

## ARTÍCULO ORIGINAL

## Factores de riesgo de letalidad por meningitis bacteriana aguda

[Risk factors of lethality for acute bacterial meningitis]

**Omar Naveda***Unidad de cuidados intensivos "Dr. Francisco Finizola Celli". Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga".**Ciudad de Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela.*Correspondencia: Dr. Omar Naveda / Correo electrónico: [omarnavedam@yahoo.com](mailto:omarnavedam@yahoo.com)**Recibido:** 5 de febrero 2022**Aceptado:** 13 de marzo de 2022**Publicado:** 30 de abril de 2022**DOI:** [10.37980/im.journal.rspp.20221865](https://doi.org/10.37980/im.journal.rspp.20221865)**Palabras clave:** meningitis, letalidad, niños**Keywords:** meningitis, lethality, children**Reproducción:** Artículo de acceso libre para uso académico personal e individual. Prohibida reproducción para otros usos o derivados.**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés. Los autores declaran que han seguido los protocolos bioéticos y se obtuvo consentimiento informado para este trabajo.**Financiamiento:** Los autores declaran no tener fuentes externas de financiamiento asociados a este trabajo.**Resumen**

**Introducción:** A pesar del progreso en la medicina intensiva y de la amplia gama de antibióticos disponibles, la meningitis bacteriana aguda (MBA) sigue siendo una urgencia neurológica asociada a una alta letalidad y morbilidad que requiere evaluación y manejo inmediato. **Objetivo:** Determinar factores de riesgo para letalidad por MBA.

**Métodos:** Estudio transversal retrospectivo analítico realizado en el Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga" (Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela), entre enero-2017 y diciembre-2020. Regresión de Cox. **Resultados:** Un total de 69 niños con MBA fueron incluidos en el análisis. La letalidad fue del 15,9%. Los factores asociados a letalidad fueron: Edad menor de 1 año, sepsis, secreción inapropiada de hormona anti-diurética (SIHAD), acidosis metabólica persistente e infección por *Neisseria meningitidis*. Mediante un modelo de regresión de Cox se identificó como predictores independientes de letalidad en niños con MBA: Sepsis (HR=8,457; IC95%: 1,495 – 47,841; p = 0,016), SIHAD (HR=10,093; IC95%: 1,721 – 59,206; p = 0,010) e infección por *Neisseria meningitidis* (HR=8,758; IC95%: 1,982 – 38,697; p = 0,004). **Conclusión:** La sepsis, el síndrome de SIHAD y la infección por *Neisseria meningitidis* fueron identificados como variables independientes asociadas a letalidad en niños con MBA.

**Abstract**

**Introduction:** Despite progress in intensive medicine and the wide range of available antibiotics, acute bacterial meningitis (ABM) continues to be a neurological emergency associated with high lethality and morbidity, requiring immediate evaluation and management. **Objective:** Determine the risk factors for lethality by ABM. **Methods:** An analytical retrospective cross-sectional study was conducted in the Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga" (Barquisimeto, Lara Estate, Venezuela), between January - 2017 and December - 2020. Cox regression. **Results:** A total of 69 children with ABM were included in the analysis. The case-fatality rate was 15,9%. The factors associated with lethality were: children younger than 1 year, sepsis, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), and *Neisseria meningitidis* infection. Through Cox regression model was identified as predictors for lethality in children with ABM: Sepsis (HR=8,457; CI95%: 1,495 – 47,841; p = 0,016), SIADH (HR=10,093; CI95%: 1,721 – 59,206; p = 0,010) and *Neisseria meningitidis* infection (HR=8,758; CI95%: 1,982 – 38,697; p = 0,004). **Conclusions:** Sepsis, SIADH and *Neisseria meningitidis* infection were identified as independent variables related to lethality in children with ABM.

**Introducción**

Se estiman 170.000 defunciones cada año en todo el mundo por meningitis bacteriana aguda (MBA), por lo cual sigue siendo una amenaza global para la salud.<sup>1</sup> A nivel mundial, la incidencia de MBA ha disminuido con la introducción de las vacunas para la inmunización contra los gérmenes más frecuentes, sin embargo, el retraso en el diagnóstico y en el

tratamiento oportuno, tienen un gran impacto en su desenlace. Es por eso que la MBA es una de las enfermedades infecciosas que ha sido reconocida durante mucho tiempo como una de las patologías más devastadoras, tanto por su letalidad, como por las secuelas presentes en los supervivientes.

La incidencia mundial de la MBA es de aproximadamente 1,2 millones de casos al año, en Estados Unidos de América es de 2 a 10 casos por cada 100.000 habitantes por año, mientras que en el Reino Unido y en el oeste de Europa es de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes por año en la era post vacunación universal contra neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b y meningococo.<sup>2,3</sup>

En Latinoamérica y el Caribe, la incidencia de meningitis neumocócica fue de 4,6/100.000 en niños de 0 a 59 meses, entre los años 2000 y 2010.<sup>4</sup> En un reporte de vigilancia centinela de neumonía y meningitis en Colombia, la incidencia de meningitis bacteriana probable fue de 0,14/100 pacientes hospitalizados.<sup>5</sup> En Argentina se ha reportado una disminución de las hospitalizaciones por infección invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b a partir de la vacunación masiva, pero un aumento significativo a partir del año 2012 se ha hecho evidente, a pesar de las coberturas de vacunación.<sup>6</sup>

La letalidad por MBA está relacionada con factores que van desde las características del germen causal, su virulencia y patogenicidad, hasta las distintas cepas y serotipos; por otra parte, intervienen factores como las características del huésped; el nivel, cobertura y disponibilidad de recursos médicos sanitarios; así como también, el momento de solicitud de atención médica, diagnóstico precoz e instauración de la antibioticoterapia adecuada.

A pesar del progreso en la medicina intensiva y de la amplia gama de antibióticos disponibles, la MBA sigue siendo una urgencia neurológica asociada a una alta letalidad y morbilidad que requiere evaluación y manejo inmediato,<sup>7</sup> lo cual constituye un desafío permanente y refuerza la necesidad de incorporar mejores estrategias de prevención.

El objetivo primario de este estudio fue identificar factores de riesgo para letalidad por MBA en un hospital de atención terciaria.

## Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio transversal retrospectivo analítico, donde se revisaron las historias médicas de todos los pacientes menores de 15 años de edad con diagnóstico de egreso de MBA que fueron admitidos en el Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga" (Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela), entre Enero - 2017 y Diciembre - 2020. Los registros fueron facilitados por el Servicio de Historias médicas del hospital. Se excluyeron aquellos pacientes con condiciones clínicas subyacentes (cardiopatía congénita cianógena, síndrome de Down, infección por virus de inmunodeficiencia humana, neoplasias, malformaciones del sistema nervioso central, diabetes mellitus, uso previo de esteroides u otras drogas inmunosupresoras, y uso de terapia antimarial por convulsiones crónicas), pacientes con dispositivos de deri-

vación ventriculoperitoneal previo a la admisión e historias médicas sin registros completos. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la institución.

Para el diagnóstico de MBA se utilizaron criterios clásicos del análisis citoquímico del líquido cefalorraquídeo [LCR]<sup>8</sup> con o sin confirmación de la etiología microbiológica. Cuando fue posible la confirmación microbiológica se realizó a través de cultivos convencionales de LCR y/o determinación de antígenos microbianos específicos en LCR. El tratamiento de la MBA consistió en medidas generales, inicialmente antibioticoterapia empírica de acuerdo a la edad del paciente, luego ajustada según el aislamiento microbiológico cuando fue posible o según la evolución clínica; uso de dexametasona, y cuidados de soporte avanzado cuando hubiese indicación.

Las variables registradas fueron: generales (edad, sexo, desnutrición), signos/síntomas en la admisión (días de duración de los síntomas antes de la admisión, convulsiones, estupor/somnolencia, shock), enfermedades pre-existentes, uso de antibióticos previos, esquema de inmunización incompleto, mala evolución (convulsiones, estupor/somnolencia, sepsis, shock, secreción inapropiada de hormona antidiurética [SIHAD], ventilación mecánica), complicaciones agudas del sistema nervioso central [SNC] (efusión subdural, déficit focal neurológico, hidrocefalia, estatus convulsivo), laboratorio (hemoglobina < 7 gr/dL, leucocitosis > 20 mil/mm<sup>3</sup>, leucopenia < 5 mil/mm<sup>3</sup>, trombocitosis > 600 mil/mm<sup>3</sup>, trombocitopenia < 100 mil/mm<sup>3</sup>, acidosis metabólica persistente, hemocultivo positivo, Proteína C reactiva cuantitativa), datos del LCR (leucorraquia, glucorraquia, proteinorraquia, tinción de Gram y gérmenes) y desenlaces: días de hospitalización y letalidad.

Los resultados de laboratorio y los datos del LCR corresponden a los obtenidos durante la admisión o, los primeros estudios realizados en las primeras 24 horas de admitido el paciente. Si los datos aportados por la muestra de la primera punción lumbar no resultaron concluyentes, se registraron los de aquella que resultara en el diagnóstico. La desnutrición fue determinada en los menores de 5 años de edad con la relación peso/talla con valores de  $z \leq 2$  y riesgo nutricional con valores de  $z$  entre -1,9 y -1; y en los mayores de 5 años, se consideró desnutrición con el Índice de masa corporal menor del percentil 3 y riesgo nutricional entre percentil 3 y percentil 10, en base a los patrones de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud del 2006. Se consideró shock a la hipotensión arterial de acuerdo a la edad del paciente refractaria a la administración mayor de 40 cc/Kg de peso de fluidos, que requirió uso de soporte vasoactivo. Las enfermedades pre-existentes fueron: diarrea, asma, otitis, faringoamigdalitis y neumonía. Se consideró uso de antibióticos previos, al uso de terapia antimicrobiana (oral o endovenosa) por más de 48 horas antes de la admisión. Fue considerado esquema de inmunización incompleto cuando al paciente no se les había administrado todas las vacunas correspon-

dientes para su edad, según el esquema de inmunización recomendado para niños y adolescentes de Venezuela.<sup>9</sup>

Las variables de mala evolución fueron registradas en cualquier momento de su estancia hospitalaria. Sepsis fue diagnosticada en todo paciente con pSOFA (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score) igual o mayor de 3 puntos con evidencia de infección.<sup>10</sup> SIHAD fue diagnosticada con la presencia de criterios clínicos: Sodio sérico < 130 mEq/L, osmolaridad plasmática < 270 mOsm/L, natriuresis > 40 mEq/L, osmolaridad urinaria > 500 mOsm/L, diuresis < 1 cc/Kg hora con normovolemia. Se consideró estatus convulsivo al episodio de convulsión que superó los 30 minutos de duración o la falta de recuperación del estado de conciencia entre episodios convulsivos más breves con duración superior a los 30 minutos.

La efusión subdural y la hidrocefalia fueron diagnósticas por tomografía axial computarizada de cráneo. El déficit focal neurológico incluyó: hemiparesia/hemiplejia, déficit visual o disartria. Por acidosis metabólica persistente se consideró aquella acidosis metabólica con pH < 7,2 y/o bicarbonato < 10 mmol/L refractaria a dos o más dosis de terapia alcalina con bicarbonato de sodio en menos de 24 horas. Se consideró hemocultivo positivo cuando en el hemocultivo se identificó algún germe patógeno común de MBA.

Para el cálculo del tamaño de la muestra, se utilizó información de los anuarios de morbilidad y mortalidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud de Venezuela del año 2013;<sup>11</sup> de esta forma, para una población de pacientes pediátricos con MBA de 368 con una proporción esperada de letalidad del 29,3%, con un nivel de confianza del 95% y una precisión absoluta del 10% y un efecto de diseño de 1,0; el tamaño de una muestra simple se estimó en 66 niños con MBA. La muestra durante el período de estudio fue de 69 pacientes. El programa utilizado para el cálculo de la muestra fue el Epidat 3.1.

El total de historias médicas con diagnóstico de egreso de MBA en menores de 15 años entre Enero del 2017 y Diciembre del 2020 fueron 89, fueron excluidas: 12 por pacientes con condiciones clínicas subyacentes, 5 por pacientes con dispositivos de derivación ventriculoperitoneal previo a la admisión y 3 por registros incompletos.

El programa SPSS Statistics®, versión 17.0, se utilizó en el análisis estadístico. El análisis descriptivo incluyó medianas y rangos intercuartílicos (RIC) para variables cuantitativas y porcentajes para variables cualitativas. Se utilizó  $\chi^2$  de Pearson para contrastar datos cualitativos y Test U de Mann-Whitney para contrastar datos cuantitativos. Se consideró significativo toda  $p < 0,05$ . Las variables comparadas según letalidad fueron estudiadas por medio de análisis bivariado. Las variables clínicamente relevantes y asociadas a letalidad

en el análisis bivariado, fueron utilizadas para crear un modelo de regresión de Cox con un valor de  $p < 0,05$  como criterio de entrada, fue utilizado un procedimiento de "introducir".

## Resultados

Este estudio fue realizado con el objetivo de investigar factores de riesgo para letalidad en niños con MBA, 69 niños con MBA fueron incluidos en el estudio. La letalidad de este grupo de pacientes fue del 15,9%. 42,0% fueron menores de 1 año de edad. El tiempo de desarrollo de síntomas antes de la admisión fue de 4,0 días con un RIC de 8,0 días. 27,5% presentó shock en la admisión. 37,7% presentó enfermedad pre-existente. Al 33,3% se les administró antibióticos antes de su admisión. El 42,0% presentó estupor/somnolencia en algún momento de su hospitalización. El 15,9% desarrolló estatus convulsivo. El 33,3% tuvo hemocultivo positivo. Hubo crecimiento bacteriano en el 53,6% de los cultivos de LCR. En el 81,2% de las muestras, la tinción de Gram de LCR logró identificar el tipo de bacteria involucrada en la infección. En el 46,4% no hubo determinación del agente etiológico causal en los medios de cultivo para LCR. Los gérmenes más comunes fueron *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. El resto de las características generales de la población de estudio están resumidas en la Tabla 1.

Las variables que mostraron diferencias significativas en el análisis bivariado fueron: Edad menor de 1 año (36,2% vs. 72,7%;  $p = 0,024$ ), sepsis (22,4% vs. 63,6%;  $p = 0,006$ ), SIHAD (3,4% vs. 27,3%;  $p = 0,005$ ), acidosis metabólica persistente (8,6% vs. 45,5%;  $p = 0,001$ ) e infección por *Neisseria meningitidis* (5,2% vs. 36,4%;  $p = 0,002$ ) cuyas proporciones fueron mayores en el grupo de fallecidos (Tabla 2).

Posteriormente, se hizo el análisis por modelo de regresión multivariable de Cox (Tabla 3), considerando las variables con  $p < 0,05$  en el análisis bivariado como covariables. Ajustando el modelo de regresión con letalidad y el tiempo total de hospitalización, los predictores independientes de letalidad en niños con MBA fueron: Sepsis (HR=8,457; IC95%: 1,495 – 47,841;  $p = 0,016$ ), SIHAD (HR=10,093; IC 95%: 1,721 – 59,206;  $p = 0,010$ ) e infección por *Neisseria meningitidis* (HR=8,758; IC 95%: 1,982 – 38,697;  $p = 0,004$ ). No resultaron asociados con letalidad: Edad menor de 1 año, ni acidosis metabólica persistente.

## Discusión

De acuerdo con el Global Burden of Disease, Injuries, and Risk factors (GBD) del 2016, la letalidad global por meningitis ha disminuido en un 21% desde 1990 hasta el 2016; sin embargo, se estimaron 70.841 muertes en niños de 1 – 11 meses y 56.412 muertes en niños de 1 – 4 años a nivel global.<sup>12</sup> En este estudio la letalidad por MBA fue del 15,9%, lo que la ubica dentro de un rango comparable con otros estudios

**Tabla 1.** Características de la población de estudio.

VARIABLE	TODOS (N = 69)
<b>Características generales:</b>	
Edad, años, Mediana (RIC)	2,0 (8,8)
Edad < 1 año, %	42,0
Sexo masculino, %	52,2
Desnutrición, %	7,2
<b>Síntomas/signos en la admisión:</b>	
Días de síntomas antes de la admisión, Mediana (RIC)	4,0 (8,0)
Convulsiones, %	23,2
Estupor/Somnolencia, %	24,6
Shock, %	27,5
<b>Enfermedad pre-existente, %</b>	<b>37,7</b>
<b>Uso de antibióticos previos, %</b>	<b>33,3</b>
<b>Esquema de inmunización incompleto, %</b>	<b>47,8</b>
<b>Mala evolución, %:</b>	
Convulsiones	29,0
Estupor/Somnolencia	42,0
Sepsis	29,0
Shock	27,5
SIHAD	7,2
Ventilación mecánica	18,8
<b>Complicaciones del SNC agudas, %:</b>	
Efusión subdural	7,2
Déficit focal neurológico	14,5
Hidrocefalia	4,3
Estatus convulsivo	15,9
<b>Laboratorio, %:</b>	
Hemoglobina < 7 gr/dL	24,6
Leucocitosis > 20 mil/mm <sup>3</sup>	37,7
Leucopenia < 5 mil/mm <sup>3</sup>	21,7
Trombocitosis > 600 mil/mm <sup>3</sup>	13,0
Trombocitopenia < 100 mil/mm <sup>3</sup>	13,0
Acidosis metabólica persistente	14,5
Hemocultivo positivo	33,3
PCR cuantitativa, Mediana (RIC)	23,0 (64,5)
<b>Datos del LCR:</b>	
Leucorraquia, Mediana (RIC)	1170 (3337)
Glucorraquia, Mediana (RIC)	23 (32)
Proteinorraquia, Mediana (RIC)	147 (111)
Detección en tinción de Gram, %	81,2
Gérmenes <sup>a</sup> , %:	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30,4
<i>Neisseria meningitidis</i>	10,1
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,8
<i>Escherichia coli</i>	2,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,9
<i>Streptococcus del grupo B</i>	1,4
Cultivos de LCR sin crecimiento	46,4
<b>Desenlaces:</b>	
Días de hospitalización, Mediana (RIC)	9 (15)
Letalidad, %	15,9

RIC: Rango Intercuartílico SIHAD: Secreción inapropiada de hormona antidiurética; SNC: Sistema nervioso central PCR: Proteína C reactiva LCR: Líquido cefalorraquídeo; aHubo crecimiento bacteriano en el 53,6% de los cultivos de LCR

recientes, donde se determinan tasas de letalidad por MBA que pueden variar entre menos del 5 % hasta un 27,6%.<sup>13-14</sup>

La edad menor de 1 año ha sido identificada como un factor que incrementa el riesgo de morbilidad y letalidad en niños con MBA.<sup>12,15</sup> El sistema inmune innato representa el primer evento en la defensa del huésped, siendo de tipo inespecífico, constituye la respuesta más precoz a la invasión microbiana, conteniendo la infección desde los primeros minutos a través de una amplia gama de mecanismos incluyendo fagocitosis, activación de citoquinas y muerte microbiana; además, el sistema inmune innato inicia y apoya a la inmunidad adaptativa.<sup>16</sup>

En los niños menores de 1 año, estos sistemas aún no han alcanzado un grado de madurez que le permita una respuesta adecuada ante la noxa infecciosa, lo que podría explicar el incremento en la letalidad en este grupo etario; sin embargo, en este estudio la edad menor de 1 año no constituyó un predictor independiente de letalidad.

En este estudio el desarrollo de sepsis en el contexto de una MBA se asoció con incremento en la letalidad. La presencia de hemocultivos positivos se ha asociado como predictor de complicaciones agudas: artritis séptica o efusión subdural en la MBA.<sup>15</sup> Excluyendo el período neonatal, la asociación entre MBA, sepsis y letalidad más reportada en la literatura comúnmente involucra a *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*.<sup>17,18</sup> Sepsis y meningitis comparten mecanismos fisiopatológicos similares, donde en el curso de una infección se desarrolla y se altera la regulación de mecanismos que conducen a lesiones sistémicas y cerebrales, desencadenadas por una respuesta compleja del huésped que consta de mediadores inmunitarios humorales y celulares, con alteraciones de la microvasculatura, con alteración de la barrera hematoencefálica e isquemia global y focal.<sup>19</sup>

Dentro del diagnóstico diferencial en pacientes con MBA que desarrollan hiponatremia, debería ser considerado el síndrome pierde-sal cerebral, SIADH, hipotiroidismo e insuficiencia adrenal central. Informes anteriores han indicado que la hiponatremia es un predictor independiente para el aumento de la morbilidad y de la letalidad en niños con MBA.<sup>20</sup> La hiponatremia moderada y grave (niveles de sodio sérico <130 mmol/L) se ha asociado con un mayor riesgo de letalidad en niños con meningitis neumocócica.<sup>21</sup> Por otro lado, la coexistencia de hiponatremia y SIHAD en niños con MBA se ha asociado previamente con tasas de letalidad más altas.<sup>22</sup> El descenso en los niveles de sodio producido por la SIHAD constituye una patología de relevancia, dado que, al ser el principal electrolito del líquido extracelular, puede modificar la distribución del agua corporal, con alto riesgo de edema cerebral, e incremento en la letalidad. Esto podría explicar que en este estudio la SIHAD se haya identificado como un predictor de letalidad en niños con MBA.

**Tabla 2.** Análisis bivariado: niños con MBA según letalidad.

VARIABLE	SUPERVIVIENTES N = 58	FALLECIDOS N = 11	<i>p</i> <sup>d</sup>
<b>Características generales:</b>			
Edad, años, Mediana (RIC)	2,0 (8,8)	1,0 (6,5)	0,051
Edad < 1 año, %	36,2	72,7	<b>0,024</b>
Sexo masculino, %	48,3	72,7	0,137
Desnutrición, %	5,2	18,2	0,127
<b>Síntomas/signos en la admisión:</b>			
Días de síntomas antes de la admisión, Mediana (RIC)	4,0 (6,0)	4,0 (8,0)	0,542
Convulsiones, %	22,4	27,3	0,726
Estupor/Somnolencia, %	22,4	36,4	0,325
Shock, %	25,9	36,4	0,475
<b>Enfermedad pre-existente, %</b>	<b>37,9</b>	<b>36,4</b>	<b>0,922</b>
<b>Uso de antibióticos previos, %</b>	<b>34,5</b>	<b>27,3</b>	<b>0,642</b>
<b>Esquema de inmunización incompleto, %</b>	<b>44,8</b>	<b>63,6</b>	<b>0,252</b>
<b>Mala evolución, %:</b>			
Convulsiones	31,0	18,2	0,389
Estupor/Somnolencia	39,7	54,5	0,359
Sepsis	22,4	63,6	<b>0,006</b>
Shock	25,9	36,4	0,475
SIHAD	3,4	27,3	<b>0,005</b>
Ventilación mecánica	15,5	36,4	0,105
<b>Complicaciones del SNC agudas, %:</b>			
Efusión subdural	6,9	9,1	0,797
Déficit focal neurológico	12,1	27,3	0,189
Hidrocefalia	3,4	9,1	0,400
Estatus convulsivo	17,2	9,1	0,498
<b>Laboratorio, %:</b>			
Hemoglobina < 7 gr/dL	24,1	27,3	0,825
Leucocitosis > 20 mil/mm <sup>3</sup>	39,7	27,3	0,437
Leucopenia < 5 mil/mm <sup>3</sup>	20,7	27,3	0,627
Trombocitosis > 600 mil/mm <sup>3</sup>	13,8	9,1	0,671
Trombocitopenia < 100 mil/mm <sup>3</sup>	10,3	27,3	0,126
Acidosis metabólica persistente	8,6	45,5	<b>0,001</b>
Hemocultivo positivo	31,0	45,5	0,352
PCR cuantitativa, Mediana (RIC)	23,0 (64,5)	24,0 (62,0)	0,502
<b>Datos del LCR<sup>b</sup>:</b>			
Leucorraquia, Mediana (RIC)	1170 (3044)	1230 (1507)	0,286
Glucorraquia, Mediana (RIC)	22,5 (28,0)	25,0 (29)	0,504
Proteinorraquia, Mediana (RIC)	146,5 (110,0)	155,0 (89,0)	0,909
Gérmenes Gramnegativos, %	19,0	45,5	0,056
<b>Gérmenes<sup>a</sup>, %:</b>			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	31,0	27,3	0,804
<i>Neisseria meningitidis<sup>c</sup></i>	5,2	36,4	<b>0,002</b>
<i>Streptococcus del grupo B</i>	1,7	0	0,661
<i>Escherichia coli</i>	1,7	9,1	0,182
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,4	0	0,532
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,2	9,1	0,610
Sin crecimiento en los cultivos de LCR	51,7	18,2	0,041
<b>Días de hospitalización, Mediana (RIC)</b>	<b>8,5 (15,0)</b>	<b>9,0 (10,0)</b>	<b>0,345</b>

RIC: Rango Intercuartílico SIHAD: Secreción inapropiada de hormona antidiurética; SNC: Sistema nervioso central PCR: Proteína C reactiva LCR: Líquido cefalorraquídeo; a) Hubo crecimiento bacteriano en el 53,6% de los cultivos de LCR; b) Hubo identificación del tipo de bacteria involucrada en la infección en el 81,2% de los LCR a través de la tinción de Gram; c) De los casos de infección por *Neisseria meningitidis* (7 casos), 2 presentaron meningitis con meningococcemia y 7 sólo meningitis; d)  $\chi^2$  de Pearson para datos cualitativos y test U de Mann-Whitney para datos cuantitativos.

La acidosis metabólica es un trastorno fisiológico importante asociado con alta letalidad.<sup>23</sup> El fundamento de la terapia para el tratamiento de una acidosis metabólica moderada o severa es que, independientemente de su causa, la acidemia afecta severamente el funcionamiento del sistema cardiovascular y debe ser corregida; de esta forma, para reducir

esta disfunción cardiovascular que incrementa la letalidad, el bicarbonato de sodio es el fármaco más utilizado.<sup>24</sup> La acidosis metabólica severa o persistente se ha descrito como un predictor de alta letalidad en pacientes críticamente enfermos,<sup>25,26</sup> a pesar de ello, en este estudio la acidosis metabólica persistente no constituyó un predictor de letalidad en

**Tabla 3.** Modelo de Regresión multivariable de Cox para letalidad por MBA.

VARIABLE	HR	IC <sub>95%</sub>	p
Edad menor de 1 año	2,916	0,424 – 20,051	0,277
Sepsis	8,457	1,495 – 47,841	0,016
SIHAD	10,093	1,721 – 59,206	0,010
Acidosis metabólica persistente	0,789	0,164 – 3,790	0,767
Infección por <i>Neisseria meningitidis</i>	8,758	1,982 – 38,697	0,004

HR: Hazard ratios IC: Intervalo de confianza; SIHAD: Secreción inapropiada de hormona antidiurética.

niños con MBA.

La infección por *Neisseria meningitidis* ocurre en formas endémicas y epidémicas, tanto en países en vías de desarrollo como en países desarrollados a pesar de haber avances importantes en la epidemiología, diagnóstico y tratamiento de esta infección.<sup>27</sup>

*Neisseria meningitidis* es la causa más común de meningitis bacteriana en el mundo occidental, más significativamente en aquellos países que han introducido la inmunización universal contra *Haemophilus influenzae* tipo b y contra *Streptococcus pneumoniae*.

A pesar del desarrollo y utilización adecuada de antibióticos y del manejo de soporte vital oportuno, la tasa de letalidad por meningitis meningococcica ha permanecido estable en los últimos 20 años, en aproximadamente 9 a 12%, y los pacientes con meningococcemia presentan una letalidad de hasta un 50%.<sup>28</sup> Posiblemente la letalidad por infección por *Neisseria meningitidis* se debe a una respuesta inflamatoria sistémica exagerada, asociada a una endotoxinemia grave.<sup>29</sup>

En este estudio se identificó a la infección por *Neisseria meningitidis* como predictor independiente de letalidad en niños con MBA, lo que es consistente con otros reportes incluyendo el del GBD 2016.<sup>12,30</sup> Sin embargo, existen reportes donde la MBA por infección por *Neisseria meningitidis* se asoció con un mejor pronóstico, con respecto a otras etiologías.<sup>31</sup>

En este estudio, un hallazgo que plantea un reto es el problema de detectar bacterias en la tinción de Gram del LCR y posteriormente obtener cultivos de LCR sin crecimiento bacteriano.

En esta investigación, los resultados microbiológicos se obtuvieron con técnicas convencionales. En el 81,2% de las muestras se pudo observar la bacteria involucrada en la infección con la tinción de Gram del LCR; sin embargo, sólo hubo crecimiento bacteriano en el 53,6% de los cultivos de LCR realizados. Esto podría deberse a: errores en la conser-

vación y manejo de la muestra, muestras de muy poco volumen, falsos positivos en la tinción de Gram por contaminación, o infección por un microorganismo que no crezca en los medios de cultivo utilizados.

Esta investigación tiene limitaciones importantes que deben ser mencionadas. La comprobación etiológica fue realizada sólo con cultivos convencionales, y en muy pocos casos con la determinación de antígenos microbianos específicos en LCR. No hubo sero-tipificación.

Se incluyeron pacientes sin crecimiento bacteriano en los cultivos de LCR, a pesar de que en el 81,2% de los LCR hubo identificación del tipo de bacteria en la tinción de Gram.

Se desconoce si hubo comprobación del estado de inmunización con la revisión de la tarjeta de vacunas en todos los pacientes. No se incluyó una escala clínica para estimar la severidad de la enfermedad en los pacientes estudiados.

A pesar de que fue calculado el tamaño de la muestra en base a registros fiables, el subgrupo de pacientes fallecidos fue relativamente pequeño, en comparación con otros estudios.

Otros factores no incluidos en este estudio a considerar y que podrían tener relación con la letalidad por MBA son: multirresistencia bacteriana a los antibióticos, determinación de otros bio-marcadores inflamatorios (procalcitonina, lactato en LCR o ferritina); así como también, la medición de la presión del LCR o la determinación de la albúmina o lactato deshidrogenasa en LCR.

## Conclusiones

Resulta interesante destacar dos hallazgos: la infección por *Neisseria meningitidis* fue significativamente más común en los niños fallecidos con MBA, y el desarrollo de sepsis o de SIHAD podría aumentar el riesgo de muerte en niños con MBA. De esta forma, el desarrollo de sepsis o de SIHAD y la infección por *Neisseria meningitidis* constituyeron factores de riesgo independientes para letalidad en niños por MBA.

En base a los hallazgos de este estudio, la antibioticoterapia agresiva contra *Neisseria meningitidis*, el reconocimiento precoz con la estandarización del manejo de la sepsis, y el diagnóstico precoz y tratamiento adecuado de la SIHAD, podría disminuir la tasa de letalidad por MBA en niños. De cualquier

forma, la mejor opción para la prevención de la MBA es a través de la implementación de un programa de inmunización efectivo contra los agentes etiológicos más comunes prevenibles con vacunas.

## Referencias

- Sáfadi MA, Cintra OA. Epidemiology of meningococcal disease in Latin America: current situation and opportunities for prevention. *Neurol Res*. 2010; 32(3):263-271.
- Pérez P, Montenegro B, Serrano A, Rodríguez C, Pascual SF, Fabregas MT et al. Meningitis Agudas. *Medicine* 2018;12(54): 3199-3209
- Mace SE. Acute Bacterial Meningitis. *Emerg Med Clin N Am*. 2008; 26(2): 281-317. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2008.02.002>
- Ciapponi A, Elorriaga N, Rojas JL, Romano M, Martí SG, Bar-dach A, et al. Epidemiology of pediatric pneumococcal meningitis and bacteremia in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(9): 971-8. doi: 10.1097/INF.00000000000000363.
- Camacho-Moreno G, Duarte C, García D, Calderón V, Maldonado LY, Castellar L, et al. Sentinel surveillance for bacterial pneumonia and meningitis in children under the age of 5 in a tertiary pediatric hospital in Colombia - 2016. *Biomédica*. 2021; 41(Supl.2):62-75
- Gentile Á, Martínez AC, Juárez M del V, et al. Meningitis por *Hemophilus influenzae* b: ¿estamos ante una reemergencia? 24 años de experiencia en un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115:227-33
- Alamarat Z, Hasbun R. Management of Acute Bacterial Meningitis in Children. *Infect Drug Resist*. 2020; 13: 4077-4089.
- Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Meningitis. En: Gershon AA, Hotez PJ, Katz, eds. Krugman's infectious diseases of children. 11<sup>a</sup> edición. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 373-90
- Carrizo J, Betancourt A, Izaguirre J, Pérez Y, Drummond T, Figueroa D, et al. Esquema de inmunizaciones para niños y adolescentes de Venezuela. Recomendaciones Enero 2017. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. *Arch Venez Puer Ped*. 2017; 80 (1): 34 – 40.
- Matics TJ, Sanchez LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(10):e172352.
- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuarios de Morbilidad y Mortalidad 2013. [Publicación en línea]. Disponible: URL: [https://drive.google.com/drive/u/1/folders/0By6RZhEqt4ajUjFFeDg5dnVsVTQ?resourcekey=0-YX-TwEYtmI1uZXHY7S\\_jVqA](https://drive.google.com/drive/u/1/folders/0By6RZhEqt4ajUjFFeDg5dnVsVTQ?resourcekey=0-YX-TwEYtmI1uZXHY7S_jVqA) y URL: <https://drive.google.com/drive/u/1/folders/0By6RZhEqt4ajVXctVGhPcWlvS2s?resourcekey=0-UrLCncSHSkpiNdDdoz3tbg>
- GBD 2016 Meningitis Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018; 17(12):1061-1082. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30387-9. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30507391; PMCID: PMC6234314.
- Uribe A, Correa S, Rodríguez LM, Barrientos JG, Orozco JP. Características clínicas, epidemiológicas y manejo terapéutico de la meningitis pediátrica en dos instituciones de Medellín, Colombia. *Univ. Salud*. 2018; 20(2): 121-130. DOI: <http://dx.doi.org/10.22267/rus.182002.116>
- Dueger EL, Asturias EJ, Halsey NA; Guatemala Pediatric Bacterial Surveillance Working Group. Culture- and antigen-negative meningitis in Guatemalan children. *Rev Panam Salud Pública*. 2008; 24(4): 248-55. doi: 10.1590/s1020-49892008001000004. PMID: 19133173
- Vasilopoulou VA, Karanika M, Theodoridou K, Katsioulis AT, Theodoridou MN, Hadjichristodoulou CS. Prognostic factors related to sequelae in childhood bacterial meningitis: data from a Greek meningitis registry. *BMC Infect Dis*. 2011; 11:214.
- Calbo E, Garau J. Of mice and men: innate immunity in pneumococcal pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 35:107-13.
- Lovera D, Arbo A. Risk factors for mortality in Paraguayan children with pneumococcal bacterial meningitis. *Trop Med Int Health*. 2005; 10(12):1235-41. doi: 10.1111/j.1365-3156.2005.01513.x. PMID: 16359403.
- Blanco B, Branas P, Yoshioka C, Ferronato A. Pediatric bacterial meningitis and meningococcal disease profile in a Brazilian General Hospital. *Braz J Infect Dis*. 2020; 24(4): 337-342. ISSN 1413-8670. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.06.001>.
- Leib SL, Täuber MG. Pathogenesis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am*. 1999; 13(3): 527-48, v-vi. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70093-3. PMID: 10470554.
- Lin WL, Chi H, Huang FY, Huang DT, Chiu NC. Analysis of clinical outcomes in pediatric bacterial meningitis focusing on patients without cerebrospinal fluid pleocytosis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016; 49:723-8. 10.1016/j.jmii.2014.08.013
- Chao YN, Chiu NC, Huang FY. Clinical features and prognostic factors in childhood pneumococcal meningitis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008; 41:48–53
- Patwari AK, Singh BS, Manorama DE. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in acute bacterial meningitis. *Ann Trop Paediatr*. 1995; 15:179–83. 10.1080/02724936.1995.11747769
- Jung B, Rimmeli T, Le Goff C. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care* 2011; 15: R238

24. Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of acute severe organic acidosis by nephrologists and critical care physicians: results of an online survey. *Clin Exp Nephrol.* 2006; 10: 111-7
25. Mochizuki K, Fujii T, Paul E, Anstey M, Uchino S, Pilcher DV, Bellomo R. Acidemia subtypes in critically ill patients: An international cohort study. *J Crit Care.* 2021; 64:10-17. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.02.006. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33725556.
26. Chang YC, Huang CC, Wang ST, Liu CC, Tsai JJ. Risk factors analysis for early fatality in children with acute bacterial meningitis. *Pediatr Neurol.* 1998; 18: 213-7
27. World Health Organization. Control of epidemic meningo-coccal disease. WHO Practical guidelines. 2a Ed. Disponible en: <http://www.who.int/emc>
28. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med.* 2003; 344(18): 1378-1388
29. Offit PA, Peter G. The meningococcal vaccine- public policy and individual choices. *N Engl J Med.* 2003; 349(24):2353-2356.
30. Mioramalala SA, Razafindratoivo RMR, Rakotozanany A, Miarimbola R, Weldegeebriel G, Mwenda JM, Robinson AL. Analysis of Death and Survival Factors Associated with Childhood Bacterial Meningitis at a Reference Pediatric Hospital in Antananarivo, Madagascar. *J Immunol Sci.* 2018; S (003): 17-23
31. Roine I, Peltola H, Fernández J, Zavala I, González Mata A, González Ayala S, Arbo A, Bologna R, Miño G, Goyo J, López E, Dourado de Andrade S, Sarna S. Influence of admission findings on death and neurological outcome from childhood bacterial meningitis.