

# Definiciones de sepsis en la infección meningocócica infantil grave. Una revisión de 80 casos

A. Castellanos Ortega, M.A. Gandarillas González, J.L. Teja Barbero, F. Ortiz Melón, T. Obeso González, F. Prieto Valderrey, J.P. Santidrián Miguel

**Resumen.** *Objetivo:* Describir las definiciones de sepsis propuestas por la ACCP/SCCM Consensus Conference y evaluar su capacidad para clasificar niños afectados de infección meningocócica aguda en grupos de riesgo homogéneo. *Metodos:* Estudio retrospectivo de 80 casos de infección meningocócica infantil aguda ingresados en la UCIP durante el período 1983-1992 que cumplían las definiciones de «sepsis grave» (sepsis con hipotensión y/o dos o más signos de hipoperfusión tisular) o de «shock séptico» (sepsis grave con hipotensión o hipoperfusión tisular refractarios a fluidoterapia i.v.). Edad media: 38 meses (1,3m-14a). *Resultados:* Se aisló *N. meningitidis* en 67 casos (84%), el hemocultivo fue positivo en 51 (64%) y el cultivo de LCR en 29 (39%). Fallecieron 15 niños (19%). Al ingreso, 52 niños (65%) tenían criterios de sepsis grave y 28 (35%) de shock séptico, 15 niños del primer grupo (29%) evolucionaron a shock y fallecieron 2 (4%). En total, 43 niños estuvieron en shock séptico con una mortalidad global del 35%, la mortalidad del shock al ingreso fue superior a la del shock postingreso (44% vs 13%,  $p=0,0001$ ). Complicaciones: coagulación intravascular diseminada 28%, edema pulmonar con hipoxemia refractaria 26%, púrpura fulminans 21%. En el grupo de pacientes con sepsis grave que no desarrollaron shock, no hubo fallecimientos ni complicaciones graves. La bacteriemia no se asoció con una mayor incidencia de shock o muerte. La meningitis fue más frecuente en el grupo de sepsis grave, pero afectó también al 62% de los fallecidos. El análisis univariante mostró diferencias muy significativas entre ambos grupos con respecto a las variables de perfusión tisular, coagulación e inflamación meníngea. El análisis multivariante nos proporcionó un modelo predictivo de muerte aplicable al ingreso del paciente formado por tres parámetros: tensión arterial, plaquetas y exceso de bases. *Conclusiones:* Los criterios propuestos de «sepsis grave» y «de shock séptico» definen dos grupos de riesgo homogéneo con pronósticos muy distintos en la infección meningocócica infantil.

*An Esp Pediatr 1996;44:219-224.*

**Palabras clave:** *Neisseria meningitidis*; Meningococo; Sepsis; Shock séptico; Definiciones; Pronóstico; Modelo predictivo; Infantil.

## DEFINITIONS FOR MENINGOCOCCAL SEPSIS IN CHILDREN. A REVIEW OF 80 CASES

**Abstract.** *Objective:* To describe the definitions for sepsis proposed by ACCP/SCCM Consensus Conference and to evaluate its capacity to classify children with severe meningococcal infection in homogeneous risk groups. *Methods:* Eighty children with acute meningococcal infection and severe sepsis or septic shock, admitted to the pediatric ICU during a ten years period were reviewed. Mean age: 38 months

UCI Pediátrica. Departamento de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

*Correspondencia:* Dr. Alvaro Castellanos Ortega. Residencia Cantabria. Unidad de cuidados intensivos pediátricos. Polígono Cazoña s/n. 39011 Santander.

*Recibido:* Octubre 1994

*Aceptado:* Mayo 1995

(1,3mo-14yrs). *Results:* *N. meningitidis* was isolated in 84%. Sixty-four percent of the patients were bacteremic and 39% showed a positive culture in CSF. Overall mortality was 19%. Fifty-two patients (65%) were in severe sepsis on admission, fifteen of them (29%) developed shock, mortality for this group was 4%. Twenty-eight patients (35%) were in septic shock on admission, mortality was 44%. Overall mortality of the shock group was 35%, mortality of shock on admission was higher than mortality of shock postadmission (44% vs 13%,  $p=0.0001$ ). Major complications were: DIC (28%), ARDS (26%), púrpura fulminans (21%). There were not major complications or deaths in patients who did not develop shock. Bacteremia was not significant associated with shock or death. Meningitis was more frequent in severe sepsis group but 62% of deaths got it. Univariant analysis showed significant differences between both groups relative to tissular perfusion variables, coagulation and meningeal involvement. Multivariate analysis allowed us to establish a predictive model of survival feasible on admission to the ICU. For its determination three parameters are used: blood pressure, platelets and base excess. *Conclusion:* Definitions proposed for severe sepsis and septic shock are a valuable tool to classify children with acute meningococcal infection in homogeneous risk groups.

**Key words:** *Neisseria meningitidis*; Meningococcus; Sepsis; Septic shock; Definitions; Prognostic; Predictive model; Children.

## Introducción

La infección meningocócica se caracteriza por poseer un espectro clínico amplio que incluye desde un síndrome febril banal autolimitado hasta el shock séptico con púrpura fulminans, a menudo mortal<sup>(1,2)</sup>. El comienzo hiperagudo de esta enfermedad y la posibilidad de una evolución rápidamente progresiva hacia el shock y la muerte en pocas horas hace necesario establecer un pronóstico precoz con el fin de racionalizar el empleo de recursos y la aplicación de tratamientos en fase de experimentación.

Existen numerosos estudios sobre factores pronósticos en la infección meningocócica aguda<sup>(3-9)</sup>, sin embargo, la falta de definiciones precisas para los términos «sepsis» y «shock séptico» dificulta la evaluación de la gravedad del proceso infeccioso y la comparación de poblaciones.

Las recientes experiencias en inmunoterapia<sup>(10)</sup> han resaltao, aún más, la necesidad de unificar criterios en torno a estos términos para facilitar la comparación de resultados y la selección de posibles beneficiarios.

El término «sepsis» define la respuesta inflamatoria sistémica a la presencia de una infección en el organismo<sup>(11,12)</sup>. Es un proceso dinámico con cambios clínicos y fisiopatológicos con-

tinuos en el que pueden distinguirse varias etapas clínicas: sepsis, sepsis grave y shock séptico. Basándose en estos estadios clínicos la Sociedad Americana de Medicina Intensiva (SCCM) en la *Consensus Conference* de 1992<sup>(13)</sup> propuso nuevas definiciones de sepsis con objeto de clasificar pacientes en grupos homogéneos y detectar precozmente aquellos susceptibles de evolucionar a formas más graves de la enfermedad.

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas de estas definiciones y evaluar su capacidad para clasificar a niños afectados de infección meningocócica aguda en grupos de riesgo homogéneo. A partir del análisis multivariante se ha diseñado un modelo predictivo del riesgo de muerte individual, aplicable en el momento del ingreso.

## Pacientes y métodos

Se revisaron las historias clínicas de todos los niños diagnosticados de infección meningocócica ingresados en la UCIP del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander durante el período 1983-1992 y se clasificaron según las definiciones de «sepsis grave» y de «shock séptico» propuestas por la ACCP/SCCM *Consensus Conference*. Los niños que cumplían la definición de «sepsis» han sido excluidos del estudio por constituir un grupo muy amplio con formas leves de infección meningocócica, por el mismo motivo se modificó la definición de «sepsis grave» en el requerimiento de disfunción en dos o más órganos para la inclusión en el estudio en vez de en uno o más órganos como figura en la definición original. El presente estudio se centra pues, en aquellos niños que presentaban signos de hipoperfusión tisular o afectación orgánica al ingreso y por lo tanto un peor pronóstico.

El diagnóstico de infección meningocócica se basó en la presencia de un cultivo positivo de *Neisseria meningitidis* en sangre o LCR, en los casos con cultivos negativos el diagnóstico fue clínico: fiebre y erupción petequeal de comienzo agudo asociados con signos de hipoperfusión tisular. Estos criterios clínicos suelen corresponderse, aunque no siempre<sup>(5,14)</sup>, con una infección meningocócica aguda. Únicamente fue excluido del estudio un paciente con clínica compatible en el que se cultivó *Streptococcus agalactiae* en sangre.

## Definiciones

Las definiciones utilizadas en este estudio fueron:

- *Meningococemia*<sup>(13)</sup>: Presencia de *N. meningitidis* en un hemocultivo
- *Sepsis*<sup>(13)</sup>: Presencia de dos o más de los siguientes signos:
  - Temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$
  - Taquicardia  $> 160$  lat/min en lactantes o  $> 150$  lat/min en niños
  - Taquipnea  $> 60$  resp/min en lactantes o  $> 50$  resp/min en niños o  $\text{pCO}_2 < 32$  mmHg
  - Leucocitos:  $> 12.000/\text{mm}^3$ ,  $< 4.000/\text{mm}^3$  o cayados  $> 10\%$
- *Sepsis grave*: Sepsis asociada con hipotensión, hipoperfusión tisular o disfunción orgánica manifiestas por dos o más de los siguientes signos:

- Oliguria:  $< 0,5$  ml/kg/h durante al menos 1 hora
- Alteración aguda del nivel de conciencia.
- Acidosis láctica:  $\text{EB} < -5$
- Alteración de la coagulación: actividad de protrombina  $< 50\%$ ,  $\text{TTP} > 1,5$  o plaquetas  $< 100.000$ .
- Hipoxemia:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  o  $\text{PO}_2$  capilar  $< 50$  mmHg
- *Shock séptico*<sup>(13)</sup>: Sepsis grave con hipotensión refractaria a fluidoterapia i.v (mínimo 20 ml/kg en sobrecarga). *Sepsis grave* sin hipotensión que precisa tratamiento con fármacos inotrópicos o vasoconstrictores para corregir las alteraciones de la perfusión existentes.
- *Hipotensión*<sup>(6)</sup>: Tensión arterial sistólica  $< 75$  mm Hg en niños menores de cuatro años o  $< 85$  mm Hg en niños mayores de cuatro años.
- *Coagulación intravascular diseminada (CID)*<sup>(15)</sup>: plaquetas  $< 100.000$  y uno de los siguientes:  $\text{TTP} > 1,5$  o actividad de protrombina  $< 50\%$
- *Meningitis*<sup>(3-5)</sup>: Cultivo positivo de *N. meningitidis* en LCR, más de 20 leucocitos/ $\text{mm}^3$  en LCR o hallazgos compatibles en la autopsia.
- *Púrpura fulminante*<sup>(16)</sup>: Equimosis extensa o rápidamente progresiva asociada con CID y shock.

## Análisis estadístico

Se seleccionaron 30 variables clínicas y de laboratorio con valor pronóstico probado por otros autores (tabla I) y se estudió su relación con los estadios de sepsis grave, shock séptico y muerte. Para cada variable se escogió el peor de los valores observados en la primera hora del ingreso. Las variables cuantitativas se expresan en media  $\pm$  DE. La relación entre variables cuantitativas se estudió mediante la prueba t de Student o el test de Mann Whitney cuando estuvo indicado, y entre variables cualitativas mediante la prueba de la  $\chi^2$ . Se consideró una relación significativa cuando existía un riesgo alfa  $p < 0,05$ . La combinación de variables que mejor estimó el riesgo de muerte se identificó mediante análisis de regresión logística.

## Resultados

De un total de 314 niños ingresados en la UCIP y diagnosticados de infección meningocócica aguda durante el período 1983-1992, se identificaron 80 casos (25%) que cumplían las definiciones de «sepsis grave» o de «shock séptico» y que constituyen la población estudiada. Fueron 44 varones y 36 mujeres con una edad media de 38 meses (1,3 meses-14 años). Diecinueve casos (24%) eran menores de 12 meses.

## Características clínicas

Los síntomas de presentación más frecuentes fueron: fiebre elevada (99%), rash cutáneo (96%), vómitos (65%) y obnubilación (65%). El cumplimiento al ingreso de los criterios de hipoperfusión tisular o afectación orgánica se distribuyó de la siguiente manera: 38 pacientes (47%) cumplían dos criterios, 22 (29%) tres criterios, 10 (12%) cuatro criterios y 10 (12%) los cinco criterios. La alteración del nivel del concien-

Tabla I Variables clínicas y de laboratorio obtenidas al ingreso en los grupos de sepsis grave y de shock séptico meningocócico infantil

Variable	Total n=80	Sepsis grave n=37	Shock séptico n=43	p
Edad (meses)	38 ± 3,9	43 ± 6,4	34 ± 5	NS
Sexo (V/M)	44/36	20/17	24/19	NS
Retraso ingreso hospital (horas)	14,3 ± 0,8	17,5 ± 2,4	13,3 ± 1,2	0,03
Retraso petequias-ingreso (horas)	4,9 ± 0,5	5,7 ± 0,9	4,1 ± 0,5	NS
Convulsiones	7 (9%)	1 (3%)	6 (14%)	NS
Diarrea	14 (18%)	3 (8%)	11 (26%)	0,04
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	81 ± 2,4	91 ± 2,5	72 ± 3,5	0,0002
Frecuencia cardíaca (lat/min)	169 ± 2,6	164 ± 3,6	174 ± 3,5	NS
Frecuencia respiratoria (resp/min)	50,5 ± 1,7	51 ± 2,4	50 ± 2,5	NS
T° Rectal > 40°C	21 (27%)	4 (11%)	17 (41%)	0,002
Frialdad	57 (72%)	23 (64%)	34 (79%)	NS
Cianosis	28 (35%)	7 (19%)	21 (49%)	0,005
Escala Coma GLASGOW	11 ± 0,3	11,5 ± 0,4	10,9 ± 0,5	NS
Meningismo clínico	29 (36%)	19 (51%)	10 (23%)	0,009
Equímosis extensa-rápida progresión	26 (33%)	2 (6%)	24 (56%)	0,00001
Leucocitos (cels/mm <sup>3</sup> )	10.196 ± 1.017	15.167 ± 1.725	5.817 ± 634	0,00001
pH	7,35 ± 1,25	7,40 ± 0,1	7,31 ± 0,12	0,001
Exceso de bases (mmol/L)	-7,77 ± 0,54	-5,50 ± 0,58	-9,67 ± 0,56	0,0002
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	27 ± 0,7	27 ± 0,8	27 ± 1,2	NS
PO <sub>2</sub> Capilar (mm Hg)	76 ± 6	72 ± 3,4	80 ± 11	NS
PTT (n° veces control)	2 ± 0,2	1 ± 0,1	2,7 ± 0,4	0,0001
Actividad protrombina (%)	50 ± 2,2	56 ± 2,9	44 ± 3	0,01
Plaquetas (cels/mm <sup>3</sup> )	197.712 ± 810	225.270 ± 975	176.558 ± 112	0,01
PDF > 40	15 (18%)	2 (5%)	13 (31%)	0,003
Fibrinógeno (mg/dl)	358 ± 25	474 ± 38	251 ± 28	0,00001
LCR: N° células	732 ± 270	1.300 ± 511	163 ± 133	0,00001
Potasio (mEq/L)	3,7 ± 0,1	3,6 ± 0,1	3,8 ± 0,1	NS
Calcio (mg/dl)	7,6 ± 0,2	7,8 ± 0,1	7,5 ± 0,1	NS
Glucosa (mg/dl)	103,6 ± 5,1	103,8 ± 7,3	103,4 ± 7,2	NS
Urea (mg/dl)	40 ± 1,9	34 ± 2,8	45 ± 2,1	0,002
PRISM* al ingreso	13 ± 7,8	9,5 ± 4,3	16,2 ± 8,7	0,02

\* Prism: Pediatric risk score mortality

cia y la acidosis metabólica fueron los criterios prevalentes (76%), seguidos de coagulopatía (62%), oliguria (44%) e hipoxemia (20%). Se cultivó *N. meningitidis* en 67 niños (84%) y ningún germen en los 13 restantes. El hemocultivo fue positivo con mayor frecuencia que el cultivo de LCR, 51 (64%) frente a 29 (39%).

Fallecieron 15 niños (19%), nueve durante las primeras 24 horas de estancia en la UCIP (p=0,003). En el momento del ingreso 52 niños (65%) cumplían criterios de sepsis grave, 15 de ellos (29%) evolucionaron a shock séptico durante las 12 h siguientes y fallecieron 2 (4%), los 28 niños restantes (35%) ya se encontraban en shock séptico al ingreso y fallecieron 13 (44%). En total 43 niños (54%) estuvieron en shock séptico en algún momento de la evolución y fallecieron 15 (35%). La mortalidad del shock al ingreso fue muy superior a la del shock postingreso (44% frente a 13%, p=0,0001), todos los fallecidos estu-

ron en shock. La hipotensión arterial al ingreso se asoció con una mortalidad del 34% (11/32) que asciende al 55% (10/18) si la tensión arterial sistólica (TAS) era menor de 70 mmHg. La TAS fue inicialmente normal en 17 casos de shock séptico, cuatro de los cuales fallecieron a las pocas horas del ingreso.

Se observaron diferencias muy significativas en algunas de las variables analizadas entre ambos grupos de «sepsis grave» y de «shock séptico» (tabla I).

El grupo de shock acude antes al hospital y presenta con mayor frecuencia algunos síntomas y signos tales como: diarrea, hipertermia y cianosis. Las cifras de TA son más bajas y la acidosis metabólica más marcada en este grupo. Las cifras de urea y los parámetros de la coagulación también estuvieron más alterados en el grupo de shock.

Se observó una fuerte asociación entre púrpura extensa, CID y shock; veintiséis niños tenían equímosis cutánea extensa o

Tabla II Complicaciones asociadas a la sepsis meningocócica. Incidencia y mortalidad

Complicación	Todos n=80 (%)	Sepsis grave n=37 (%)	Shock séptico n=43 (%)	p	Mortalidad n=15 (%)
Meningitis	50 (65)	29 (81)	21 (51)	0,007	8 (16)
Coma (GCS < 8)	15 (19)	7 (19)	8 (19)	NS	5 (33)
CID	22 (27,5)	1 (3)	21 (49)	0,0001	12 (55)
SDRA	21 (26)	0 (0)	21 (100)	0,0001	11 (50)
IRA	35 (44)	5 (14)	30 (86)	0,0001	11 (26)
Púrpura fulminans	17 (21)	0 (0)	17 (100)	0,0001	12 (80)

de progresión rápida en el momento del ingreso, todos ellos excepto 2 estuvieron en shock y 16 cumplieron los criterios de CID. Las lesiones cutáneas precedieron a la trombopenia en 10 casos.

La incidencia de cultivo positivo en LCR fue idéntica en ambos grupos (39%), pero los signos de inflamación meníngea como meningismo clínico e hiper celularidad en LCR fueron más frecuentes en el grupo de sepsis grave. La bacteriemia también fue más frecuente en este grupo aunque sin significación estadística (76% frente a 56%;  $p=0,06$ ), resultado que no se modificó al excluir los pacientes con cultivos negativos.

Las complicaciones más importantes de la sepsis y su mortalidad se exponen en la **tabla II**. La meningitis fue más frecuente en el grupo de sepsis grave mientras que la CID, el edema pulmonar o la insuficiencia renal se dieron casi exclusivamente en el grupo de shock séptico. El coma tuvo una incidencia similar en ambos grupos.

Las manifestaciones sépticas con peor pronóstico fueron la CID, con una mortalidad del 55% y el edema pulmonar con hipoxemia refractaria o SDRA, que apareció en 21 pacientes y tuvo una mortalidad del 50%. La púrpura fulminans y la trombopenia al ingreso se asociaron con mortalidades muy elevadas del 80% y 87,5% respectivamente.

La incidencia de bacteriemia no fue significativamente diferente entre vivos y fallecidos (69% frente a 47%;  $p=0,10$ ) y la incidencia de meningitis tampoco (66% frente a 62%).

### Factores pronósticos

Los factores asociados con un mayor índice de mortalidad fueron: hipotensión sistólica, equimosis, cianosis, frialdad, ausencia de meningismo clínico, leucopenia, hipocelularidad en LCR y disminución en las cifras de: pH, exceso de bases (EB), bicarbonato,  $pO_2$  capilar, PTT, actividad de protrombina, plaquetas, fibrinógeno y aumento de los PDFs. La media del PRISM al ingreso fue significativamente más elevada en los fallecidos ( $p=0,01$ ).

El análisis de regresión logística se realizó incluyendo únicamente aquellas variables objetivas asociadas con la muerte ( $p < 0,05$ ), obteniéndose la siguiente ecuación para determinar la probabilidad de muerte al ingreso:

$$p(x)=1/1+Exp(-z)$$

siendo  $z=0,482-0,304(EB)-0,00001(plaquetas \times 10^3)-0,029(TAS)$

Esta ecuación clasificó correctamente el 87% de los casos

para un punto de corte situado en el 50%.

### Discusión

Las definiciones de «sepsis grave» y de «shock séptico» utilizadas en este estudio han demostrado ser útiles para clasificar a los niños afectados de infección meningocócica grave en dos grupos homogéneos con pronósticos muy distintos. La definición de «sepsis grave» incluye un grupo de pacientes de alto riesgo, con alteraciones de la perfusión y disfunciones orgánicas que si son detectados precozmente y tratados agresivamente presentarán una mortalidad muy reducida. En el grupo que no evolucionó a shock no hubo ningún fallecido, por el contrario, la mortalidad del shock al ingreso fue del 44% y la mortalidad global del shock del 35%. Todos los fallecidos estuvieron en shock y las complicaciones más graves como la CID, el edema pulmonar o la insuficiencia renal se dieron casi exclusivamente en este grupo.

La presencia de shock, especialmente en el momento del ingreso, es un indicador de mal pronóstico ampliamente reconocido, cuya mortalidad varía entre el 20%<sup>(7)</sup> y el 54%<sup>(8)</sup> dependiendo de las definiciones utilizadas. La hipotensión arterial es el criterio obligado en prácticamente todas las definiciones de shock e incluso se confunde con él en ocasiones. En nuestra serie la hipotensión se asoció con una mortalidad del 34% y si la TAS al ingreso era menor de 70 mmHg la mortalidad ascendía al 56%, esta variable por sí sola es un predictor potente y fiable de mal pronóstico en la enfermedad meningocócica<sup>(17)</sup>, pero no incluye a todos los pacientes con riesgo de muerte o de complicaciones graves. En los niños la TAS puede mantenerse durante horas en un rango cercano a la normalidad incluso en presencia de graves alteraciones de la perfusión, hecho que observamos en 17 de nuestros casos, cuatro de los cuales fallecieron a las pocas horas del ingreso a pesar de tensiones inicialmente normales. Al considerar como criterio de shock la presencia de signos de hipoperfusión tisular que no mejoran con fluidoterapia, independientemente de las cifras de tensión arterial, la definición de shock tiene un menor poder predictivo que la hipotensión sola pero incluye prácticamente a todos los pacientes con riesgo de muerte.

El término meningococemia significa exclusivamente presencia de *N.meningitidis* en sangre y sin embargo se ha utilizado a menudo para denominar las formas más graves de la in-

Tabla III Variables al ingreso asociadas con mortalidad de forma estadísticamente significativa

Variable	Vivos (%) n=65	Fallecidos (%) n=14	p
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	85 ± 2	63 ± 7	0,0019
Tensión arterial sistólica < 70 mm Hg	8 (12)	10 (67)	0,00004
Frialdad	43 (67)	14 (93)	0,04
Cianosis	14 (22)	14 (93)	0,00001
pH	7,38 ± 0,03	7,23 ± 0,02	0,00001
Exceso de bases (mmol/L)	-6,55 ± 0,5	-13,08 ± 1,4	0,0001
Bicarbonato (mmol/L)	16 ± 0,4	12 ± 1,1	0,001
PO <sub>2</sub> capilar (mm Hg)	80 ± 7,4	57 ± 54,9	0,005
PTT (nº veces control)	1,4 ± 0,1	4,6 ± 1	0,002
Actividad protrombina (%)	54 ± 2,3	33 ± 4,1	0,0003
Plaquetas (cels/mm <sup>3</sup> )	213.723 ± 7.645	128.333 ± 19.926	0,0003
Plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup>	1 (2)	7 (47)	0,00001
PDF > 40	7 (11)	8 (53)	0,0002
Fibrinógeno (mg/dl)	406 ± 266	150 ± 36	0,00001
Leucocitos (cels/mm <sup>3</sup> )	11.164 ± 1.176	5.704 ± 1.233	0,02
Meningismo clínico	29 (45)	0 (0)	0,001
LCR: N° células	759 ± 301	540 ± 534	0,02
LCR: < 20 cels/mm <sup>3</sup>	23 (37)	7 (78)	0,01
PRISM	11 ± 5	22 ± 11	0,01

fección meningocócica. Ya no debería emplearse con ese significado puesto que existen formas banales de la enfermedad que cursan con bacteriemia<sup>(18)</sup>. La bacteriemia fue frecuente en nuestra serie (64%) y no se asoció con una mayor mortalidad a diferencia de lo que ocurre en grupos heterogéneos de infección meningocócica<sup>(19)</sup>.

La presencia de meningitis en pacientes con sepsis meningocócica grave ha sido asociada con un resultado favorable<sup>(3,20)</sup>, en nuestra serie y en otras<sup>(4,21)</sup> no se confirman esos hallazgos, probablemente por las diferencias en las definiciones utilizadas. Independientemente del resultado del cultivo de LCR, la ausencia de respuesta inflamatoria en éste sí que indica un pronóstico muy desfavorable<sup>(5,9,20)</sup>, el meningismo clínico y la hiperleucocitosis fueron infrecuentes en el grupo de shock y estuvieron ausentes en todos los niños que murieron.

El coma (GCS<8) en el momento del ingreso no se asoció con un mayor índice de mortalidad, a diferencia de otros estudios<sup>(4-7,21)</sup>, el estupor postcrítico reversible en algunos casos y un número muy pequeño de encefalitis en la muestra estudiada pueden ser las causas de esa discordancia.

La coagulopatía es frecuente en la sepsis meningocócica grave, el 62% de los niños de esta serie tenían algún parámetro de coagulación alterado en el momento del ingreso. Si utilizamos criterios más estrictos y específicos para definir la CID, como trombopenia <100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup><sup>(15)</sup>, la mortalidad asciende al 55%. La trombopenia<sup>(2-9)</sup> y la hipofibrinogenemia<sup>(5,22,23)</sup> tienen un valor pronóstico ampliamente reconocido pero aparecen tardíamente en el curso de la CID. Las lesiones cutáneas equimóticas, además de su fuerte relación con el shock séptico, son un signo precoz y fácilmente objetivable de CID<sup>(20)</sup>, que prece-

de a la trombopenia en un buen número de casos<sup>(24)</sup>. Las alteraciones del PTT y de la actividad de protrombina también son precoces aunque menos específicos de CID<sup>(15)</sup>. Dada la importancia de la CID en el desarrollo del fallo multiorgánico y su rápida evolución, se recomiendan controles frecuentes de los parámetros de la coagulación en el shock séptico meningocócico.

La púrpura fulminans<sup>(16)</sup> consiste en una trombosis rápida y extensa de los capilares y vénulas superficiales de la piel cuyo origen parece estar en relación con un déficit congénito o adquirido de las proteínas C y S<sup>(25)</sup>, suele ir asociada con CID y shock y su mortalidad se aproxima al 80% en todas las series<sup>(2,20)</sup>.

La escasez de estudios hemodinámicos y ecocardiográficos durante las primeras horas de ingreso en esta serie no permiten sacar conclusiones sobre los perfiles hemodinámicos que ya han sido definidos por otros autores<sup>(26-28)</sup> y que se caracterizan por hipovolemia y depresión miocárdica.

En definitiva, se puede concluir que las definiciones propuestas contribuyen a identificar precozmente grupos de riesgo homogéneo en niños afectados de infección meningocócica aguda y se conforman como un instrumento valioso para el diseño de estudios de investigación.

Desde el punto de vista práctico, los pacientes con criterios de sepsis grave requieren un tratamiento agresivo precoz y monitorización continua, mientras que la aplicación de nuevos tratamientos debería reservarse para los pacientes que desarrollan shock en algún momento de su evolución, ya que éste es el principal condicionante del resultado final, especialmente si ya está presente en el momento del ingreso.

Al tratarse de grupos de riesgo amplios, es aconsejable la combinación con scores u otras técnicas de estimación del ries-

go de muerte individual<sup>(29)</sup>. En nuestro caso proponemos un modelo predictivo que consta de tres parámetros fácilmente obtenibles al ingreso, que evalúan la CID y el shock como factores más importantes. Este modelo clasificó correctamente el 87% de nuestros pacientes.

Dado que la magnitud de la respuesta inflamatoria en la sepsis meningocócica está íntimamente relacionada con los niveles de citoquinas en sangre<sup>(22,30,32)</sup>, la determinación precoz de éstas o de otros parámetros relacionados con ellas<sup>(33,34)</sup>, pueden ayudar en el futuro a definir subgrupos de pacientes de más alto riesgo.

## Bibliografía

- Baker CJ, Edwards MS: Meningococcal infections. In: Principles and Practice of Pediatrics. Oski FA, De Angelis CD, Feigin RD, et al (Eds). Philadelphia, JB Lippincott, 1990, pp 1097-1101.
- Wong VK, Hitchcock W, Mason WH: Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1989; **8**:224-227.
- Stiehm ER, Damrosch DS: Factors in the prognosis of meningococcal infection. *J Pediatr* 1966; **68**:457-467.
- Kahn A, Blum D: Factors for poor prognosis in fulminating meningococemia. Conclusions from observations of 67 child-hood cases. *Clin Pediatr (Phila)* 1978; **17**:680-687.
- Leclerc F, Buescart R, Gullois B, Diependaele JF, Krim G, Devictor D, Bompard Y, Albada T: Prognostic factors of severe infectious purpura in children. *Intensive Care Med* 1985; **11**:140-143.
- Sinclair JF, Skeoch CH, Hallworth D: Prognosis of meningococcal septicaemia. *Lancet* 1987; **2**:38.
- Emparanza JI, Aldamiz-Echevarría L, Pérez-Yarza EG, Larrañaga P, Jiménez JL, Labiano M, Ozcoidi I: Prognostic score in acute meningococemia. *Crit Care Med* 1988; **16**:168-169.
- Loscertales M, Ruiz A, Ibarra I, Del Castillo G, Gómez J, Mellado C, Molina JA: La sepsis meningocócica en nuestro medio. Estudio de los factores de gravedad del proceso y de la actitud terapéutica durante 10 años. *An Esp Pediatr* 1991; **34**:349-354.
- Algren JT, Suresh L, Cutliff SA, Richman BJ: Predictors of outcome in acute meningococcal infection in children. *Crit Care Med* 1993; **21**:447-452.
- Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL: Treatment of Gramnegative bacteremia and septic shock with HA1A human monoclonal antibody against IC endotoxina. *N Engl J Med* 1991; **324**:429-436.
- Ayres SM: SCCM's new horizons conference on sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1985; **13**:864-866.
- Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman JG, Metz CA, Balk RA: Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989; **17**:389-393.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; **20**:864-874.
- Muscat I, Curtis H, Shapiro D: Non-meningococcal purpuric sepsis. *Lancet* 1988; **2**:51.
- Jorgensen M, Gustafsen K, Ernst S, Thstrup Jensen S: Disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. Laboratory diagnosis. *Intensive Care World* 1992; **9**:108-114.
- Spicer TE, Rau JM: Purpura fulminans. *Am J Med* 1976; **61**: 566-571.
- Halstensen A, Pedersen SHJ, Haneberg B: Case fatality of meningococcal disease in Western Norway. *Scand J Infect Dis* 1987; **19**:35-42.
- Sullivan TD, Lascoela LJ: Neisseria meningitidis bacteremia in children: Quantitation of bacteremia and spontaneous clinical recovery without antibiotic therapy. *Pediatrics* 1987; **80**:63-67.
- Pinner RW, Gellin BG, Bibb WF, Baker CN, Weaver R, Hunter S, Waterman SH, Mocca LF, Frasch CE, Broome CV: Meningococcal Disease in the United States 1986. *J Infect Dis* 1991; **164**:368-374.
- Toews WH, Bass JW: Skin manifestations of meningococcal infection. *Am J Dis Child* 1974; **127**:173-176.
- Tesoro LJ, Selbst SM: Factors affecting outcome in meningococcal infections. *Am J Dis Child* 1991; **145**:218-220.
- Girardin E, Grau GE, Dayer JM, Roux-Lombard P: Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N Engl J Med* 1988; **319**:397-400.
- Giraud T, Dhainaut JF, Schremmer B, Regnier B, Desjars P, Loirat P, Journois D, Lanore JJ: Adult overwhelming meningococcal purpura. *Arch Intern Med* 1991; **151**:310-316.
- Berg S, Trollfors B, Alestig K, Jodal U: Incidence, serogroups and case-fatality rate of invasive meningococcal infections in a Swedish region 1975-1989. *Scand J Infect Dis* 1992; **24**:333-338.
- Powers DR, Rogers ZR, Patch MJ, McGehee WB, Francis R: Purpura fulminans in meningococemia: association with acquired deficiencies of proteins C and S. *N Engl J Med* 1987; **317**:571-572.
- Villar J, Blázquez M, Bolaños J, Quintana J, González R, Manzano JL: Estudio hemodinámico en la sepsis meningocócica. *Med Intensiva* 1983; **7**:75-79.
- Mercier JC, Beaufils F, Hartmann JF, Azéma D: Hemodynamic patterns of meningococcal shock in children. *Crit Care Med* 1988; **16**:27-34.
- Mar Molinero F, Flores Antón B, Espino Hernández M, Medina Monzón C, Garrido Borreguero E, Sánchez Díaz I, Melian Machín A: Estudio hemodinámico en el shock séptico meningocócico. *An Esp Pediatr* 1991; **31**:21-25.
- Knaus WA, Sun X, Nystrom PO, Wagner DP: Evaluation of definitions for sepsis. *Chest* 1992; **101**:1656-1662.
- Waage A, Halstensen A, Expevick T: Association between tumor necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1987; **1**:355-357.
- Waage A, Halstensen A, Shalaby R, Brandzaeg P, Kierulf P, Espevik T: Local production of tumor necrosis factor alpha, interleukin 1 and interleukin 6 in meningococcal meningitis. Relation to the inflammatory response. *J Exp Med* 1989; **170**:1859-1867.
- Brandtzaeg P, Kierulf P, Gaustad P, Skulberg A, Bruun JN, Halvorsen S, Sorensen E: Plasma endotoxin as a predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease. *J Infect Dis* 1989; **159**:195-204.
- Leclerc F, Chenaud M, Delepouille F, Diependaele JF, Martinot A, Hue V: Prognostic value of C-reactive protein level in severe infectious purpura: A comparison with eight other scores. *Crit Care Med* 1991; **19**:430-432.
- Hazelzet JA, van der Voort E, Lindemans J, Heerdt PGJ, Meijens HJ: Relation between cytokines and routine laboratory data in children with septic shock and purpura. *Intensive Care Med* 1994; **20**:371-374.