

Sepsis meningocócica en pediatría. Parámetros asociados a mala evolución

A. Blanco Quirós^a, J. Casado Flores^b, M. Nieto Moro^b, J.A. Garrote Agradados^{a,c},
E. Arranz Sanz^a y J. Asensio Antón^b

^aÁrea de Pediatría e Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid.

^bUnidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Niño Jesús. Madrid.

^cHospital Clínico. Valladolid. España.

Antecedentes

La mortalidad por sepsis meningocócica continúa siendo muy elevada. Los enfermos con mal pronóstico precisan terapias agresivas y deben ser identificados precozmente.

Objetivo

Investigar los factores clínicos y biológicos asociados a una mala evolución.

Pacientes y método

Se estudiaron 71 niños de 2 meses a 13 años de edad con sepsis meningocócica. Los criterios de inclusión fueron aislamiento de meningococo en cultivos o sintomatología característica con exantema purpúrico. Se realizó un estudio descriptivo correlacional. En todos los enfermos se valoró el PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*), la Escala de Glasgow para Sepsis Meningocócicas (EGSM), el recuento de polimorfonucleares y los niveles de procalcitonina, leptina y proteína C reactiva (PCR).

Resultados

Fallecieron 14 enfermos (19,7%). La muerte se asoció a síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) ($p = 0,0001$), alta puntuación en la EGSM y el PRISM ($p = 0,0001$) y con menor significación a shock ($p = 0,01$). En el grupo de fallecidos, las determinaciones más alteradas al ingreso fueron la procalcitonina ($p = 0,0009$) y los polimorfonucleares ($p = 0,0005$). Los valores de PCR no se asociaron a diferencia de mortalidad pero estaban altos en los casos con shock ($p = 0,008$).

Los niños con percentiles elevados de peso fallecieron con mayor frecuencia y mostraron niveles más altos de procalcitonina ($p = 0,006$) y leptina ($p = 0,006$), pero sin diferencias de valores de EGSM y PRISM. La edad no influyó ni en la mortalidad ni en la procalcitonina, pero sí en el EGSM y PRISM y en los niveles de polimorfonucleares y PCR, desapareciendo estas diferencias antes de los

2-3 años. En los casos con SDMO o shock sólo presentaron diferencias el recuento disminuido de polimorfonucleares ($p = 0,0001$) y la procalcitonina elevada ($p = 0,0001$).

Conclusiones

En la sepsis meningocócica el fallecimiento es más frecuente en niños con altos percentiles de peso. Además presentan elevaciones de procalcitonina y leptina, quedando sin aclarar si actúan de forma independiente.

Palabras clave:

Infección meningocócica. Sepsis. Procalcitonina. Leptina. Peso corporal. Mortalidad.

MENINGOCOCCAL SEPSIS IN PEDIATRICS. PARAMETERS ASSOCIATED WITH POOR OUTCOME

Background

Mortality due to meningococcal sepsis continues to be extremely high. Patients with a poor prognosis require aggressive therapy and should be identified early.

Objective

To investigate the clinical and biological factors associated with poor outcome.

Patients and method

Seventy-one children aged 2 months to 13 years with meningococcal sepsis were studied. Inclusion criteria were meningococcus isolation in cultures or characteristic clinical features with purpuric exanthema.

Methods

A correlational descriptive study was performed. In all patients we evaluated the Pediatric Risk of Mortality (PRISM), the Glasgow Scale for Meningococcal Sepsis (GSMS), polymorphonuclear (PMN) count and prolactin (PRL), leptin (LPT) and C-reactive protein (CRP) levels.

Correspondencia: Prof. A. Blanco Quirós.
Facultad de Medicina. Pediatría.
Ramón y Cajal, 5. 47005 Valladolid. España.
Correo electrónico: ablanco@ped.uva.es

Recibido en febrero de 2004.

Aceptado para su publicación en mayo de 2004.

Results

Fourteen children (19.7%) died. Death was associated with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) ($p = 0.0001$), high GSMS and PRISM scores ($p = 0.0001$) and to a lesser extent with shock ($p = 0.01$). In patients who died, the determinations showing greatest alteration at admission were PRL levels ($p = 0.0009$) and PMN count ($p = 0.0005$). CRP levels were not associated with differences in mortality but were high in patients with shock ($p = 0.008$).

Children with high body weight percentiles were at greater risk of death and showed higher levels of PRL, PCT ($p = 0.006$) and LPT ($p = 0.006$), without differences in GSMS or PRISM scores. Age did not influence mortality or PRL levels but did influence GSM and PRISM scores and PMN and CRP levels. These differences disappeared after the age of 2-3 years. In patients with MODS or shock, the only differences found were reduced PMN count ($p = 0.0001$) and elevated PRL levels ($p = 0.0001$).

Conclusions

In meningococcal sepsis, death is more frequent in children with high body weight percentiles. Moreover, these children present elevated PRL and LPT levels, although whether these variables act independently remains to be elucidated.

Key words:

Meningococcal infection. Sepsis. Procalcitonin. Leptin. Body weight. Mortality.

INTRODUCCIÓN

La sepsis meningocócica sigue teniendo una elevada mortalidad y como afirman Booy et al¹ mejoró poco cuando hace años se introdujo la antibioticoterapia, sugiriendo que una vez iniciado el proceso hay mecanismos no infecciosos que intervienen de forma autónoma y decisiva. Incluso se ha llegado a sugerir que la rápida lisis bacteriana ocasionada por el tratamiento sea un factor negativo por la liberación masiva de endotoxinas y citocinas que produce², aunque sea una hipótesis no confirmada³. La mejora de las técnicas de reanimación cardiocirculatoria parece ser la medida más eficaz para disminuir esta mortalidad, pero su agresividad aconseja identificar previamente aquellos pacientes con factores de mal pronóstico y poder establecerles pautas terapéuticas individualizadas.

Este estudio valora la relación entre la posterior mortalidad de la sepsis meningocócica y los factores clínicos y analíticos presentes ya en las horas cercanas al ingreso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio descriptivo y correlacional. Se calculó el tamaño de la muestra necesario para discriminar fallecimiento/supervivencia, sobre la base de los niveles de procalcitonina, que resultó ser de 37 casos.

Sujetos y criterios de inclusión

Siguiendo criterios universalmente aceptados, el diagnóstico de sepsis meningocócica se realizó en función

de la presencia de exantema con hipertermia/hipotermia, alteraciones del recuento leucocitario, taquicardia y taquipnea, además de hemocultivo positivo o signos clínicos evidentes de infección⁴. Se estableció la existencia de shock cuando había signos de hipoperfusión tisular (relleno capilar superior a 2 s, frialdad de piel, oliguria [diuresis < 1 ml/kg/h]) o hipotensión arterial para la edad del niño. Se definió como shock séptico precoz cuando remitía en menos de 1 h administrando líquidos (< 60 ml/kg de suero salino fisiológico) y dopamina (10 µg/kg/min). El shock refractario fue resistente a esta terapia y precisó además la administración de adrenalina o noradrenalina. Se consideró síndrome de disfunción multiorgánico (SDMO) la grave alteración de un mínimo de 2 órganos (insuficiencia cardiocirculatoria, respiratoria, renal, hepática, del sistema nervioso central o hematológica)⁴.

Inicialmente se recogieron todos los niños (80 casos) ingresados con sepsis bacteriana en la unidad de cuidados intensivos (UCI) pediátrica con el diagnóstico de infección meningocócica, sepsis o meningitis en los que se identificó *Neisseria meningitidis* en sangre o en líquido cefalorraquídeo (LCR) o diplococo grampositivo en LCR. También se incluyeron aquellos en los que no se obtuvo identificación microbiológica pero cuyo cuadro clínico era característico de sepsis meningocócica grave (shock séptico con púrpura generalizada). Posteriormente se descartaron 9 casos en los que se aislaron otras bacterias (en tres neumococo; en uno estafilococo, en uno estreptococo; en uno *Salmonella*; en uno, enterococo y más de un germen en otros dos). La edad media fue de 3 años y un mes (rango, 2 meses-13 años y 6 meses). La relación varones/mujeres fue de 39/32. Se pesó a todos los niños al ingreso y se determinó el percentil de acuerdo con las tablas de crecimiento de Hernández; siete mostraron al ingreso un percentil inferior a 10 y 6 un percentil superior a 90.

Se hicieron tomas para cultivos de sangre y de orina, y en los casos en los que se indicó una punción lumbar también se cultivó el LCR. Se efectuó análisis de orina y fórmula sanguínea, recogiendo el número absoluto de polinucleares en el momento de la hospitalización. En 47/71 se aisló un meningococo en sangre y/o LCR, perteneciendo 30 al serogrupo B y 17 al serogrupo C. En los otros 24 casos no creció ningún germen en el cultivo y el diagnóstico de infección meningocócica se basó en los datos clínicos y epidemiológicos.

Escalas de gravedad

Para valorar al ingreso el pronóstico y la gravedad del cuadro clínico en los pacientes estudiados se puntuó la *Escala de Glasgow para Sepsis Meningocócicas* (EGSM)⁵ y se determinó el PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*)^{6,7}, que se basa en las presiones arteriales sistólica y diastólica; frecuencia cardíaca y respiratoria; presiones parciales arteriales de oxígeno (PaO₂) y dióxido de carbono

(PaCO₂); reacciones pupilares; nivel de conciencia; trombotoplastina, tiempo parcial de trombotoplastina y bilirrubina, potasio, calcio, glucosa y bicarbonato. La valoración de gravedad se completó con el recuento de órganos funcionalmente afectados, el número de fármacos que se precisó administrar para la recuperación del shock (dopamina + dobutamina + adrenalina + noradrenalina) y el volumen total de líquidos expansores perfundido.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica del Centro y realizado de acuerdo con procedimientos éticos.

Determinaciones analíticas

Las determinaciones analíticas se realizaron al ingreso (0 h) y, con la excepción del recuento de polimorfocitos, fueron repetidas a las 6, 24 y 48 h, salvo fallecimiento y otras circunstancias de imposibilidad.

1. *Procalcitonina*. Se utilizó una técnica inmunoluminométrica que mide la procalcitonina en suero con una sensibilidad de 0,10 ng/ml, siguiendo las instrucciones del fabricante (Brahms Diagnostica; GmbH, Berlin). La luminiscencia se midió con un analizador Behring Diagnostics (Marburg, Germany) y los resultados se calcularon con el programa informático que incorpora el aparato. La variabilidad interensayo fue del 7% y la variabilidad intraensayo inferior al 7%.

2. *Leptina*. Se determinó mediante un sistema sándwich de análisis de inmovilización ligada a enzimas (ELISA) con un anticuerpo monoclonal antileptina fijado a las paredes de la microplaca (R&D, Minneapolis, EE.UU.). La densidad óptica se leyó a 540 nm en un aparato automático. El límite de detección fue 0,5 pg/ml para volúmenes de muestra de 100 µl. El coeficiente de variación interensayo fue 5,4% y el coeficiente intraensayo 3,3%. El test carece de reacción cruzada frente a factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas (IL), factores de crecimiento celular, etc.

3. *Proteína C reactiva*. Se determinó mediante turbidimetría con un aparato Synchron LX-20, Beckman (Ca, EE.UU.) siguiendo los métodos aconsejados por el fabricante.

Análisis estadístico

Los datos mostraron una distribución no paramétrica, razón por la cual se expresaron en forma de mediana

(P₅₀) y cuartiles (P₂₅₋₇₅). La comparación de las series no apareadas se hizo con el test de la U de Mann-Whitney, salvo el peso que mostró distribución paramétrica y para el que se usó la t de Student. Por la misma razón, se empleó el test de Spearman para valorar correlaciones de series no paramétricas. Cuando se compararon valores seriados de un mismo paciente, a 0, 6, 24 y 48 h, se aplicó el test de Wilcoxon para muestras apareadas y no paramétricas. Para el estudio de variantes no continuas relacionadas con subgrupo de casos positivos/negativos, se utilizó el test de la chi cuadrado (χ^2) (StatView [Abacus, Berkeley, EE.UU.] para Macintosh). Se aplicó el test multivariante de regresión logística para conocer el riesgo de fallecimiento, shock o SDMO asociado a las variables incluidas en el estudio (SPSS para Windows). Se calculó el tamaño de la muestra para un modelo bidireccional de 2 medias y 2 muestras (α : 0,05; β : 0,05) con el programa C4-SDP (GlaxoSmithKline).

RESULTADOS

Presentación y evolución de la casuística

De los 71 enfermos estudiados, 21 (29,5%) presentaron SDMO y 30 (42,2%) shock, coincidiendo ambos procesos en 16 casos (22,5%) que fueron los que mostraron mayor mortalidad. En 36 casos no hubo ni shock ni SDMO (tabla 1). En total fallecieron 14/71 (19,7%) pacientes, que por sexos correspondieron a 8 niñas (25,0%) y a 6 varones (15,3%). De los 14 fallecidos, 13 (92,8%) presentaron SDMO que, además, se asoció a shock en 4 casos. En sentido contrario sólo uno de los enfermos fallecidos tuvo shock sin SDMO, siendo un lactante de pocos meses. Entre los 57 supervivientes, 8 (14,0%) tuvieron SDMO y 20 (35,0%), shock.

Influencia sobre la gravedad y el pronóstico

1. *Datos analíticos*. En el momento del ingreso algún parámetro analítico ya presentó diferencias en función del posterior fallecimiento o supervivencia. Estas diferencias fueron muy significativas para la procalcitonina ($p = 0,0009$), elevada en los fallecidos, y para el recuento de polimorfocitos ($p = 0,0005$) que estaba descendido. Para la leptina la significación fue inferior ($p < 0,05$). A las 6 h de evolución las determinaciones de leptina siguieron ofreciendo una significación estadística parecida

TABLA 1. Presentación clínica y evolución (n = 71)

Presentación	Número	Varón/mujer	Edad* (años)	Peso percentil*	Estancia* (días)	Número de fallecidos (%)
SDMO + shock	16	(10/16)	1,0	10	3,4	9 (56,2)
SDMO	5	(2/3)	2,8	60	7,5	4 (80)
Shock	14	(7/7)	2,1	48,5	7,0	1 (7,1)
Ninguno	36	(20/16)	1,8	46,5	2,0	0 (0)

*Valores ofrecidos en forma de mediana.

SDMO: síndrome de disfunción multiorgánica.

TABLA 2. Diferencias en función de los grupos de edad (valor p según test de Mann-Whitney)

Grupo de edad* (años)	Peso percentual	SDMO	Polimorfonucleares	PRISM	EGSM	Leptina	Procalcitonina	PCR
< 1	NS	NS	0,0001	0,014	0,012	0,037	NS	0,009
< 1,5	NS	NS	0,0002	0,021	0,025	0,062	NS	0,069
< 2	NS	NS	0,0030	0,018	NS	NS	NS	NS
< 2,5	NS	NS	NS	0,035	NS	NS	NS	NS
< 3	NS	NS	NS	0,053	NS	NS	NS	NS
< 4	NS	NS	NS	0,016	NS	NS	NS	NS
< 5	NS	NS	NS	0,039	NS	NS	NS	NS
< 6	NS	NS	NS	0,060	NS	NS	NS	NS
< 7	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
< 8	NS	0,004	NS	NS	NS	0,070	NS	NS

*Se compara cada grupo de edad con el resto de casos.

Percentil de peso según tablas de M. Hernández; SDMO: síndrome de disfunción multiorgánico; PRISM: *Pediatric Risk Of Mortality*; EGSM: *Escala de Glasgow para Sepsis Meningocócicas*; PCR: proteína C reactiva.

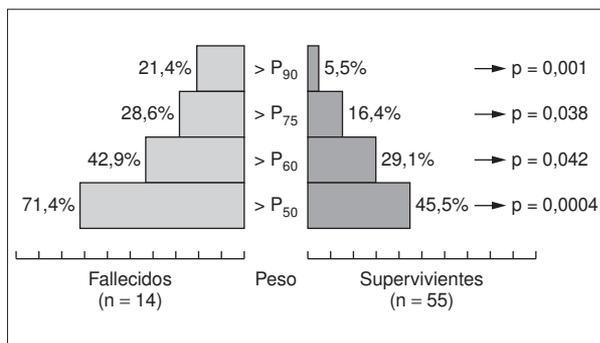


Figura 1. El 21,4% de los niños fallecidos por sepsis meningocócica tenía un peso superior al P₉₀ mientras que sólo el 5,5% de los supervivientes sobrepasaba este percentil. Los porcentajes siguieron siendo significativamente más altos para el grupo de los fallecidos al establecer los límites por encima de los P₅₀, P₆₀ o P₇₅.

($p < 0,05$), mientras que disminuyó la que mostraba al ingreso la procalcitonina ($p < 0,05$).

2. **Sintomatología.** El SDMO se relacionó estrechamente con muerte posterior; todos los fallecidos, salvo un lactante, presentaron fracaso funcional de al menos dos órganos. Además, el número de órganos afectados (de 2 a 5), fue muy superior en los fallecidos ($p = 0,0001$). Sin embargo, la relación entre shock y fallecimiento fue menos estrecha, estando presente en 10/14 (71,4%) fallecidos y en 20/57 (35,1%) de los supervivientes (χ^2 , 6,083; $p = 0,01$). Finalmente, tanto la EGSM ($p = 0,0001$) como el PRISM ($p = 0,0001$) presentaron un alto valor pronóstico con puntuaciones muy superiores en los fallecidos.

3. **Edad.** La edad media de los fallecidos y los supervivientes no se diferenció significativamente. La mortalidad fue algo superior en los lactantes menores de 12 meses (23,8%) que en los mayores de esa edad (18,0%), pero sin ninguna significación estadística (χ^2 , 0,315; $p = 0,8$). La edad influyó sobre los valores de EGSM ($p = 0,012$) y PRISM

($p = 0,014$) y fue más elevada en los niños más pequeños. Aunque para la EGSM la diferencia desapareció pronto, a los 18 meses, para el PRISM se mantuvo hasta los 5 años de edad ($p = 0,039$), mostrando a los 6 años todavía valores en el límite de la significación ($p = 0,06$) (tabla 2).

4. **Peso corporal.** El porcentaje de fallecidos fue siempre mayor entre los niños con peso superior al P₅₀ (fig. 1). Así, el 21,4% de los fallecidos tenían un peso superior al P₉₀ frente a sólo el 5,5% de los supervivientes (χ^2 , 10,859; $p = 0,001$). Un peso superior al P₇₅ lo tenía el 28,6% de los fallecidos frente al 16,4% de los supervivientes (χ^2 , 4,268; $p = 0,03$) y uno superior al P₅₀ el 71,4% de los fallecidos y el 45,5% de los supervivientes (χ^2 , 13,811; $p = 0,0004$). Los percentiles de peso no se correlacionaron con los test de severidad (EGSM y PRISM); los pacientes con pesos superiores al P₉₀, P₇₅ o P₅₀ mostraron puntuaciones semejantes a los que tenían percentiles bajos y también similares frecuencias de shock o SDMO.

5. **Sexo.** Ningún parámetro de gravedad, ni tampoco la mortalidad mostraron diferencias al ser comparadas por sexos, aunque el porcentaje de fallecimientos en las niñas fue más alto (25,0 frente a 15,3%; $p = 0,08$).

Valoración de los parámetros analíticos

1. **Edad y sexo.** La edad de los enfermos se relacionó con algún estudio analítico, en particular el recuento de polimorfonucleares ($p = 0,002$), pero también con los niveles de proteína C reactiva (PCR) ($p = 0,03$). Al dividir los enfermos en tres grupos de edades (< 1 año; 1-4 años y > 4 años), el recuento de polimorfonucleares aumentó progresivamente (mediana: 4.132; 13.563 y 18.732/ μ l) y lo mismo ocurrió con la PCR (4,88; 9,40 y 12,3 mg/dl) (tabla 3).

Al estudiar las correlaciones por año de edad se comprobó que las diferencias eran más comunes en los enfermos menores de 12 meses que en los mayores, incluyendo el recuento de polimorfonucleares ($p = 0,0001$), PCR ($p = 0,009$) y leptina ($p = 0,03$), todos eran más ba-

jos en los lactantes (tabla 2). Sin embargo, poniendo el límite a los 30 meses de edad ningún parámetro analítico presentó diferencias, por tanto a partir de los 2-3 años, la edad ya no influye en las determinaciones habitualmente utilizadas en enfermos con sepsis. Es importante resaltar que la procalcitonina, es independiente de la edad, incluso en lactantes de pocos meses.

Ninguna de las pruebas clínicas o analíticas estudiadas presentó diferencias en función del sexo.

2. *Peso corporal.* Estudiado mediante el test de Spearman, el percentil de peso de los enfermos mostró una fuerte relación positiva con los valores de leptina ($p = 0,006$) y de procalcitonina ($p = 0,006$) (fig. 2). Cuando se siguió otro método analítico, comparando los enfermos que tenían un peso bajo ($< P_{25}$) con los que tenían un peso alto ($> P_{75}$) también aparecieron diferencias con respecto a la leptina ($p = 0,012$) y a la procalcitonina ($p = 0,014$), ambas aumentaban claramente con el peso (tabla 4).

TABLA 3. Frecuencia de mortalidad en relación al percentil de peso

Percentil de peso	Número de fallecidos (n = 14) (%)	Número de supervivientes (n = 55) (%)	Valoración estadística	
			χ^2	p
> 90	21,4 (3)	5,5 (3)	10,859	0,001
> 75	28,6 (4)	16,4 (9)	4,268	0,038
> 50	71,4 (10)	45,4 (25)	13,811	0,0004

3. *Sintomatología.* Los enfermos con shock mostraron al ingreso niveles altos de procalcitonina ($p = 0,0005$) y descendidos de polimorfonucleares ($p = 0,0001$), manteniendo la procalcitonina una buena significación ($p = 0,005$) a las 6 h.

Los casos con SDMO presentaron también elevación de procalcitonina ($p = 0,0001$) y recuento disminuido de po-

TABLA 4. Valores analíticos según grupos de edad

	< 1 año	Diferencia	1-4 años	Diferencia	> 4 años
PMN (cél./ μ l)	4.132 (1.064-7.788)	$p = 0,0004$	13.563 (6.470-19.278)	NS	18.732 (6.783-20.599)
Procalcitonina (ng/ml)	20,4 (8,4-95,6)	NS	22 (5,0-51,1)	NS	20 (5,6-53,8)
PCR (mg/dl)	4,88 (2,6-8,5)	$p = 0,01$	9,4 (5,34-14,0)	NS	12,3 (5,27-17,6)
Leptina (ng/ml)	6,18 (3,53-13,2)	$p = 0,008$	2,23 (0,73-3,97)	NS	6,35 (1,18-8,84)

Valores expresados en mediana y percentiles 25-75 entre paréntesis; Diferencias calculadas por el test de Mann-Whitney entre < 1 año frente a 1-4 y entre 1-4 años frente a > 4.

PMN: polimorfonucleares; NS: diferencia no significativa; PCR: proteína C reactiva.

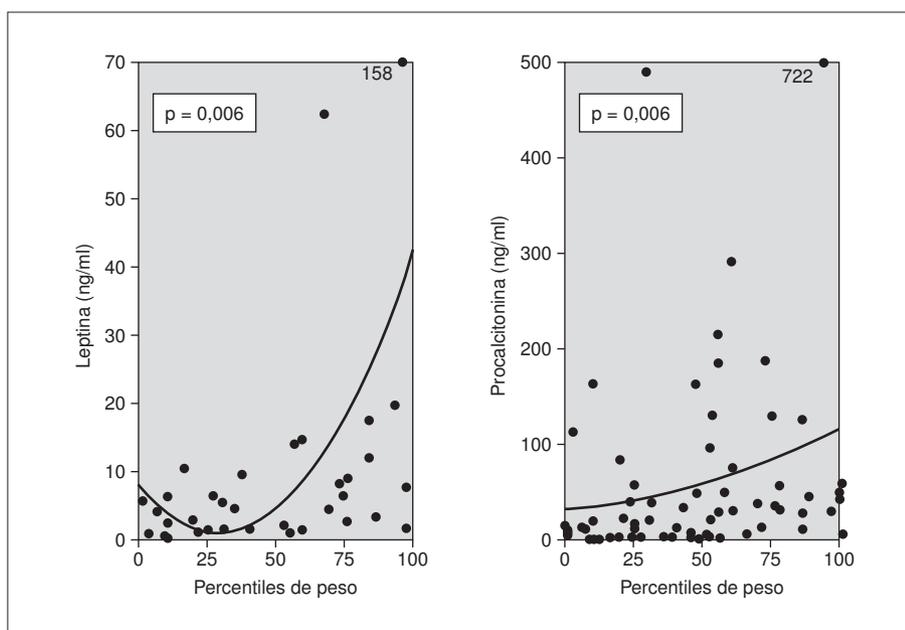


Figura 2. Como se esperaba, los percentiles de peso corporal se correlacionaron positivamente con los niveles séricos de leptina, pero además la misma significación se alcanzó con la procalcitonina.

TABLA 5. Valores analíticos según los percentiles de peso de los enfermos con sepsis

Parámetro	< P ₂₅		P ₂₅₋₇₅		> P ₇₅	Todos
Procalcitonina (ng/ml)	11,9 (2,6-26,8)	p = 0,014*	20,8 (4,60-81,9)	NS	42,5 (28,6-56,5)	20,8 (5,13-56,5)
Leptina (ng/ml)	2,54 (0,56-5,37)	p = 0,012*	4,43 (1,36-9,05)	NS	8,18 (2,94-17,37)	4,33 (1,35-8,84)

*Solo fueron significativas las diferencias entre el grupo < P₂₅ y el grupo > P₇₅, y para los parámetros aquí incluidos (procalcitonina, leptina).
NS: diferencia no significativa.

TABLA 6. Diferencias entre fallecidos y vivos, y entre casos con o sin SDMO y shock

	Fallecidos (sí/no)		Shock (sí/no)		SDMO (sí/no)	
	0 h	6 h	0 h	6 h	0 h	6 h
Edad	NS	NR	NS	NR	NS	NR
Peso percentil	NS	NR	NS	NR	NS	NR
Polimorfonucleares	0,0005	NR	0,0001	NR	0,0001	NR
PRISM	0,0001	NR	0,0001	NR	0,0001	NR
EGSM	0,0001	NR	0,0004	NR	0,0001	NR
Leptina	0,037	NS	NS	NS	NS	NS
Procalcitonina	0,0009	0,041	0,0005	0,0005	0,0001	0,003
PCR	NS	NS	0,008	NS	NS	NS

*Se compararon mediante test de Mann-Whitney con casos supervivientes, sin shock o sin SDMO.

SDMO: síndrome de disfunción multiorgánica; NS: diferencia no significativa; NR: determinación no realizada a las 6 h; PRISM: *Pediatric Risk of Mortality*; EGSM: *Escala de Glasgow para Sepsis Meningocócicas*; PCR: proteína C reactiva.

limorfonucleares (p = 0,0001), siendo los niveles de leptina y PCR muy similares en los grupos con y sin SDMO (p = 0,528 y p = 0,160) (tabla 5).

Ni la edad ni el peso presentaron una relación global con el SDMO, aunque en el estudio estratificado por edades apareció una frecuencia más alta de SDMO en los niños mayores de 8 años de edad (p = 0,004) (tabla 2). Las puntuaciones de la escala de EGSM (p = 0,0001) y del PRISM (p = 0,0001) fueron lógicamente superiores en los pacientes con SDMO o con shock.

Análisis estadístico

Mediante el test multivariante de regresión logística se comprobó que la disminución de la edad y del número de polimorfonucleares se asocia a un mayor riesgo de fallecimiento. Al estar ambas variantes relacionadas entre sí no se pudo distinguir si alguna de ellas era más relevante. El incremento de los niveles de procalcitonina fue el único parámetro asociado a riesgo de shock y de SDMO, en este último caso junto con la edad. Al contrario que los polimorfonucleares, la procalcitonina y la edad se comportaron como variables independientes (tabla 6).

DISCUSIÓN

En un porcentaje considerable de casos el hemocultivo fue negativo. Estos casos no plantearon dudas diagnósticas, ya que una sintomatología de shock séptico con púrpura generalizada, en ambiente epidémico y sin aislamiento de

ningún otro germen, ni en sangre ni en LCR, puede considerarse patognomónica de enfermedad meningocócica. Más dudas plantea si este grupo debiera de considerarse individualizado y si pudiera tener una menor gravedad, quizás acompañado a tratamiento antibiótico precoz. La complejidad de la cuestión exigiría un estudio independiente.

Probablemente la mortalidad por sepsis meningocócica esté disminuyendo⁸, aunque las cifras publicadas continúan siendo muy variables. Así, en 1986 Wilkison et al⁹ tuvieron el 54% en casos con SDMO, en la pasada década se recogen cifras entre 14,5¹⁰ y 34%¹¹. En años muy recientes hay tasas del 28%¹² pero también se llega a porcentajes tan bajos como el 2%¹³. La variabilidad se debe a diferencias en las condiciones de admisión en la UCI pediátrica y en los criterios de inclusión en el estudio. Además intervienen muchos factores de confusión relacionados con la terapéutica. Los motivos de la supuesta disminución de la mortalidad son múltiples, seguramente están en función de la mejora del transporte y regionalización asistencial, de los recursos sanitarios, de la experiencia del personal de la UCI y del uso de una fluidoterapia más agresivas^{14,15}. La mortalidad global de nuestra serie (19,7%) es adecuada a las condiciones y al tiempo en el que se inició el estudio (año 1996). Aunque la mortalidad fue algo superior en lactantes y en niñas, ni las diferencias basadas en el sexo ni en la edad llegaron a ser significativas. Claramente la mortalidad se asoció a la existencia de SDMO, mientras que la mera presencia de

shock, sin SDMO, no entrañó particular riesgo. El único caso fallecido sin SDMO fue un lactante muy pequeño.

El peso corporal mostró una influencia significativa sobre la mortalidad, aunque ningún enfermo estaba fuera de los percentiles normales, por lo tanto no había claras situaciones de obesidad o desnutrición. Este hallazgo fue inesperado, razón por la que no se talló a los enfermos y se desconoce su índice de masa corporal. La determinación de este parámetro y el de la composición corporal podría ser un interesante motivo de futuras investigaciones sobre sepsis. Aunque los pacientes con percentiles altos de peso sufrieron mayor mortalidad, no presentaron diferentes puntuaciones de la EGSM o PRISM. Tampoco los porcentajes de SDMO o shock alcanzaron diferencia significativa en estos enfermos. Se puede concluir que los niños con percentiles altos de peso fallecieron con mayor frecuencia, pero sin tener al ingreso manifestaciones clínicas que hicieran esperar un peor desenlace.

La procalcitonina es la prohormona de la calcitonina, codificada por el gen *CALCI*, que fisiológicamente se sintetiza en las células tiroideas C. En personas sanas es prácticamente indetectable en plasma, y se eleva intensamente en las infecciones bacterianas, pero sin incremento paralelo de calcitonina¹⁶. En estos casos patológicos el principal estímulo es la endotoxina bacteriana^{17,18}. Como apenas se modifica en las infecciones virales¹⁹, es de gran utilidad para distinguir la etiología viral o bacteriana²⁰⁻²². Además, se eleva más rápidamente que otros marcadores como la PCR, tiene mejor especificidad y sensibilidad y puede al contrario que ésta, ser útil desde las primeras semanas de vida^{23,24}. Se desconoce la función de la procalcitonina en las infecciones, si tiene alguna²⁵, habiéndose defendido tanto su función proinflamatoria incrementando el riesgo de muerte²⁶, como un papel antiinflamatorio y protector²⁷. El lugar de síntesis de procalcitonina durante las infecciones fue motivo de polémica^{28,29}, pero se va confirmando su ubicuidad detectándose ARN mensajero en numerosos órganos y tejidos (hígado, pulmón, riñón, colon, piel, páncreas, cerebro)³⁰. Aunque la síntesis de procalcitonina en los tejidos es más baja que en el tiroides se compensa con creces por la diferencia de masa.

El tejido adiposo es un lugar decisivo en la síntesis de procalcitonina en situaciones no fisiológicas, produciéndose más que en intestino, estómago o músculo y aproximadamente en tasas similares a las del pulmón o riñón³¹. La particularidad diferenciadora es que mientras que la masa de los demás órganos se mantiene constante, el porcentaje de masa adiposa con relación al peso del niño puede oscilar bastante (7-14%), según el grado de obesidad.

Toda esta cuestión debe interpretarse dentro de los actuales conocimientos que atribuyen al tejido adiposo un importante papel endocrinometabólico^{32,33}, asociado a la inflamación³⁴ y muy alejado del antiguo concepto que le

atribuía una simple función de depósito energético. Además de procalcitonina y leptina, el tejido adiposo produce factores fundamentales en la fisiopatología de la sepsis bacteriana, como son el TNF y su receptor, la IL-6, pero no el receptor de IL-6³⁵⁻³⁷. Precisamente, los niveles plasmáticos elevados de TNF se han relacionado ya desde hace años con una mayor gravedad en la sepsis³⁸⁻⁴⁰, lo que podría explicar el peor pronóstico en los casos con elevados percentiles de peso.

Los niños sanos con alto índice de masa corporal tienen niveles basales de PCR superiores, defendiéndose la hipótesis de un estado de inflamación crónica en los obesos y de mayor riesgo de aterosclerosis^{41,42}. En esos trabajos no se determina ningún otro factor ni citocina. Una alternativa a la anterior hipótesis es que el abundante tejido adiposo facilite una mayor síntesis local de citocinas y hormocinas, entre cuyas funciones está el estímulo de la producción hepática de reactantes de fase aguda, como la PCR. Este planteamiento estaría en la línea de nuestra aportación, sugiriendo que las personas con más grasa tienen una mayor síntesis de citocinas y de factores proinflamatorios, tanto en reposo como a consecuencia de inflamación y sepsis.

La leptina es otro factor mayoritariamente producido en el tejido adiposo⁴³. Frena el apetito a nivel hipotalámico, aunque luego se le reconoció una amplia diversificación de funciones y también de lugares extraadiposos de síntesis, como hígado, estómago, placenta, mama, etc.⁴³⁻⁴⁵. Fisiológicamente sus niveles plasmáticos mantienen una correlación negativa con el peso corporal pero, como sucede con la procalcitonina, la homeostasis se modifica en caso de infección. Se ha comunicado su elevación en sepsis humana^{46,47} y en ratones inyectados con endotoxina⁴⁸. Como se ha publicado previamente, los valores medios de leptina en los niños con sepsis meningocócica recogidos al ingreso no se diferenciaron de controles normales⁴⁹, pero sí estaban más elevados en los que murieron luego ($p < 0,05$), aunque con inferior significación que la procalcitonina.

En sepsis de adultos se hallaron resultados contrarios, con elevación de leptina en los supervivientes^{46,47,50}. Al ser diferente la sepsis, origen abdominal, es posible que el comienzo más lento y el ayuno, ausentes en la enfermedad meningocócica, explique las diferencias con nuestros hallazgos. Nosotros también observamos una disminución de la leptina a partir de las 24 y 48 h, tanto en los supervivientes como en los fallecidos⁴⁹. Los valores elevados de leptina se hallaron asociados con mayor mortalidad, pero no con la presencia de SDMO o shock, ni con puntuación elevada de PRISM. Esto parece indicar que fueron pacientes con un desenlace fatal, pero no previsto en función de los parámetros clínicos habitualmente utilizados.

En conclusión, la mortalidad por sepsis meningocócica prácticamente ocurre sólo en los casos que presentan

SDMO, siendo más elevada en los niños con mayor peso corporal y niveles altos de leptina, y especialmente de procalcitonina, al ingreso. Sin embargo, los percentiles de peso no se correlacionaron con las escalas de intensidad (EGSM y PRISM) lo cual sugiere que el sobrepeso aumenta la mortalidad sin acompañarse de una mayor gravedad al inicio del proceso.

BIBLIOGRAFÍA

- Booy R, Kroll JS. Bacterial meningitis and meningococcal infection. *Current Opin Pediatr* 1998;10:13-8.
- Peltola H. Early meningococcal disease: Advising the public and the profession. *Lancet* 1993;342:509-10.
- Prins JM, Speelman P, Kuijper EJ, Dankert J, Deventer SJ. No increase in endotoxin release during antibiotic killing of meningococci. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:13-8.
- Sáenz-Llorens X, McCracken GH. Sepsis syndrome and sepsis shock in pediatric: current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr* 1993;123:497-508.
- Sinclair JF, Skeoch CH, Hallwort D. Prognosis of meningococcal septicaemia. *Lancet* 1987;2:38.
- Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. The Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988;16:1110-6.
- Van Brakel MJM, Van Vught AJ, Gemke RJB. Pediatric risk of mortality (PRISM) score in meningococcal disease. *Eur J Pediatr* 2000;159:232-6.
- Thorburn K, Baines P, Thomson A, Hart CA. Mortality in severe meningococcal disease. *Arch Dis Child* 2001;85:382-5.
- Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttimann UE, Glass NL, Yeh TS. Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 1986;14:271-4.
- Algren JT, Lal S, Cutliff SA, Richman BJ. Predictors of outcome in acute meningococcal infection in childhood. *Crit Care Med* 1993;21:447-52.
- Mok Q, Butt W. The outcome of children admitted to intensive care with meningococcal septicaemia. *Intensive Care Med* 1996;22:259-63.
- Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA. Procalcitonin and cytokine levels: Relationship to organ failure and mortality in pediatric sepsis shock. *Crit Care Med* 2000;28:2591-4.
- Booy R, Habibi P, Nadel S, De Munter C, Britto J, Levin M and the Meningococcal Research Group. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child* 2001;85:386-90.
- Ceneviva G, Paschall A, Maffei F, Carcillo JA. Soporte hemodinámico en el shock séptico pediátrico refractario a la fluidoterapia. *Pediatrics (edic esp.)* 1998;102:e19.
- Prieto Espuñes S, Medina Villanueva A, Concha Torre A, Rey Galán C, Menéndez Cuervo S, Crespo Hernández M. Asistencia a los niños críticamente enfermos en Asturias: características y efectividad. *An Esp Pediatr* 2002;57:22-8.
- Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000;49:S57-S61.
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin infection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;93:54-8.
- Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin - A new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997;25:329-34.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
- Lorrot M, Moulin F, Coste J, Ravilly S, Guerin S, Lebon P, et al. Procalcitonin in pediatric emergency situations: comparison with C-reactive protein, interleukin-6, and alpha interferon for differentiating bacterial and viral infections. *Presse Medicale* 2000;29:128-34.
- Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iñiguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1240-2.
- García-Zarza Martínez E, Ramos Amador JT, Rubio Gribble B, Corrales del Río E, Zeballos Sarrato G, Herrera Montes J. Utilidad de la procalcitonina en en la orientación etiológica de los niños con neumonía adquirida en la comunidad. *An Pediatr (Barc)* 2004;60:278-9.
- Casado Flores J, Blanco Quirós A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: A comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:190-5.
- Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Diéguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2001;27:211-5.
- Braithwaite SS. Procalcitonin. Marker, or mediator? *Crit Care Med* 1998;26:977-8.
- Whang K, Vath S, Nysten E, Muller B, Li Q, Tamarkin L, et al. Procalcitonin and inflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock* 1999;12:268-73.
- Moneret G, Pachot A, Laroche B, Picollet J, Bienvenu J. Procalcitonin and calcitonin gene-related peptide decrease LPS-induced TNF production by human circulating blood cells. *Cytokine* 2000;12:762-4.
- Monneret C, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 1999;27:34-5.
- Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonas E, Vogelsang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999;134:49-55.
- Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, Weglohner W, Agay D, Bohuon C, et al. Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection. *Horm Metab Res* 2003;35:290-95.
- Muller B, White JC, Nysten ES, Zinder RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the Calcitonin-I gene in multiple tissue in response to sepsis *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:396-404.
- Shuldiner AR, Yang R, Gong D-W. Resistin, obesity and insulin resistance, The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;345:1345-6.
- Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metabol* 2000;11:327-32.
- Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004;25:4-7.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor:alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor alpha. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196-200.

37. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JMP, Yudkin JS, Copeck SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue *in vivo*. *Am J Physiol* 1999;277:E971-E975.
38. Waage A, Halstensen A, Espevik T. Association between tumor necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1987;1:355-7.
39. Mustafa MM, Lebel MH, Ramilo O, Olsen KD, Reisch JS, Beutler B, et al. Correlation of interleukin-1 beta and cachectin concentrations in cerebrospinal fluid and outcome from bacterial meningitis. *J Pediatr* 1989;115:208-13.
40. Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino AT, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr* 1992;120:510-5.
41. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000;149:139-50.
42. Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and body mass index in children: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Pediatr* 2001;138:486-92.
43. Auwerx J, Staels S. Leptin. *Lancet* 1998;351:737-42.
44. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosada K, Matsumoto T, Mise H, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997;3:1029-33.
45. Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, De Johnston J, Lancey DE, Hassink SG, Funanage VL. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1810-3.
46. Arnalich F, López J, Codoceo R, Jiménez M, Madero R, Montiel C. Relationship of plasma leptin to plasma cytokines and human survival in sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999; 180:908-11.
47. Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, Engelmann L, Negrao AB, Gold P, et al. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:280-3.
48. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J, et al. Endotoxin and cytokine induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. A role for leptin in the anorexia of infection. *J Clin Invest* 1996;97:2152-7.
49. Blanco Quirós A, Casado Flores J, Arranz E, Garrote JA, Asensio J, Pérez A. Influence of leptin levels and body weight in survival of children with sepsis. *Acta Paediatr* 2002;91:626-31.
50. Carlson GL, Saed M, Little RA, Irving MH. Serum leptin concentrations and their relation to metabolic abnormalities in human sepsis. *Am J Physiol* 1999;276:E658-62.