

Meningococemia fulminante: un problema no resuelto en pediatría

Cristián Valverde G.¹, Cristián Clavería R.¹,
Tanya Strassburger E.², Alejandro Donoso F.¹

Resumen

La enfermedad meningocócica, de alta prevalencia en nuestro país, puede tener una evolución fulminante asociándose a una alta letalidad. Cuando este cuadro de rápida evolución se asocia a necrohemorragia de las glándulas suprarrenales (complejo anatomopatológico), se conforma el denominado síndrome de Waterhouse Friderichsen. Con el propósito de analizar el perfil de los pacientes que fallecieron debido a enfermedad meningocócica, se revisaron las autopsias de doce pacientes en un período de trece años, todos ellos con un síndrome de Waterhouse Friderichsen. Se describen las características epidemiológicas y clínicas. La edad promedio fue de 3 años 2 meses, la presentación clínica al ingreso en el 100% consistió en un cuadro febril de menos de 24 horas de evolución asociado a hipotensión, destacando en los exámenes de laboratorio la presencia de leucopenia. Todos recibieron apoyo hemodinámico agresivo desde el inicio y en cuatro de ellos se usó hemofiltración. La evolución fue fulminante, con un promedio de 20 horas de supervivencia. Los scores de gravedad aplicados demostraron una alta predicción de letalidad: PRISM (Pediatric risk of mortality) score, con una mediana de 32, score de Niklasson y Wong con más de 80% de mortalidad, y NESI con una mediana de 5. Considerando la evolución y pronóstico de estos pacientes, se plantea la evaluación de terapias de apoyo no convencionales desde un inicio, así como futuros protocolos multicéntricos de tratamiento.

(**Palabras clave:** enfermedad meningocócica, necrohemorragia suprarrenal, síndrome de Waterhouse Friderichsen, shock séptico, score de NESI.)

Meningococcal disease: a non solved problem in pediatrics

Meningococcal disease, with a high prevalence in our country, might course as a fulminant illness with a high mortality (Purpura fulminans). The Waterhouse-Friderichsen syndrome is the association of Purpura fulminans with suprarenal necrosis and haemorrhage. In order to analyze the profile of the patients who died of meningococcal disease in our Unit, twelve patients's autopsies were reviewed through a thirteen-year period. The epidemiological data and clinical characteristics are described. The mean age was 3.2 years. All of them presented Waterhouse- Friderichsen syndrome. On arrival, the clinical presentation was fever less 24 hours and hypotension. Leucopenia was remarkable. All twelve patients received aggressive hemodynamic support from the beginning and haemofiltration was used in four of them. The evolution was fulminant in all of them, with a mean survival of 20 hours. Severity scores were applied showing a high mortality risk: median PRISM (Pediatric Risk of Mortality) score was 32, Niklasson and Wong scores with more than 80% of predicted mortality, and median NESI score was 5. Due to the outcome and poor prognosis of these patients, the use of unconventional therapies of support should be evaluated and multicentric protocols of treatments should be performed.

(**Key words:** meningococcal disease, suprarenal haemorrhage, Waterhouse-Friderichsen syndrome, septic shock, NESI score.)

1. Médico. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Dr. Sótero del Río.

2. Becada de Pediatría. Hospital San Juan de Dios.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Waterhouse-Friderichsen (SWF) —descrito originalmente en 1911 por Rupert Waterhouse y luego por Carl Friderichsen en una más amplia revisión (1917 y 1918)—, consiste en la necrohemorragia de las glándulas suprarrenales en el curso de una enfermedad infecciosa grave^{1, 2}. *Neisseria meningitidis* es el germen etiológico más frecuentemente involucrado en el desarrollo de este síndrome, aunque otros agentes pueden también provocarlo³⁻⁶. La evolución del SWF se asocia habitualmente al desarrollo de un *Purpura fulminans*, que consiste en un púrpura equimótico extenso, con trombosis intravascular y gangrena. Este cuadro es a menudo de carácter fatal debido a la rápida progresión hacia la falla cardíaca refractaria y falla multiorgánica. De acuerdo a las diferentes series existentes, alcanza una letalidad cercana al 30%⁷⁻⁹, pese a los avances tanto en la monitorización invasiva como en los diferentes esquemas de tratamiento actualmente disponibles. En el último tiempo, se ha intentado modular su evolución a través de terapias diversas como utilización de heparina, proteína C, antitrombina III, activador del plasminógeno tisular, inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT) e interleuquina -6 (IL-6), todas sin beneficios evidentes aún en la práctica clínica^{10,11}. Por otro lado, actualmente existen diferentes técnicas de soporte vital en desarrollo para optimizar el manejo del shock séptico refractario. Así, tanto la hemofiltración continua como el ECMO (oxigenación de membrana extracorpórea) merecen ser consideradas en aquellos pacientes que no responden a la terapia convencional¹²⁻¹⁵.

En los últimos cuatro años, nuestra área (Sur-Oriente) ha presentado una de las tasas más altas del país para enfermedad meningocócica, variando entre 2,16 y 2,64 por 100 000 habitantes¹⁶, por lo que conocer el perfil epidemiológico, clínico, de laboratorio, scores de gravedad, tratamientos empleados y hallazgos en anatomía patológica en este grupo de pacientes que eventualmente pueden ameritar terapia extraordinaria resulta altamente necesario. Así, el objetivo de la presente revisión, fue caracterizar a los pacientes con enfermedad meningocócica, señalar las distintas terapias empleadas y discutir eventuales líneas de trabajo.

PACIENTES Y MÉTODO

Se revisaron las fichas clínicas de todos los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Dr. Sótero del Río con el diagnóstico de enfermedad meningocócica entre diciembre de 1985 a marzo de 1998. De estos, se seleccionaron aquellos pacientes que fallecieron con diagnóstico de *Purpura fulminans* o meningococcemia fulminante y que posteriormente fue corroborado por la anatomía patológica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). En estos, se consignó edad, sexo, presentación clínica de la enfermedad (horas de evolución, fiebre, compromiso de conciencia) y progresión del púrpura. Al ingreso se objetivó la presencia de inestabilidad hemodinámica con presión arterial invasiva y presión venosa central (PVC). Se registraron las variables acidosis metabólica, hipocapnia, recuento leucocitario y líquido cefalorraquídeo (LCR). Se consignó el método del diagnóstico etiológico. En cuanto a la terapia se registró el aporte de volumen (cuantitativo y cualitativo), empleo de ventilación mecánica, uso de drogas vasoactivas, antibióticos, corticoides, anticonvulsivantes, hemofiltración continua, azul de metileno, etc. En todos los pacientes se aplicó al ingreso el score de PRISM¹⁷ y el score de Wong y Nicklasson (scores para enfermedad meningocócica)^{18, 19}. En forma prospectiva y en los últimos 6 pacientes se evaluó el score de NESI²⁰ (tabla 1). Además, se describe la evolución, complicaciones y hallazgos en la anatomía patológica de este grupo de pacientes.

RESULTADOS

Durante el período descrito, 245 pacientes fueron ingresados a la UCIP del Hospital Dr. Sótero del Río con el diagnóstico de enfermedad meningocócica. Diecisiete de estos pacientes fallecieron con el diagnóstico de *Purpura fulminans* o meningococcemia fulminante (6,9%), doce de los cuales tuvieron autopsia concordante con el diagnóstico (tabla 2). La edad promedio fue de 3 años 2 meses (rango de 1 mes a 15 años, DE \pm 3a 9m) y seis de ellos fueron de sexo masculino (50%) (tabla 3). Todos habían iniciado su cuadro febril antes de 24 horas previo al ingreso y diez de ellos antes de 12 horas,

Tabla 1

Variables medidas en los escores de gravedad empleados en los pacientes ingresados a UCIP del Hospital Dr. Sótero del Río, con diagnóstico de enfermedad meningocócica y fallecidos con síndrome de Waterhouse Friderichsen

PRISM I (Pediatric Risk of Mortality Score) (Mínimo: 0 - Máximo: 76 puntos)

Presión arterial sistólica
Presión arterial diastólica
Frecuencia cardíaca
Frecuencia respiratoria
PaO₂/FiO₂
PaCO₂
Glasgow
Reacción pupilar
TP/TTPK
Bilirrubina total
Potasio
Calcio
Glucosa
Bicarbonato

Niklasson (Máximo: 6 puntos, > 4 = 100% letalidad)

Ausencia de meningitis (< 100 leucocitos en LCR)
Hipotensión (PA sistólica < 70 mm Hg en < 14 años)
Petequias <12 horas antes del ingreso
Hiperpirexia (T^o. rectal 40 °C o más)
Disminución de leucocitos (<15.000/mm³)
Presencia de trombocitopenia (< 100 000 plaquetas/mm³)

Wong (Máximo: 15 puntos, 8 = 73% letalidad)

PA sistólica < 75 en < 4 a; o < 85 en > 4 a
Diferencia T^o axilar/rectal > 3 °C
Glasgow < 8 o caída de 3 ptos en 1 hora
Deterioro de puntaje previo en 1 hora
Ausencia de meningismo
Extensión de rash purpúrico o equimosis
Déficit de base < 8 (sangre capilar o arterial)

NESI (Neisseria sepsis index) (Mínimo: 0 - Máximo: 8)

Frecuencia cardíaca
Presión arterial media
Exceso de base
Progresión de lesiones

PaO₂ : Presión arterial de oxígeno.

FiO₂ : Fracción inspirada de oxígeno.

TP : Tiempo de protrombina.

TTPK : Activación de tromboplastina tisular.

PA : Presión arterial.

destacando una temperatura promedio para este grupo de 40,1 °C (rango: 39,3 - 42 °C, DE ± 0,82 °C). Seis pacientes presentaron compromiso de conciencia, con un Glasgow promedio de 11 (rango 7 a 14, DE ± 2,5), dos presentaron convulsiones al ingreso.

Nueve pacientes presentaron lesiones purpúricas rápidamente progresivas, doce horas o menos previo al ingreso, evolucionando el 100% hacia un *Purpura fulminans*. Desde el punto de vista hemodinámico, todos presentaron evidentes signos clínicos

Tabla 2

Distribución por año de los pacientes ingresados a UCIP del Hospital Dr. Sótero del Río, con diagnóstico de enfermedad meningocócica, fallecidos totales y pacientes con síndrome de Waterhouse Friderichsen

Año	Pacientes con EM	Fallecidos	SWF
1985	9	1	1
1986	3	0	0
1988	7	1	0
1989	5	1	1
1990	18	0	0
1991	8	1	0
1992	18	0	0
1993	20	1	1
1994	40	2	2
1995	31	2	1
1996	35	6	5
1997	46	1	0
1998	5	1	1
Total	245	17	12

EM.: Enfermedad meningocócica

SWF: Síndrome de Waterhouse Friderichsen

de shock desde el ingreso, con hipotensión refractaria a reanimación con volumen y empleo de drogas vasoactivas. La presión arterial media (PAM) al ingreso, en los menores de un año fue en promedio de 22 mmHg (rango de 0 a 36 mmHg); entre 1 y 4 años de edad fue en promedio 41 mmHg (rango de 0 a 67 mmHg) y de 47 mmHg en los mayores de 4 años (rango de 35 a 59 mmHg). De los scores de gravedad aplicados, el PRISM presentó un promedio de 32 (rango de 25 a 49, DE \pm 7,66), con un ROM de 79,3%. A diez pacientes se les aplicó el score de Niklasson, demostrando una letalidad mayor al 80%, lo mismo que se observó con el score de Wong. Al efectuar el score de NESI, el promedio fue 4,2, con un rango de 3 a 6. Hubo confirmación bacteriológica en siete pacientes (58%). Seis tuvieron hemocultivo positivo para *Neisseria meningitidis serogrupo b* y en uno se aisló *Neisseria meningitidis serogrupo b* desde el LCR. Todos los pacientes recibieron el apoyo ventilatorio desde el momento del ingreso. El aporte de volumen promedio en las primeras 6 horas fue de 109 ml/kg (rango: 65 a 180 ml/kg). En promedio se aportó 40 ml/kg de cristaloides y 80 ml/kg de coloides. Todos los pacientes recibieron drogas vasoactivas

a los 75 minutos –en promedio– desde su ingreso. En todos se usó dopamina (promedio: 16 μ g/kg/min, rango 8 a 20 μ g/kg/min), en ocho se usó norepinefrina (promedio: 1,5 μ g/kg/min, rango 0,7 a 3 μ g/kg/min) y epinefrina en cuatro (1,5 a 2 μ g/kg/min). Cuatro pacientes recibieron inodilatadores, tres amrinona (9 μ g/kg/min) y uno milrinona (0,25 μ g/kg/min). Ocho pacientes recibieron furosemida en algún momento de su evolución por oliguria. La totalidad alcanzó a recibir antibióticos desde un inicio (penicilina + cloramfenicol y luego ceftriaxone). Todos recibieron fenobarbital como anticonvulsivante (ocho en forma profiláctica). Todos recibieron tratamiento con corticoides intravenosos, en siete de ellos se usó como terapia de suplementación ante eventual falla suprarrenal (hidrocortisona 10 mg/kg/dosis en cinco pacientes y 10 mg/h en infusión continua en dos pacientes), y nueve recibieron dexametasona endovenosa 0,6 mg/kg/día como tratamiento de su meningitis. Evaluando otros tratamientos efectuados, desde 1994 en adelante se usó hemofiltración continua en cuatro pacientes (2 arteriovenosa, 2 venovenosa) de un total de ocho con shock refractario. Esta se instaló en promedio dentro de las primeras 8 horas (rango 4 a 12 h)

Tabla 3

Características de los pacientes ingresados a UCIP del Hospital Dr. Sótero del Río, con diagnóstico de Enfermedad Meningocócica y fallecidos con síndrome de Waterhouse Friderichsen

Paciente	Edad	PRISM	NESI	PAM (mmHg)	BE	Leucocitos (cel/mm ³)	Horas UCIP	HFC
1	3a 9m	25	NE	67	-10	6 400	18	No
2	2a 1m	31	NE	30	-12	12 400	4	No
3	3a 2m	49	NE	0	-25	4 000	2	No
4	3a 2m	26	NE	58	-9	3 800	96	Sí
5	8a 9m	34	NE	59	-5,2	4 600	14	Sí
6	1a 7m	27	NE	46	-11,9	1 800	7	No
7	1a 2m	30	3	51	-11,6	3 800	10	No
8	1m	35	5	30	-3,2	3 400	4	NO
9	1m	26	4	36	-12,1	4 700	9	No
10	13a	45	6	35	-17	6 100	58	Sí
11	3a 5m	32	4	41	-11,6	4 600	19	Sí
12	2a	32	5	0	-13	2 000	3	No

a: años

m: meses

PRISM: Pediatric Risk of Mortality Score

NESI: Neisseria Sepsis Index

PAM: presión arterial media

BE: exceso de base

HFC: Hemofiltración continua

NE.: No efectuada

ya la indicación más frecuente fue oliguria relativa en relación al aporte de volumen. En cinco pacientes se usó azul de metileno, a dosis de 2 mg/kg iv en bolo. En todos hubo una elevación transitoria de la PAM en 70% con respecto a su valor basal, sin mayor cambio significativo en la evolución final. Finalmente, se observaron diferentes complicaciones, edema pulmonar agudo en cuatro pacientes, muerte cerebral en uno y necrosis de las cuatro extremidades en otro. Todos tuvieron una evolución fulminante, falleciendo en promedio a las 20 horas desde su ingreso (media 9,5 horas, rango de 2 a 96 horas). En nueve pacientes, la causa de muerte se asoció a un shock séptico refractario y falla orgánica múltiple, dos pacientes presentaron muerte cerebral, y uno presentó edema agudo pulmonar secundario a un shock cardiogénico. La anatomía patológica confirmó SWF, por presencia de necrohemorragia bilateral masiva de las glándulas suprarrenales. En cuatro pacientes se evidenciaron signos de miocarditis (33%) y tres presentaron edema pulmonar agudo (25%).

Cinco pacientes tenían meningitis y uno presentó hemorragia intracraneana. No se encontró asplenia en ninguno.

DISCUSIÓN

En ocasiones la enfermedad meningocócica tiene una evolución rápida y fatal, desarrollando lo que se denomina *Purpura fulminans*. En esta revisión se describen doce pacientes —en un período de trece años— que fallecieron cursando un síndrome de Waterhouse-Friderichsen (nueve de ellos en los últimos cuatro años analizados). En ningún caso se pretende atribuir la mortalidad a esta entidad anatomopatológica, sino que esta fue el hallazgo presente en la totalidad de las necropsias efectuadas en nuestra experiencia, hallazgos necróticos que coinciden con los descritos frecuentemente en las publicaciones internacionales²¹. Los aspectos más relevantes de esta serie clínica se centraron en la rápida progresión de los signos y síntomas, en la magnitud de la fiebre (más del 80% sobre 40°C), la leucopenia

presente en casi todos los pacientes y la hipotensión absolutamente refractaria a cualquier medida. Cuando se utilizó el score de NESI al ingreso –de inmediata y fácil aplicación–, se observó que valores > 3 puntos se asociaban a un bajo recuento leucocitario y a una evolución fatal, pese a iniciar en forma agresiva y precoz el apoyo convencional del shock séptico e incluso a utilizar terapias no convencionales de soporte como la hemofiltración.

En los últimos años se han desarrollado nuevas medidas de apoyo vital, como la hemofiltración y la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) las que aparentemente tendrían un impacto positivo en la evolución de este tipo de pacientes. Goldman y cols, en un período de siete años, describen el uso de ECMO en estos pacientes con relativos buenos resultados (letalidad de 33%)¹²⁻¹⁴. Best y cols reportaron un 100% de sobrevida en relación al uso precoz de hemofiltración veno-venosa en 4 pacientes con *Purpura fulminans*¹⁵, pacientes que según el score de Thompson, tenían 75% de riesgo de letalidad²².

En los últimos cuatro años hemos empleado la hemofiltración en nuestros pacientes, siendo la consideración básica para su uso el optimizar el manejo de líquidos y adicionalmente obtener un control estricto del balance hídrico. Si bien esta terapia fue instaurada precozmente en el curso de la enfermedad meningocócica grave de nuestros pacientes, su impacto no se reflejó en el resultado final. Por otro lado, nuestra experiencia en el uso de hemofiltración con altos volúmenes de reposición, lo que eventualmente pudiese desempeñar algún rol en la eliminación de factores de inflamación y citoquinas²³, es escasa. Pese a lo anterior, dos pacientes que lograron sobrevivir por más de 24 horas lo hicieron en parte ayudados por esta técnica.

El escaso conocimiento actual acerca de por qué algunos pacientes evolucionan de forma tan agresiva y otros no, es un terreno de amplio debate. No está claro si la existencia de múltiples factores asociados en estos pacientes son la causa de tal evolución, o si bien estos son una consecuencia de la misma enfermedad^{24, 25}. Por la misma razón es que se hace necesario continuar en la búsqueda de indicadores sencillos, tanto clínicos como de laboratorio, capaces de detectar en forma precoz a aquellos pa-

cientes en riesgo de desarrollar esta forma tan agresiva y fatal de la enfermedad meningocócica. Así, el empleo de la ecocardiografía dentro de las primeras horas de evolución del shock séptico meningocócico es un examen fácil de realizar, no invasivo y que podría eventualmente prestar ayuda tanto como indicador pronóstico así como elemento facilitador en la orientación al uso de terapias experimentales²⁶.

En conclusión, parece imperativo probar en el futuro terapias no convencionales, cambiando de este modo el enfoque tradicional de la “escalada inotrópica” para el shock refractario en este tipo de pacientes. Para lograr este propósito es necesario realizar desde ya estudios colaborativos multicéntricos, prospectivos y randomizados que evalúen nuevas terapias, para de este modo avanzar en el manejo de esta patología endémica y de alta frecuencia en nuestro país.

REFERENCIAS

1. Waterhouse R: Lancet 1911; 180: 577.
2. Friderichsen C: Waterhouse-Friderichsen syndrome. Acta Endocrinol (Copenh) 1955; 18: 482.
3. Ryan C, Wenman W, Henningsen C, Tse S: Fatal childhood pneumococcal Waterhouse-Friderichsen syndrome. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 250-1.
4. Locker G, Wagner A, Peter A, et al: Lethal Waterhouse-Friderichsen syndrome in posttraumatic asplenia. The Journal of Trauma: Injury, Infection and Critical Care 1995; 39: 784-6.
5. Gertner M, Rodríguez L, Shah K: Group A beta hemolytic Streptococcus and Waterhouse Friderichsen syndrome. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 595-6.
6. Sánchez I, Hirsch T, Nilsen E, Lewinson D: Meningitis a *Haemophilus influenzae* tipo B y síndrome de Waterhouse-Friderichsen en un lactante de 5 años. Rev Chil Pediatr 1989; 60: 294-6.
7. Kennedy N, Duncan A: Acute meningococcaemia: Recent advanced in management (with particular reference to children). Anaesthesia and Intensive Care 1996; 24: 197-213.
8. Riedo F, Plikaytis B, Broome C: Epidemiology and prevention of meningococcal disease. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 643-57.
9. Kirsch E, Barton R, Kitchen L, Giroir B: Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 967-79.
10. Rivard G, David M, Farrell C, Schwarz H: Treatment of *Purpura fulminans* in meningococemia with protein C concentrate. J Pediatr 1995; 126: 646-52.
11. Zenz W, Muntean W, Gallisti S, Zobel G, Grubbauer H: Recombinant tissue plasminogen Activator Treatment in two infants with fulminant meningococemia. Pediatrics 1995; 96: 144-8.

12. Beca J, Butt W: Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children. *Pediatrics* 1994; 93: 726-29.
13. Champion P, Murdoch A, Sajjanhar T, Marsh M: Extracorporeal membrane oxygenation for refractory shock in fulminant meningococcal sepsis. *Lancet* 1996; 347: 201-2.
14. Goldman A, Kerr S, Butt W, et al: Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349: 466-9.
15. Best C, Walsh J, Sinclair J, Beattie J: Early Haemodiafiltration in meningococcal septicaemia. *Lancet* 1996; 347: 202.
16. MINSAL: Vigilancia Epidemiológica. Enfermedad Meningocócica. Semana 25 (1997).
17. Pollack M, Ruttimann U, Getson P: Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Critical Care Medicine* 1988; 16: 1110-6.
18. Wong V, Hitchcock W, Mason W: Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 224-7.
19. Niklasson P, Lundbergh P, Strandell T: Prognostic factors in meningococcal disease. *Scand J Infect Dis* 1971; 3: 17-25.
20. Nürnberger W, Platonov A, Stannigel H, et al: Definition of a new score for severity of generalized *Neisseria meningitidis* infection. *European Journal of Paediatrics* 1995; 154: 896-900.
21. Mercier J, Beaufils F, Hartmann J, Azéma D: Hemodynamic patterns of meningococcal shock in children. *Critical Care Medicine* 1988; 16: 27-33.
22. Thompson A, Sills J, Hart C: Validation of the Glasgow meningococcal septicemia prognostic score: a 10-year retrospective survey. *Critical Care Medicine* 1991; 19: 26-30.
23. Bellomo R, Tipping P, Boyce N: Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patient. *Critical Care Medicine* 1993; 21: 522-6.
24. Westendorp R, Langermans J, Huizinga T, et al: Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349: 170-3.
25. Malley R, Huskins W, Kuppermann N: Multivariable predictive models for adverse outcome of invasive meningococcal disease in children. *J Pediatr* 1996; 129: 702-10.
26. Haggmolen of ten Have W, Wiegman A, Van de Hock G, et al: Life-threatening heart failure in meningococcal septic shock in children: non-invasive measurement of cardiac parameters is of important prognostic value. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 277-82.