

Meningitis por *Haemophilus Influenzae*. Revisión de 11 casos

A. FIERRO URTURI*; M. J. VAQUERIZO POLLINO*; M. GARRIDO REDONDO*, J. M. MURO TUDELLA*;
A. GONZÁLEZ PÉREZ*, A. ALBERTE CASTIÑEIRAS** y E. JIMÉNEZ MENA*

RESUMEN: Se revisan 11 casos de meningitis por *Haemophilus Influenzae* (HI) ingresados en nuestro Servicio durante los últimos 7 años. Se observó un aumento de meningitis por HI estadísticamente significativo ($P < 0.005$) al comparar el número de meningitis por HI y número de ingresos totales en el Servicio de los últimos 7 años, relacionándolo con los 14 años anteriores a esa fecha. Todos los pacientes tenían una edad inferior a 3 años y no existió ningún caso de fallecimiento. El tanto por ciento de secuelas a largo plazo fue del 18.8% y la resistencia bacteriana del HI a amoxicilina fue del 54.54%. **PALABRAS CLAVE:** HAEMOPHILUS INFLUENZAE. MENINGITIS.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE MENINGITIS. REVIEW OF 11 CASES. (SUMMARY): We review 11 children with *Haemophilus influenzae* (HI) meningitis admitted in our Unit during the last 7 years. An increase of HI meningitis was observed ($p. 0.001$) in relationship to the total of admitted patients during the previous years. All patients were younger than 3 years old and nobody died. The percentage of long-term sequelae was 18.8% and the resistance to amoxicilline was 54.54%. **KEY WORDS:** HAEMOPHILUS INFLUENZAE. MENINGITIS.

INTRODUCCIÓN

La meningitis por *Haemophilus Influenzae* (HI) en nuestro país está aumentando (1, 2, 3, 4, 5). Los datos obtenidos de esta revisión ponen también de manifiesto la existencia de un aumento significativo en nuestro medio. En otros países, como EE.UU., en los que la vacunación se está realizando desde hace varios años, se observa por el contrario una clara disminución de meningitis por HI (6, 7, 8).

Nuestro objetivo al realizar esta revisión es llamar la atención sobre una patología creciente en nuestro medio que produce un número considerable de

secuelas (9, 10, 11, 12); señalar el número importante de cepas de HI betalactamasas positivo y considerar la necesidad de medidas profilácticas de vacunación ya instauradas en otros países.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizan retrospectivamente 11 casos de meningitis por HI ingresados en nuestro Servicio (se excluye la Unidad de Recién Nacidos) durante un período de tiempo de 7 años, desde 1987 hasta 1993, ambos inclusive.

El HI se aisló con siembra en agar chocolate que incorpora un 10% de san-

* Servicio de Pediatría. Hospital «Del Río Hortega». Valladolid.

** Servicio de Microbiología. Hospital «Del Río Hortega». Valladolid.

gre desfibrinada por calentamiento y 1% de Isovitalax (BBL. Microbiology Systems. Cockeysville, Md), incubándose a 35° C en atmósfera de CO₂ durante 24-48 horas (13). La identificación de las cepas se realizó por los requerimientos de factores X y V, hemólisis, fermentación de azúcares, catalasa y presencia de ALA porfirina. El biotipo de las cepas de HI se realizó mediante las reacciones bioquímicas de producción de indol, presencia de ureasa y actividad carboxilasa de ornitina. La producción de betalactamasa se determinó por el método de cefalosporina cromogénica y la detección de antígenos bacterianos, tanto en LCR como en orina, se realizó utilizando una técnica de aglutinación de látex (Phadebact, Wellco-gen). El estudio de la sensibilidad se determinó siguiendo las recomendaciones de la NCCLS (14).

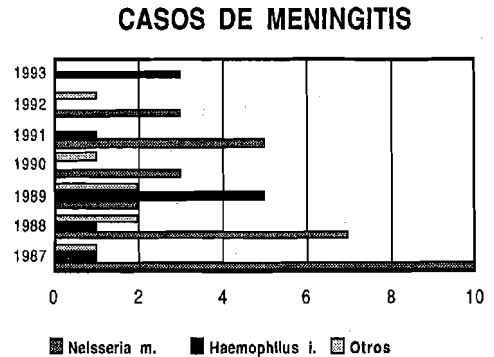
El estudio estadístico se realizó mediante el test de Chi Cuadrado.

RESULTADOS

La frecuencia de meningitis por HI en nuestro medio ha aumentado comparando el número de meningitis por HI relacionado con el número de ingresos del Servicio en estos últimos 7 años (excluyendo la Unidad de Recién Nacidos) (11/12.351, 0.89%) y de los datos obtenidos en los 14 años previos a esta fecha (5/24.884, 0.20%). Este dato tuvo una significación estadística alta ($X^2 = 9.13$, $P < 0.005$).

La distribución de meningitis por HI por años queda recogida en la Fig. 1; en ella se observan también los ingresos de otras meningitis de germen conocido, en niños mayores de un mes, durante el período de tiempo analizado. En cuanto a la estación en que ingresaron los niños, observamos un predominio en invierno (5/11, 45.4%), seguido de otoño (3/11, 27.2%), y en menor porcentaje, en verano (2/11, 18.1%) y primavera (1/11, 9%).

FIG. 1



La edad media de los pacientes fue 15.12 meses, con rango entre 7 meses y 2 años 7 meses. En relación al sexo, se observó un predominio en varones (7/11, 63.6%). La mayor parte de los pacientes procedían del medio urbano (8/11, 72.7%), aunque este dato no es muy valorable, ya que la distribución general urbana/rural de niños que asiste el Hospital tiene también un predominio de pacientes que proceden del área urbana.

La mayoría (10/11, 90.9%) de los afectados eran los últimos de la serie o niños únicos, dato que era de esperar, ya que la meningitis por HI se da en niños de corta edad. Habían tenido lactancia materna 10/11 (90.9%) con una duración media de 3.7 meses. No existieron datos patológicos predisponentes de interés relacionados con el proceso y los pacientes estaban previamente sanos.

Los datos clínicos más frecuentes fueron fiebre elevada $> 38.5^{\circ} C$, (100%), afectación del estado general (100%); vómitos (63.6%); signos meníngeos positivos (54%); irritabilidad (27.2%) y crisis convulsiva (9%). El inicio de la sintomatología previa al ingreso tuvo una media de 1.6 días, con rango entre 5 horas y 4 días. En 6 pacientes (54.4) se había realizado un diagnóstico previo al ingreso de faringitis, habiendo recibido tratamiento antibiótico anterior a dicho ingreso los 6 casos (ampicilina, 3; amoxicilina+clavulá-

nico, 1; eritromicina, 1 y trimetropin-sulfa, 1). Un caso presentó shock con tensión arterial baja y mala perfusión periférica, necesitando perfusión continua de drogas vasoactivas y otro caso más tuvo alteraciones de la perfusión periférica, compatible con cuadro de pre-shock o shock grado I.

Se observó una media de leucocitos de 14.009/ μ l, con rango entre 4.700 y 30.000 leucocitos/ μ l; en 7/11 (63.6%) presentaron leucocitosis por encima de 12.000; en 2 pacientes lo leucocitos fueron inferiores a 7.000/ μ l; el paciente con menor número de leucocitos (4.700/ μ l) correspondía al niño que ingresó con signos de shock establecido. En cuanto a la serie roja, se observó anemia, con Hb y Ht^o inferiores a los percentiles señalados para la edad, en 5/11 pacientes (45.45%). Las plaquetas fueron normales en la mayoría de los niños (9/11), uno presentó trombocitosis con cifra de 1.432.000 plaquetas/ μ l y en otro se apreció plaquetopenia (50.000/ μ l). La vsG al ingreso se realizó en 9/11 casos y la media de vsG en la 1^a hora fue de 98.3 (rango 49-129) y en la 2.^a hora de 124.1 (rango 87-139).

La citoquímica de LCR mostró proteínas elevadas ($X = 150$ mg%, rango 63-300 mg%); hipoglucorraquia ($X = 26.2$ mg%, rango 12-35 mg%). El recuento celular mostró una cifra alta de leucocitos ($X = 2.625$ / μ l, rango 200-7.800/ μ l) y todos presentaron predominio de polimorfonucleares. El cultivo de LCR se realizó en todos los pacientes, siendo positivo en 10/11. El paciente con LCR negativo tuvo un hemocultivo positivo para H₁. La tinción de Gram del LCR se realizó en 9 pacientes, mostrando positividad en 7/9 (77.7%). El hemocultivo mostró crecimiento de H₁ en 7/10 (70%). Antígenos bacterianos en LCR se determinaron en 8 pacientes, siendo positivo en 6/8 (75%); los antígenos bacterianos en orina sólo se investigaron en 2 pacientes, siendo positivos en ambos. Fueron betalactamasas positivos 6/11 casos (54.5%).

Predominó el tipo I (5-7, 71.4%) y en los últimos años la identificación se obtuvo mediante serogrupo, siendo el tipo B el único serogrupo encontrado (3/3, 100%) (Tabla I). La sensibilidad antibiótica queda recogida en la Tabla II, mostrando sensibilidad 100% para cefalosporinas de 3.^a generación y amoxicilina+clavulánico y cloramfenicol, 50% para cotrimoxazol y 45.5% para amoxicilina.

TABLA I. HALLAZGOS BACTERIOLÓGICOS DE LOS *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* AISLADOS

L.C.R. cultivo +	10/11 (90.9%)
Hemocultivo +	7/10 (70%)
GRAM +	7/9 (77.7%)
Antíg. Bacterianos en L.C.R. 7/9	(77.7%)
Betalactamasa +	6/11 (54.5%)
Biotipo I	5/7 (71.4%)
Grupo B	3/3 (100%)

TABLA II. PORCENTAJE DE SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DEL *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

Cefalosporinas 3. ^a generación.....	100%
Amoxicilina + A. Clavulánico	100%
Cloranfenicol	50%
Cotrimoxazol	50%
Amoxicilina	45.5%

Se trataron con cefalosporinas de 3.^a generación todos los casos, asociando expansores plasmáticos (seroalbúmina al 5%) en 2 pacientes y drogas vasoactivas en un niño. Se administró además corticoides (dexametasona) a la dosis de 0.6 mg/Kg/día durante 4 días en 5/11 casos, con la intención de disminuir las complicaciones auditivas. El tratamiento antibió-

tico tuvo una duración media de 14.8 días. No falleció ningún paciente; la persistencia de la fiebre tuvo una media de 10.5 días, con rango entre 3 y 20 días. Se realizó punción de control a los 7 días de tratamiento en todos los pacientes; de ellos 4 (36.3%) tenían el LCR normal y en los otros 7 se normalizó en la 2.^a punción de control. La estancia media fue de 22.9 días, con rango entre 13 y 36 días.

En las complicaciones de fase aguda llama la atención el número elevado de subfusiones subdurales en los niños en que se hizo TAC de urgencia (5/9, 55.5%), dos de ellos necesitaron drenaje quirúrgico, el resto presentó resolución espontánea, aunque en algún paciente siguió mostrando higroma no intenso en controles posteriores; un paciente presentó convulsión febril y otro, secreción inadecuada de AHD. En cuanto a las secuelas a medio y largo plazo, se observaron en 2/11 (18.8%) que presentaron hipoacusia permanente, los dos pacientes con hipoacusia habían sido tratados con corticoides.

DISCUSIÓN

Según nuestros datos, la frecuencia de meningitis por HI ha aumentado de forma significativa en nuestro medio, como señalábamos más arriba; este hecho es recogido también por otros a.a. en nuestro país (1, 2, 3, 4, 5). La distribución por años se recoge en la Fig. 1 y se compara con el número de meningitis por gérmenes conocidos ingresados en nuestro Servicio por encima de un mes, datos obtenidos de un estudio realizado por algunos de nosotros y que están pendientes de publicación (15); se constató que la meningitis por HI es el segundo grupo de frecuencia después del meningococo, hecho recogido también por algunos autores de nuestro país (1, 4, 6) y no coincidiendo con los de otros (2), aunque este último trabajo es anterior en el tiempo.

La edad media de los pacientes fue de 15.1 meses y todos tenían menos de 3 años. Este dato de afectación preferente por debajo de los 2 años es recogido por la mayoría de los autores (1, 2, 3, 4, 5, 8, 15, 16, 17, 18, 20). Observamos un predominio de varones (7/11, 63.6%), hecho que señalan también otros a.a. (5, 6, 16, 19). Recogemos un número mayor de casos procedentes del medio urbano, datos que ya señalábamos más arriba y que indicábamos que tenían una significación relativa. No obstante este hecho es recogido en otras revisiones (5, 6, 7), y algunos (17) señalan que los niños del medio urbano tendrían un mayor número de contactos que los del medio rural. Hay un predominio del invierno, hecho señalado por otros a.a. (4, 5, 6, 16, 19, 20). Es digno de mencionar que la mayor parte de niños estaban previamente sanos, dato recogido también en otras revisiones (12, 16).

La mayor parte de nuestros pacientes (90.9%) habían tenido lactancia materna, con una duración media más bien escasa (3.7 meses). Algunos autores (18) señalan como factor de riesgo la no lactancia materna o una duración escasa de la misma.

Los datos obtenidos con más frecuencia fueron: Afectación general, fiebre y vómitos, datos que podrían compararse con los de otras revisiones (5, 6, 16). La irritabilidad meníngea se encontró en el 54% de los pacientes, siendo parecido a los obtenidos por otros a.a. (16), si bien algunos (5) obtienen un tanto por ciento de irritabilidad meníngea menor a la señalada por nosotros; no obstante este dato va a tener relación muy directa con la edad de los pacientes. Convulsiones presentó un paciente (9%), dato algo inferior a los señalados por otros (5, 16) y shock observamos en dos pacientes (18.18%), que concuerda con el señalado por otros autores (5).

Los datos hematométricos más significativos fueron: Leucocitosis y anemia, coincidiendo con lo señalado en otras revisiones (16, 19, 20). En la citoquímica de LCR los datos son parecidos a los de otros autores (20) con aumento de las pro-teínas, hipogluorraquia e hiperleucocitosis, aunque el número de leucocitos y proteínas va a depender de los días previos de enfermedad (20). La tinción de Gram y los antígenos bacterianos en LCR resultaron de utilidad para la detección rápida del HI (Tabla I). La producción de beta-lactamasas fue más alta que la señalada por algunos (16), aunque el porcentaje de resistencia es parecido. El grupo B y el biotipo I fueron los más frecuentes como señalan la mayoría de los autores (4, 5, 16, 19, 20).

La sensibilidad de la ampicilina-amoxicilina es parecida a la señalada por algunos autores (16) y mayor que la mencionada por otros (5). Con respecto al cloranfenicol, se obtuvo mayor sensibilidad que la encontrada en otras revisiones (5, 16, 21, 22).

Parece que no hay duda en iniciar la administración de cefalosporinas de 3.^a generación ante el número considerable de cepas beta-lactamasas positivas (4, 16, 19, 21, 22). Según nuestros datos, el 54.5% tenían resistencia a la amoxicilina. La duración del tratamiento antibiótico se señala entre 7-14 días (9, 16, 19); la media de días de tratamiento en nuestra serie fue de 14.8 días. Al hacer la punción de control a los pacientes a los 7 días de tratamiento, sólo el 36.6% presentó un LCR totalmente normal, por ello parece que 7 días podría ser una duración insuficiente. La asociación de corticoides (dexametasona) se realizó en el 45.4% de los pacientes; esta asociación ha sido señalada como útil por algunos autores (4, 10, 23) para la prevención de la hipoacusia; hecho que nosotros no podemos constatar por el número escaso de pacientes, no obstante, debemos comunicar que los dos niños con hipoacusia per-

manente habían sido tratados con corticoides.

Se señala una mortalidad de alrededor del 10% (5, 9, 16, 19, 20, 23). En nuestra serie no falleció ningún paciente, aunque hemos de señalar que el número de pacientes estudiados es pequeño. Como complicación inmediata es de destacar el número considerable de subfusiones subdurales (55.5%), dato señalado también por otros a.a. (19, 20). Las secuelas a medio-largo plazo oscilan entre el 10-30% de los pacientes (9, 10, 11, 20, 23), datos que serían compatibles con nuestros hallazgos (2/11, 18.8%).

La vacunación se ha mostrado útil en países que llevan varios años de experiencia (6, 7, 8, 24, 25). Desde 1985 se comenzó la utilización de vacuna anti-haemophilus con el antígeno capsular PRP (poliriboxil-ribitol-fosfato), con el inconveniente del déficit de protección en niños por debajo de los 18-23 meses (8), edad que por otra parte es la más frecuente en este tipo de patología. En los últimos años se ha desarrollado una segunda generación de vacuna en los que el PRP se conjuga a una proteína transportadora que induce una respuesta T dependiente, capaz de inducir una respuesta inmune eficaz en niños pequeños (7, 8, 16, 24, 25, 26).

CONCLUSIONES

Las meningitis por HI han aumentado de forma significativa ($P < 0.005$) en nuestro medio.

El Gram y los antígenos bacterianos en LCR tienen una importancia considerable en el diagnóstico rápido.

El tratamiento antibiótico en el momento actual y antes de recibir el antibiograma, debe hacerse con cefalosporinas de 3.^a generación.

Aunque la mortalidad está disminuyendo, el número de secuelas sigue siendo importante.

En nuestra opinión debería realizarse vacunación sistemática frente a HI, al menos en los grupos de mayor riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- MOLINA, J.; MORENO, A.; ROQUER, J. M.; ARCAS, R.; FIGUERAS, J.: *Sepsis y meningitis neonatal por Haemophilus influenzae*. An. Esp. Pediatr. 1992; 36, 5: 397-398.
- ROMÁN, J. M.; VIDAL, C.; MARTÍ, D. y Col.: *Meningitis bacteriana en el niño. Análisis de 181 casos*. An. Esp. Pediatr. 1984; 21, 3: 229-237.
- DEL CASTILLO MARTÍN, F.: *Tratamiento de la meningitis bacteriana: ¿Deberíamos modificar nuestros protocolos?* An. Esp. Pediatr. 1988; 29, 6: 425-427.
- DE JUAN, F.; CAMPOS, C.; BUSTILLO, M.; BALDOVIN, I.; BELLO, E.; ELVIRO, L.: *Infecciones invasivas por Haemophilus influenzae tipo b en la infancia (1981-1990)*. An. Esp. Pediatr. 1993; 39, 2: 111-1115.
- MARTÍNEZ, A.; GARCÍA, F.; GALÁN, M.: *Infecciones persistentes: Meningitis bacterianas. XXI Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría*. Boletín Extraordinario, 1989: 14-20.
- ADAMS, W. G.; DEEVER, K. A.; COCHI, S. L. y col.: *Decline of childhood Haemophilus influenzae type b (Hib) disease in the Hib vaccine era*. JAMA, 1993; 269, 2: 221-226.
- MICHAELS, R. H.; ALI, O.: *A decline in Haemophilus influenzae type b meningitis*. J. Pediatr. 1993; 122, 3: 407-409.
- PELTOIA, H.: *Childhood infection H. Influenzae in the postvaccination era*. The Lancet, 1993; 341, 3: 864-865.
- TAYLOR, H. G.; MILLS, E. L.; CIAMPI, A. y col.: *The sequelae of Haemophilus influenzae meningitis in school-age children*. N. Engl. J. Med. 1990; 323, 24: 1657-1663.
- PALOMEQUE, A.; PASTOR, X.; MORELLO, A.; DE LA ROSA, C.; ORTEU, N.: *Secuelas auditivas y electroencefalográficas tras meningitis bacteriana*. An. Esp. Pediatr. 1994; 40, 2: 89-91.
- MCCORNICK, M. C.: *Aptitudes cognitivas en niños que padecieron meningitis por Haemophilus influenzae*. Pediatrics in Review. 1992; 13, 3-4: 110.
- GARCÍA, J. J.; CASTILLO, F.; VILLANUEVA, A.; RAMOS, J.: *Infarto cerebral como complicación de meningitis por Haemophilus influenzae*. An. Esp. Pediatr. 1992; 36, 2: 155-157.
- KILLIAN, M.: *Haemophilus*. En: Balows, A., eds. Manual of Clinical Microbiology. Washington. American Society for Microbiology, 1991; 463-470.
- NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. 1992. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. Document M100-S4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa.
- VAQUERIZO, M. J.; VILLA, M.; RUISÁNCHEZ, S.; MURO, J. M.; ALBERTE, A.; MENA, E. J.: *Meningitis bacterianas: Estudio clínico-epidemiológico de 8 años (pendiente de publicación)*.
- GONZÁLEZ, E.; CASADO, J.; GARCÍA, P.; MÉNDEZ, M.: *Meningitis por Haemophilus influenzae: Estudio de 28 casos*. An. Esp. Pediatr. 1990; 33, 5: 413-417.
- MURPHY, T. V.; GRANOFF, D. M.; PIERSON, L. M. y col.: *Invasive Haemophilus influenzae type b disease in children < 5 years of age in Minnesota and in Dallas County, Texas, 1983-1984*. The Journal of Infectious Diseases. 1992; 165 (suppl. 1): S7-S10.
- TAKALA, A. K.; CLEMENTS, D. A.: *Socioeconomic risk factors for invasive Haemophilus influenzae type b disease*. The Journal of Infectious Diseases. 1992; 165 (suppl. 1): S11-S14.
- NESLSON: *Tratado de Pediatría: Meningitis bacterianas agudas después del período neonatal*. Interamericana. McGraw Hill. 14ª Edición. 1992.
- BELL, W. E.; MCCORNICK, W. F.: *Meningitis por Haemophilus influenzae*. En infecciones neurológicas en el niño. Salvat Editores, S.A. 2ª Edición, 1987: 145-166.
- MADRIGAL, V.; ALONSO, J.; FERNÁNDEZ, C.; HERRANZ, J. L.: *Desarrollo de resistencia al cloranfenicol en el curso del tratamiento de meningitis por Haemophilus influenzae resistentes a la ampicilina*. An. Esp. Pediatr. 1988; 28, 4: 369-370.
- GÓMEZ, A.; MATEO, J.; VARGAS, F.; ROYO, G.: *Meningitis por Haemophilus influenzae resistente a ampicilina y cloranfenicol*. Acta Pediátrica Española. 1983; 41, 4: 151-154.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES: *Tratamiento con dexametasona en la meningitis bacteriana en los lactantes y niños*. Pediatrics (ed. esp.). 1990; 30, 1: 55-58.

24. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES: *Vacunas conjugadas frente al Haemophilus influenzae tipo b: Actualización de las recomendaciones para la inmunización de lactantes y niños de 2 meses de edad y mayores*. Pediatrics. 1991; 32, 1: 61-63.
25. PARADISO, P. R.; HOGERMAN, D. A.; MADORE, D. V.: *Seguridad y efecto inmunógeno de una vacuna combinada frente a difteria, tétanos, tos ferina y Haemophilus influenzae tipo b en lactantes pequeños*. Pediatrics (ed. esp.). 1993; 36, 6: 31-36.
26. HOLMES, S. J.; MURPHY, T. V.; ANDERSON, R. S. *et cols.: Immunogenicity of four Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines in 17-to 19-month old children*. The Journal of Pediatrics. 1991. March. 364-371.

Petición de separatas:

DR. E. JIMÉNEZ MENA
HOSPITAL «DEL RÍO HORTEGA»
Servicio de Pediatría
C/ Cardenal Torquemada, s/n
47010 VALLADOLID