

Estudio prospectivo multicéntrico de la meningitis bacteriana grave pediátrica

J. Casado Flores¹, M^a.A. García Teresa², F. Cambra³, J. Pilar Orive⁴, J.L. Teja⁵, A. Rodríguez Núñez⁶, E. Quiroga⁷, C. Calvo⁸, M^a.A. Ruiz Extremera⁹, J. Pérez Navero¹⁰, J. Melendo¹¹, J.A. Soult¹²

Resumen. *Objetivos:* Conocer las características epidemiológicas, clínicas y los factores asociados con la mortalidad de las meningitis bacterianas graves en España en pacientes ingresados en UCI pediátrica.

Material y métodos: Estudio prospectivo y multicéntrico que incluyó a los niños diagnosticados de meningitis que necesitaron asistencia en la UCI Pediátrica de 11 hospitales españoles. Período de estudio: mayo 1994-abril 1995.

Resultados: Se estudiaron 125 pacientes cuya edad media fue de $3,55 \pm 3,32$ años (intervalo: 1 mes-16,5 años). Fueron meningitis bacterianas 88, probablemente bacterianas 30 y asépticas 7. Los gérmenes aislados más frecuentemente fueron *N. meningitidis* (52, de ellos el 25% fueron serogrupo C), *H. influenzae* tipo b (17) y *S. pneumoniae* (8). La incidencia de cada germen varió con la edad; todos los casos de *H. influenzae* tipo b fueron menores de 3 años; en el primer año de vida la incidencia de *H. influenzae* tipo b y meningococo fue similar (27% versus 31%) y en los primeros 3 años el *H. influenzae* tipo b fue responsable de 1 de cada 3 meningitis bacteriológicamente documentada. Fallecieron 7 pacientes (5,6%): 3 neumococos, 1 *H. influenzae* tipo b, 1 meningococo y 2 gérmenes no identificados. Los pacientes que fallecieron presentaron al ingreso una menor puntuación en la escala de coma de Glasgow ($p=0,034$) y convulsiones ($p=0,001$). Se detectaron secuelas al alta de UCI Pediátrica en 9 pacientes (7,2%), 7 retraso psicomotor y 2 hipoacusia. Precisaron soporte hemodinámico 1 de cada 3 pacientes y el 15% soporte ventilatorio.

Conclusiones: La edad es un importante factor epidemiológico en la etiología de las meningitis agudas en Pediatría, principalmente *H. influenzae* tipo b ya que todos éstos ocurrieron en menores de 3 años de edad. En menores de 1 año la incidencia de *H. influenzae* tipo b fue similar al meningococo. *S. pneumoniae* fue el germen con más alta mortalidad (37,5%). El coma y las convulsiones al ingreso fueron factores predictores de mortalidad.

An Esp Pediatr 1997;47:466-472.

Palabras clave: Meningitis bacteriana. Coma. UCI Pediátrica.

BACTERIAL MENINGITIS IN CHILDREN. PROSPECTIVE AND MULTICENTER STUDY

Abstract. We prospectively studied the epidemiologic, clinic signs and outcome of bacterial meningitis in 125 children who were admitted

Grupo Colaborativo para el Estudio de las Infecciones del SNC en UCI Pediátrica: ¹Hospital Infantil Niño Jesús (Madrid). ²H. Sant Joan de Déu (Barcelona). ³H. de Cruces (Barakaldo). ⁴H. Marqués de Valdecilla (Santander). ⁵H. Xeral de Galicia (Santiago de Compostela). ⁶H. Infantil Teresa Herrera (La Coruña). ⁷H. Materno-Infantil de Málaga. ⁸H. San Cecilio (Granada). ⁹H. Reina Sofía (Córdoba). ¹⁰H. Miguel Servet (Zaragoza). ¹¹H. Infantil Virgen del Rocío (Sevilla).

Correspondencia: J. Casado Flores. Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil Niño Jesús. Av. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.

Recibido: Abril 1997

Aceptado: Septiembre 1997

into a PICU (Pediatric Intensive Care Unit) of 11 hospitals of Spain and whose meningitis was diagnosed between May 1994 and April 1995.

Results: The median age of the children was 3.55 ± 3.32 years (range 1 month to 16.5 yrs). Eighty-eight were bacterial meningitis, probably bacterial 30 and aseptic 7. The most frequently isolated organisms were *N. meningitidis* (52), *H. influenzae* type b (17) and *S. pneumoniae* (8). Twenty-five percent of *N. meningitidis* had C serotype. Incidence rate of each germen was depending of age. All patients diagnosed of *H. influenzae* type b meningitis were less than 3 years old. *H. influenzae* type b and meningococcus had similar incidence rate during the first year of life (27% versus 31%). During the first three years of life *H. influenzae* type b produced one third of bacterial meningitis. A mortality rate of 5.6% (seven patients: 3 *S. pneumoniae*, 1 *N. meningitidis*, 1 *H. influenzae* type b and 2 unknown germen) was observed. Patients who die had lower Glasgow coma score ($p=0.034$) and seizures ($p=0.001$) at admission. At discharge of PICU, 9 survivors (7.2%) had sequelae: mental retardation in 7 patients and hearing loss in two. One third of patients needed hemodynamic support and a 15% of them ventilatory support.

Conclusions: Age is an important epidemiological factor in the etiology of pediatric acute meningitis. *H. influenzae* type b and *N. meningitidis* had similar incidence rate during the first year of life. *S. pneumoniae* had the highest mortality rate (37.5%). The presence of coma and seizures at admission were associated with mortality.

Key words: Bacterial meningitis. Coma. PICU.

Introducción

La meningitis bacteriana continúa siendo, en cualquier edad de la vida, una grave enfermedad y causa en los niños una importante morbilidad por lo que frecuentemente necesita ser tratada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La incidencia de meningitis y su mortalidad dependen de diversas variables, siendo importantes la edad, el agente etiológico y el área geográfica. En el mundo occidental, la letalidad es del 15-20% para neonatos y menos del 10% para el resto de la edad pediátrica; dependiendo del germen, oscila en niños entre 8-50% para *Listeria monocytogenes*, 15% para *Neisseria meningitidis*, 5-15% para *Streptococcus pneumoniae*, 4% para *Haemophilus influenzae* tipo b⁽¹⁻³⁾ y en adultos varía entre 19-26% para las producidas por *S. pneumoniae*, 22% *L. monocytogenes*, 10-13% *N. meningitidis* y 3-6% *H. influenzae* tipo b^(4,5). Tanto las manifestaciones clínicas, como las complicaciones y el porcentaje de mortalidad varían ampliamente en función del agente etiológico y de la edad. Algunos pacientes desarrollan complicaciones cardiovasculares, respiratorias, neurológicas e hidroelectrolíticas, por lo que necesitan ser asistidos en UCI Pediátrica.

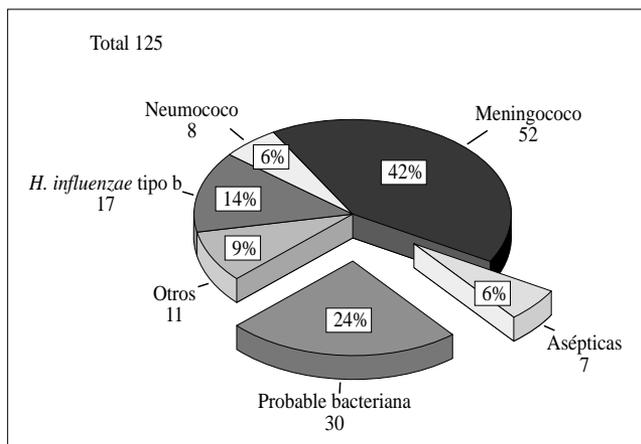


Figura 1. Distribución etiológica de las meningitis.

En nuestro medio se desconocen las características y evolución de las meningitis bacterianas graves, por lo que la experiencia se basa en estudios retrospectivos o en casuísticas procedentes de otros países en donde la frecuencia y distribución etiológica son diferentes. En España no existen datos epidemiológicos oficiales fiables de la etiología y evolución de las meningitis bacterianas; no obstante, diferentes estudios consideran que en nuestro medio las bacterias responsables de la práctica totalidad de las meningitis en la población infantil son *N. meningitidis*, *H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae*⁽⁶⁾, existiendo la sospecha de que en los últimos años se está modificando la responsabilidad etiológica de cada uno de ellos; así, se observa un aumento estadísticamente significativo de *H. influenzae* tipo b^(7,8), aunque sigue predominando *N. meningitidis*⁽⁹⁾. En un reciente estudio epidemiológico retrospectivo realizado en centros hospitalarios del área de Madrid se encontró que la tasa de incidencia de meningitis por estos dos microorganismos fue similar en los pacientes menores de un año de edad⁽¹⁰⁾.

Una buena parte de las meningitis agudas necesitan ser tratadas con antibioterapia empírica antes del aislamiento e identificación microbiológica; el conocimiento de las peculiaridades propias de cada etiología puede mejorar ese empirismo terapéutico inicial.

El objetivo de este trabajo fue conocer las características epidemiológicas, clínica y factores asociados con la mortalidad de las meningitis graves que requieren ingreso en UCI Pediátricas.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo y multicéntrico con la participación de once centros hospitalarios distribuidos por toda la geografía española en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de meningitis aguda y que necesitaron ser atendidos en UCI Pediátrica. Todos eran hospitales universitarios con programas de formación de residentes de Pediatría y con acreditación en Cuidados Intensivos Pediátricos. Los criterios de admisión en la UCI Pediátrica fueron determinados por los pediatras intensivistas en cada caso, de acuerdo a la grave-

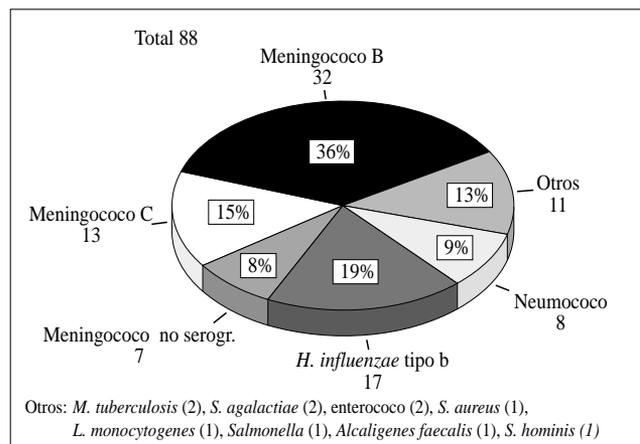


Figura 2. Valores absolutos y porcentuales de las meningitis con confirmación bacteriológica.

dad y a la necesidad de monitorización y/o terapia intensiva. La duración del estudio fue de 12 meses (mayo 1994-abril 1995), con objeto de englobar las cuatro estaciones del año que, como es conocido, tienen características epidemiológicas diferentes. Para asegurar la homogeneidad en la muestra, previamente se elaboró un protocolo de estudio y recogida de datos que fue aceptado por todas las UCI pediátricas participantes en el trabajo y se realizaron dos auditorías externas a lo largo del estudio. Durante el mismo se remitía una copia de cada nuevo caso registrado al coordinador del estudio.

Definición de variables. La inclusión de los pacientes en el estudio se realizó de acuerdo con los criterios que se exponen a continuación. Meningitis bacteriana: cuadro clínico compatible (fiebre o hipotermia, signos meníngeos, hipertensión de fontanela, vómitos, cefalea, ...) con > 20 células/mm³ en LCR y aislamiento del microorganismo responsable en el cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o sangre. Meningitis probablemente bacteriana: cuadro clínico compatible, con > 20 células/mm³ en LCR con predominio de polimorfonucleares y estudios microbiológicos negativos. Meningitis aséptica o linfocitaria: cuadro clínico compatible, con > 20 células/mm³ con predominio linfocitario, y determinaciones microbiológicas negativas. No se incluyeron en el estudio pacientes con sepsis o shock séptico y LCR con < 20 células/mm³ o estudios microbiológicos negativos. El serogrupaje de los meningococos se llevó a cabo en todos los casos a partir de los meningococos obtenidos en el cultivo del LCR y/o sangre, mediante técnicas de reacción antígeno-anticuerpo efectuadas en el hospital y/o en el laboratorio de referencia de Meningococo de Majadahonda.

Al ingreso se recogieron los siguientes datos: filiación, edad, sexo, motivo de ingreso, enfermedad de base, inmunizaciones, antibioterapia previa, escala de profundidad del coma (escala de coma de Glasgow o la modificación de la misma para lactantes), existencia o no de convulsión, fiebre, rigidez de nuca, abombamiento o hipertensión de la fontanela, petequias o equimosis, otitis e infección respiratoria.

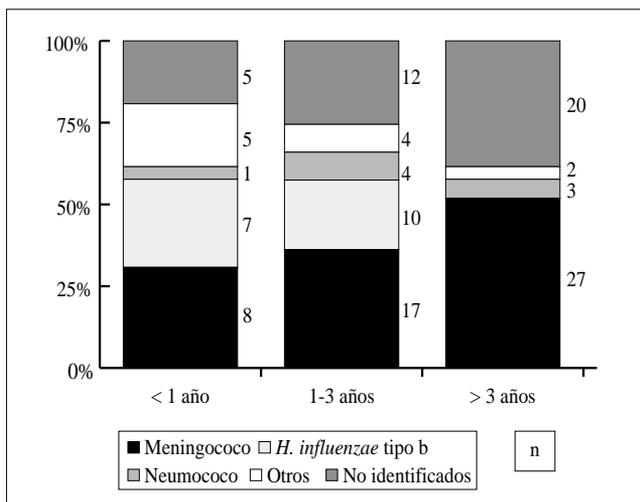


Figura 3. Distribución de la edad según agente etiológico de la meningitis. Los valores al margen indican el número de casos.

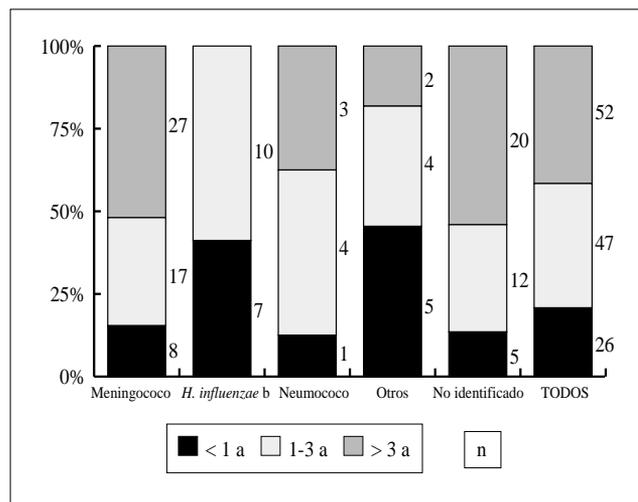


Figura 4. Distribución de los agentes etiológicos de la meningitis según grupo de edad. Los valores al margen expresan el número de casos.

Después de la obtención de muestras para el estudio microbiológico (sangre, LCR, exudado ótico), hematológico, coagulación y bioquímica, los pacientes fueron tratados con antibióticos dependiendo de la edad y sospecha etiológica, así como con las medidas estandarizadas para este tipo de enfermedad; se registraron otras pruebas complementarias realizadas, la necesidad de soporte hemodinámico y respiratorio, la evolución (mortalidad y aparición de secuelas inmediatas, definidas como aquellas detectadas durante su ingreso en UCI) y los días de estancia en UCI y en el hospital.

Para el análisis estadístico de las variables cuantitativas, se utilizó el test de la t de Student y de Wilcoxon, y para las variables cualitativas el test de la Chi cuadrado con corrección de Yates y el test exacto de Fisher. Los resultados estadísticos obtenidos se ofrecen con una significación del 95%.

Resultados

Durante el período de estudio, 125 pacientes diagnosticados de meningitis aguda fueron ingresados en UCI Pediátrica; 88 (70,4%) eran meningitis bacterianas, 30 (24%) probablemente bacterianas y 7 (5,6%) asépticas.

Los gérmenes aislados a partir del hemocultivo y/o cultivo de LCR fueron los siguientes: *N. meningitidis* en 52 (60%) pacientes, siendo cepas serogrupo B en 32 casos, serogrupo C en 13 y no serogrupables en 7; *H. influenzae* tipo b en 17 (19,7%) pacientes y *S. pneumoniae* en 8 (9,3%) pacientes. Los gérmenes implicados en los 11 pacientes restantes fueron *Mycobacterium tuberculosis* (2), *Streptococcus agalactiae* (2), enterococo (2), *Staphylococcus aureus* (1), *L. monocytogenes* (1), *Salmonella* (1), *Alcaligenes faecalis* (1) y *Staphylococcus hominis* (1) (Figs. 1 y 2).

La edad media de los pacientes era de $3,55 \pm 3,32$ años (intervalo: 1 mes-16,5 años); el 20,8% de los pacientes eran menores de 1 año de edad, el 37,6% estaba entre 1 y 3 años y el

41,6% era mayor de 3 años. El 57% fueron varones y el 43% niñas. La edad media de los pacientes con meningitis por *N. meningitidis* fue de $4,12 \pm 3,51$ años, por *H. influenzae* $1,3 \pm 0,79$ años y por *S. pneumoniae* $3,23 \pm 3,24$ años; el resto de los gérmenes produjeron infección en niños de diferentes edades. En los menores de un año de edad, 7 (33%) de los 21 casos bacteriológicamente comprobados fueron meningitis por *H. influenzae* tipo b y de los 56 gérmenes identificados en menores de 3 años, 17 (30,4%) fueron *H. influenzae* tipo b. Después de los tres años no se encontró ningún caso de meningitis por este germen. La distribución de cada germen dentro de cada grupo de edad se muestra en la figura 3; la distribución de la edad en cada grupo etiológico se expresa en la figura 4.

La duración media de la estancia en UCI Pediátrica fue de $4,4 \pm 7,58$ días (intervalo: 0,5 - 63 días) y la media de la estancia en el hospital fue de $18,2 \pm 22,37$ días (intervalo: 0,5 - 148 días). Los días de estancia en UCI y en el hospital para cada germen se expresan en la tabla I.

La mortalidad fue del 5,6% (7 pacientes): 3 casos correspondían a meningitis neumocócica, 1 a *H. influenzae* tipo b, 1 a meningitis meningocócica B y 2 a meningitis sin confirmación bacteriológica. La mortalidad según el agente causal fue del 37,5% para la etiología neumocócica, 5,8% en el *H. influenzae* tipo b, 2% para *N. meningitidis* (Tabla I). Los pacientes que fallecieron presentaron al ingreso, de forma estadísticamente significativa, una menor puntuación en la escala de coma de Glasgow ($p=0,034$) y convulsiones ($p=0,001$). Asimismo, los pacientes con meningitis neumocócica presentaron una mayor mortalidad con respecto al meningococo ($p=0,006$) y a los gérmenes no identificados ($p=0,03$). No hubo asociación significativa de la mortalidad con la edad, la existencia o no de petequias, de fiebre, de signos meníngeos, de otitis, la toma de antibióticos previos y la cantidad de células y proteínas en LCR.

Diecisiete pacientes presentaban alguna enfermedad de ba-

Tabla I Edad media, media de los días de estancia en UCI pediátrica y en el hospital y mortalidad en los diferentes grupos etiológicos de meningitis

	Casos	%	Edad (años) $\bar{x} \pm DE$	Días de estancia UCIP $\bar{x} \pm DE$	Días de estancia hospital $\bar{x} \pm DE$	Mortalidad n (%)
<i>N. meningitidis</i>	52	42	4,12 ± 3,51	3,42 ± 8,61	13,72 ± 12,55	1 (2)
<i>H. influenzae</i> tipo b	17	14	1,31 ± 0,79	3,3 ± 2,8	11,9 ± 5,5	1 (5,8)
<i>S. pneumoniae</i>	8	6	3,23 ± 3,24	5,25 ± 9,61	32,42 ± 41,21	3* (37,5)
No identificado	37	30	4,47 ± 3,41	4,1 ± 5,9	16,3 ± 15,1	2 (5,4)
Otros	11	9	2 ± 2,54	12,2 ± 8,31	49,9 ± 44,3	0 (0)
Total	125	100	3,55 ± 3,32	4,4 ± 7,58	18,2 ± 22,37	7 (5,6)

DE: desviación estándar; \bar{x} media aritmética.
*Comparación con etiología meningocócica $p=0,006$. Comparación con gérmenes no identificados $p=0,03$.

Tabla II Manifestaciones clínicas según agente etiológico de la meningitis

	<i>N. meningitidis</i> n (%)	<i>H. influenzae</i> tipo b, n (%)	<i>S. pneumoniae</i> n (%)
Signos meníngeos	34 (66)	11 (65)	8 (100)
Petequias	*45 (86,5)	2 (12)	1 (12,5)
Convulsiones	4 (7,7)	4 (23,5)	5 (62,5)
Otitis	2 (4)	3 (18)	3 (37,5)
Infección respiratoria	3 (6)	2 (12)	1 (12,5)

*Comparación con los otros dos grupos etiológicos $p < 0,001$.
Comparación con etiología meningocócica:
§ $p=0,046$; * $p=0,001$; † $p=0,01$.

Tabla III Características citobioquímicas del LCR según agente etiológico

	Nº Células	Glucosa (mg/dl)	Proteínas (mg/dl)
<i>N. meningitidis</i>	3.403 ± 4.731	61 ± 44	1,27 ± 1,27
<i>H. influenzae</i> tipo b	3.510 ± 2.510	43 ± 23	1,6 ± 0,96
<i>S. pneumoniae</i>	2.636 ± 2.449	30 ± 34	2,1 ± 1,1
No identificado	2.400 ± 4.300	66 ± 43	1,18 ± 1,18

se. El 95% de los pacientes estaban correctamente inmunizados de acuerdo al calendario vacunal español que no incluía *H. influenzae* tipo b. Habían recibido antibioterapia previa al ingreso hospitalario 38 (30%) pacientes, 14 (27%) en la etiología meningocócica, 2 (12%) por *H. influenzae* tipo b, 4 (50%) neumococo, 13 (35%) en las meningitis por germen no identificado y 5 (45%) con otros gérmenes. Las cefalosporinas fueron los antibióticos más usados (43%), seguido de penicilina (21,6%), amoxicilina clavulánico (21%) y macrólidos (13,5%). No se relacionó de forma estadísticamente significativa la administración de antibióticos previo al ingreso hospitalario con la ausencia de confirmación bacteriológica ($p=0,33$).

Al ingreso presentaban fiebre el 92% de los pacientes, signos meníngeos el 67%, petequias el 61%, convulsiones el 17%, infección respiratoria el 13%, otitis el 6,5% e hipotermia el 3%. Los diferentes hallazgos clínicos encontrados en cada grupo etiológico y el grado de significación estadística, cuando es significativa, se expresan en la tabla II.

Las características del LCR para cada grupo etiológico se ofrecen en la tabla III, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Se realizó TAC craneal en 32 pacientes, siendo normal en 17. Los hallazgos fueron 6 (20%) hidrocefalia, 3 (10%) edema

cerebral, 2 hipodensidad local, 1 absceso cerebral, 1 hematoma, 1 fractura, 1 atrofia cortical. En 15 lactantes se practicó ecografía transfontanelar, siendo normal en 10 de los casos. Los hallazgos positivos fueron 2 edema cerebral, 1 infarto cerebral. El electroencefalograma se llevó a cabo en 32 pacientes, siendo normal en 11; el hallazgo característico más frecuente fue el enlentecimiento del trazado (15 casos, 47%), apareciendo actividad epileptiforme en 4 (12,5%) casos y trazado isoeléctrico en otros 4 (12,5%) pacientes.

Durante su ingreso en UCI recibieron antibióticos 122 pacientes (97%), dexametasona el 72%, anticonvulsivantes el 21%, soporte hemodinámico el 35% y soporte ventilatorio el 15%. Respecto a la terapéutica antibiótica, se utilizó monoterapia en 90 pacientes (83,5% de los casos tratados con antibióticos); ciento ocho pacientes fueron tratados con cefalosporinas; en 25 (19,6%) casos las cefalosporinas se administraron asociadas a otros antibióticos mientras que en 83 (77,8%) fueron el único antibiótico instaurado; la penicilina, segunda más usada, se administró en 28 (23%) pacientes, sola en 5 (4,1%) y asociada en 23 (18,8%).

Se administró dexametasona en el 72% de los pacientes; en el 94% de los niños con meningitis por *H. influenzae* tipo b, 87,5% por *S. pneumoniae*, 71% por *N. meningitidis*, en 100% por *Listeria*, *S. agalactiae* y *M. tuberculosis* y 50% por otros gérmenes. La necesidad de instaurar tratamiento anticonvulsivante, soporte hemodinámico y ventilación mecánica se refleja en la tabla IV.

Tabla IV Medidas terapéuticas según agente etiológico

	<i>N. meningitidis</i> n (%)	<i>H. influenzae</i> tipo b n (%)	<i>S. pneumoniae</i> n (%)	No identificado n (%)	Otros n (%)	Todos n (%)
Dexametasona	37 (71)	16 (94)	7 (87,5)	23 (62)	7 (63)	90 (72)
Anticonvulsivantes	4 (8)	3 (18)	4 (50)	8 (22)	7 (63)	26 (21)
Soporte hemodinámico	21 (40)	3 (18)	3 (37,5)	14 (38)	2 (18)	43 (35)
Ventilación mecánica	6 (11,5)	3 (18)	4 (50)	4 (11)	1 (9)	18 (15)

Aparecieron secuelas inmediatas en 9 pacientes (7,2%): 7 (5,6%) presentaron retraso psicomotor producido por *S. pneumoniae* (1 caso), por *S. Agalactiae* (1 caso), por enterococo (1 caso), por *H. influenzae* tipo b (1 caso), por *N. meningitidis* (1 caso) y por gémenes no identificados (2 casos); se detectó hipoacusia en 2 pacientes (1,6%), uno con infección meningocócica y otro neumocócica. Ningún paciente presentó estado vegetativo.

Discusión

En España, las meningitis agudas bacterianas que requieren tratamiento en UCI Pediátrica, están producidas en su casi totalidad (90%) por tres bacterias, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae*, siendo el primero el responsable del 60% de los casos y el segundo del 20%. Sin embargo, la incidencia de cada germen varió mucho con la edad; en el primer año de vida, *H. influenzae* tipo b fue aislado en el 33% de las meningitis documentadas bacteriológicamente, siendo su incidencia parecida al meningococo. En el segundo y tercer años de la vida, *N. meningitidis* fue también la etiología más frecuente (36,2%), seguido de *H. influenzae* tipo b (21,3%), representando este germen el 27% de los aislamientos bacteriológicos en esta edad. En consecuencia se puede afirmar que en los primeros 3 años de vida, una de cada tres meningitis graves, con confirmación bacteriológica están producidas por *H. influenzae* tipo b. Después del tercer año de vida no se detectó ningún caso de meningitis por este germen, siendo la mitad de etiología meningocócica y el 38% por germen no identificado. *S. pneumoniae* aparece en todas las edades estudiadas. Esta distribución etiológica no representa necesariamente la distribución de patógenos en la meningitis bacterianas en la infancia, ya que son pacientes graves admitidos en UCI Pediátrica, lo que pudo sesgar la muestra.

En los próximos años variará la distribución etiológica de las meningitis bacteriana en nuestro medio, si se vacuna de forma sistemática contra *H. influenzae* tipo b, ya que, tal como ha sucedido en otros países, el empleo masivo de esta vacuna comporta la eliminación de la patología que origina^(11,12). El incremento de cepas de *N. meningitidis* serogrupo C responsables de meningitis meningocócica y su posibilidad de prevención mediante vacunación contribuirá también a variar la mencionada distribución.

La cuarta parte de los pacientes fueron diagnosticados de meningitis purulenta probablemente bacteriana. No se relacionó

de forma estadísticamente significativa la administración de antibióticos previo al ingreso hospitalario con ausencia de confirmación bacteriológica. Sólo 7 (5,6%) fueron meningitis aséptica, lo que confirma que éstas son de gravedad limitada y no suelen precisar asistencia intensiva.

Fuera del período neonatal, la edad y la presencia de petequias se asociaron al agente etiológico. La meningitis por *H. influenzae* tipo b afectó de forma significativa a pacientes de menor edad que las meningocócicas y neumocócicas ($p < 0,001$), aunque ambos pueden infectar a niños de cualquier edad. La aparición de petequias fue mucho más frecuente en la etiología meningocócica ($p < 0,001$), sin embargo, aparecieron también en 1 y 2 casos de meningitis por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo b, respectivamente. Las meningitis por *S. pneumoniae* presentaron con más frecuencia signos meníngeos, convulsiones y otitis, con diferencia significativa ($p=0,046$, $p=0,001$, $p=0,01$, respectivamente) con respecto a la *N. meningitidis*, no siendo significativa la diferencia con *H. influenzae*. La fiebre estuvo presente en la casi totalidad de los casos.

La mortalidad fue del 5,6%, siendo parecida a la descrita en la literatura para la meningitis meningocócica y por *H. influenzae* tipo b; sin embargo, fue muy elevada para la meningitis por *S. pneumoniae* (37,5%), porcentajes muy superiores a los publicados para este patógeno^(1,3,4); esto podría explicarse por ser una muestra de reducido tamaño (8 pacientes) y sesgada al tratarse de pacientes graves que necesitan asistencia en UCI Pediátrica. La elevada mortalidad es atribuible a la capacidad del *S. pneumoniae* para activar la respuesta inflamatoria del SNC incrementada por la destrucción bacteriana secundaria a la antibioterapia⁽¹³⁾, con edema cerebral, aumento brusco de presión intracraneal, enclavamiento y muerte.

Los factores asociados con la mortalidad encontrados en el análisis univariante de nuestra serie coinciden con los publicados por otros autores^(3,14,15) y fueron la disminución del estado de conciencia y la presencia de convulsiones en el momento del ingreso.

En 9 pacientes se objetivaron secuelas durante su ingreso en CIP; sin embargo, el presente estudio no fue diseñado para el análisis de este problema, ya que es preciso mayor tiempo de seguimiento.

Respecto a la patogenicidad, España está en la actualidad a la cabeza de los países con mayor tasa conocida de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina^(16,17) conociéndose que es-

tas cepas tienen también una sensibilidad disminuida a las cefalosporinas de tercera generación. En los últimos años se están describiendo fracasos terapéuticos en meningitis neumocócicas tratadas con cefotaxima y ceftriaxona⁽¹⁸⁻²⁰⁾, incluso cepas cuya resistencia apareció durante el tratamiento⁽²¹⁾. Las cepas de neumococos resistentes a los hasta ahora antibióticos seguros, están aumentando la mortalidad de la meningitis neumocócica, lo que obliga a modificar la estrategia terapéutica. Efectivamente, las cefalosporinas fueron el antibiótico más usado en esta serie, solas o en combinación con otros antibióticos. En la actualidad se sugiere que la antibioterapia de las meningitis neumocócicas en España y en las zonas con alta prevalencia de cepas resistentes a los antibióticos, se inicie con cefotaxima (200 mg/kg/día) o ceftriaxona (100 mg/kg/día) más vancomicina (60 mg/kg/día)^(16,22), asociación que ha demostrado sinergismo⁽²³⁾ o con cefotaxima sola a altas dosis (300-400 mg/kg/día)⁽²²⁾.

Otros autores sugieren y nosotros nos adherimos a ellos, que fuera del período neonatal el tratamiento empírico de las meningitis probablemente bacterianas se realice con cefotaxima (300 - 400 mg/kg/día) o ceftriaxona (100 mg/kg/día); si se aísla e identifica *N. meningitidis* en hemocultivo o en cultivo de LCR el tratamiento puede realizarse con penicilina; debido a que en nuestro medio y en otros lugares comienzan a aparecer cepas moderadamente resistentes a penicilina⁽²⁴⁻²⁶⁾, actualmente se aconseja cefalosporina de tercera generación.

El uso de antiinflamatorios en las meningitis, especialmente la dexametasona, se basa en la casi certeza de que es la inflamación el principal mecanismo contribuyente al desarrollo de secuelas. La controversia actual del uso de la dexametasona en meningitis se pone de manifiesto en los resultados de nuestro estudio; fue utilizada de forma muy frecuente a pesar de que no está claramente establecido su indicación en la meningitis por *S. pneumoniae* ni por *N. meningitidis*⁽²⁷⁾. La casi totalidad de meningitis por *H. influenzae* tipo b recibieron tratamiento con dexametasona, no siendo posible en este estudio demostrar su utilidad para prevenir las complicaciones neurosensoriales. Serán necesarias más investigaciones para que definitivamente incorporemos o desechemos la dexametasona como terapéutica coadyuvante en las meningitis bacterianas.

Como la dexametasona disminuye el paso de vancomicina y otros antibióticos al LCR⁽²⁸⁾, algunos autores⁽²⁹⁾ han sugerido en caso de que falle el tratamiento con cefotaxima/ceftriaxona más vancomicina sustituir esta última por rifampicina (20 mg/kg/día), antibiótico cuya penetración al espacio subaracnoideo no se modifica apenas con dexametasona; no obstante, no hay experiencia clínica con esta combinación. Por otro lado, un estudio reciente aboga por una pauta corta de dexametasona, dado que se han obtenido idénticos resultados favorables⁽³⁰⁾.

En conclusión, el coma y la presencia de convulsiones al ingreso fueron factores predictores de mortalidad, siendo el *Streptococcus pneumoniae* el germen con mayor letalidad; consecuentemente, la actitud médica ante pacientes con estas características debería incluir una monitorización exhaustiva y mayor agresividad terapéutica. El presente estudio ha permitido de-

tectar la importante responsabilidad de *Haemophilus influenzae* tipo b y de *Neisseria meningitidis* serogrupo C en la etiología de las meningitis bacterianas graves que precisan ser atendidas en UCI Pediátrica. Erróneamente se venía considerando a España como un país en donde la tasa de incidencia de meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b era prácticamente despreciable y que la casi totalidad de los casos de meningitis meningocócica eran ocasionados por cepas serogrupo B. Los mencionados hallazgos epidemiológicos tienen un extraordinario interés en Salud Pública dada la actual posibilidad de su prevención.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado, en parte, con el patrocinio del laboratorio Wyeth-Lederle.

Bibliografía

- Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; **12**:389-394.
- Feigin RD, McCracken GH Jr, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; **11**:785-814.
- Kornelisse RF, Westerbeek CML, Spoor AB et al. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; **21**:1390-1397.
- Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; **328**:21-28.
- Martin JB, Tyler KL, Scheld VM. Bacterial meningitis. En: Tyler KL, Martin FD, editores. *Infectious Diseases of Central Nervous System*. Filadelfia: FA Davis, 1991; 176.
- Varela L, Menéndez-Rivas M, Mendoza P, Vila S. Meningitis bacteriana en un hospital infantil. *Rev Esp Microbiol Clin* 1988; **3**:128-133.
- Soult Rubio JA, Macías Díaz MC, Martín Garrudo C et al. Meningitis por *Haemophilus influenzae* b. Estudio de 99 casos. *An Esp Pediatr* 1994; **40**:443-448.
- Villa M, Miguel Ordaz V, García Guzmán P, Casado Flores J. Meningitis por *Haemophilus influenzae*: Una enfermedad en aumento que puede prevenirse. *Rev Esp Pediatr* 1994; **50**:529.
- Miguel Ordaz MV, Menéndez-Rivas Villamil M, Vila Dupla S, Vázquez Cano JA. Cambios en meningitis purulentas pediátricas. *An Esp Pediatr* 1994; **41**:329-332.
- Dirección General de Prevención y Promoción de la Salud. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Comunidad de Madrid. Meningitis bacterianas en la Comunidad de Madrid (1992-1994). *Bol Epidemiológico Comunidad Madrid* 1996; **4**:3-26.
- Schoendorf KC, Adams WG, Kiely JL, Wenger JD. National Trends in *Haemophilus influenzae* meningitis mortality and hospitalization among children, 1980 through 1991. *Pediatrics* 1994; **93**:663-668.
- Singleton RJ, Davidson NM, Desmet IJ et al. Decline of *Haemophilus influenzae* type b disease in a region of high risk: impact of passive and active immunization. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13**:362-367.
- Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM. Bacterial meningitis: recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann Intern Med* 1990; **112**:610-623.
- Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD. Seizures and other neurological sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990; **323**:1651-1657.
- Kaarensen PI, Flaegstad T. Prognostic factors in childhood bacterial meningitis. *Acta Paediatr* 1995; **84**:873-878.

- 16 Schreiber JR, Jacobs MR. Antibiotic-resistant pneumococci. *Ped Clin North Am* 1995; **42**:519-537.
- 17 Linares J, Pallarés R, Alonso T *et al.* Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital Barcelona, Spain (1979-1990). *Clin Inf Dis* 1992; **15**:99-105.
- 18 Friedland IR, Shelton S, Paris M *et al.* Dilemmas in diagnosis and management of cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; **12**:196-200.
- 19 Catalán MJ, Fernández JM, Vázquez A, Varela de Seijas E, Suárez A, Bernaldo de Quirós JL. Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1994; **18**:766-769.
- 20 Lonks RS, Durkin MR, Meyerhoff AN, Medeiros AA. Meningitis due to ceftriaxone-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1995; **332**:893-894.
- 21 Muñoz M, Valderrábanos ES, Díaz E *et al.* Appearance of resistance to beta-lactam antibiotics during therapy for *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *J Pediatr* 1995; **127**:98-99.
- 22 Fernández Viladrich P. Tratamiento y evolución de las meningitis causadas por neumococos resistentes a la penicilina. *Rev Clin Esp* 1996; **196**:9-16.
- 23 Friedland IR, Paris N, Shelton S, McCracken GH Jr. Time-kill studies of antibiotic combinations against penicillin-resistant and susceptible *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1994; **34**:231-237.
- 24 Sáez-Nieto JA, Campos J. Penicillin-resistant strains of *Neisseria meningitidis* in Spain. *Lancet* 1988; **1**:1452-1453.
- 25 Sanfeliú Sala I, Juncosa Morros T, Latorre Otin C, Corcoy Grabalosa F, Durán Bellido M. *Neisseria meningitidis* con baja sensibilidad a penicilina. *An Esp Pediatr* 1988; **29**:113-116.
- 26 Buck GE, Adams M. Meningococcus with reduced susceptibility to penicillin isolated in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13**:156-157.
- 27 Wald ER, Kaplan SL, Mason EO *et al.* For the Meningitis Study Group. Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. *Pediatrics* 1995; **95**:21-28.
- 28 Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, Shelton S, Olsen KD, McCracken GH Jr. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; **38**:1320-1324.
- 29 Paris MM, Ramilo O, McCracken GH Jr. Management of meningitis caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; **39**:2171-2175.
- 30 Syrogiannopoulos GA, Lourida AN, Theodoridou MC *et al.* Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children: 2- versus 4 day regimen. *J Infect Dis* 1994; **169**:853-858.