

Artículo original

Meningitis bacteriana: factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones agudas

Bacterial meningitis: risk factors for development of acute complications

Dras. María Carolina Davenport*, María de la Paz Del Valle*, Paulina Gallegos*, Ana Lucila Kannemann* y Vivian S. Bokser**

RESUMEN

Introducción. A pesar del diagnóstico precoz y del tratamiento antibiótico adecuado, la meningitis bacteriana se asocia a una alta tasa de complicaciones neurológicas y morbilidad a largo plazo.

Objetivos. Estimar la incidencia de complicaciones neurológicas agudas en las meningitis bacterianas. Valorar la correlación entre valores de laboratorio, la edad del paciente y complicaciones neurológicas.

Población, materiales y métodos. Estudio retrospectivo. Se incluyeron pacientes de un mes a quince años de edad con diagnóstico de meningitis que ingresaron al Hospital "Dr. Pedro de Elizalde" entre enero de 2003 y noviembre de 2005. Las variables estudiadas fueron: edad de los pacientes, características citoquímicas del líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido por punción lumbar al ingreso: celularidad, proteinorraquia y glucorraquia, agente etiológico por aglutinación en látex en LCR, cultivo de LCR y de sangre periférica. En los análisis unifactoriales se utilizó la prueba de X^2 , para las variables numéricas se empleó la prueba de Wilcoxon. La información se evaluó mediante un análisis multifactorial, con un modelo de regresión logística.

Resultados. Se incluyeron 81 pacientes con meningitis bacteriana. Presentaron complicaciones neurológicas 18,51%, fallecieron 3,7%. La hiperproteinorraquia ($p=0,011$; $\beta=5,68$; IC 95%= 1,5-21,52), la menor edad del paciente ($p=0,022$; $\beta=0,61$; IC 95%= 0,40-0,93) y los hemocultivos positivos ($p=0,003$; $\beta=13,22$; IC 95%= 2,35-74) se asociaron a mala evolución. El *S. pneumoniae* se asoció con más complicaciones ($p=0,028$; $\beta=15$).

Conclusión. Los hemocultivos positivos, el aumento de la proteinorraquia y la menor edad de los pacientes exhiben una asociación estadísticamente significativa con la aparición de complicaciones agudas en la meningitis bacteriana.

Palabras clave: meningitis bacteriana, mortalidad, complicaciones agudas.

SUMMARY

Introduction. Bacterial meningitis is a severe disease. Though it is early diagnosed and proper antimicrobial therapy is indicated, neurological complications and long term morbidity still occur.

Objective. To update acute neurological complications incidence in bacterial meningitis. To describe the relationship between laboratory tests, patient age, neurological complications and death.

Population, material and methods. Patients aged

one month to fifteen years old with diagnosis of meningitis admitted at Dr. Pedro de Elizalde Hospital, between January 2003 and November 2005 were analyzed. The variables applied were patients' age, cerebrospinal fluid (CSF) laboratory values obtained by lumbar puncture at hospital admission: CSF white blood cells, CSF glucose, CSF proteins, agent identification by CSF latex agglutination test, CSF culture and peripheral blood culture. Multivariate analyses was conducted using logistic regression model. Chi squared test was used for univariate analyses. Numeric variables were analyzed by Wilcoxon test.

Results. 81 patients with bacterial meningitis were included, 18.51% presented neurological complications, 3.7% died. High CSF proteins ($p=0.011$; $\beta=5.68$; CI 95%= 1.5-21.52), younger age ($p=0.022$; $\beta=0.61$; CI 95%= 0.40-0.93) and positive blood culture ($p=0.003$; $\beta=13.22$; CI 95%= 2.35-74) were associated to worse evolution. *Streptococcus pneumoniae* had greater percentage of neurologic complications ($p=0.028$; $\beta=15$).

Conclusion. Positive peripheral blood culture, high CSF proteins and younger age present a significant statistical association with the development of acute complications of bacterial meningitis.

Key words: bacterial meningitis, mortality, acute complications.

INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana es una enfermedad grave de distribución universal que afecta individuos de todas las edades y especialmente a los niños. A pesar del diagnóstico precoz y del tratamiento antibiótico adecuado se asocia con una alta tasa de complicaciones neurológicas y un elevado riesgo de morbilidad a largo plazo.¹

La etiología varía según la edad de los pacientes. En neonatos, los patógenos más frecuentes pertenecen a la flora materna y al ambiente al que se expone al niño: *Listeria monocytogenes*, bacilos gramnegativos, estreptococo β -hemolítico del grupo B. Desde el mes de vida hasta los tres

* Residencia de Clínica Pediátrica del Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde".

**Servicio de Promoción y Protección de la Salud del Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde".

Correspondencia: delvallepaz@yahoo.com.ar

Conflicto de intereses: nada que declarar.

meses pueden coexistir gérmenes del período neonatal con *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *Haemophilus influenzae*. Desde esta edad hasta los cinco años, los gérmenes más frecuentes son *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. En los mayores de cinco años los microorganismos más comunes son *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*.^{2,3}

Según datos del Ministerio de Salud y Medio Ambiente^{3,4} *N. meningitidis* fue el agente más prevalente en la década de 1990. La incidencia anual de meningitis por *S. pneumoniae*, en números absolutos, ha permanecido estable en los últimos años. Sin embargo, su incidencia relativa ha sufrido modificaciones con relación a los otros gérmenes. Datos del Hospital de Niños R. Gutiérrez, hasta el año 1998 muestran que ocupó el tercer lugar; en 1999-2000 pasó a ser el segundo agente causal luego de *N. meningitidis* y en 2001-2004 ocupó el primer lugar.⁵

La incidencia de *H. influenzae* disminuyó en los últimos 10 años debido a la introducción de la vacuna en el Calendario Nacional en el año 1998; en nuestro país hubo 400 casos de meningitis por dicha bacteria en el año 1994 y sólo 22 casos en el año 2003, según el SINAVE. En el Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", el último caso comunicado de meningitis por *H. influenzae* se produjo en diciembre del año 2004, en un paciente que había recibido dos dosis de vacuna.

El diagnóstico de meningitis aguda bacteriana se confirma por el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), el Gram y el cultivo. Los hemocultivos contribuyen a la identificación del agente etiológico.²

Las complicaciones neurológicas agudas se presentan en un 20-30% de las meningitis bacterianas. Las más frecuentes son hidrocefalia, convulsiones, infarto cerebral, parálisis de pares craneales, alteraciones neuroendocrinas, colecciones intracraneales e hipertensión endocraneana.⁶ Las secuelas neurológicas se producen en un 10-20% de los casos de meningitis bacteriana e incluyen sordera neurosensorial, retraso psicomotor y parálisis cerebral, entre otras. La mortalidad varía (2-10%) en los lactantes y niños que padecen meningitis bacteriana, y se eleva a un 30% en los recién nacidos.²

Dada la importancia de reconocer los datos de laboratorio que puedan predecir la aparición de complicaciones agudas en las meningitis bacterianas es que decidimos realizar este trabajo, ya que el análisis citoquímico del LCR es el primer elemento disponible al ingreso del paciente.

De acuerdo con lo informado anteriormente se diseñó y ejecutó el siguiente estudio con el objetivo

de estimar la incidencia de complicaciones neurológicas agudas en las meningitis bacterianas y valorar si existe correlación entre la presencia de estas complicaciones con la edad del paciente, los valores de glucorraquia, proteinorraquia, recuento celular en el LCR al ingreso y germen identificado en cultivo de LCR y sangre.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, observacional.

Se incluyeron todos los pacientes de entre un mes y quince años de edad cuya historia clínica registraba como diagnóstico meningitis, que ingresaron al Hospital "Dr. Pedro de Elizalde" en el período de enero de 2003 hasta noviembre de 2005.

Se excluyeron los pacientes con PCR positiva para enterovirus en LCR, los LCR obtenidos por punción lumbar traumática, los pacientes menores de un mes de edad, los niños con enfermedades previas, los inmunocomprometidos, los pacientes con derivación ventrículo-peritoneal o con anomalías neurológicas.

Se consideró para el diagnóstico de meningitis la presencia en el LCR de alguna de las siguientes características: aspecto turbio, recuento leucocitario mayor a 10 con más del 60% de polimorfonucleares, glucorraquia menor a 0,40 g/l o relación glucosa en LCR/sangre menor al 50% y proteinorraquia mayor a 0,40 g/l y cuando se identificó germen en el LCR por coloración Gram o detección de antígenos de polisacáridos capsulares por aglutinación de partículas de látex o aislamiento por cultivo.^{1,2}

Las variables estudiadas fueron: edad de los pacientes (expresada en años), características citoquímicas del LCR obtenido por punción lumbar en el momento del ingreso: celularidad (en células por mm³), proteinorraquia (en gramos por litro) y glucorraquia (en gramos por litro), agente etiológico por aglutinación en partículas de látex en LCR, cultivo del LCR y de sangre periférica. Se buscó identificar la mejor combinación posible de estas variables para predecir un modelo pronóstico o regla de predicción clínica para disminuir de este modo la incertidumbre existente en esta patología.

La meningitis se define como de buena evolución cuando, una vez finalizado el tratamiento antibiótico establecido, el paciente mostró resolución completa de los signos y síntomas sin complicaciones neurológicas. Se consideró que el paciente presentó complicaciones neurológicas agudas cuando manifestó uno o más de los siguientes signos: hidrocefalia, absceso cerebral, colección/empiema subdural, infarto cerebral, parestias, con-

vulsiones, alteraciones endocrinas o en el fondo de ojo. Se evaluó también la incidencia de mortalidad durante la internación.

El Comité de Ética de Investigación del Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" aprobó la realización de este trabajo. No se solicitó consentimiento informado ya que los datos fueron obtenidos en forma retrospectiva de las historias clínicas.

En los análisis unifactoriales se utilizó la prueba de X^2 . Para las variables numéricas se utilizó la prueba T o la prueba de Wilcoxon según la normalidad de la distribución de las muestras; un valor de $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Para las variables cualitativas de más de una categoría se utilizaron variables ficticias. Se incluyeron las variables de a una por vez en un modelo multifactorial y se evaluó la significación estadística de cada una de ellas a través de la prueba de Wald. Finalmente, se retiraron las variables con una p mayor a 0,05. Las variables fueron analizadas mediante un modelo de regresión logística, para identificar los factores predictores independientes de complicaciones de meningitis bacteriana.

Los datos se cargaron en una base de datos confeccionada en Excel para su posterior análisis en el programa Stata versión 8.0. Los resultados de las variables se expresaron mediante rangos, medias, medianas y desvíos estándar.

Con el fin de contar con un número suficiente de meningitis complicadas que permitan valorar los factores predictivos, se estimó el tamaño muestral teniendo en cuenta una frecuencia esperada del 20% de meningitis con complicación. El tamaño muestral estimado fue de 85, mediante EPI INFO STAT CALC versión 6 1993.

RESULTADOS

Se analizaron 301 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de meningitis, de las cuales 220 fueron excluidas; 193 por presentar PCR positiva para enterovirus, 2 por ser pacientes inmunosuprimidos, 21 por presentar punción lumbar traumática y 4 por tener diagnóstico de anomalías neurológicas previas.

De los 81 pacientes incluidos, el rango de edad fue de un mes a quince años, con una edad promedio (media) de 7,54 años, una mediana de 3,38 años y un desvío estándar (DE) de 3,85. En este análisis unifactorial la diferencia es estadísticamente no significativa. Sin embargo, al incluirla en el modelo multifactorial esta variable cobra significación estadística, lo cual identifica a la edad como variable confundidora o supresora.

Presentaron buena evolución el 81,48% de la

muestra ($N = 66$); complicaciones neurológicas el 18,51% ($N = 15$) y fallecieron el 3,7% ($N = 3$).

Sobre un total de 15 meningitis complicadas, 8 pacientes presentaron convulsiones, 5 isquemia cerebral, 4 sufrieron hidrocefalia, 3 presentaron SIHAD/DBT insípida, otros 3 fallecieron, 1 presentó alteraciones en el fondo de ojo, 1 parálisis cerebral, 1 desarrolló absceso cerebral y ninguno presentó empiema subdural. Cabe destacar que algunas de las complicaciones se asociaron entre sí, motivo por el cual la cantidad de pacientes con complicaciones que aquí se describe, supera al total mencionado anteriormente.

En relación a la documentación bacteriológica, se ha observado en general un bajo porcentaje de aislamiento de germen (17,8%).

Se rescató *S. pneumoniae* en el 12,34% ($N = 10$) y hubo complicaciones agudas en el 60% de ellos. Presentar meningitis por neumococo es un factor de riesgo estadísticamente significativo para desarrollar complicaciones agudas ($p = 0,028$, $\beta = 15$). *N. meningitidis* se aisló en 11 pacientes (13,58%), uno (9,09%) de los cuales presentó complicaciones. En un solo paciente (1,23%) se rescató *H. influenzae*, y presentó complicaciones. Ver *Tabla 1*.

En relación a los valores de proteinorraquia, la mediana observada fue de 0,9 g/l, con un desvío estándar de 1,13 (mínimo 0,15 y máximo 7,8).

La glucorraquia presentó un valor de mediana de 0,5 g/l con un desvío estándar de 0,23 (mínimo 0 y máximo 1,12).

La celularidad presentó una mediana de 2.043, con un desvío estándar de 5.607 (mínimo 10 y máximo 43.000).

Según los resultados del análisis unifactorial detallados en la *Tabla 2*, las variables: hiperproteinorraquia, hipogluorraquia, hemocultivos y cultivo de LCR positivos se asociaron significativamente a la presencia de complicaciones.

Las variables asociadas a mayor probabilidad de desarrollar complicaciones fueron los hemocultivos positivos, los valores elevados de proteinorraquia y la menor edad de los pacientes (ver *Tabla 3* y *Gráficos 1* y *2*).

Tabla 1. Aislamiento bacteriológico y proporción de meningitis complicadas

Germen	Complicaciones		Total	P	β
	Sí	No			
<i>S. pneumoniae</i>	6 (60%)	4 (40%)	10	0,028	15
Otros gérmenes	4 (22,2%)	14 (77,8%)	18		

DISCUSIÓN

Según datos del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires⁷ durante el año 2007 y hasta la semana epidemiológica 20 se notificaron 24 casos de meningitis bacteriana en la Ciudad de Buenos Aires. En este período, la etiología más frecuente fue tuberculosis, seguida por las

bacterianas sin aislamiento, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*. En nuestro trabajo, en la mayoría de las meningitis bacterianas no se rescató germen alguno, hallándose luego en orden de frecuencia *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

La documentación bacteriológica en nuestro estudio fue de 17,8%, discordante con los datos registrados en publicaciones del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", donde se obtuvo un 63,3% de rescate de germen en el período 1992-2004.⁵

La mortalidad en los niños que superan el período neonatal en nuestro estudio fue del 3,7%. Sin embargo, la mortalidad promedio de los niños con igual patología en la Ciudad de Buenos Aires fue del 14,69% en el período 1991-1996, según el Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría.^{8,9} Atribuimos esta diferencia a la incorporación de la vacuna anti-*Haemophilus* en 1998, lo cual disminuyó la incidencia de meningitis por este germen.

El germen que más frecuentemente se asoció con mala evolución aguda fue *S. pneumoniae* (60%), dato coincidente con el 53,7% de casos complicados por esta etiología según la referencia anteriormente citada⁸ y con el 53,8% del trabajo publicado en la revista del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" en el 2005.⁵

En nuestro estudio, 18,51% presentaron com-

TABLA 2. Asociación entre presencia de complicaciones y variables (análisis unifactorial)

	Pacientes con complicaciones	Pacientes sin complicaciones	Valor de p (análisis unifactorial)
Observaciones	15 (18,51%)	66 (81,48%)	
Edad ⁽¹⁾	1,5	2,5	0,27
Celularidad ⁽¹⁾	800	280	0,15
Proteinorraquia ⁽¹⁾	1,08	0,54	0,0001
	N (%)	N (%)	
Hipoglucorraquia ⁽²⁾	5 (33%)	4 (6%)	0,019
Hemocultivos positivos ⁽²⁾	7 (46%)	5 (7,5%)	0,001
Cultivo de LCR positivo ⁽²⁾	9 (60%)	18 (27%)	0,015

(1) Medianas, Prueba estadística de Wilcoxon.

(2) N total y porcentaje.

TABLA 3. Factores de riesgo asociados a meningitis bacteriana complicada (análisis multifactorial)

Variable	Coefficiente β	Desvío estándar	Z	p>(z)	Intervalo de confianza 95%
Proteínas	5,68242	3,860832	2,56	0,011	1,5-21,52
Hemocultivos positivos	13,22032	11,62549	2,94	0,003	2,35-74,08
Edad	0,6137425	0,1306695	2,29	0,022	0,40-0,93

GRAFICO 1. Nivel de proteinorraquia en el grupo de pacientes con meningitis complicadas y no complicadas

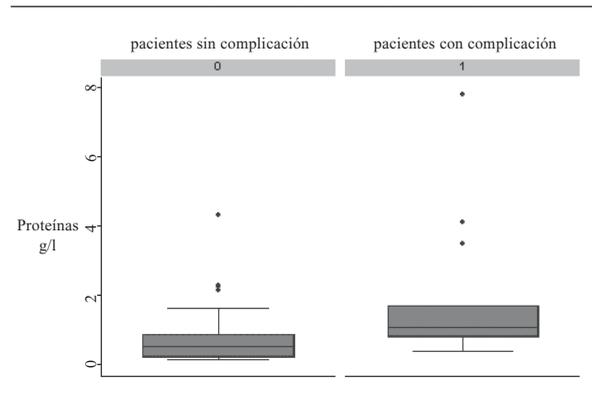
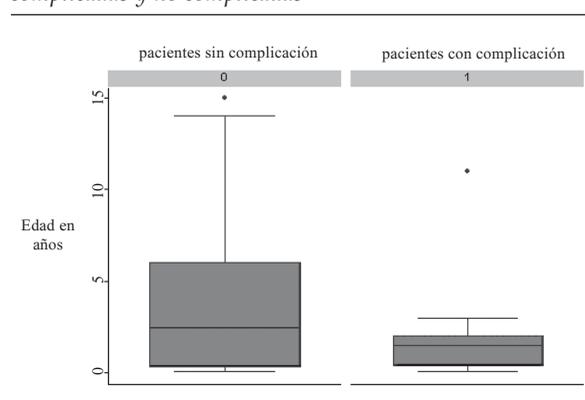


GRAFICO 2. Edad en el grupo de pacientes con meningitis complicadas y no complicadas



plicaciones neurológicas agudas, y las más frecuentes fueron: convulsiones, isquemia e hidrocefalia; datos similares a los publicados por el Comité Nacional de Infectología Pediátrica (20,9%),⁸ pero discordantes con el estudio de Abate H y cols., quienes registraron un porcentaje más elevado de pacientes con evolución complicada (27,1%), y las complicaciones neurológicas más frecuentes fueron: la colección subdural, la atrofia cerebral y la hidrocefalia.¹

Según nuestro análisis, la hiperproteorraquia es un factor altamente predictivo para mala evolución clínica, con resultados similares a los de otras publicaciones.^{8,10,11} Johnson WB y cols. encontraron mayor mortalidad en los pacientes con LCR turbio / purulento al ingreso y en aquellos con proteorraquia mayor a 1,5 g/l.¹⁰ Lucena y cols. describieron peor pronóstico en los pacientes con hiperproteorraquia, en ausencia de infección respiratoria baja y en aquellos con compromiso de pares craneales.¹¹

Observamos que a menor edad, mayor fue la posibilidad de manifestar alguna complicación neurológica, dato que también coincidió con los de otras publicaciones.¹² Abate H y cols. mencionaron esta relación en su trabajo, donde los niños con buena evolución presentaron una mediana de edad de 17 meses, en contraste con los que desarrollaron complicaciones neurológicas, en los cuales la mediana fue de 7,5 meses y en los fallecidos de 9 meses.¹

Los hemocultivos con rescate de germen se relacionaron con mayor probabilidad de presentar complicaciones agudas, en forma análoga al estudio de Rabbani MA y cols.¹²

En nuestro análisis multifactorial hemos observado que la glucorraquia no posee una asociación estadísticamente significativa; esto se contrapone con la mayoría de otros trabajos analizados,^{8,10,13,14} donde se evidencia que la hipoglucorraquia es un factor asociado a mala evolución. Es probable que esta diferencia se deba a que sólo evaluamos complicaciones neurológicas agudas y queda pendiente, para un análisis a largo plazo, el estudio de las complicaciones tardías, que, quizás, se asocien a la presencia de hipoglucorraquia. Así lo describen Eisenhut M y cols.,¹⁴ quienes hallaron valores de glucorraquia significativamente menores en los pacientes con meningitis por *S. pneumoniae* o *H. influenzae* que desarrollaron sordera neurosensorial a largo plazo.

También Johnson WB y cols. describieron la asociación de mayor mortalidad con la presencia de glucorraquia menor a 1 mg/dl.¹⁰ Mwangi y

cols, observaron que la hipoglucorraquia y el coma prolongado se asocian al desarrollo de secuelas neurológicas.¹⁴

Quizás, el incluir en un futuro otras variables, que representen los aspectos multicausales de las complicaciones de la meningitis bacteriana, como también el aumentar el número de la muestra, pueda mejorar la precisión en la predicción de este desenlace.

CONCLUSIONES

El 18,51% de los niños de entre un mes y quince años de edad con diagnóstico de meningitis bacteriana evolucionó con complicaciones neurológicas y el 3,7% falleció.

Las complicaciones neurológicas más frecuentes fueron: convulsiones, isquemia cerebral e hidrocefalia.

Los niños con meningitis bacteriana por *S. pneumoniae* presentaron mayor número de complicaciones neurológicas agudas que las observadas con el resto de los gérmenes hallados.

Los hemocultivos positivos, el aumento de la proteorraquia y la menor edad de los pacientes poseen una asociación estadísticamente significativa con la aparición de complicaciones agudas en el transcurso de la meningitis bacteriana. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Abate H, Apra E, Barros F, et al. Morbimortalidad de las meningitis bacterianas infantiles no neonatales. *Arch Argent Pediatr* 1999; 97(5):300.
2. Behrman R, Kliegman R. Nelson Tratado de Pediatría. 16^{ed}. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana 2000. págs 823-832.
3. Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Meningitis-meningoencefalitis. Guía para Pediatras. Diagnóstico, Tratamiento y Prevención. Buenos Aires: FUNDASAP; 2004:1-54.
4. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Ministerio de Salud de la Nación, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán". Vigilancia epidemiológica de meningoencefalitis por unidades centinela, 2002.
5. Bakir J, Turco M, Umido V, et al. Epidemiología de las meningitis agudas bacterianas en un hospital pediátrico. Buenos Aires. *Rev Hosp Niños* 2005; 217-221.
6. Paganini H, Debbag R. CEDIP. Curso de educación a distancia de infectología pediátrica. Mód. 2. Infecciones severas. Meningitis bacteriana. 2002; págs. 20-27.
7. Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Síntesis de situación actual. Meningoencefalitis. 2007.
8. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Infectología. Libro Azul de Infectología Pediátrica. 2^a ed. Buenos Aires: SAP; 2000. (16):145-179.
9. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-haemophilus influenzae era. *Pediatrics* 2002; 110(4):712-18.
10. Johnson W, Adedovin OT, Abdulkarian AA, Olanrewaju WI. Bacterial pathogens and outcome determinants of

- childhood pyogenic meningitis in Ilorin, Nigeria. *Afr J Med Sci*. 2001; 30(4):295-303.
11. Lucena R, Fonseca N, Nunes L. Intra-hospital lethality among infants with pyogenic meningitis. *Pediatr Neurol* 2005; 32(3):180-3.
 12. Rabbani MA, Khan AA, Ali SS, et al. Spectrum of complications and mortality of bacterial meningitis: an experience from a developing country. *J Pak Med Assoc* 2003; 53(12):580-3.
 13. Mwangi I, Berkley J, Lowe B. Acute bacterial meningitis in children admitted to a rural Kenyan hospital: increasing antibiotic resistance and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(11):1042-8.
 14. Eisenhut M, Meehan T, Batchelor L. Cerebrospinal fluid glucose levels and sensorineural hearing loss in bacterial meningitis. *Infection* 2003; 31(4):247-5.