

# Predicción de la Mortalidad de la Meningitis Neumocócica en Niños

## *Predicting Mortality from Pneumococcal Meningitis in Children*

Dra. Dolores Lovera, Dra. Cinthia Aranda, Dra. Mónica Duarte, Dr. Silvio Apodaca, Dra. Julia Acuña, Prof. Dr. Antonio Arbo <sup>(1)</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** El *Streptococcus pneumoniae* (Spn) representa actualmente la principal causa bacteriana de meningitis en nuestro país, acompañándose de elevada mortalidad (entre 20%-40%) a pesar de la instauración de un tratamiento antibiótico adecuado y disponibilidad de UCI. **Objetivo:** Elaborar una escala pronóstica de mortalidad aplicable al ingreso en niños con meningitis neumocócica (MN), la cual podría orientar hacia una conducta terapéutica más agresiva e ingreso oportuno a terapia intensiva. **Materiales y Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, realizado en el Servicio de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical, en el que se incluyeron todos los pacientes (pts) <16 años internados entre los años 2000 y 2010 con diagnóstico confirmado por laboratorio de meningitis a Spn. La confirmación se basó en el aislamiento del microorganismo en LCR y/o hemocultivo. Las variables analizadas se agruparon en variables clínicas y laboratoriales. Se identificaron aquellos factores de riesgo significantes de mortalidad. Luego de identificados los factores asociados con mortalidad, se construyó una escala de puntuación en la que se asignó un puntaje de 0 a 3 a cada variable según el peso de significancia de las mismas. **Resultados:** 49 pts con MN se hospitalizaron en el periodo de estudio, siendo evaluables por expedientes completos 46 pts, de los cuales 19/46 (38%) fallecieron y 27/46 (58%) sobrevivieron. 8/19 de los pts fallecidos presentaron síntomas <48 hs vs 17/26 de los no fallecidos (p=0.1), constándose una tendencia a mayor frecuencia de convulsiones al ingreso o dentro de las 48 hs en los fallecidos [15/18 (83%) vs 17/26 (65%)]. 6/18 pts (33%) de los óbitos vs 2/26 pts (7%) de los no fallecidos ingresaron con un Glasgow  $\leq$  10 puntos (p=0.03), observándose valor de Hb  $\leq$  7mg/dl en 5/18 pts (28%) fallecidos vs 0/26 pts sobrevivientes (p=0.04). Fueron igualmente factores de riesgo de mortalidad la presencia de hipoglucorraquia <20 mg/dl (94% vs 46%, p<0.005), hiperalbuminorraquia  $\geq$  250 mg/dl (61% vs 30%, p=0.04) y pleocitosis  $\leq$  200/mm<sup>3</sup> (50% vs 23%, p=0.06). La edad  $\leq$  6 meses, la condición de desnutrición o la presencia de bacteremia no fueron variables diferentes en ambos grupos. La escala de riesgo de mortalidad construida con hipoglucorraquia <20 mg/dl, Hb  $\leq$  7

### ABSTRACT

**Introduction:** *Streptococcus pneumoniae* (Spn) is now the leading cause of bacterial meningitis in Paraguay, and is accompanied by high mortality (20%-40%) in spite of the use of appropriate antibiotic therapy and the availability of an ICU. **Objective:** To develop a prognostic scale for mortality in children with pneumococcal meningitis (PM), which could be applied upon hospitalization and guide therapeutic management toward more aggressive treatment and more timely admission to intensive care. **Materials and Methods:** We performed an observational, retrospective study at the Pediatric Department of the Institute of Tropical Medicine that included all patients (pts) age <16 admitted between 2000 and 2010 with a laboratory-confirmed diagnosis of meningitis due to *Streptococcus pneumoniae*. Confirmation consisted of isolation of the organism in CSF and/or blood culture. The variables analyzed were grouped into clinical and laboratory variables. We identified the risk factors that were significant for mortality. After identifying the factors associated with mortality, we constructed a scale that assigned from 0 to 3 points to each variable according to their respective degrees of significance. **Results:** During the study period 49 pts with PM were hospitalized, with 46 being evaluable using complete records, of whom 19/46 (38%) died and 27/46 (58%) survived. Symptoms appeared in <48 hours in 8 of the 19 pts who died vs. 17 of the 26 survivors (p=0.1), with a tendency seen toward increased frequency of seizures at admission or within 48 hours in those who died 15/18 (83%) vs. 17/26 (65%) of survivors. Of those who died, 6/18 (33%) vs 2/26 pts (7%) were admitted with a Glasgow Score of  $\leq$  10 points (p=0.03), with Hb levels  $\leq$  7mg/dl in the 5/18 pts (28%) who died vs. 0/26 who survived (p=0.04). Other risk factors for mortality included hypoglycorrhachia <20 mg/dl (94% vs. 46%, p<0.005), CSF albumin  $\geq$  250 mg/dl (61% vs. 30%, p=0.04), and pleocytosis  $\leq$  200/mm<sup>3</sup> (50% vs. 23%, p=0.06). No difference was found in age  $\leq$  6 months, malnutrition, or presence of bacteremia between groups. The mortality risk scale using hypoglycorrhachia <20 mg/dl, Hb  $\leq$  7 g/dl, Glasgow Score <10, CSF albumin  $\geq$  250 mg/dl and pleocytosis  $\leq$  200/mm<sup>3</sup> correlated significantly with mortality (p<0.001). **Conclusion:** It was

1. Servicio de Pediatría. Instituto de Medicina Tropical. Asunción, Paraguay.

**Correspondencia:** Dra. Cinthia Aranda. Avenida Valenzuela casi Florida. Asunción-Paraguay. E-mail: cinthiaranda@hotmail.com

Recibido: 26/05/2011, aceptado para publicación: 14/07/2011.

gr/dl, Glasgow <10, albuminorraquia  $\geq$ 250 mg/dl y pleocitosis  $\leq$  200/mm<sup>3</sup> se correlacionó significativamente con mortalidad ( $p < 0.001$ ). **Conclusión:** Fue posible identificar en pts con MN factores de riesgo al ingreso asociados con mortalidad. Una escala de mortalidad basada en la presencia de factores de riesgo podría constituir un instrumento valioso y de fácil aplicación para establecer el riesgo de severidad y el pronóstico de la meningitis neumocócica al ingreso.

**Palabras Claves:** Meningitis neumocócica, escala pronóstica, escala de mortalidad.

## INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana representa una de las más severas infecciones humanas afectando principalmente a niños menores de 5 años<sup>(1)</sup>. Hasta principios de la presente década la mayoría de los casos de meningitis bacteriana en el Paraguay eran causados por el *Haemophilus influenzae* tipo b y el *Streptococcus pneumoniae*<sup>(2)</sup>. Sin embargo, posterior a la introducción de la vacuna anti-*H. influenzae* tipo b (componente de la vacuna pentavalente del Programa Ampliado de Inmunizaciones) hubo un cambio dramático en la etiología de la meningitis bacteriana en nuestro país con un descenso considerable de casos de meningitis por *H. influenzae*, pasando el *S. pneumoniae* a representar la causa más frecuente de la enfermedad en niños. Aunque la ocurrencia de las consecuencias negativas de la meningitis neumocócica se ha reducido considerablemente en países del primer mundo con la introducción de la vacuna neumocócica conjugada, en nuestro país donde la vacuna no está disponible, la meningitis neumocócica tiene un impacto substancial en morbilidad y mortalidad<sup>(3)</sup>.

El primer objetivo en el tratamiento de las enfermedades infecciosas es disminuir la mortalidad que conllevan las mismas. En el caso de las meningitis neumocócicas el reconocimiento precoz de los casos puede hacer que aquellos que tienen probabilidad de fallecer reciban un tratamiento más agresivo (por ej. derivación a centros de referencia y/o hospitalización en una unidad de cuidados intensivos). De ahí el objetivo del presente estudio de identificar factores de riesgo presentes al ingreso de los pacientes con meningitis bacteriana causada por *S. pneumoniae* que se asocian a mortalidad y luego construir una escala anticipatoria que permita agrupar a pacientes con diferente riesgo de mortalidad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Sitio del Estudio.** El estudio se llevó a cabo en el Servicio

de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical, de Asunción, Paraguay, el cual es un centro hospitalario que sirve como institución de referencia de patología infecciosa y tropical a nivel nacional. Al año se hospitalizan aproximadamente 1000 pacientes, y las meningitis representan la causa de hospitalización entre 2.4% y 3.8% de los casos.

**Key words:** Pneumococcal meningitis, prognostic scale, scale of mortality.

de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical, de Asunción, Paraguay, el cual es un centro hospitalario que sirve como institución de referencia de patología infecciosa y tropical a nivel nacional. Al año se hospitalizan aproximadamente 1000 pacientes, y las meningitis representan la causa de hospitalización entre 2.4% y 3.8% de los casos.

**Diseño y población de estudio.** Este estudio ha sido de diseño retrospectivo, aunque cada caso de meningitis en la institución se incluye en forma prospectiva en una base estandarizada de datos desde el año 2007. En el presente reporte se incluyeron todos los casos de meningitis bacteriana causados por *S. pneumoniae* en niños menores de 15 años que se hospitalizaron entre el 2000 y abril del 2010. Se incluyeron solamente los casos en los cuales el microorganismo fue aislado por cultivo del líquido cefalorraquídeo y/o en hemocultivo. Casos sin confirmación por cultivo fueron excluidos. Igualmente se excluyeron pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida exceptuando desnutrición (incluyendo infección por el virus de inmunodeficiencia humana), cardiopatía congénita, cromosomopatía, antecedente reciente (menos de 6 meses) de cirugía neurológica, y enfermedad neurológica previa

**Variables clínicas.** Se consideraron datos sociodemográficos (edad, sexo, procedencia), clínicos (tiempo de evolución preadmisión, condiciones predisponentes, antibioticoterapia previa, síntomas y signos clínicos al ingreso como fiebre, convulsión, choque y estado del sensorio) así como datos laboratoriales al ingreso (hemograma, características citoquímicas del líquido cefalorraquídeo, cultivos, valoración de función renal, hepática y medio interno). Se definió como caso de choque a aquellos pacientes con presión arterial sistólica por debajo del percentil 5 para la edad. El estado neurológico del paciente se evaluó conforme a la escala de Glasgow. En cuanto a los

parámetros laboratoriales se definió como anemia severa a la presencia de valor de hemoglobina de  $7\text{g/dl}$  o menos. En el caso de los leucocitos sanguíneos se definió como leucopenia a la presencia en el hemograma de glóbulos blancos menor a  $5000/\text{mm}^3$  y leucocitosis a la cifra de  $15000/\text{mm}^3$  o más.

**Estudios microbiológicos.** La identificación de *S. pneumoniae* fue confirmada por el test de sensibilidad a optoquina y solubilidad en bilis. Cada cepa fue sometida a estudios de sensibilidad a penicilina utilizando el disco de oxacilina ( $1\text{ ug}$ ) como escrutinio y posteriormente determinación de la concentración inhibitoria mínima a penicilina y cefotaxima por método ipsilométrico (E-test). Las categorías de susceptibilidad fueron determinadas utilizando la guías 2008 del Comité Nacional de Estándares de Laboratorios Clínicos Estadounidense, considerándose como sensibles a penicilina G aquellas cepas con CIM  $\leq 0.06\text{ }\mu\text{g/ml}$ , susceptibilidad intermedia de  $0.12$  a  $1\text{ }\mu\text{g/ml}$  y resistentes a aquellas cepas con CIM  $\geq 2\text{ }\mu\text{g/ml}$ ; en el caso de cefotaxima los niveles de sensibilidad, susceptibilidad intermedia y resistencia fueron  $\leq 0.5\text{ }\mu\text{g/ml}$ ,  $1\text{ }\mu\text{g/ml}$  y  $\geq 2\text{ }\mu\text{g/ml}$ , respectivamente. Toda cepa con susceptibilidad intermedia a penicilina se consideró como resistente.

Se procedió además a serotipificar las cepas neumocócicas mediante la reacción de Neufeld Quellung utilizándose antisueros proveídos por el Statens Serum Institut, de Copenhagen, Dinamarca.

**Análisis estadístico.** Para las comparaciones los pacientes fueron distribuidos en dos grupos según que hayan sobrevivido o fallecido (variable independiente). Los datos colectados se analizaron utilizando el programa Epi-Info versión 6. Las variables continuas se compararon utilizando la prueba t de Student. Cuando los datos tuvieron una distribución que no fuera normal se utilizó la U de Mann-Whitney. Los datos categóricos se contrastaron utilizando la  $\chi^2$  con corrección de Yates (en caso que alguno de los valores fueran inferior a cinco). El análisis univariado de variables con una  $p < 0.05$  identificó predictores de mortalidad. La fortaleza de las asociaciones fue cuantificada utilizando la razón de momios (odds ratio) con intervalo de confianza del 95%.

Luego de identificadas aquellas variables asociadas a mortalidad (por lo menos con una  $p < 0.1$ ) se construyó una escala de 10 puntos donde a las variables significantes se atribuyó un puntaje (de 0 a 3) donde el mayor puntaje se confirió a aquellas de mayor significancia.

Posteriormente los pacientes fueron estratificados en tres grupos según el puntaje alcanzado al ingreso (de 0 a 3, de 4 a 7 y de 8 a 10).

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, 301 casos de meningitis bacteriana se hospitalizaron en el Servicio de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical. De este número de casos, 49 pacientes reunieron los criterios de inclusión. Tres casos no pudieron ser evaluados por expedientes clínicos incompletos, por lo que finalmente se analizaron por historias clínicas completas 46 pacientes.

La edad media de la población de estudio fue de  $3.4 \pm 5.1$  años, con distribución similar de sexo (relación masculino/femenino de 1:1). La media de evolución preadmisión fue de  $64 \pm 46$  hs, ingresando 25 pacientes (54%) con evolución igual o menor de 48 hs. La evaluación nutricional mostró que dieciocho pacientes (39%) se hallan con riesgo de desnutrición o desnutridos, presentando desnutrición de 2do. Grado o más ocho pacientes (17%). De los pacientes incluidos, en un caso se tuvo el antecedente de otitis media crónica y otro había experimentado traumatismo craneoencefálico 3 meses antes. Treinta y ocho pacientes (82%) habían recibido antes de la admisión tratamiento antibiótico, el cual fue por vía intravenosa en 5 casos (11%). Todos los pacientes fueron tratados con cefotaxima 200-300 mg/kg/día (la dosis más alta desde el año 2007). Solo cuatro casos recibieron terapia adicional con vancomicina a 60 mg/kg/día (dos casos por aislarse neumococo resistente a penicilina y cefotaxima) (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Características demográficas, clínicas y laboratoriales de la población de estudio

Característica	
Edad (años)	$3.4 \pm 5.1$
Sexo (M/F)	23/23
Síntomas pre-ingreso (horas)	$64 \pm 46$
ATB previo al ingreso (N° de pacientes) (%)	38 (82%)
Días de fiebre antes del ingreso	$3.4 \pm 6.5$
<b>Características del LCR</b>	
Leucocitos ( $\text{mm}^3$ )	$3.013 \pm 8.224$
Glucosa (gr/dl)	$18.5 \pm 19.9$
Albumina (gr/dl)	$265 \pm 186.7$
Hemo cultivo (N° de pacientes)	21 (46%)
Hemo globina (gr/dl)	$9.3 \pm 9.86$
Glóbulos blancos ( $\text{mm}^3$ )	$12.478 \pm 7.735$
Neutrófilos ( $\text{mm}^3$ )	$8.997 \pm 7.433$
Plaquetas ( $\text{mm}^3$ )	$327.353 \pm 162.937$
Choque (N° de pacientes) (%)	14 (30%)
Convulsiones al ingreso (N° de pacientes) (%)	23 (50%)
Convulsiones dentro de las 48 hs (N° de pacientes) (%)	13 (28%)
Trastorno del sensorio (N° de pacientes) (%)	32 (69%)



La gravedad de los pacientes de la presente serie puede considerarse moderada a grave, ya que 32 pacientes (69%) presentaron en la evaluación inicial algún grado de alteración del sensorio (Glasgow <15), 14 pacientes (30%) ingresaron con choque o lo han desarrollado en las primeras 24 hs, y 23 pacientes (50%) habían convulsionado antes del ingreso.

En cuanto a las características laboratoriales de la población de estudio, 21/43 pacientes (46%) presentaron bacteremia al ingreso. La gran mayoría de los pacientes ingresó con anemia reflejado por la media de Hb al ingreso de  $9.3 \pm 3.8$  gr/dl, siendo las medias de leucocitos sanguíneos y plaquetas de  $12.478 \pm 97.735$  mm<sup>3</sup> y  $327.353 \pm 162.937$ /mm<sup>3</sup>, respectivamente. El examen del líquido cefalorraquídeo mostró la presencia de gérmenes al gram en 36 casos (78%), siendo las medias de glucosa, proteínas y celularidad de  $18.5 \pm 19$  mg/dl,  $265 \pm 186$  mg/dl y  $3013 \pm 8224$ /mm<sup>3</sup>, respectivamente. El estudio de susceptibilidad a antibióticos de las cepas neumocócicas mostró que el 27% (7/26) fueron no susceptibles o resistentes a penicilina, siendo esta figura para el caso de cefotaxima/ceftriaxona del 7.7% (2/26 cepas). Treinta cepas de *S. pneumoniae* fueron serotipificadas. Los serotipos 14 (n=8), 1 (n=5), 5 (n=4) y 6B (n=3) fueron los más frecuentes, representando estos serotipos en conjunto el 67% de las cepas neumocócicas responsables de los casos de meningitis bacteriana.

No hubo diferencia en la edad media entre los fallecidos ( $37 \pm 61$  meses) y los sobrevivientes ( $45 \pm 62$  meses). Datos relevantes como la edad  $\leq 6$  meses, sexo, la condición de desnutrición, antibioticoterapia previa o la presencia de bacteremia no fueron diferentes en ambos grupos (**Tabla 2**). Los pacientes que fallecieron tuvieron una tendencia a mayor duración de los síntomas preadmisión que los que sobrevivieron ( $51 \pm 38$  hs vs  $80 \pm 56$  hs,  $p > 0.1$ ), así como mayor frecuencia de convulsiones al ingreso o dentro de las primeras 48 hs (16/18 pacientes, 84% vs 16/27 pacientes, 74%), aunque las diferencias no fueron significativas. Igualmente aunque no hubo diferencias en la frecuencia de alteración del sensorio al ingreso entre los que fallecieron vs los que no fallecieron (74% vs 66%), la severidad de alteración del sensorio al ingreso evaluado por la escala de Glasgow fue significativamente mayor en el grupo que finalmente falleció: 6 de los que 18 que fallecieron (33%) ingresaron con Glasgow <10 vs solo 2 de 27 sobrevivientes (7%) ( $p = 0.03$ ). En este mismo sentido la presencia de choque al ingreso fue considerablemente mayor en el grupo de los fallecidos (10/18 pacientes, 50%) que en los sobrevivientes (4/27 pacientes, 15%) ( $p = 0.004$ ). Al analizar los serotipos causantes de meningitis, el serotipo 1 se asoció a

mortalidad: de los 5 casos de meningitis causados por este serotipo 1, cuatro fallecieron ( $p = 0.04$ ).

En el análisis univariado (**tabla 2**) se observó que una evolución preadmisión igual o menor de 48 hs ( $p = 0.1$ ), la presencia de convulsiones antes del ingreso o en las primeras 48 hs ( $p = 0.1$ ), un puntaje de Glasgow  $\leq 10$  ( $p = 0.03$ ), y la presencia de choque (RR 0.28, IC 0.1-0.77,  $p = 0.006$ ) fueron variables clínicas asociadas a mortalidad. Referente a los datos laboratoriales, el ingreso con una Hb  $\leq 7$ g/dl ( $p = 0.01$ ), la hipoglucorraquia  $\leq 20$ mg/dl (RR 8.79, IC 1.29-59.86,  $p = 0.0008$ ), hiperalbuminorraquia  $\geq 250$ mg/dl (RR 1.99, IC 1-3.94,  $p = 0.04$ ), pleocitosis  $\leq 200$ /mm<sup>3</sup> (RR 1.93, IC 0.98-3.82,  $p = 0.06$ ) igualmente se asociaron a mortalidad.

**Tabla 2.** Factores clínicos y laboratoriales de riesgo de mortalidad en la población de estudio

Variables	Fallecidos n=19	%	No fallecidos n=27	%	p
Edad $\leq 6$ m	10/19	52.6	13/26	50	NS
Desnutrición II/III	3/17	17.6	5/23	21.7	NS
Síntomas $\leq 48$ hs	8/19	42	17/26	65.3	0.1
Convulsiones al ingreso	10/18	55.5	11/26	42.3	0.38
Convulsiones a las 48hs	5/18	27.7	6/26	23	NS
Glasgow $\leq 10$	6/18	33	2/26	7.6	0.03
Choque	10/18	50	4/26	15.3	0.004
Pleocitosis $\leq 200$ mg/dl	9/18	50	6/26	23	0.06
Albúmina $\geq 250$ mg/dl	11/18	61	8/26	30	0.045
Glucosa $\leq 20$ mg/dl	17/18	94.4	12/26	46	0.03
Bacteremia	9/17	52.9	11/26	42.3	NS
Hb $\leq 7$ g/dl	5/18	27	0/27	0	0,01

En base a variables que se encontraron significativamente asociadas a mortalidad se construyó una escala de riesgo de mortalidad de 10 puntos integrada por la presencia de hipoglucorraquia  $\leq 20$ mg/dl (3 puntos), Hb  $\leq 7$ g/dl (2 puntos), Glasgow  $\leq 10$  (2 puntos), Choque (2 puntos), hiperalbuminorraquia  $\geq 250$ mg/dl (0.5 puntos), y pleocitosis  $\leq 200$ /mm<sup>3</sup> (0.5 puntos). Al estratificar por puntaje, en el grupo de 0 a 3 puntos hubieron 17 pacientes (37%), en el estrato de 4 a 7 hubieron 22 pacientes (48%) y en el estrato de 8 o más, siete pacientes (15%). De los 17 pacientes que ingresaron con un puntaje  $\leq 3$  puntos sobrevivieron el 94% (16 pacientes), falleciendo solo un paciente (6%); de los 22 pacientes que alcanzaron un puntaje entre 4 y 7, fallecieron el 50%. Finalmente de los 7 pacientes evaluados al ingreso con un puntaje de 8 o más, fallecieron el 100%. ( $p = 0.009$ ). De esta forma, al incrementar el puntaje se observó una relación directa con mortalidad (r de Pearson 0.79) (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Mortalidad en relación a la escala de meningitis neumocócica

Puntaje	Vivos n=27	Muertos n=19	Mortalidad %
0-3	16	1	6%
4-7	11	11	50%
8-10	0	7	100%

## DISCUSIÓN

Desde la introducción de la vacuna anti-*H. influenzae* tipo b (Hib) en el esquema de inmunización universal en varios países incluyendo el nuestro, ha habido un cambio substancial en el patrón epidemiológico de la meningitis bacteriana<sup>(2-4)</sup>, pasando el *S. pneumoniae* a constituir la causa más frecuente de meningitis en niños mayores de 1 mes de edad. La importancia de la etiología neumocócica de la meningitis radica en que a pesar de la antibioticoterapia apropiada y otras medidas de soporte adecuados (como hospitalización en unidad de cuidados intensivos) se asocia con mayor mortalidad y secuelas neurológicas comparada con la meningitis causada por *H. influenzae* tipo b o meningococo, constituyendo una de las enfermedades más letales de la presente centuria<sup>(5-8)</sup>. En este sentido, la tasa de mortalidad de meningitis neumocócica oscila entre el 8%<sup>(6)</sup> en algunos centros y 33% en nuestro país<sup>(1,3)</sup>.

La intención de este trabajo ha sido identificar factores de riesgo de muerte y elaborar una escala pronóstica de mortalidad aplicable al ingreso en niños con meningitis neumocócica la cual podría orientar hacia una conducta terapéutica más agresiva e ingreso oportuno a terapia intensiva. En la presente serie, llamativamente la edad no fue un predictor de mayor riesgo de mortalidad, a diferencia de otros estudios<sup>(9,10)</sup>. Aunque no existe duda que el sistema inmune de los niños es inmaduro en los primeros meses de la vida y existe mayor vulnerabilidad del tejido cerebral, desde el momento que el foco de atención del estudio fue mortalidad, es probable que las diferencias radiquen principalmente en secuelas lo cual constituye motivo de diferente trabajo. Igualmente, aunque en algunos estudios la mortalidad se ha asociado al sexo masculino, en el nuestro hubo distribución similar de sexo (relación 1:1)<sup>(9)</sup>.

Los pacientes que fallecieron tuvieron una tendencia a mayor duración de los síntomas preadmisión que los que sobrevivieron (51±38 hs vs 80±56 hs, p>0.1), así como mayor frecuencia de convulsiones al ingreso o dentro de las primeras 48 hs (84% vs 74%), aunque las diferencias no fueron significativas. La relación entre tiempo de

evolución preadmisión y mortalidad ha sido muy contradictoria, desde series de meningitis neumocócica donde no se ha observado diferencias entre tiempo de evolución preadmisión con mortalidad, a otras series de meningitis donde el menor tiempo de evolución se ha asociado a mal pronóstico, y otras donde la evolución prolongada se ha correlacionado a mejor pronóstico. La presencia de convulsiones ha sido un factor de mal pronóstico. Sin embargo aunque existe alguna tendencia a que los pacientes que fallecen tengan mayor frecuencia de convulsiones al ingreso o dentro de las primeras 48 hs, la presencia de esta manifestación de meningitis en nuestra serie ha sido tan alta tanto en los que fallecieron como en los que sobrevivieron que ha resultado en escaso valor pronóstico.

Sin ninguna duda que la condición clínica al ingreso ha sido la que más se ha correlacionado con mortalidad, lo cual se expresa en que en el grupo de fallecidos la presencia de choque y alteración severa del sensorio (medida por Glasgow) fueron claramente más frecuentes en los que fallecieron. En esta misma línea de hallazgos, la presencia de cambios importantes en el líquido cefalorraquídeo se relacionó con mayor mortalidad como el grado de hipogluorraquia y de hiperalbuminorraquia. La observación que el menor grado de pleocitosis se asocia a mortalidad puede explicarse en base a que los casos más agresivos evolucionan tan rápido que la expresión plena de la respuesta leucocitaria en el LCR (que es un santuario de déficit inmune en el organismo) demore más que el efecto deletéreo del microorganismo. No se ha observado que la presencia de bacteremia se correlacione con mortalidad en meningitis. Desde que la bacteremia mide solo el crecimiento del microorganismo en sangre (es decir un aspecto cualitativo), métodos más específicos como la determinación de la carga bacteriana por biología molecular pudiera ser un factor discriminativo, metodología que no se ha empleado en nuestra institución.

El pronóstico de las enfermedades infecciosas en particular depende del huésped. Aunque en la presente serie no se han incluido pacientes con inmunosupresión congénita o adquirida, un hallazgo relevante ha sido que la mortalidad ha sido mayor en pacientes con anemia severa (Hb≤7 gr/dl) al ingreso. Esta observación no es inesperada ya que previamente se había reportado que en casos de meningitis por *H. influenzae* tipo b el grado de anemia se correlacionaba con mortalidad<sup>(14)</sup>. La posibilidad que la carga bacteriana puede condicionar mayor anemia (en base a mecanismos hemolíticos) como la menor capacidad de transporte de oxígeno de la sangre en pacientes con anemia podrían ser explicaciones parciales.

La asociación entre mortalidad en infecciones neumocócicas y serotipos ha sido motivo de múltiples estudios <sup>(15-19)</sup>. Así, mientras Ruckinger S y col <sup>(18)</sup> en Alemania han observado asociación entre el serotipo 7F y mortalidad (14% de índice de letalidad), otros como Chin-Jung C y col. <sup>(19)</sup> no han constatado correlación entre mortalidad y serotipos. En nuestra serie la frecuencia del serotipo 7F ha sido excepcional (solo 1 caso), así como en el resto de América Latina. Sin embargo, el serotipo 1 que representa un serotipo frecuente en el Cono Sur de las Américas se ha correlacionado a mortalidad, dando énfasis en la necesidad de trabajos regionales en la evaluación de las enfermedades infecciosas <sup>(16)</sup>.

Uno de los principales objetivos del trabajo fue construir una herramienta que pudiera ser útil al pediatra que asiste al inicio a un paciente sospechoso de meningitis bacteriana para anticipar un pronóstico del paciente en términos de mortalidad, lo cual le permitiría decisiones importantes en la cabecera del mismo como remisión oportuna o atención en el hospital de contacto, necesidad de hospitalización en unidad de cuidados intensivos, así como implementación de medidas adyuvantes de soporte crítico. En base a variables que se encontraron significativamente asociadas a mortalidad se construyó una escala de riesgo de mortalidad de 10 puntos integrada por la presencia de hipoglucorraquia  $\leq 20$ mg/dl (3 puntos), Hb  $\leq 7$ g/dl (2 puntos), Glasgow  $\leq 10$  (2 puntos), Choque (2 puntos), hiperalbuminorraquia  $\geq 250$ mg/dl (0.5 puntos), y

pleocitosis  $\leq 200$ /mm<sup>3</sup> (0.5 puntos). Al estratificar por puntaje, esta escala fue altamente predictiva del pronóstico en los dos extremos. Los pacientes con puntaje bajo ( $\leq 3$ ) exhibieron un pronóstico excelente (mortalidad del 6%) mientras que los pacientes con puntaje elevado al ingreso ( $\geq 8$ ) un pronóstico ominoso (mortalidad del 100%). Los pacientes que presentaron al ingreso un puntaje intermedio tuvieron un pronóstico reservado (mortalidad del 50%). Probablemente este es el grupo donde los cuidados médicos pudieran influir en el pronóstico, y son los que sin ninguna duda se beneficiarán de las medidas de soporte críticos,

En conclusión, el presente estudio ha permitido identificar factores de riesgo actuales de la meningitis bacteriana causada por *S. pneumoniae*, la más frecuente actualmente en nuestro país. Igualmente se ha generado una herramienta útil al pediatra general que le puede permitir anticipar el pronóstico al ingreso de un caso de meningitis y tomar medidas oportunas que permitirían mejorar el pronóstico de los mismos. Al mismo tiempo el estudio revela la gran heterogeneidad de los casos de meningitis neumocócica. Es muy probable que al momento de realizar evaluaciones de estrategias terapéuticas deban compararse pacientes de la misma severidad, lo cual constituye igualmente otro beneficio de la herramienta que se propone. Se requieren de estudios adicionales que validen las conclusiones del presente estudio.

---

## REFERENCIAS

1. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD. Bacterial meningitis in the United States in 1995, Acive Surveillace Team. *N Engl J Med.* 1997;337:970.
2. Basualdo W, Arbo A. Invasive Haemophilus influenzae type b infections in children in Paraguay. *Arch Med Res.* 2004;35:126-133.
3. Lovera D, Arbo A. Risk factors for mortality in paraguayan children with pneumococcal bacterial meningitis. *Trop Med Intern Health.* 2005;10:1235-48.
4. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the century; global analysis of the disease burden 25 years after the use of polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13:302-17.
5. Peltola H, Roine I, Fernandez J. Adjuvant Glycerol and/or Dexamethasone to Improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1277-86.
6. Buckingham SC, McCullers JA, Lujan-Zilberman J. Pneumococcal meningitis in children: relationship of antibiotic resistance to clinical characteristics and outcomes. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:837.
7. Kornelisse Rf, Westerbeek CML, Spoor AB. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis.* 1995;21:1390.
8. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR. Effect of pneumococcal meningitis after the introduction of the heptavalent-pneumococcal conjugate vaccine in northern France. *Arch Dis Child.* 2007;92:1009.
9. De-Jonge RCJ, van-Furth AM, Wassenaar M, Gemke RJ,



- Terwee CB. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: A systematic review of prognostic studies. *BMC Infectious Diseases*. 2010;10:232.
10. Chao Y-N, Chiu N-C, Huang F-Y. Clinical features and prognostic factors in childhood pneumococcal meningitis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008;41:48-53.
11. Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9328):211-218.
12. Pelkonen T, Roine I, Monteiro L, Correia M, Pitkaranta A, Bernardino L, Peltola H. Risk factors for death and severe neurological sequelae in childhood bacterial meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1107-1110.
13. Kilpi T, Anttila M, Kallio MJ, Peltola H. Severity of childhood bacterial meningitis and duration of illness before diagnosis. *Lancet*. 1991;338:406-9.
14. O'Brien RT, Santos JI, Glasgow L, Landaw SA. Pathophysiologic basis for anemia associated with *Haemophilus influenzae* meningitis: preliminary observations. *J Pediatr*. 1981;98:928-31.
15. Martens P, Worm SW, Lundgren B. Serotype-specific mortality from invasive *Streptococcus pneumoniae* disease revisited. *BMC Infect Dis*. 2004;4:21.
16. Ríos AM, de-la Hoz F, Leal AL. The impact of antimicrobial resistance and *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution on the mortality of children under 5 years of age with invasive disease. *Rev Panam Salud Publica*. 1999;5:69-76.
17. Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:468-72.
18. Ruckinger S, von-Kries R, Siedler A, van-der Linden M. Association of serotype of *Streptococcus pneumoniae* with risk of severe and fatal outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:118-22.
19. Chih-Jung C, Lin CL, Chen YC. Host and microbiologic factors associated with mortality in Taiwanese children with invasive pneumococcal diseases, 2001 to 2006. *Diag Microbiol Infect Dis*, 2009; 63:194–200.