



Artículo Valorado Críticamente

## **No existen estudios de calidad suficiente que determinen la efectividad del tratamiento antibiótico administrado antes del ingreso hospitalario para disminuir la mortalidad por enfermedad meningocócica invasiva**

José Cristóbal Buñuel Álvarez. ABS Girona-4 (Institut Català de la Salut). Girona (España).  
Correo electrónico: p416ucua@pgirona.scs.es

Términos clave en inglés: meningitis, meningococcal: drug therapy; meningitis, meningococcal: mortality; sepsis: drug therapy; sepsis: mortality

Términos clave en español: meningitis meningocócica: tratamiento farmacológico; meningitis meningocócica: mortalidad; sepsis: tratamiento farmacológico; sepsis: mortalidad

Fecha de recepción: 12 de julio de 2006

Fecha de aceptación: 19 de julio de 2006

Fecha de publicación: 1 de Diciembre de 2006

Evid Pediatr. 2006; 2: 68      doi: vol2/2006\_numero\_4/2006\_vol2\_numero4.4.htm

### Cómo citar este artículo

Buñuel Álvarez JC. No existen estudios de calidad suficiente que determinen la efectividad del tratamiento antibiótico administrado antes del ingreso hospitalario para disminuir la mortalidad por enfermedad meningocócica invasiva. Evid Pediatr. 2006; 2: 68

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006\\_numero\\_4/2006\\_vol2\\_numero4.4.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006_numero_4/2006_vol2_numero4.4.htm)  
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-06. Todos los derechos reservados

## No existen estudios de calidad suficiente que determinen la efectividad del tratamiento antibiótico administrado antes del ingreso hospitalario para disminuir la mortalidad por enfermedad meningocócica invasiva

José Cristóbal Buñuel Álvarez. ABS Girona-4 (Institut Català de la Salut). Girona (España).  
Correo electrónico: p416ucua@pgirona.scs.es

**Referencia bibliográfica:** Hahné SJM, Charlett A, Purcell B, Samuelsson S, Camaroni I, Ehrhard I, et al. Effectiveness of antibiotics given before admission in reducing mortality from meningococcal disease: systematic review. *BMJ*. 2006; 332: 1299-303

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** determinar si la administración de tratamiento antibiótico (ATB) previo al ingreso hospitalario reduce la mortalidad por enfermedad meningocócica invasiva (EMI).

**Fuentes de datos:** búsqueda en CENTRAL, DARE, agencias de tecnología sanitaria y registro nacional de investigación de Inglaterra y Gales, MEDLINE (1 de enero de 1966 a 31 de enero de 2005), EMBASE (1 de enero de 1983 a 31 de enero de 2005) y CAB Health (1 de enero de 1973 a 31 de enero de 2005). Descriptores principales: "meningococcal infections", "neisseria meningitidis", "chemoprevention", "antibiotics", "drug therapy", "primary health care", "patient care management", "community health services", "communicable disease control". Se revisaron las referencias de los artículos y se contactó con el Grupo Cochrane de Infecciones Respiratorias Agudas, la Organización mundial de la Salud, el European Monitoring Group on Meningococci, el Communicable Disease Surveillance Centre (Reino Unido) y Centres for Disease Control and Prevention (Estados Unidos) para recuperar estudios adicionales. No se realizó restricción por idioma.

**Selección de estudios:** criterios de selección: 1) estudios que incluyeran información sobre el resultado vital de los participantes; 2) debía constar información sobre la existencia o no de tratamiento ATB oral o parenteral (intramuscular o intravenoso) antes del ingreso; 3) tamaño muestral de al menos 10 sujetos. No consta el método mediante el cual se evaluó la validez de los estudios seleccionados. La búsqueda recuperó 2.620 referencias. Catorce cumplieron los criterios de inclusión. Todas correspondieron a estudios de cohortes. No se recuperó ningún ensayo clínico.

**Extracción de datos:** dos revisores evaluaron de forma independiente el cumplimiento de los criterios de selección y extrajeron datos sobre fallecimientos y tratamiento ATB prescrito antes del ingreso hospitalario. Se estudió la presencia de heterogeneidad. Los resultados fueron combinados, cuando estuvo indicado, mediante metanálisis (MA) según modelo de efectos aleatorios.

**Resultados principales:** 1. Tratamiento ATB oral antes del ingreso (cinco estudios): se asoció con una reducción de la mortalidad (riesgo relativo: 0,17; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,07 a 0,44; prueba de heterogeneidad:  $I^2$ : 0%; IC 95%: 0 a 79%.

2. Tratamiento ATB parenteral antes del ingreso (12 estudios): no se combinaron los resultados debido a la variabilidad existente entre estudios, especialmente en el porcentaje de casos que recibieron tratamiento (entre un 15 y un 59%). Once no mostraron asociación significativa entre tratamiento y supervivencia, mientras que uno mostró un efecto protector. Un considerable porcentaje de la variabilidad podría explicarse por la heterogeneidad existente entre estudios ( $I^2$ : 46%; IC 95%: 0 a 77%).

3. Tratamiento ATB parenteral antes del ingreso en pacientes con EMI grave (cinco estudios): el porcentaje de casos considerados graves osciló ampliamente entre estudios-entre 11% y 76%-, existiendo heterogeneidad significativa ( $I^2$ : 75%; IC 95%: 17 a 92%). No se combinaron los resultados. Dos estudios mostraron una tendencia no significativa hacia un efecto beneficioso para la disminución de la mortalidad y uno un efecto dañino. Existió asociación entre el número de casos que recibieron ATB parenterales y la disminución de la mortalidad: a mayor número de casos tratados, menor mortalidad ( $p = 0,04$ ).

**Conclusión:** debido a la variabilidad entre estudios y a la presencia del grado de severidad como factor de confusión, no puede determinarse si los ATB administrados antes del ingreso tienen algún efecto sobre la mortalidad por EMI.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** dos reuniones del grupo de trabajo elaborador del artículo estuvieron subvencionadas por Wyeth-Lederle. SMJ. Hahné y I. Camarón recibieron una beca del European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET).

### Comentario crítico:

**Justificación:** la EMI es el proceso infeccioso agudo pediátrico que más morbimortalidad origina en países desarrollados. Determinados servicios de salud recomiendan que el tratamiento ATB se inicie fuera del ámbito hospitalario, en casos en los que el niño es visitado por un médico de atención primaria en primer lugar<sup>1,2</sup>. La efectividad real de esta medida es, sin embargo, objeto de controversia.

**Validez o rigor científico:** se trata de una revisión sistemática (RS) correctamente diseñada, realizada a partir de estudios de cohortes. Como limitaciones cabe

señalar la ausencia de un análisis de la validez de cada estudio individual y el no establecimiento a priori de una definición del grado de severidad de la enfermedad, confiando en la clasificación de gravedad realizada en cada estudio individual (principal fuente de heterogeneidad). La gravedad en el momento de la sospecha diagnóstica puede haber actuado como factor de confusión al estar relacionada con una mayor probabilidad de instauración de tratamiento ATB y con la mortalidad.

**Interés o pertinencia clínica:** un estudio de casos y controles<sup>3</sup> realizado en 448 niños con EMI ha constatado que el tratamiento ATB parenteral antes del ingreso hospitalario se asoció a una mayor mortalidad (odds ratio [OR]: 7,4; IC 95%: 1,5 a 37,7). Este tipo de diseño es muy susceptible a la introducción de sesgos al depender de la existencia de registros médicos exhaustivos y de la capacidad del médico general para recordar con precisión datos sobre casos atendidos hace tiempo. En este caso ambas fuentes de sesgo pudieron estar presentes. El cálculo de la OR se realizó sólo en un subgrupo de 156 niños que fueron vistos por el médico general y que fueron elegibles para recibir tratamiento antibiótico, seleccionando de esta manera probablemente los casos más graves. El porcentaje de fallecimientos en este grupo de niños fue 19,7% frente a un 36,2% -77 de 213- de los niños que, o bien fueron vistos por el médico general y éste no diagnosticó EMI o bien acudieron directamente al servicio de urgencias. Los propios autores reconocen la posible existencia en su estudio de la denominada paradoja de Simpson<sup>4\*\*</sup>.

La valoración de la gravedad de la enfermedad en el ámbito extrahospitalario, tanto en la RS como en el estudio de casos y controles mencionado, ha podido actuar como factor de confusión: 1) sugiriendo que los ATB orales son eficaces para disminuir la mortalidad (RS), dándose en este caso el hecho de que el médico probablemente diagnosticó otra enfermedad infecciosa leve cuando en realidad se trataba de una EMI de bajo grado de severidad en el momento de la consulta, y 2) sugiriendo que los ATB parenterales aumentan la mortalidad de la enfermedad, cuando probablemente los casos más graves son los que no presentan dudas diagnósticas al médico de atención primaria, pero sí peor pronóstico y mayor porcentaje de mortalidad.

Nueva Zelanda<sup>2</sup> dispone de un registro nacional de seguimiento de los casos que en el periodo 2001-2005 constató una menor mortalidad entre los niños tratados con ATB antes del ingreso (1,8% frente a 2,7%, datos no incluidos en la RS).

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** no puede determinarse con certeza si los ATB (orales o parenterales) administrados en el medio extrahospitalario son eficaces para disminuir la mortalidad de la EMI. Las discrepancias sólo podrían resolverse mediante ensayos clínicos

aleatorizados, pero los problemas éticos inherentes al tipo de intervención, al problema de salud estudiado y a la variable de resultado (mortalidad) dificultan la realización de los mismos. Aún así, y ante los datos actuales, parece razonable, si la sospecha diagnóstica de EMI es elevada y en situaciones de lejanía respecto al hospital de referencia, mantener el consejo de administrar ATB parenterales en unión a otras medidas de soporte vital (fluidoterapia) si lo requiere el estado del paciente, y la existencia de un sistema preestablecido de emergencias médicas que asegure una adecuada estabilización del niño durante su traslado a un centro hospitalario.

#### **Nota metodológica:**

\* I<sup>2</sup>: Cuantifica el porcentaje de variabilidad del efecto estimado atribuible a heterogeneidad más que a azar. Suelen considerarse sustanciales los valores superiores al 50%.

\*\* Paradoja de Simpson: efecto matemático excepcional por el que la presencia de un factor de confusión puede invertir la dirección de una asociación. En este caso, la gravedad (factor de confusión) podría ser la causa de dicha inversión (de potencialmente protectora a muy dañina).

#### **Bibliografía:**

1. Public health laboratory service. Pre-admission benzyl penicillin for suspected meningococcal disease: other antibiotics not hended in the GP bag [en línea][fecha de consulta: 11-IV-2006. Disponible en: <http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/2001/cdr0701.pdf>
2. Martin D, Lopez L, McDowell R. The Epidemiology of Meningococcal Disease in New Zealand in 2005. Report prepared for the Ministry of Health by the Institute of Environmental Science and Research Limited (ESR). Wellington: Ministry of Health; 2006
3. Harnden A, Ninis N, Thompsom M, Perera R, Levin M, Mant D, et al. Parenteral penicillin for children with meningococcal disease before hospital admission: case-control study. *BMJ*. 2006; 332: 1295-8
4. Perera R. Statistics and death from meningococcal disease in children. *BMJ*. 2006; 332: 1297-8