficina de Epidemiología de la E.S.E. METROSALUD.

En el Departamento de Antioquia, en el período comprendido entre 1994 y 2003 fueron notificados 695 casos de meningitis por Hib, para un promedio de 69.5 casos por año.⁽¹⁾ Con la introducción de la vacuna contra este germen en 1998, la tendencia es al descenso, disminuyendo la incidencia en Antioquia de 2.6 por 100.000 habitantes en 1994⁽¹⁾ a 0.3 por 100.000 habitantes en el 2003. En el mismo período fueron notificados en Antioquia 994 casos de meningitis por NM, para un promedio de 99.4 casos por año. Las proporciones de incidencia han oscilado entre 3.11 por 100.000

habitantes en 1991⁽¹⁾ a 0.3 por 100.000 habitantes en 2003.

Algunos de los aspectos importantes de estas meningitis son los relacionados con las condiciones de atención brindadas a los pacientes, como el suministro adecuado de antibióticos, quimioprofilaxis y esteroides, la oportunidad en la consulta por parte del paciente y el tipo de germen y la forma clínica que ocasiona la enfermedad. En el presente artículo se analizan estas condiciones en los pacien-

tes con meningitis por NM y Hib, atendidos en las instituciones de salud de Medellín, entre enero y noviembre de 1997 y que hicieron parte del "Estudio de los costos de la atención y años de vida perdidos por muerte por meningitis por *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*", publicado por los mismos autores.⁽²⁾

En el presente estudio se consideró que hubo suministro adecuado de antibióticos cuando cumplía con el siguiente protocolo terapéutico, adaptado de Hernández⁽³⁾ y Trujillo.⁽⁴⁾

Antibioticoterapia para meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b

Edad	Germen confirmado		Germen sin confirmar
	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Tratamiento de elección
3 meses en adelante	1.Cefalosporina de 3 ^a generación, o 2.Cloramfenicol	Ampicilina	1.Cefalosporina de 3 ^a generación, o 2.Cloramfenicol
Menores de 3 meses	1.Cefalosporina de 3 ^a generación	Ampicilina	1.Ampicilina más Cefalosporina de 3 ^a generación, o 2.Ampicilina más aminoglicósidos

Antibioticoterapia para meningitis por *Neisseria meningitidis*

Edad	Germen confirmado		Germen sin confirmar
	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Tratamiento de elección
3 meses en adelante	Penicilina cristalina	1.Ampicilina, o 2.Cefalosporina de 3 ^a generación, o 3.Cloramfenicol	1.Cefalosporina de 3 ^a generación, o 2.Cloramfenicol
Menores de 3m	Penicilina cristalina	1.Ampicilina, o 2.Cefalosporina de 3 ^a generación, o 3.Cloramfenicol	1.Ampicilina mas 2.Cefalosporina de 3 ^a generación, o 3.Ampicilina más aminoglicósidos

Otro de los medicamentos recomendados en el manejo de las meningitis bacterianas agudas son los esteroides (tipo dexametasona), los cuales se deben suministrar a todo niño mayor de 6 semanas que no haya recibido antibióticos previamente. En los neonatos y adultos se deja a criterio médico. ⁽³⁾ Para el presente estudio se consideró un suministro adecuado de esteroides, si el paciente había sido recibido dexametasona.

El suministro de la quimioprofilaxis a los pacientes con meningitis por NM y por Hib, está recomendado para evitar que el enfermo se convierta en portador. ⁽⁵⁾ El antibiótico de elección es la rifampicina, a no ser que el enfermo esté recibiendo para su tratamiento un antibiótico capaz de erradicar la bacteria de su nasofaringe. Se consideró un suministro adecuado de quimioprofilaxis si el paciente había recibido rifampicina o una cefalosporina de tercera generación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Se realizó un estudio descriptivo, de corte.

Población de estudio: los pacientes con meningitis confirmada por NM y Hib, procedentes de Medellín, que fueron notificados a la Oficina de Epidemiología de la E.S.E. METROSALUD, de enero a noviembre de 1997 y que aceptaron participar en el estudio, siendo en total 35 participantes.

Se consideró caso confirmado de meningitis por NM y Hib, si cumplía con los criterios clínicos y de laboratorio descritos en los Protocolos de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección Seccional de Salud de Antioquia. ⁽⁶⁾

Análisis de los datos: El análisis de la información se hizo en Epi Info versión 6.0 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, United States) y Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA). A las variables cualitativas se

les calculó medidas de frecuencia absolutas y relativas. A las variables cuantitativas, promedio y desviación estándar. Las variables cualitativas fueron comparadas mediante la prueba exacta de Fisher. El nivel de significancia aceptado fue 0.05.

A todos los pacientes se les solicitó consentimiento informado y escrito para participar en el estudio.

RESULTADOS

Fueron estudiadas 35 personas, de las cuales 19 presentaron meningitis por NM y 16 meningitis por Hib. La edad promedio de los pacientes fue 8.1 años (rango 1 a 70 años). Por grupos de edad se encontró que el 74.2% de los pacientes eran menores de 5 años, el 8.6% tenía entre 5 y 19 años y el 17.2% tenía 20 años o más. Por tipo de germen se encontró que solamente uno de los pacientes con meningitis por Hib era adulto, el cual tenía el antecedente de trauma encefalocraneano. En cuanto a la meningitis por NM, 5 pacientes eran mayores de 20 años.

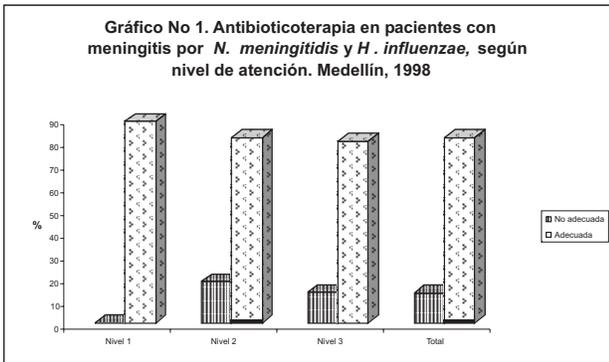
El 17.1% de los pacientes (6/35) presentaron secuelas neurológicas, de ellas 4 causadas por el meningococo y dos por Hib. Las secuelas originadas por meningococo fueron las siguientes: Convulsiones sintomáticas en un paciente; epilepsia en otro paciente y parálisis facial central derecha en dos (madre e hija). El Hib dejó las siguientes secuelas: Hipoacusia profunda en el lado derecho y moderada en el izquierdo en un niño y trastorno de la motricidad en otro. ⁽²⁾ No se encontraron secuelas en los tres pacientes que sobrevivieron a la meningococcemia.

En lo referente a la atención, se encontró que el 25.7% (9/35) de los pacientes fue atendido en instituciones del primer nivel; el 31.4% (11/35) en el segundo nivel y en el tercer nivel el 42.9% (15/35).

Suministro de antibióticos

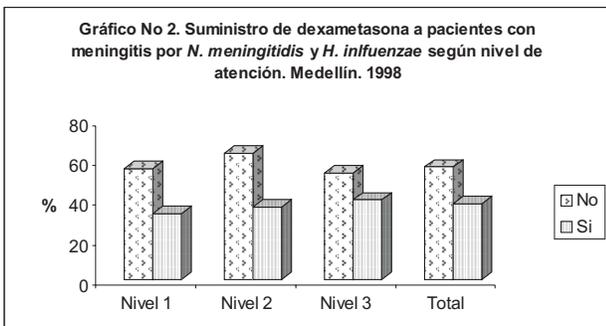
El 82.9% (29/35) de los pacientes recibieron los antibióticos estipulados en el protocolo, el 11.4%

(4/35) recibió otro esquema de antibióticos y en 2 casos no se obtuvo dato al respecto. En dos pacientes, además de suministrarse el tratamiento requerido, les prescribieron otros antibióticos innecesarios. El primer nivel de atención en salud reportó un mejor porcentaje de suministro adecuado de antibióticos (88.8%). (gráfico 1)



Suministro de esteroides

El 37.1% de los pacientes (13/35) recibieron un régimen adecuado de esteroides; el 57.2% (20/35) no lo recibieron y en 2 casos no se obtuvo el dato. El comportamiento fue semejante en los tres niveles de atención. (Gráfico 2)



Suministro de quimioprofilaxis

De los 35 pacientes, 17 recibieron cefalosporinas de tercera generación y 14 recibieron rifampicina, para una cobertura con cualquiera de las dos drogas del 80.0%. Cinco pacientes no recibieron nin-

guna quimioprofilaxis y 3 recibieron doble quimioprofilaxis, es decir rifampicina y la cefalosporina suministrada para el tratamiento.

Análisis de la letalidad

Cinco pacientes fallecieron (14.3%), siendo uno de ellos un adulto de 40 años y 4 niños, con un promedio de edad de 8 meses.

Se observó un mayor número de muertes en los pacientes que recibieron antibióticos en forma adecuada, en los que sufrieron meningitis por *N. meningitidis* y los que sufrieron meningococemia, siendo estadísticamente significativa la diferencia encontrada en esta última relación.

En cuanto al uso de esteroides y letalidad se encontró que fallecieron 2 pacientes a los que les fue suministrado dexametasona vs 3 que no la recibieron. (Tabla 1)

Análisis de las secuelas

Los 6 pacientes con secuelas habían recibido el antibiótico adecuado. Los cuatro pacientes cuyas secuelas fueron causadas por NM recibieron esteroides. Los dos pacientes con secuelas causadas por Hib, uno había recibido esteroides. Se detectó mayor número de secuelas en los pacientes que recibieron antibiótico y esteroides en forma adecuada. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre haber recibido esteroides y la aparición de secuelas ($p=0.025$). (Tabla 2)

Promedio de días entre la fecha de inicio de síntomas y fecha de consulta.

Para el cálculo de este promedio no se incluyó un paciente que consultó a los 15 días, por ser este un dato extremo. El promedio de días entre la fecha de inicio de síntomas y la fecha de la consulta a la primera institución para todos los casos fue de 1.8 días. Para todos los casos de meningitis por NM fue de 1.6 y de menos de 1 día en los que tuvieron meningococemia. En los casos de meningitis por Hib el promedio fue de 2.2 días. En los pacientes con secuelas, este promedio fue de 1.2 días y de

1.9 días en los que no presentaron secuelas. En los casos fatales, la consulta a la primera institución fue en promedio a los 2.2 días y en los que no fallecieron fue a los 1.7 días.

: Otro aspecto que evalúa la atención de los pacientes es que de los 6 enfermos con secuelas encontrados en el estudio, solo uno tenía al momento del egreso el diagnóstico de secuela aparente.

Tabla No. 1. Análisis de algunos factores sobre la letalidad de las meningitis por *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo b

Factores IC95%	Probabilidad	Muertes		RD	
		Si	No		de Fisher
Suministro de antibióticos					
Inadecuado		0	4		
Adecuado		5	24	-	1.0
Suministro de esteroides					
Inadecuado		3	17		
Adecuado		2	1	0.97	0.10-10.14
Tipo de germen					
<i>N. meningitidis</i>		4	15		
<i>H. influenzae</i> tipo b		1	15	4.0	0.34-105.9
Presencia de meningococemia					
Si		3	3		
No		2	27	13.5	1.12-216

Tabla No. 2. Análisis de algunos factores sobre las secuelas de las meningitis por *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo b

Factores IC95%	Probabilidad	Secuelas		RD	
		Si	No		de Fisher
Suministro de antibióticos					
Inadecuado		0	4		
Adecuado		6	23	-	1.0
Suministro de esteroides					
Inadecuado		1	19		
Adecuado		5	8	0.08	0.00-0.99
Tipo de germen					
<i>N. meningitidis</i>		4	15		
<i>H. influenzae</i> tipo b		2	14	0.66	0.23-17.4

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En el presente estudio se pudieron describir las siguientes situaciones: el promedio de días entre la fecha de inicio de síntomas y la fecha de consulta en la cual inició el tratamiento fue bajo, de 1.8 días, aunque un poco mayor en los pacientes que fallecieron, 2.2 días. La consulta temprana según algunos autores ^(7, 8, 9) se relaciona con menor mortalidad y menor desarrollo de secuelas neurológicas, aunque algunos pacientes con enfermedad meningocócica tienen una evolución tórpida desde el inicio de la enfermedad que los lleva a la muerte en pocas horas aún con diagnóstico rápido y adecuado tratamiento. ⁽⁷⁾

En el presente estudio la prescripción de los antibióticos para el manejo de las meningitis por NM y Hib, no se está cumpliendo de manera óptima (82.8%), lo cual podría explicarse porque no estaban estandarizados en todas las instituciones en el momento del estudio. Igualmente el uso de esteroides presentó muy bajo cumplimiento (37.14%), lo que muestra que en el período del estudio esta prescripción no se usaba en forma rutinaria.

Analizando los resultados de la letalidad, ésta se encontró asociada en forma estadísticamente significativa con la presencia de meningococcemia, lo cual concuerda con la literatura. ^(7, 8) Se podría entonces sugerir que esta forma de la enfermedad fue más determinante para la presentación de muerte que el tipo de antibioticoterapia brindada, porque aunque fuera baja la cobertura de suministro de antibióticos recomendados en el protocolo, los otros antibióticos suministrados también fueron efectivos.

En cuanto al uso de esteroides, se encontró que dos pacientes que habían recibido esteroides fallecieron, en contraste con 3 a los que no le fue suministrado. Lo reportado por otros autores es lo siguiente: en el meta-análisis publicado por Coyle y

col en 1999, ⁽¹⁰⁾ encontraron menos letalidad en los pacientes con meningitis por *N meningitidis*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae* tratados con dexametasona que en los controles. Pero por otro lado en ese mismo estudio hacen referencia a un ensayo clínico aleatorizado hecho en Pakistán ⁽¹¹⁾ en el cual reportan lo contrario, es decir una elevada letalidad en el grupo tratado con corticosteroides (12/48 vs 5/41), pero encuentran que en él se incluyeron casos con cultivo negativo y casos parcialmente tratados, los cuales no son representativos de la meningitis en la población.

Comparando el uso de esteroides con la presencia de secuelas se encontró una relación estadísticamente significativa entre usar esteroides y la aparición de secuelas; 5 de los 6 pacientes que presentaron secuelas habían recibido esteroides. Este hallazgo es contradictorio con lo relatado en la literatura médica, en la cual se documenta que el uso de la dexametasona en el tratamiento de la meningitis bacteriana, disminuye el riesgo de secuelas neurológicas. Doyle y col ⁽¹⁰⁾ encuentran un efecto benéfico en el uso de dexametasona para disminuir la pérdida auditiva en la meningitis por Hib. Este beneficio fue independiente del antibiótico escogido o del tiempo de terapia con dexametasona, pero aclaran que los esteroides fueron suministrados antes o al tiempo del suministro de la primera dosis de antibiótico. Para otros déficits neurológicos sugieren también un efecto benéfico pero no significativo a favor del uso de la dexametasona. Shaad y col ⁽¹²⁾ recomiendan el uso de dexametasona para meningitis por Hib, pero uno de los autores está en contra del uso rutinario de dexametasona para meningitis por otras bacterias. McIntyre PB y col ⁽¹³⁾ también describen en un meta-análisis que la dexametasona fue uniformemente benéfica en el control de las secuelas auditivas de la meningitis por Hib, (OR=0,31 IC95%: 0.14-0.69). Odio y col ⁽¹⁴⁾ encontraron que el 14% (7/51) de los pacientes con meningitis bacteriana, tratados con dexametasona y el 38% (18/48) del grupo control, presentaron una o más secuelas neurológicas ($p=0.007$). Roos y col ⁽¹⁵⁾ afirman que "el conjunto de indicios experimentales y actuales apoyan el uso

rutinario de corticosteroides en niños con meningitis bacteriana causada por Hib.”

Dos estudios han cuestionado el uso de dexametasona en lactantes y niños con meningitis aguda. Wald y col ⁽¹⁶⁾ y Kaul y Chandwani.⁽¹⁷⁾ En general existe consenso con respecto a que el suministro de dexametasona beneficia a niños mayores de 2 meses que tienen meningitis por Hib, pero no hay consenso en adultos con meningitis o en las meningitis causadas por otros gérmenes.

En el presente estudio los hallazgos pueden explicarse porque el esteroide no es tan efectivo en NM como lo es en Hib.

Con respecto al uso de quimioprofilaxis, se encontró una baja cobertura (80.0%), situación que debe mejorar ya que los pacientes son posibles transmisores de la infección.

Ante estos hallazgos se sugiere la aplicación de los protocolos de manejo con antibióticos estandarizados y además suministrarle la quimioprofilaxis al 100% de los pacientes que lo requieran en todas las instituciones de salud. Igualmente se sugiere establecer un protocolo para el estudio de secuelas a todos los pacientes en las instituciones donde son atendidos y, por último, se debe realizar un ensayo clínico, aleatorizado y controlado, con una muestra adecuada por tipo de meningitis, para evaluar la eficacia de los esteroides en nuestro medio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sierra ML, Vélez LM, Castañeda AM, Galeano LA, Molina AL, Tabares Z et al. Análisis de la morbimortalidad. Diagnóstico de la Situación de Salud en Antioquia. Revista Epidemiológica de Antioquia 2000; 25:83-205.
2. Restrepo BN, Olaya A, Upegui G, Aguirre C, Carrizoza M. Estudio de los costos de la atención y años de vida perdidos por muerte por meningitis por *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*. Revista Epidemiológica de Antioquia 1998; 23:57-64
3. Hernández M. Meningitis Bacteriana Aguda. En: Gómez JF, Gómez LE, González D. (eds). Pautas de Tratamiento en Pediatría. Medellín: Editorial Universidad de Antioquia; 1997. p. 391-400.
4. Asociación Colombiana de Infectología. Capítulo Antioquia. Taller sobre Meningitis Bacteriana Aguda. III Parte. Relatoría del Grupo de Tratamiento. Relatores: Mónica Trujillo. Andrés Lema. Infectio 2001;5:35-37.
5. Aguirre C. Quimioprofilaxis en las meningitis bacterianas agudas: bases para una discusión. Infectio 2000; 4(2): 33-41.
6. Dirección Seccional de Salud de Antioquia. Protocolos de Vigilancia Epidemiológica - Guías de Atención. V Edición; 2001.
7. Martínez E. Enfermedad meningocócica. Fisiopatología, cuadro clínico y pronóstico. Rev Hosp Niños B Aires 1994; 36(158-159): 204-214.
8. Arroyave, ML Aguirre C, Echeverry ML, Jaramillo E, Maya LE, Montealegre NA, et al. Enfermedad meningocócica conceptos y comportamiento en Antioquia. Boletín Epidemiológico de Antioquia 1989;14:11-18
9. Bonsu BK, Harper MB. Fever interval before diagnosis, prior antibiotic treatment, and clinical outcome for young children with bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2001; 32(4): 566-572.
10. Coyle PK. Glucocorticoids in central nervous system bacterial infection. Arch Neurol 1999; 56(7): 796-801.
11. Qazi SA, Khan MA, Mughal N, Ahmad M, Joomro B, Sakata Y, et al. Dexametasone and bacterial meningitis in Pakistan. Arch Dis Child 1996; 75(6): 482-488.

12. Schaad UB, Kaplan SL, McCracken GH. Steroid therapy for bacterial meningitis. *Clinic Infect Ais* 1995; 20(3): 685-690.
13. MacIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, Pelez CM. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997; 278(11): 925-931.
14. Odio CM, Faingezicht I, Paris M, Nassar M, Baltodano A, Rogers J, Saez-Llorens X, Olsen KD, McCracken GH Jr. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991; 324(22): 1525-1531.
15. Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis in children and adults. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT. *Infections of the central nervous system*. 2^a ed. 1997. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p:390.
16. Wald FR, Kaplan SL, Mason EO, Sabo D, Ross L, Arditi M, et al. Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. Meningitis Study Group. *Pediatrics* 1995; 95(1): 21-28.
17. Kaul A, Chandwani S. Dexamethasone in bacterial meningitis: to use or not to use?. *Indian J Pediatr* 1996; 63(5): 583-589.

