

## FACTORES DE PRONOSTICO DESFAVORABLE EN LA ENFERMEDAD MENINGOCOCICA EN EL NIÑO: RESULTADOS DEL ANALISIS MULTIVARIADO

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "WILLIAM SOLER"

*Dr. Eric Martínez Torres\*, Lic. María R. Pascual\*\*, Dr. Alejandro Gómez\*\*\*, Dra. María del C. Luis\*\*\*, Dra. Lourdes Valdés\*\*\* y Dr. Joaquín Pascual Gispert\*\*\*\**

Se realiza un análisis multivariado en un grupo de 200 pacientes en edad pediátrica que tuvieron diagnóstico de enfermedad meningocócica. La supervivencia estuvo relacionada, en primer lugar, con el recuento normal de plaquetas. Cuando la cifra de las mismas estuvo disminuida la presencia de shock asociado con una cifra normal o baja de leucocitos ensombreció el pronóstico. En la forma clínica meningoencefalitis quedó evidenciada la importancia de la hipocelularidad del líquido cefalorraquídeo como factor de pronóstico desfavorable. En la meningococemia el pH sanguíneo es un elemento pronóstico de gran valor, especialmente si se asocia con el shock.

### INTRODUCCION

Desde 1976 se ha producido en Cuba un ascenso en la morbilidad por enfermedad meningocócica (EM) en todas las edades, pero especialmente en niños y adolescentes.<sup>1</sup> Después de la vacunación masiva a niños y jóvenes con la vacuna contra los serogrupos A y C en 1979, la cepa responsable de la epidemia lo ha sido la B<sub>22</sub> inicialmente interpretada como B<sub>15</sub> por su parecido estructural. Con esto se ha asociado un número importante de fallecimientos, por lo cual se han tomado las medidas encaminadas a lograr el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de los enfermos.<sup>1</sup>

También se ha trabajado en una clasificación de los pacientes en cuanto al pronóstico al momento del ingreso.<sup>2,3</sup> La aplicación de estos criterios

\* Especialista de II Grado en Pediatría. Asistente. Vicedirector Docente. Jefe del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina «Enrique Cabrera».

\*\* Licenciada en Bioquímica. Jefa de la Sección de Bioquímica, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana.

\*\*\* Residente de Pediatría, Hospital Pediátrico Docente «William Soler». La Habana, Cuba.

\*\*\*\* Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Pediatría. Neuropediatra. Instituto de Neurología y Neurocirugía, La Habana. Profesor Titular de Pediatría, Facultad de Medicina «Enrique Cabrera», La Habana.

ha permitido al médico de asistencia una valoración objetiva de la gravedad del paciente, lo cual ha sido útil para decidir algunos procederes terapéuticos. También ha hecho posible analizar la efectividad de un determinado método de tratamiento o la comparación de la morbilidad y mortalidad durante períodos distintos en una misma institución o región.<sup>4</sup>

En nuestro medio se han reconocido como factores de pronóstico desfavorable en el niño con enfermedad meningocócica los siguientes: edad inferior a 3 años, *shock*, convulsiones, coma (grado III o IV), púrpura o trombocitopenia, cifra de leucocitos igual o inferior a 10 000 por  $mm^3$ , acidosis metabólica (pH igual o inferior a 7,30) y la hipocelularidad del líquido cefalorraquídeo (LCR).<sup>1</sup> Se ha establecido que la presencia de 0 a 4 de estos factores, al momento del inicio del tratamiento indicado, constituye un criterio de buen pronóstico y de 5 o más de los mismos hace incluir al paciente en el grupo de alto riesgo de morir.<sup>3</sup>

El análisis multivariado de datos ha sido utilizado para precisar el pronóstico de algunas enfermedades neoplásicas,<sup>5-7</sup> por lo cual se solicitó y obtuvo la colaboración de especialistas del Instituto Nacional de Oncología y Radiología (INOR) para su aplicación a la enfermedad meningocócica en la edad pediátrica.

El objetivo fue precisar qué factor o grupo de factores tenía la mayor importancia en la determinación del pronóstico de esta enfermedad.

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 200 pacientes de 0 a 15 años de edad, egresados durante 1982 a 1984 de los hospitales pediátricos de la provincia Ciudad de La Habana, donde se incluyeron 27 fallecidos. Como criterio de selección se aplicó lo establecido por el MINSAP para considerar un paciente como caso de enfermedad meningocócica.<sup>1</sup> La muestra incluyó casos de meningoencefalitis meningocócica en los cuales las manifestaciones febriles y generales se asociaron con un cuadro neurológico relevante y el aislamiento de la *N. meningitidis* en el cultivo del LCR o en sangre, o al menos de una bacterioscopia del LCR positiva a diplococos intra y extracelulares. La otra forma clínica incluida fue la meningococemia, en la cual el cuadro febril agudo se asoció frecuentemente con manifestaciones de *shock* y gran afectación sistémica, así como lesiones cutáneas importantes de púrpura.

A los pacientes se les aplicó una encuesta donde se precisaron los datos de identidad y procedencia, así como la presencia de los factores de pronóstico desfavorables de EM al momento del ingreso o durante las primeras 6 horas en el hospital. Esta información fue introducida en los equipos de computación del Centro de Cálculo del INOR de La Habana.

Cada uno de los factores de pronóstico estudiados y las relaciones de éstos con la supervivencia se hizo con el empleo del Programa Procesador de Encuestas escritas en lenguaje Fortran IV para la minicomputadora CID-201-B.

Para el análisis multivariado se empleó una técnica de estratificación pronóstica dirigida a producir divisiones dicotómicas sucesivas de la muestra de pacientes y generar subgrupos lo más homogéneos posible. Para ello se elaboró un programa de «árbol binario» que produjo divisiones sucesivas de la muestra de acuerdo con el criterio de máxima reducción de la varianza de una variable dependiente Y previamente escogida. Este programa es una versión simplificada del «Detector Automático de Interacciones» (AID)<sup>5-9</sup>

El programa operó de la forma siguiente: el grupo de pacientes era heterogéneo en una variable dependiente o evento blanco Y (supervivencia) y de cada paciente disponíamos un conjunto de m datos o «predictores» (X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> ... X<sub>m</sub>), que en nuestro caso fueron los factores de pronóstico.

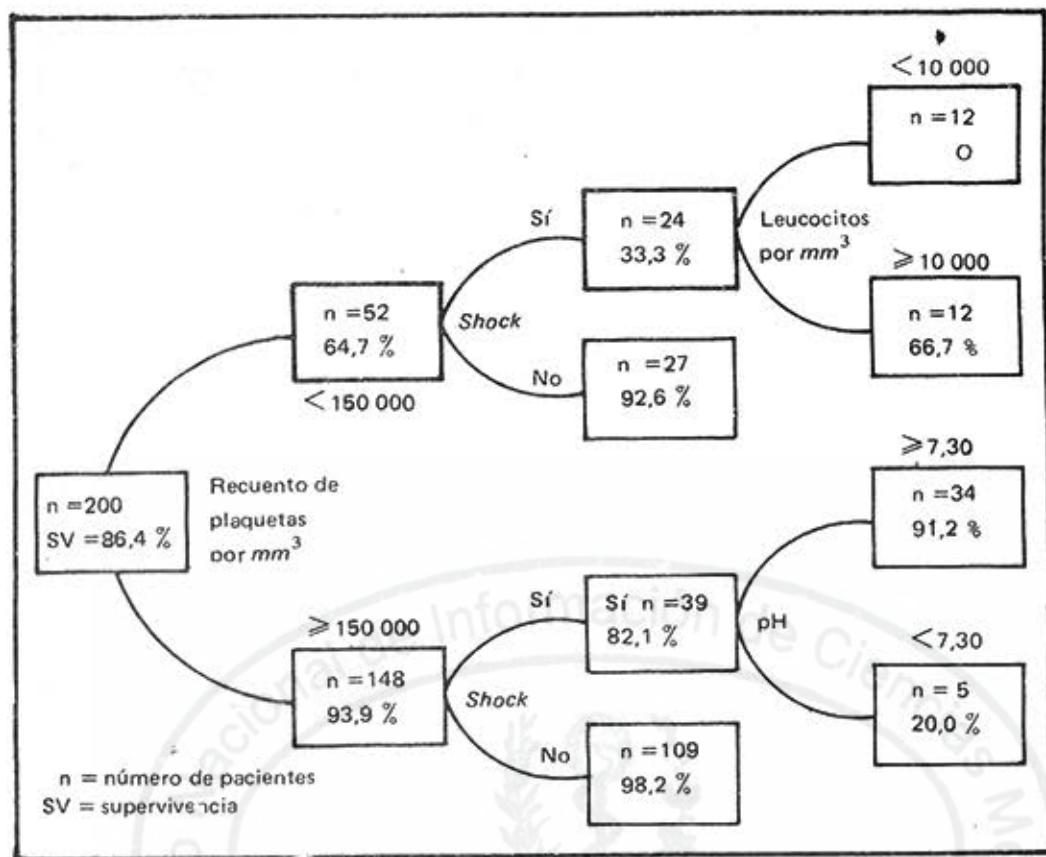
La frecuencia con que ocurrió el evento blanco Y (supervivencia) fue P, en una población no estratificada de N pacientes. Entonces, la varianza de Y fue NP (1-P). La población heterogénea en Y, se estratificó en 2 grupos: A y B, que fueron cada uno de ellos más homogéneos en Y y cuyas frecuencias del evento blanco Pa y Pb respectivamente (Pa < P < Pb). La varianza de la población estratificada fue: NaPa (1-Pa) + NbPb (1-Pb) y la diferencia entre ésta y NP (1-P) fue la reducción de varianza o «varianza explicada» que se obtuvo como fruto de la estratificación.<sup>8</sup>

## RESULTADOS

En general el grupo estudiado mostró una supervivencia (SV) de 86,4 % (figura 1). De acuerdo con lo establecido en el método, la división más satisfactoria de la muestra fue la que tomó como referencia la cifra obtenida en el recuento plaquetario. Así, la SV fue de 93,9 % cuando la cifra era igual o superior a 150 000 por  $mm^3$  y de 64,7 % cuando estaba por debajo. Estos pacientes con trombocitopenia tuvieron un pronóstico muy diferente si tal condición hematológica estaba asociada con *shock* o no: sobrevivieron el 92,6 % de las veces cuando no estaba presente el *shock* y solamente el 33,3 % si trombocitopenia y *shock* coincidieron. Cuando a esta asociación se agregó la presencia de una cifra de leucocitos inferior a 10 000  $mm^3$  (lo cual ocurrió la mitad de las veces en el subgrupo correspondiente), entonces no sobrevivió paciente alguno. Por el contrario, los pacientes con cifra de leucocitos superior o al menos igual a 10 000 por  $mm^3$  tuvieron una SV de 66,7 % a pesar de tener *shock* y trombocitopenia.

Los pacientes con recuento plaquetario normal, esto es, con 150 000  $mm^3$  o más tuvieron diferente pronóstico según tuvieran *shock* o no (SV de 82,1 y 98,2 % respectivamente). No obstante, si el *shock* se acompañó de acidosis metabólica importante (inferior a 7,30) el pronóstico se ensombreció notablemente al disminuir la SV a 20,0 %.

La forma clínica constituyó un importante factor de pronóstico, como se aprecia en la figura 2. Al excluirse de la población estudiada aquellos pacientes interpretados como forma «mixta» por tener elementos de ambas formas clínicas, pudo apreciarse nítidamente que la SV de los pacientes con

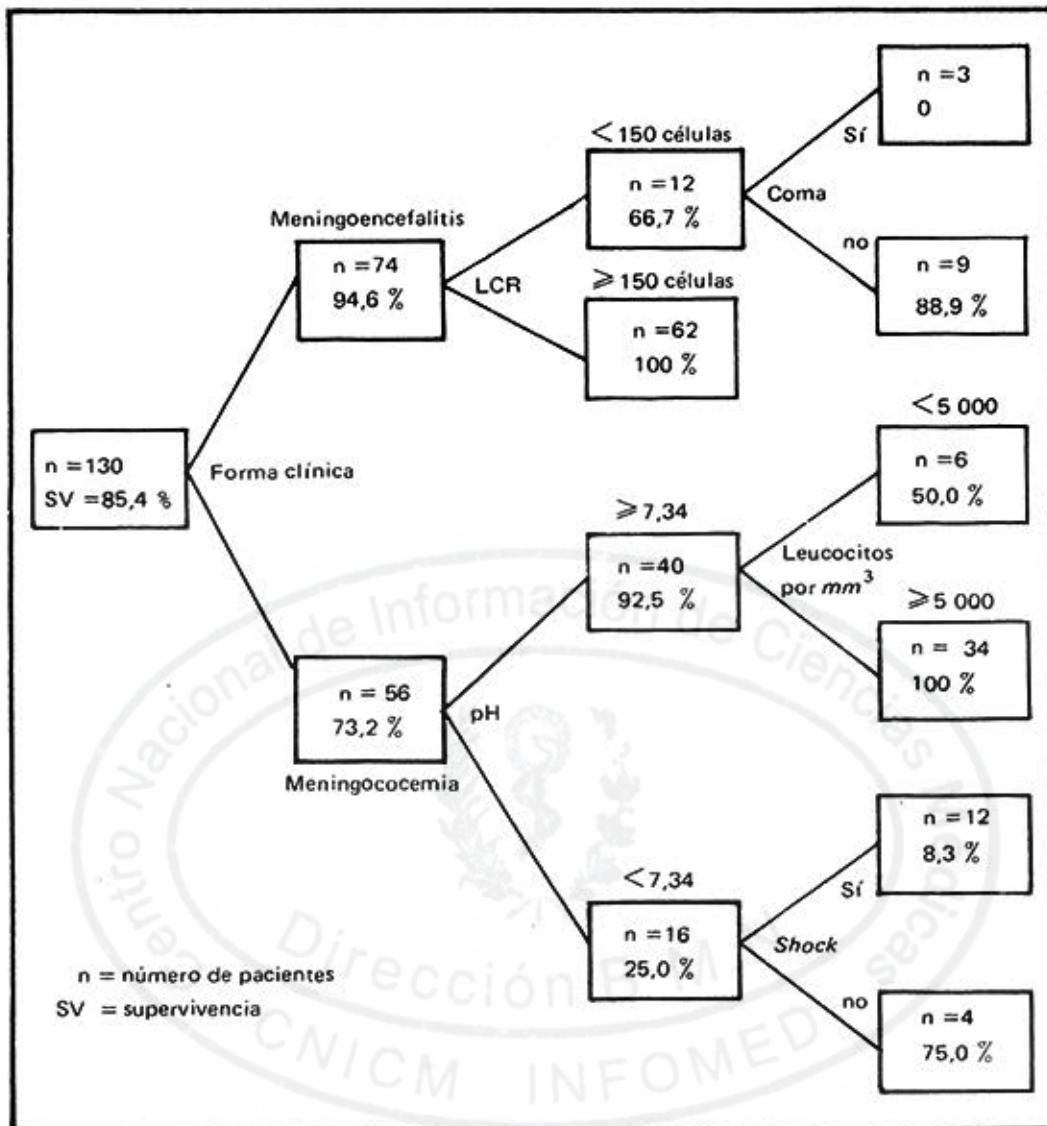


Leyenda:  $n$ : número de pacientes. SV: supervivencia.

FIGURA 1. Enfermedad meningocócica en el niño. Factores de pronóstico.

meningoencefalitis meningocócica (94,6 %) fue muy superior a aquéllos con meningococemia (73,2 %). Pero cuando la meningoencefalitis se manifestaba con escasa celularidad en el LCR (menos de 150 células por  $mm^3$ ), la SV disminuyó al 66,7 %. Cuando el coma se agregó a la combinación anterior no hubo sobreviviente alguno en el grupo objeto del estudio.

En los pacientes con meningococemia la cifra del pH sanguíneo permitió diferenciar 2 grupos de pronóstico: con pH igual o superior a 7,34 (SV: 92,5 %) y aquéllos con una cifra inferior a 7,34 (SV: 25,0 %). En el primer grupo, el recuento leucocitario, según existiera una cifra inferior o no a 5 000 por  $mm^3$ , modificó negativamente el pronóstico de sobrevivir a sólo el 50,0 % o lo mejoró hasta una SV del 100 %. El segundo grupo, ya de por si con un pobre pronóstico, disminuyó la esperanza de sobrevivir a sólo el 8,3 % si el shock estuvo presente, mientras elevó la SV al 75,0 % cuando no hubo shock asociado.



Leyenda: n: número de pacientes. SV: supervivencia.

**FIGURA 2. Enfermedad meningocócica en el niño. Factores de pronóstico.**

## DISCUSION

La importancia de seleccionar factores de pronóstico que reflejen los sucesos principales en la patogenia de la enfermedad meningocócica ha sido destacada por Olcen.<sup>10</sup> También ha expresado que estos factores pueden ser utilizados como medios debidamente estandarizados para describir el grado de enfermedad de un paciente o de un grupo de pacientes, y constituyen una base para la comparación de grupos tratados de diferentes formas.

El algoritmo del programa de «árbol binario» consiste en hacer, paso a paso, todas las posibles divisiones de la población original y escoger aquella división (de acuerdo con alguna variable predictora  $X_i$ ) que produzca la mayor reducción de varianza. Así, la población inicial es dividida en 2 subpoblaciones y el proceso se repite dentro de cada una de las subpoblaciones sucesivamente; esto genera un árbol de estratificación binaria cuyos modos son cada vez más homogéneos en  $Y$ .<sup>8</sup>

El recuento plaquetario constituyó el punto de partida en estas divisiones binarias aplicadas al grupo estudiado. Al nivel de receptores específicos en las plaquetas actúa la endotoxina meningocócica (el lipopolisacárido de la membrana externa del germen) la cual determina la adhesión y agregación de aquéllas y la liberación de mediadores químicos del tipo de las prostaglandinas (tromboxane  $A_2$ ). Estas poderosas sustancias llevan directamente a la producción del *shock* endotóxico, por una parte, y favorecen además la instalación de trombosis vasculares que acrecientan el peligro de la coagulación intravascular diseminada.<sup>11</sup> Por tanto, no es de extrañar que la trombocitopenia esté referida por varios investigadores como importante factor de pronóstico desfavorable.<sup>12-15</sup>

El *shock* ha sido considerado como importante factor de pronóstico prácticamente por todos los autores,<sup>12 14-17</sup> porque constituye el nudo fisiopatológico al cual contribuyen diversos elementos patogénicos en esta enfermedad. Su reconocimiento clínico implica la mayor gravedad en cualquier paciente y constituye una urgencia terapéutica indiscutible, pues su prolongación en el tiempo lleva indefectiblemente a la irreversibilidad.

Otro aspecto patogénico que se convierte en importante factor de pronóstico cuando se asocia con los anteriores es la ausencia de leucocitosis. A pesar de que en las infecciones bacterianas lo frecuente es encontrar neutrofilia, en procesos como la enfermedad meningocócica, en los cuales la endotoxina desempeña un papel patogénico preponderante, puede encontrarse cifra normal de neutrófilos o incluso franca neutropenia. El lipopolisacárido de la bacteria, convertido en potente endotoxina, activa el complemento y la fracción  $C5_a$  de éste es capaz de activar los neutrófilos. Se produce entonces la adherencia de éstos a las superficies endoteliales, pero además, los neutrófilos se agregan y liberan productos tóxicos y enzimas lisosomales. En conjunto se produce la citotoxicidad endotelial con la obligada extravasación.<sup>11</sup> Diversos autores también incluyen el número de leucocitos normal o disminuido dentro de sus criterios de pronóstico desfavorable.<sup>12 14-16 18</sup>

La ausencia de células en el LCR o su disminución acentuada constituye claramente un factor de mal pronóstico en la forma meningococémica por cuanto expresa que en ese paciente en particular, predominan los fenómenos sistémicos y se han instalado con tal agudeza que la siembra bacteriana meningea aún no se ha producido o es incipiente.

En la forma clínica meningoencefalitis, la explicación a este fenómeno puede encontrarse en más de un aspecto. Desde la posibilidad de una escasa respuesta por parte del huésped hasta la presencia de una cepa muy virulenta con gran liberación de toxina, capaz de modificar la permeabilidad hematoencefálica y producir un gran edema cerebral, a pesar de existir poca reacción inflamatoria. Pueden constituir lo que *De Voe* llama «forma

encefálica fulminante.<sup>19</sup> Existe también un mecanismo neurogénico para la producción del shock y otros fenómenos sistémicos (afectación multivisce-ral) a partir del derramamiento de minimas cantidades de endotoxina en los ventrículos laterales, lo cual no es difícil que se produzca desde los primeros momentos de una meningitis meningocócica.<sup>20</sup>

Es necesario continuar la investigación acerca de los factores de pronóstico. Especialmente se debe precisar si los modernos procederes terapéuticos y nuevas drogas son capaces de modificarlos. Asimismo, es necesario determinar si con la utilización de recursos capaces de actuar sobre la patogenia de la enfermedad se logra la modificación de los mismos. Tal pudiera ser el caso de la utilización de gammaglobulina antilipopolisacárido meningocócico obtenida a partir del plasma de convalecientes o bien por la vía sintética o mediante la utilización de anticuerpos monoclonales.

## SUMMARY

A group of 200 patients at pediatric age, with diagnosis of meningococcal disease, was submitted to multivariate analysis. Survival was related, in first place, to normal platelet count. When platelet figures were decreased, presence of shock associated with normal or low leukocyte figures shadowed prognosis. In the clinical form meningoencephalitis, importance of hypocellularity of cerebrospinal fluid as unfavorable diagnostic factor was made evident. Blood pH is a valuable prognostic element in meningococcemia, especially if it is associated with shock.

## RESUMÉ

Il est réalisé une analyse multivariée sur un groupe de 200 sujets en âge pédiatrique qui avaient le diagnostic de maladie méningococcique. La survie a été liée, en premier lieu, avec une numération normale de plaquettes. Lorsque ce chiffre était diminué, la présence de choc associe à un chiffre normal ou diminué le leucocytes a assombri le pronostic. L'importance de l'hypocellularité du liquide céphalorachidien comme facteur de pronostic défavorable s'est mise en évidence dans la forme clinique méningo-encéphalite. Dans la méningococcémie, le pH sanguin joue un rôle très important en tant qu'élément pronostique, notamment en association avec le choc.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Cuba: Enfermedad meningocócica: situación actual. Epidemiología. Diagnóstico y tratamiento.* En: Orientaciones Metodológicas, Programa Nacional de Atención Materno Infantil. La Habana, Editorial Ciencias Médicas, 1986. Pp. 108-113.
2. *Martínez Torres, E. et al.: Enfermedad meningocócica: factores que influyen en su pronóstico.* Rev Cubana Ped 56: 799-807, 1984.
3. \_\_\_\_\_, et al.: Factores de pronóstico en la enfermedad meningocócica en el niño. Rev Cubana Ped 57: 61-68, 1985.
4. *Moroño, M. et al.: Estudio comparativo de la enfermedad meningocócica en el niño, Ciudad de La Habana, 1982-1983. Aspectos clínicos y de laboratorio.* Rev Cubana Ped 58 (1): 94-100, 1986.

- 5 Bonichoh, F. et al.: Prognostic classification and choice of treatment in operated breast cancer. Contribution of an AID-3 multivariate analysis. *Bull Cancer* 67: 470, 1980.
6. Pascual, M. R. et al.: Factors associated with prognosis in human breast cancer. II Multivariate Analysis. *Neoplasma* (submitted to publication).
7. Freedman, L. S. et al.: Multivariate analysis of prognostic factors for operable rectal cancer. *Lancet* Pp. 733-736, sep. 29, 1984.
8. Lage, A. et al.: Estudios sobre el pronóstico del cáncer mamario. IV. Factores clínicos asociados a la sobrevida y la recaída. *Rev Cubana Oncol* 2 (1), 1986.
9. Sonquist, J. A. et al.: Searching for structure. Ann Arbor Survey Research Center, Institute for social Research, University of Michigan, 1973. P. 1.
10. Olcen, P.: Prognostic factors in meningococcal disease, *NIPH Ann* 3(2): 91-94, 1980.
11. Hinshaw, L. B.: Hematologic disturbances during sepsis: platelets and leukocytes. *Advances shock Res* 7: 1, 1982.
12. Niklasson, P. M. et al.: Prognostic factors in meningococcal disease. *Scand J Infect Dis* 3: 17, 1971.
13. Vik-Mo, H. et al.: Disseminated intravascular coagulation in patients with meningococcal infection: laboratory diagnosis and prognostic factors. *Scand J Infect Dis* 10: 187, 1978.
14. Kahn, A.; D. Blum: Factors of poor prognosis in meningococcaemia. *Clin Pediatr* 17:9, 1978.
15. Leclerc, F. et al.: Prognostic factors of severe infectious purpura in children. *Intensive Care Med* 11: 140-143, 1985.
16. Stiehm, E. R.; D. S. Damrosch: Factors in the prognosis of meningococcal infection. *J Pediatr* 68: 457, 1966.
17. Lewis, L. S.: Prognostic factors in acute meningococcaemia. *Arch Dis Chil* 54: 44-48, 1979.
18. Feigin, R. D.: Meningococcal Infections. In: Nelson Texbook Pediatrics, 11th ed. Philadelphia, Vaughan, McKay y Behrman Ed., 1979. Pp. 758-764.
19. De Voe, I.: The meningococcus and mechanisms of pathogenicity. *Microbiol Rev* 46: 162-190, 1982.
20. Ducker, T. B.; R. H. Simmonds: The pathogenesis of meningitis. *Arch Neurol* 18: 123-128, 1968.

Recibido: 8 de enero de 1987. Aprobado: 25 de enero de 1987.

Dr. Eric Martínez Torres. Hospital Pediátrico Docente «William Soler», Avenida San Francisco y Perla, Altahabana, Ciudad de La Habana, Cuba.