

# Identificación de meningitis bacteriana y meningitis aséptica en niños con pleocitosis en líquido cefalorraquídeo

Fernández C<sup>1</sup>, Martín MJ<sup>2</sup>, Durán I<sup>3</sup>, Arana E<sup>1</sup>, Hernández-Bou S<sup>4</sup>, Mintegi S<sup>1</sup>.

Grupo de Trabajo de Infecciosas de la SEUP.

*1. Hospital Universitario de Cruces, Bilbao*

*2. Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid*

*3. Hospital Universitario Regional de Málaga, Madrid*

*4. Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Barcelona*



# Conflicto de interés

**Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.**



# Justificación

- El “*Bacterial Meningitis Score*” (BMS) identifica a los niños con bajo o alto riesgo de meningitis bacteriana.

Bacterial Meningitis Score (BMS)	Presente	Ausente
Gram de LCR positivo	2 puntos	0 puntos
Recuento absoluto de neutrófilos en LCR $\geq 1000$ cel/microl	1 punto	0 puntos
Proteínas en LCR $\geq 80$ mg/dL	1 punto	0 puntos
Neutrofilia en sangre $\geq 10000$ cel/microl	1 punto	0 puntos
Convulsiones antes o durante la presentación clínica	1 punto	0 puntos
BAJO RIESGO DE MENINGITIS BACTERIANA: SCORE = 0		
ALTO RIESGO DE MENINGITIS BACTERIANA: SCORE $\geq 2$		

# Justificación

- Incluir otros biomarcadores (procalcitonina [PCT], proteína C reactiva [PCR]) puede facilitar el diseño de una herramienta más precisa.

# Objetivo

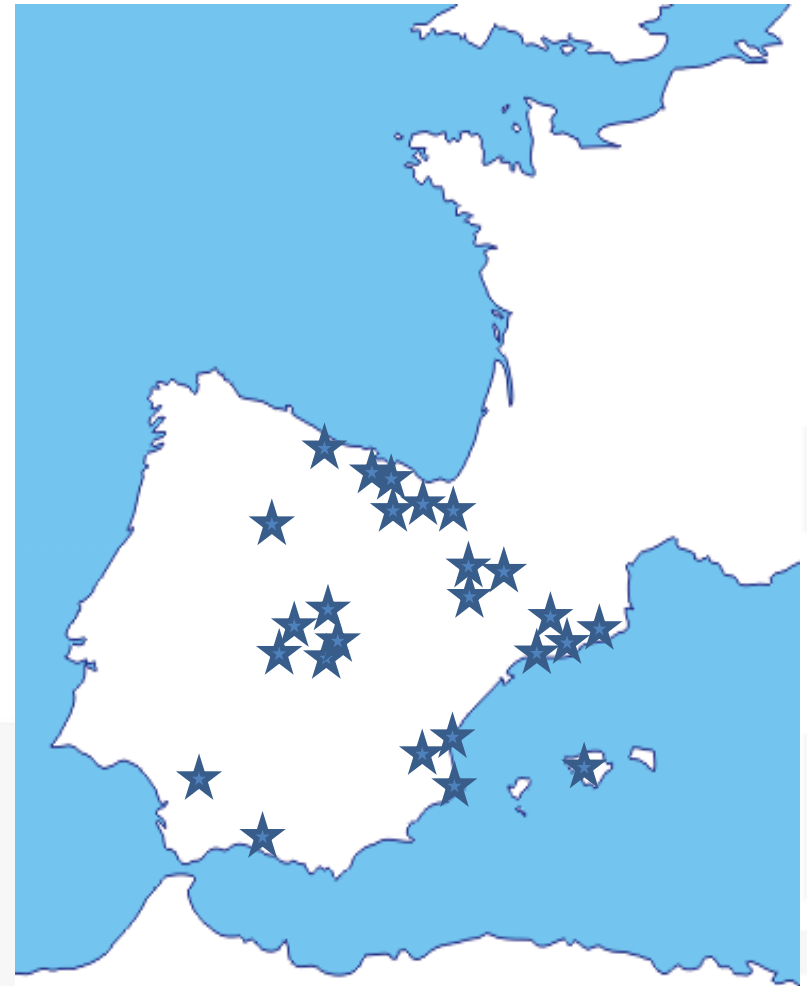
- Diseñar una herramienta más precisa para distinguir meningitis bacteriana y meningitis aséptica en los niños con pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR).



# Método

## Diseño:

- Estudio de cohortes, retrospectivo, multicéntrico
- Niños 29 días - 14 años
- 25 hospitales nacionales
- 2011-2016



# Criterios de inclusión:

- Pleocitosis LCR ( $>10$  leucocitos/mm<sup>3</sup>)
- Disponer de los datos de:
  - Cultivos LCR y sangre
  - LCR
    - Examen citoquímico
  - Sangre:
    - Recuento leucocitario
    - PCT
    - PCR

# Criterios de exclusión:

- Críticamente enfermos
- Previamente no sanos
- Púrpura
- Antibioterapia previa



# Identificación de pacientes y recogida de datos

- **Identificación de pacientes:** revisión de registros electrónicos.
  - diagnósticos de meningitis (sistema de codificación de la SEUP, basado en la CIE-9)
  - pleocitosis en LCR.
- **Niños incluidos:** cuestionarios electrónicos específicos:
  - datos sociodemográficos y clínicos
  - resultados del LCR y análisis de sangre
  - evolución y destino.
- Los cuestionarios se distribuyeron a los investigadores participantes antes del inicio del estudio.

# Método estadístico. Elaboración del Meningitis Score for Emergencies (MSE)

- 1. Selección de los items del nuevo score: curva ROC**
  - LCR: leucocitos, PMN, proteínas, glucosa.
  - Sangre: PCR, PCT, leucocitos, PMN.
  - Incluimos aquellos con un **área bajo la curva ROC > 0,90**.
- 2. Punto de corte óptimo de cada item: Índice de Youden.**
- 3. Puntuación de cada item: magnitud del coeficiente beta.**

# Método estadístico. Rendimiento del MSE

- 1. Aplicación** en la población recogida.
- 2. Comparación con el BMS** en pacientes de 2 meses-14 años

# Ética

Aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del País Vasco y la junta de revisión institucional de cada hospital incluido.



# Resultados

3,697,554 Episodios atendidos SUP < 14 años

1,221 meningitis  
111 bacterianas  
1,110 asépticas

exclusión

Pacientes incluidos  
819 meningitis

Motivos exclusión (402)

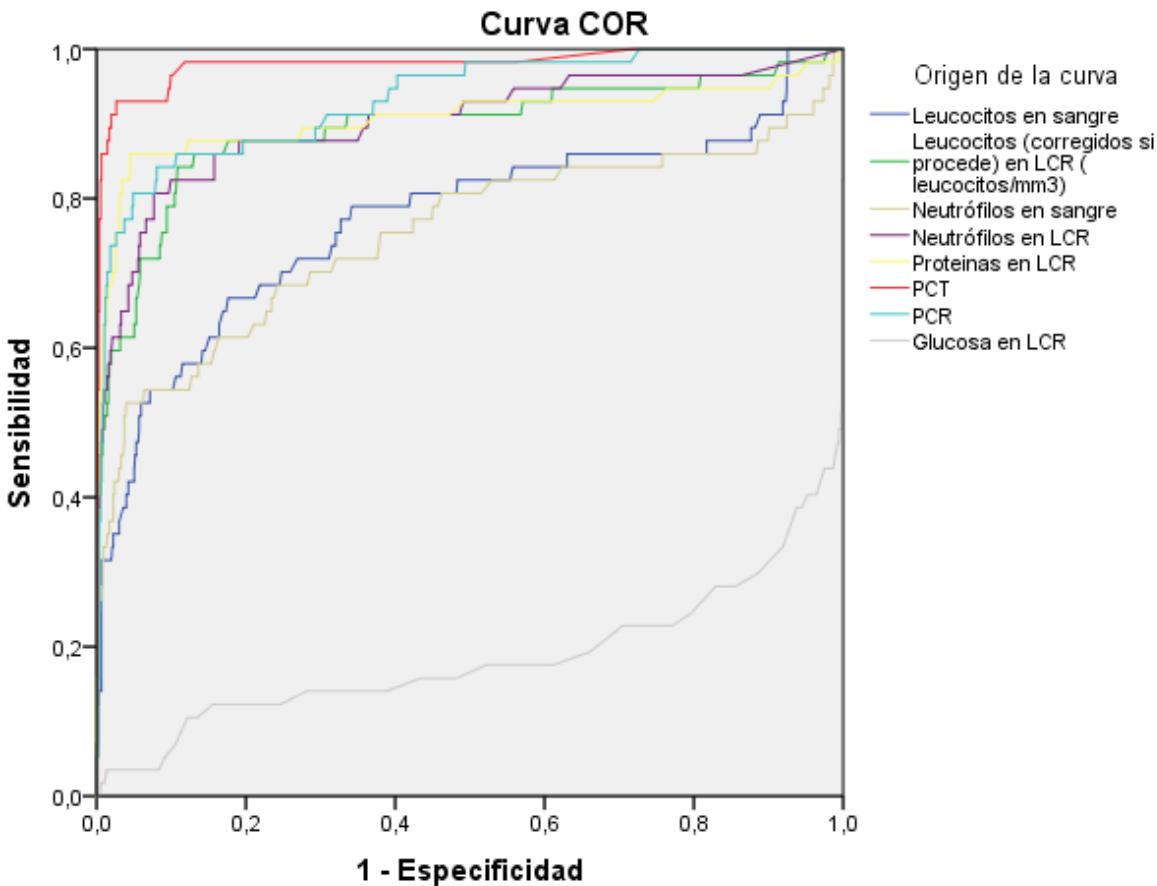
- Críticamente enfermos 11
- Previamente no sanos 39
- Presencia petequias 28
- Tratamiento Atb previo 66
- Faltan datos 258

M bacteriana 50  
M aséptica 352

Meningitis bacteriana 61

Meningitis aséptica 758

# 1.- Selección de los items del nuevo score: curva ROC

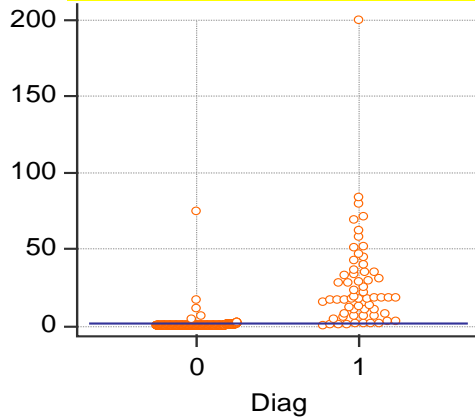


Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

VARIABLES	ÁREA BAJO LA CURVA
<b>PCT</b>	<b>0,980</b> (0.958-1.000)
<b>PCR</b>	<b>0,932</b> (0.894-0.970)
<b>Proteínas en LCR</b>	<b>0,907</b> (0.845-0.969)
<b>Neutrófilos en LCR</b>	<b>0,902</b> (0.847-0.957)
Leucocitos en LCR	0,894 (0.836-0.953)
Glucosa en LCR	0,185 (0.691-0.853)
Leucocitos en sangre	0,772 (0.691-0.853)
Neutrófilos en sangre	0,753 (0.665-0.840)

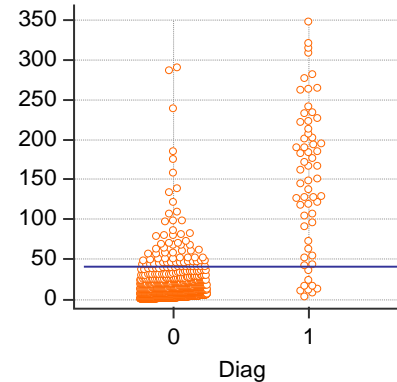
# 2.- Punto de corte óptimo de cada item: Índice de Youden

**PCT sérica > 1.2 ng/mL**



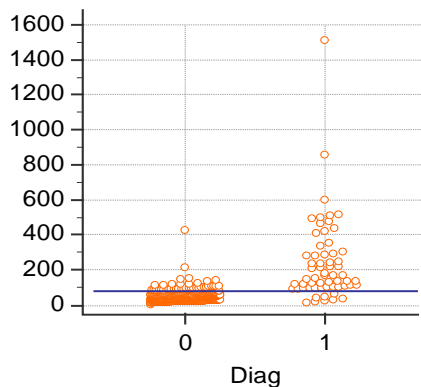
Índice de Youden J 0,9085  
Criterio de asociación >1,21  
Sensibilidad 93,44  
Especificidad 97,40

**PCR sérica > 40 mg/L**



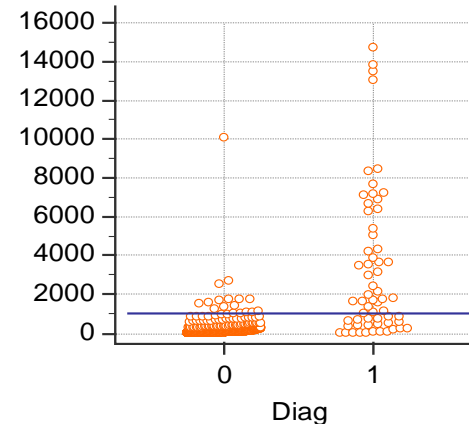
Índice de Youden J 0,7720  
Criterio de asociación >40  
Sensibilidad 85,25  
Especificidad 91,95

**Proteínas en LCR > 80 mg/dL**



Índice de Youden J 0,8247  
Criterio de asociación >82  
Sensibilidad 86,89  
Especificidad 95,58

**PMN en LCR > 1000/microL**



Índice de Youden J 0,7692  
Criterio de asociación >1000  
Sensibilidad 82,82  
Especificidad 96,10

### 3.- Puntuación de cada item: coeficiente beta

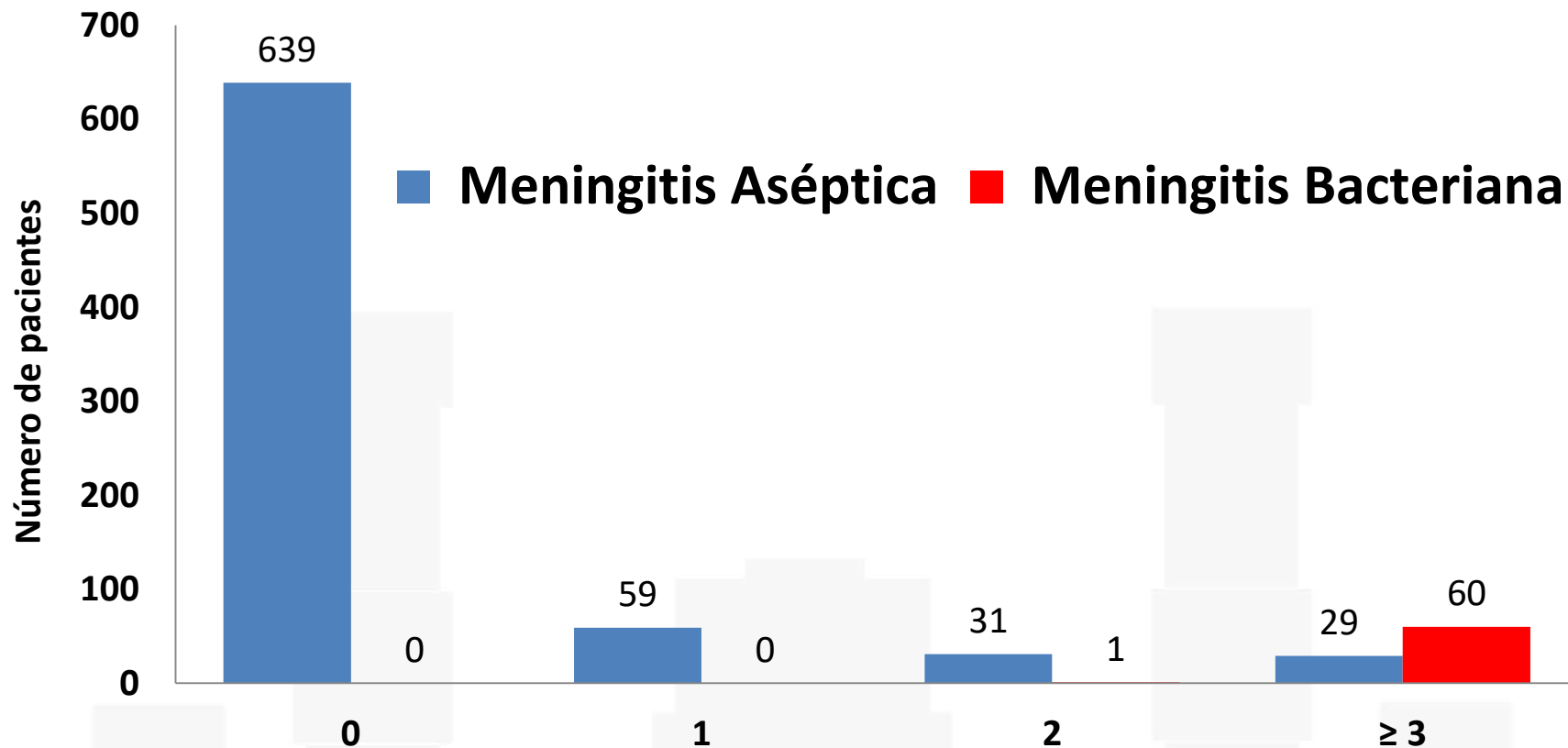
	Coeficiente beta	Puntuación
PCT sérica >1.20 ng/mL	<b>6,183</b> (5.01-7.21)	<b>3</b>
Proteinorraquia >80 mg/dL	<b>4,769</b> (4.06-5.71)	<b>2</b>
PMN en LCR >1000/microL	<b>4,293</b> (3.53-4.97)	<b>1</b>
PCR sérica >40 mg/L	<b>4,190</b> (3.35-4.86 )	<b>1</b>



# Meningitis Score for Emergencies (MSE)

Variable	Puntos	
	Presente	Ausente
PCT sérica > 1.20 ng/mL	3	0
Proteínas en LCR mg/dL	2	0
PCR sérica > 40 mg/L	1	0
PMN en LCR > 1000/microL	1	0

# Aplicación del MSE niños de 29 días-14 años

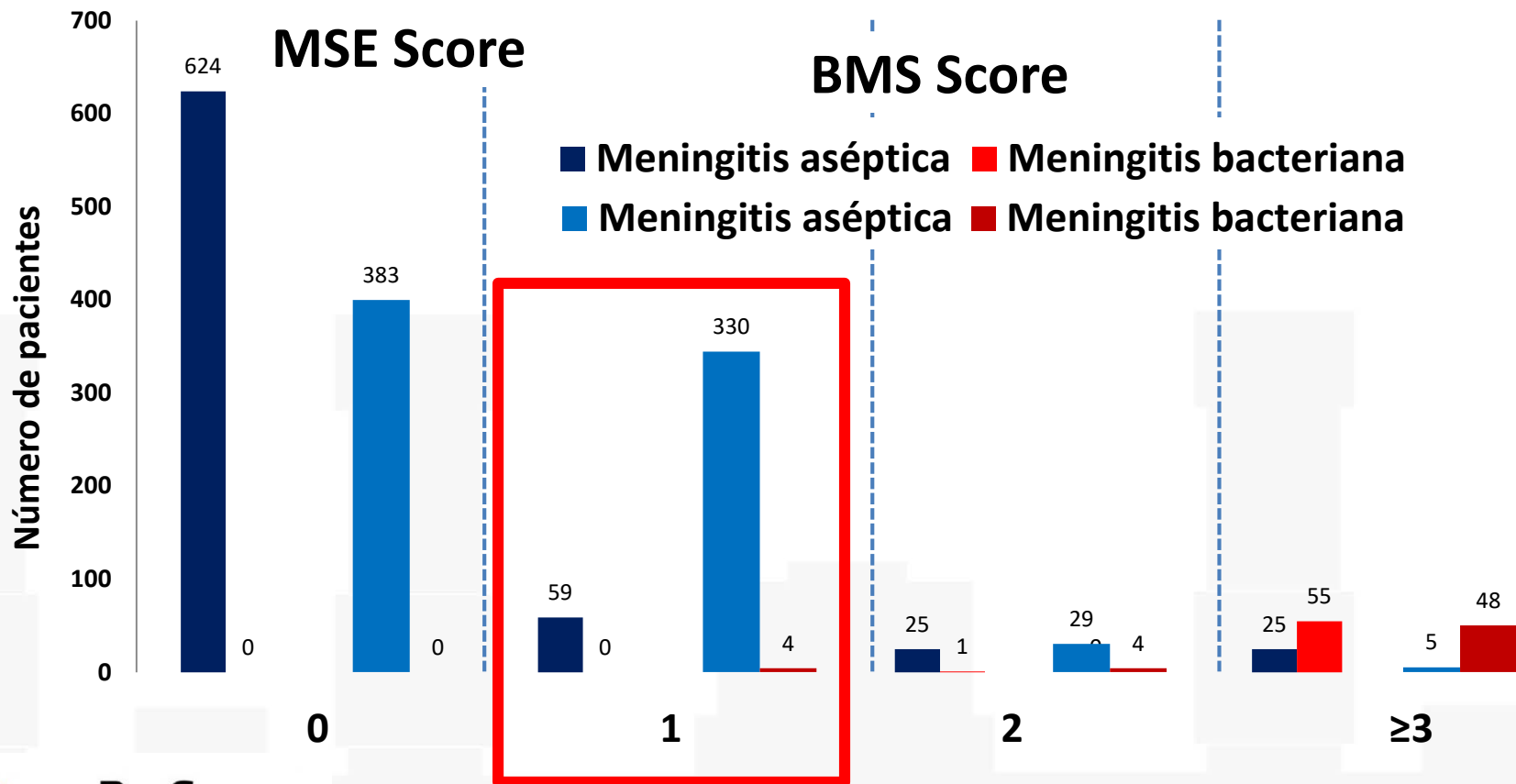


# Precisión diagnóstica del MSE

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Razón de verosimilitud positiva	Razón de verosimilitud negativa
<b>MSE <math>\geq</math> 2 para M. Bacteriana</b>	<b>100%</b> (94,1-100)	92,1% (89,9-93,8)	50,4% (41,6-59,2)	100% (99,5-100)	12,63 (9,91-16,11)	0
<b>MSE = 0 para M. Aséptica</b>	84,3% (81,5-86,7)	<b>100%</b> (94.1-100)	100% (99.4-100)	33.9% (27.4-41.1)		0,16 (0.13-0,19)

# Comparación MSE/BMS

## Niños de 2 meses-14 años (789 pacientes)



# Comparación de la precisión diagnóstica para MENINGITIS BACTERIANA. MSE / BMS

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Razón de verosimilitud positiva	Razón de verosimilitud negativa
<b>MSE <math>\geq</math> 2</b>	100% (93,6-100)	93,2% (91,1-94,8)	52,8% (43,4-62,1)	100% (99,4-100)	14,66 (11,22-19,16)	0
<b>BMS <math>\geq</math> 2</b>	<b>92,9%</b> (83,0-97,2)	<b>95,6%</b> (93,9-96,9)	61,9% (51,2-71,6)	99,4% (98,6-99,8)	21,27 (15,04-30,08)	0,07 (0,03-0,19)

# Comparación de la precisión diagnóstica para MENINGITIS ASÉPTICA. MSE / BMS

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Razón de verosimilitud positiva	Razón de verosimilitud negativa
<b>MSE 0</b>	<b>85,1%</b> (82,4-87,5)	100% (93,6-100)	100% (99,4-100)	33,9% (27,2-41,5)		0,15 (0,13-0,18)
<b>BMS 0</b>	<b>49,9%</b> (46,3-53,6)	100% (93,6-100)	100% (98,9-100)	13,5% (10,6-17,2)		0,50 (0,47-0,54)

# Limitaciones

- Tamaño muestral.

# Conclusiones

- El MSE distingue con precisión la meningitis bacteriana de la aséptica en niños con pleocitosis en LCR.
- Incorporar PCT y PCR aumenta el rendimiento del BMS.



# ¿Qué era conocido?



## Bacterial Meningitis Score

Pediatrics. 2002 Oct;110(4):712-9.

**Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenzae era.**

Nigrovic LE<sup>1</sup>, Kuppermann N, Malley R.

JAMA. 2007 Jan 3;297(1):52-60.

**Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis.**

Nigrovic LE<sup>1</sup>, Kuppermann N, Macias CG, Cannavino CR, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, Schwab SH, Agrawal D, Mansour KM, Bennett JE, Katsogridakis YL, Mohseni MM, Bulloch B, Steele DW, Kaplan RL, Herman MI, Bandyopadhyay S, Dayan P, Truong UT, Wang VJ, Bonsu BK, Chapman JL, Kanegaye JT, Malley R; Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics.

Arch Dis Child. 2012 Sep;97(9):799-805. doi: 10.1136/archdischild-2012-301798. Epub 2012 Jul 4.

**Meta-analysis of bacterial meningitis score validation studies.**

Nigrovic LE<sup>1</sup>, Malley R, Kuppermann N.



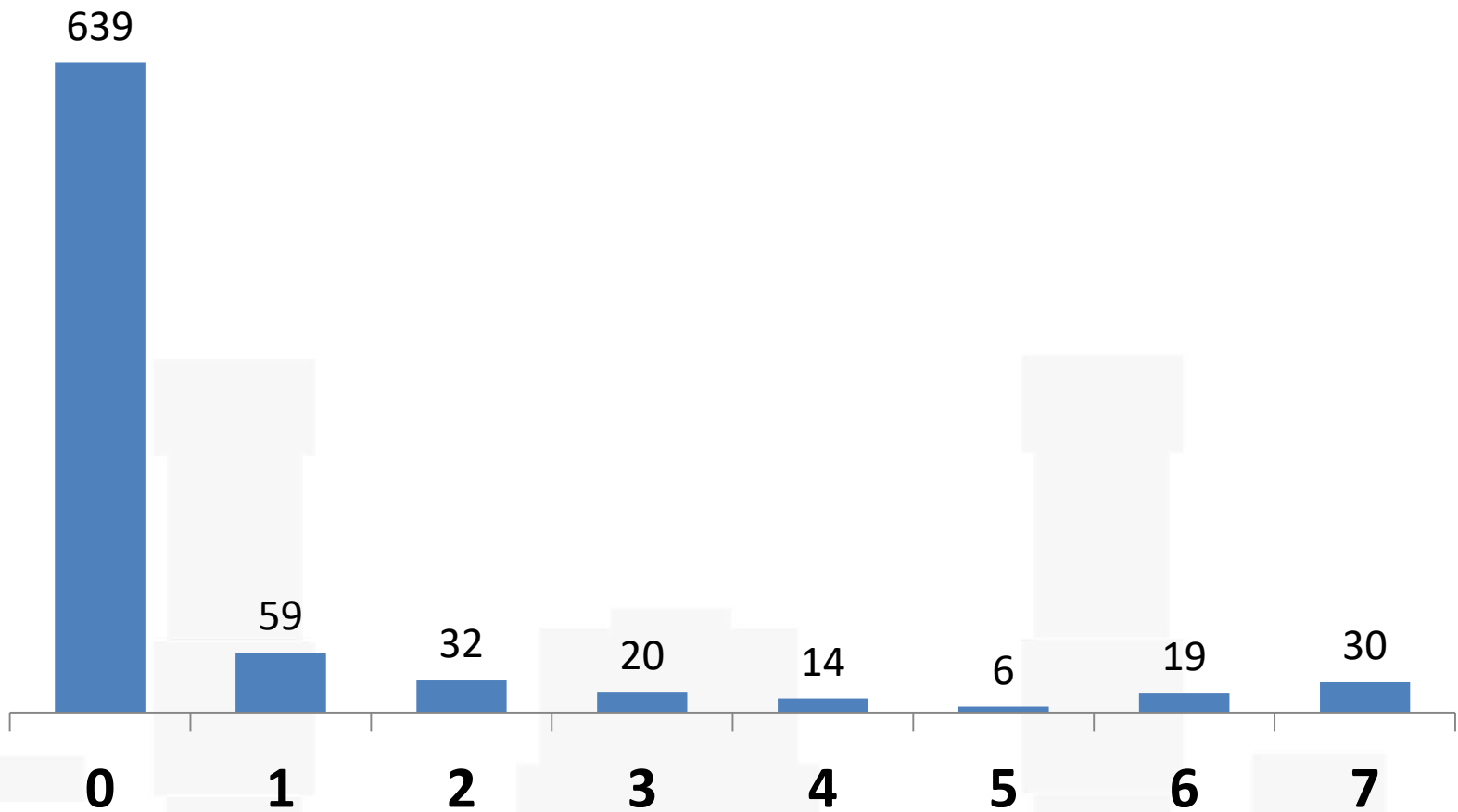
# ¿Qué aporta este estudio?

- Mejor aproximación diagnóstica en niños con pleocitosis.

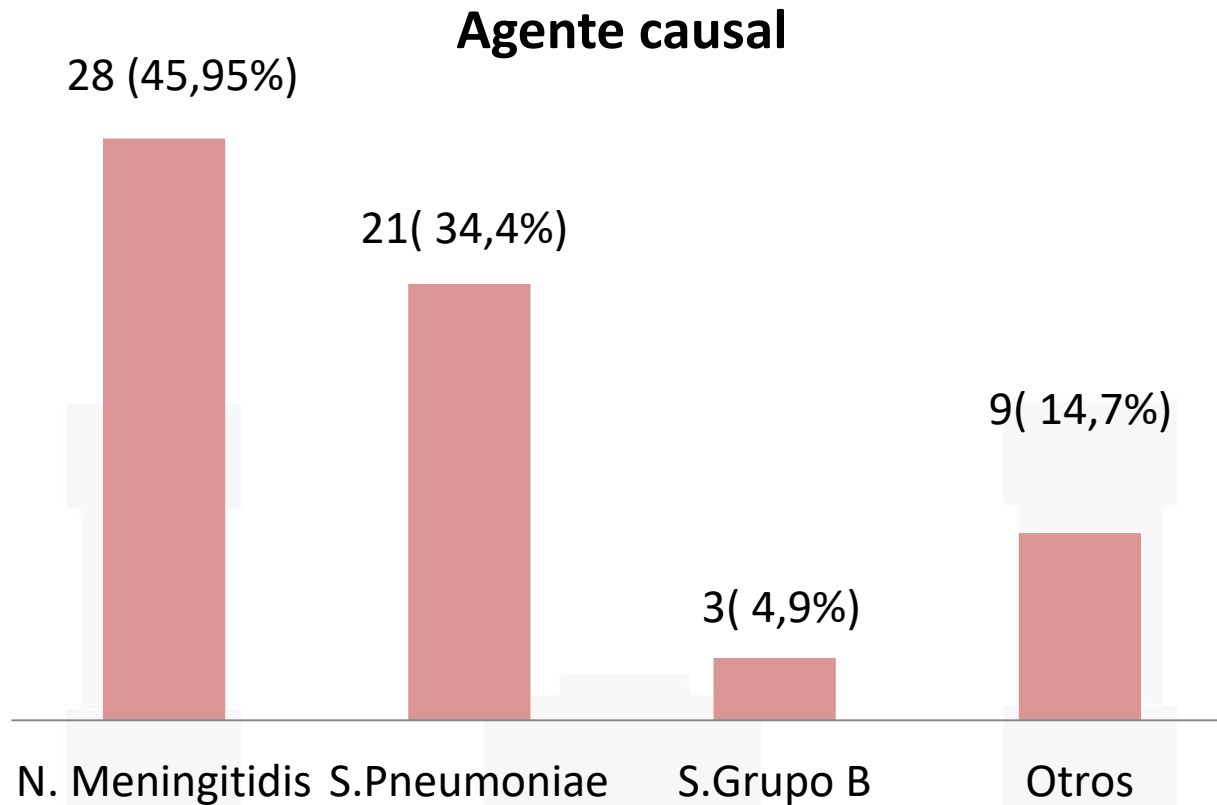
# Moltes gràcies,eskerrik asko, moitas grazas, muchas gracias

- Complejo Hospitalario Donostia
- Complejo Hospitalario Navarra
- H. Barbastro
- H. Cabueñes
- H. Denia
- H. Dr Peset
- H. Francesc de Borja Gandía
- H. Infantil U. Niño Jesús de Madrid
- H. Miguel Servet Zaragoza
- H. Regional U. Málaga
- H. Sant Joan de Deu
- H. U. Río Hortega
- H. U. Son Espases
- H. U. Arnau de Vilanova Lleida
- H. U. Basurto
- H. U. Cruces
- H. U. Gregorio Marañón
- H. U. Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares
- H. Vall d'Hebron
- H. Virgen de la Salud Toledo
- H. Virgen del Rocío
- H. Zumarraga
- IVP- UPIQ. Quiron Valencia Hospital
- Parc Sanitari Sant Joan de Déu
- Parc Taulí

# Resultados globales MSE 29 días-14 años



# Patógenos bacterianos



# Meningitis bacteriana

<b><i>Neisseria meningitidis</i></b>	28	45.9%
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>	21	34.4%
<b>Group B streptococcus</b>	3	4.9%
<b>Others</b>	9	14.7%

# Meningitis bacterianas con BMS= 1

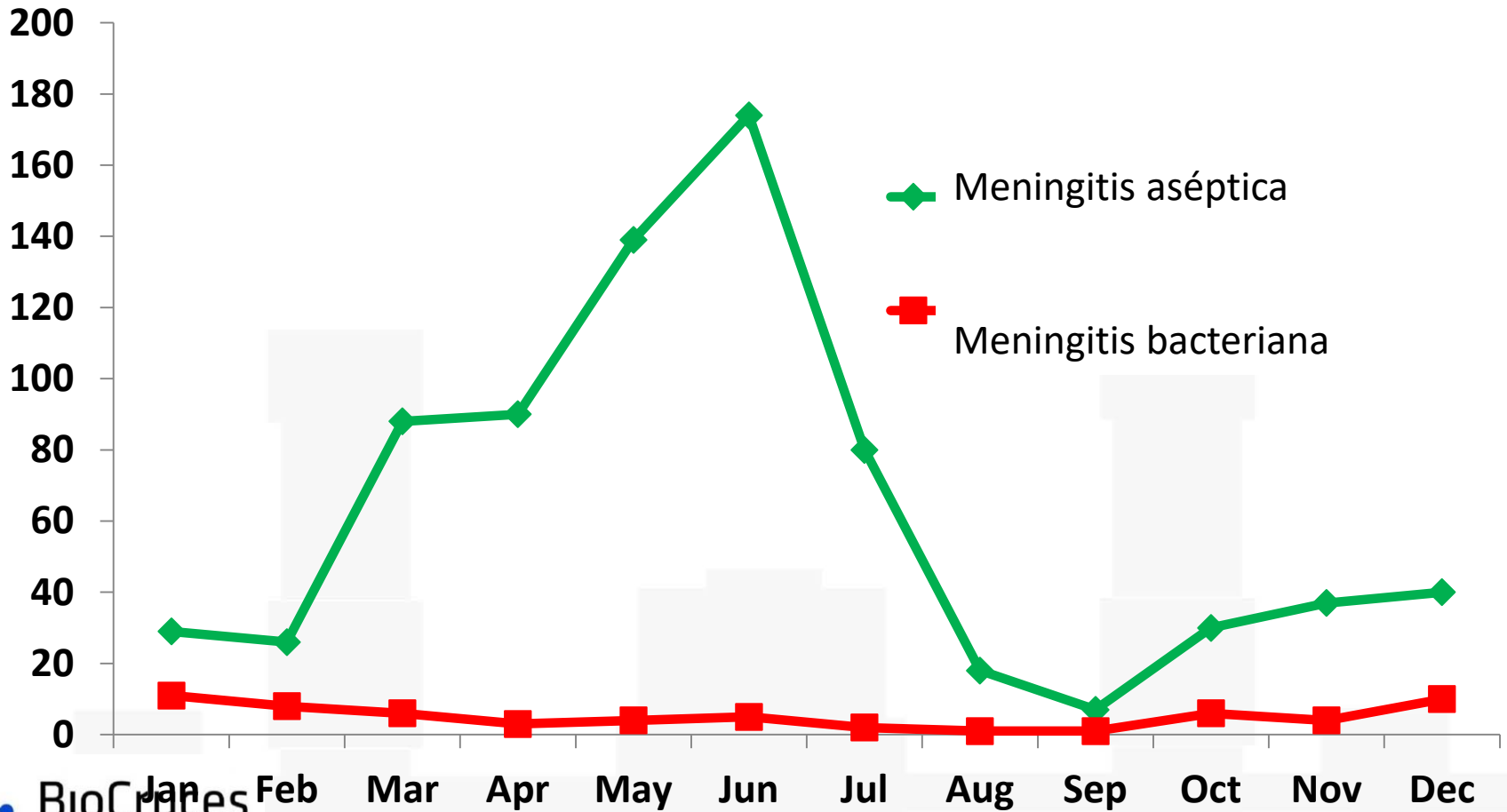
Edad	Bacteria	BMS	MSE	PCT	PCR
2 meses	<i>E.Coli</i>	1	2	0,55	10,8
12 meses	<i>N. Meningitidis</i>	1	4	17,4	53,7
4 meses	<i>E. Fecalis</i>	1	4	35,2	150,0
13 meses	<i>N. Meningitidis</i>	1	4	16,9	233,4

# Datos clínicos

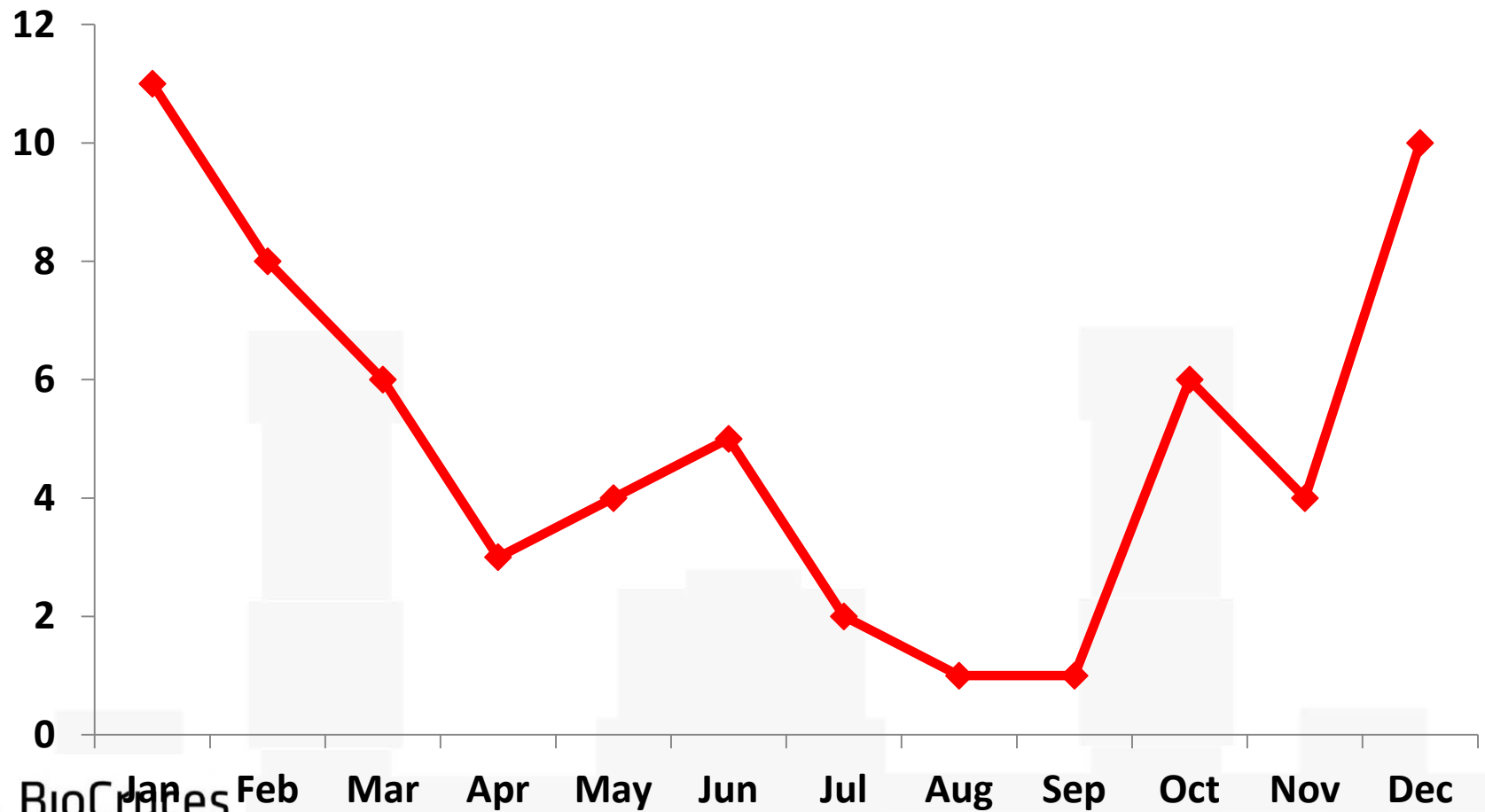
	Meningitis bacteriana	Meningitis aséptica
Género ( masculino)	32 (52,5%)	475 (62,7%)
Edad *	24 meses	48 meses
Duración de los síntomas*	24 horas	20 horas
Temperatura SUP*	38,0	37,3
Temperatura casa*	39,0	38,2
TEP alterado	45 (73.8%)	82 (10.8%)
* mediana		



# Meses



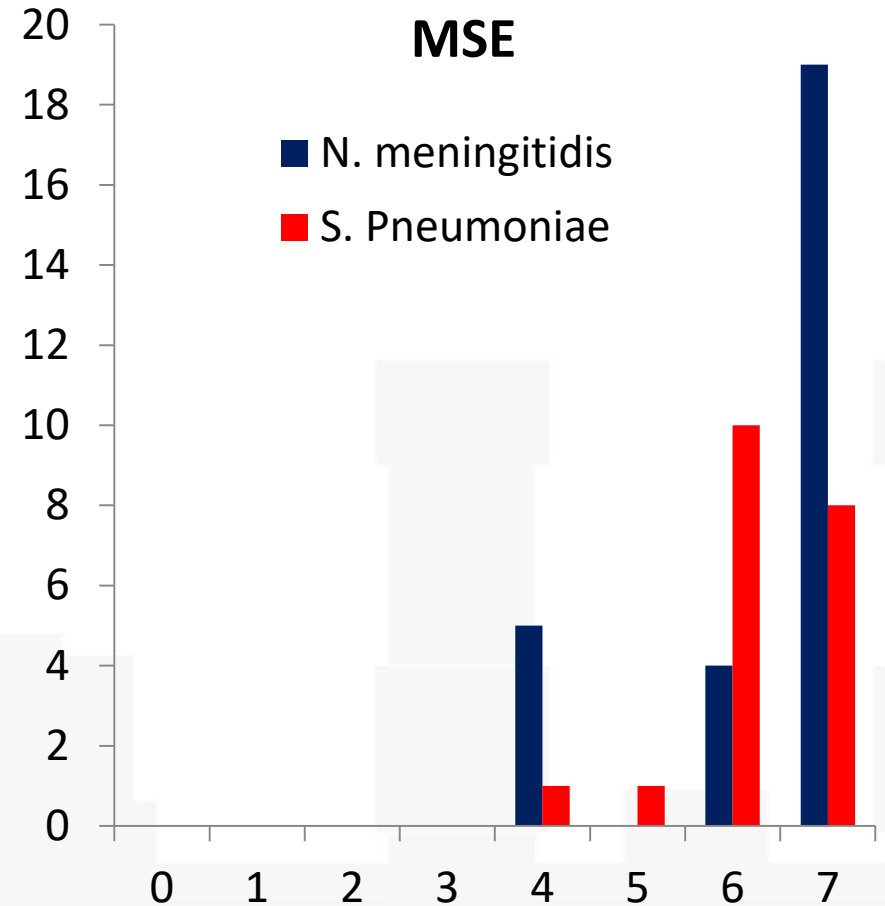
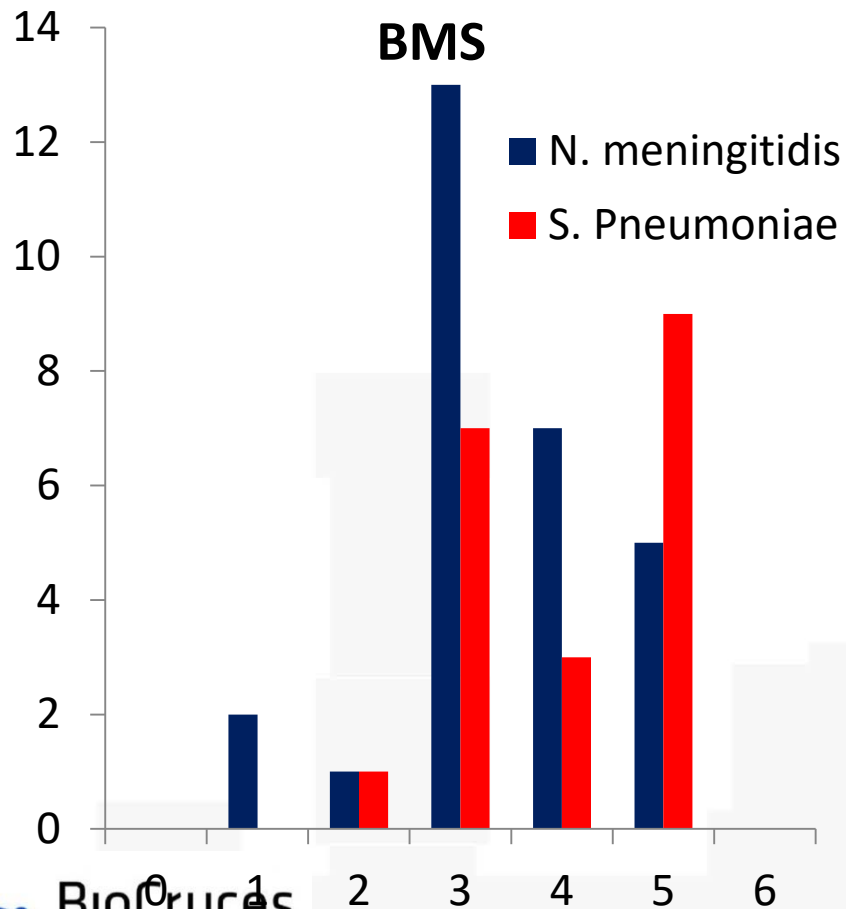
# Meses.Meningitis bacteriana.



# Meningitis aséptica. Aislamiento enterovirus(64.9%)

<b>PCR</b>	384
<b>PCR + cultivo</b>	99
<b>Cultivo sólo</b>	9
<b>No identificado</b>	96
<b>Negativo</b>	170

# N. meningitidis, S. pneumoniae y sus scores, 2 meses- 14 años



# Gram de LCR

	Meningitis bacteriana, 61	Meningitis aséptica, 758
Positivo	33	1
Negativo	28	757

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Razón de verosimilitud positiva	Razón de verosimilitud negativa
Gram positivo	54,1% (41,7-66,0)	99,2% (95,5-99,9)	97,1% (85,1-99,5)	81,2% (74,2-86,7)	66,0 (9,24-471,18)	0,46 (0,35-0,61)

# Gram del LCR

	Meningitis aséptica, 758	Meningitis bacteriana, 61
Gram-negativo bacilos	1	1
Gram-positivo bacilos	0	1
Gram-negativo cocos	0	15
Gram-positivo cocos	0	16
Negativo	757	28

# Convulsiones

	Meningitis bacteriana, 61	Meningitis aséptica, 758
Si	7	6
No	54	752

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Razón de verosimilitud positiva	Razón de verosimilitud negativa
Convulsiones	11,4% (5,1-22,8)	99,2% (98,1-99,6)	53,8% (26,1-79,5)	93,3% (91,2-94,8)	14,5 (5,02-41,8)	0,89 (0,81-0,97)

# Convulsiones. Meningitis bacteriana.

	<i>N. meningitidis</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. agalactiae</i>	Otros
Si	3	3	0	1
No	25	18	3	8

## Presencia de convulsiones





# Punto de corte adecuado para la PCT

**Table 3** Test characteristics of the Bacterial Meningitis Score and procalcitonin-modified Bacterial Meningitis Score for bacterial meningitis

Performance of the BMS and BMS-PCT for bacterial meningitis (95% CI)

	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Likelihood ratio positive	Likelihood ratio negative*
BMS $\geq 1$	100% (51.0 to 100)	44.4% (36.6 to 52.6)	4.7 (1.9 to 11.6)	100 (94.3 to 100)	1.8 (1.5 to 2)	0 (0—undefined)
BMS-PCT $\geq 1$	100 (51.0 to 100)	84.0 (77.2 to 89.1)	14.8 (5.9 to 32.5)	100 (96.9 to 100)	6.2 (4.3 to 9.1)	0 (0—undefined)

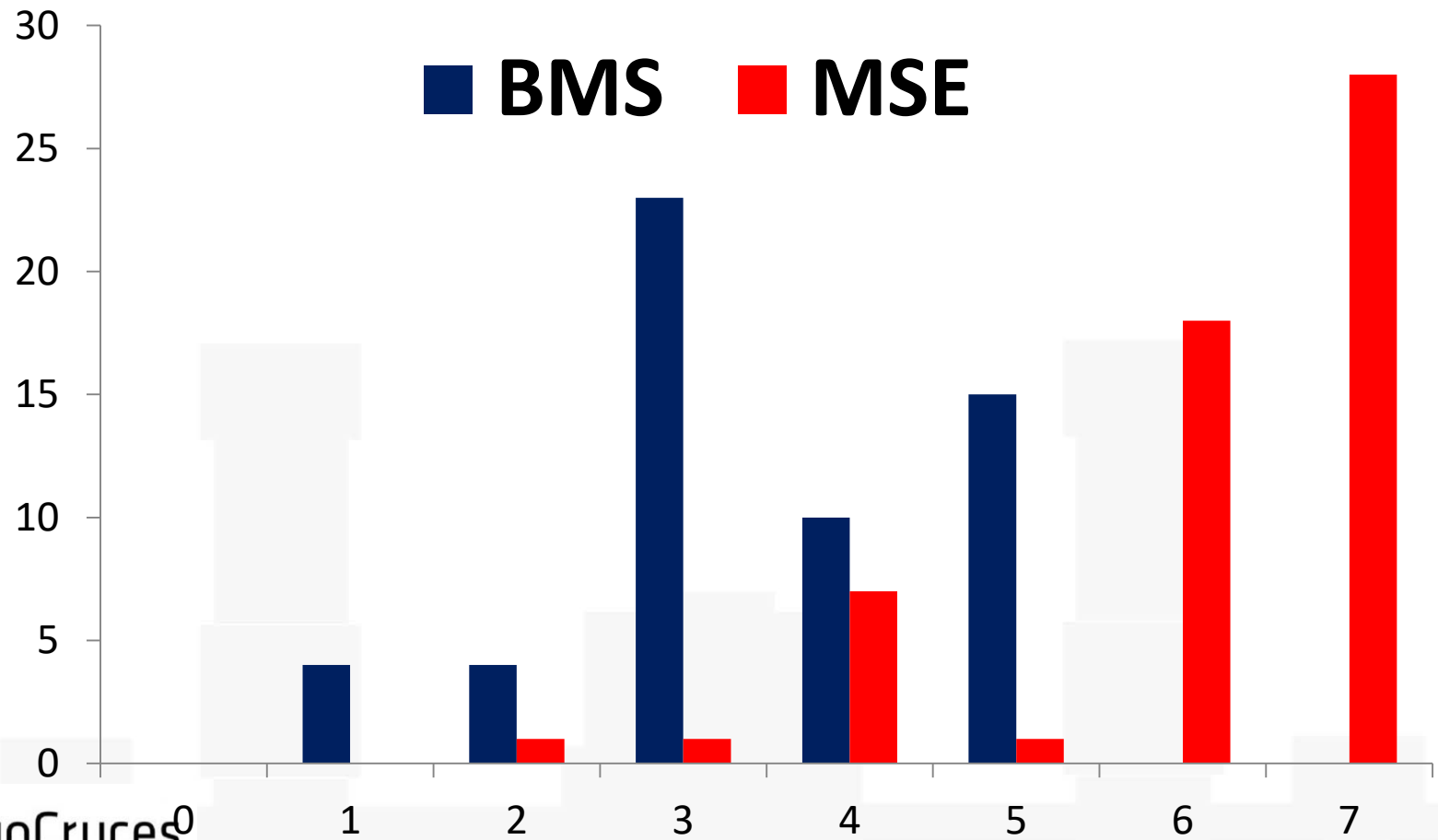
\*The upper limit of the CI for likelihood ratio negative cannot be calculated because the values entered include one instance of 0.  
BMS, Bacterial Meningitis Score; BMS-PCT, procalcitonin-modified BMS.

## Outpatient management of children at low risk for bacterial meningitis

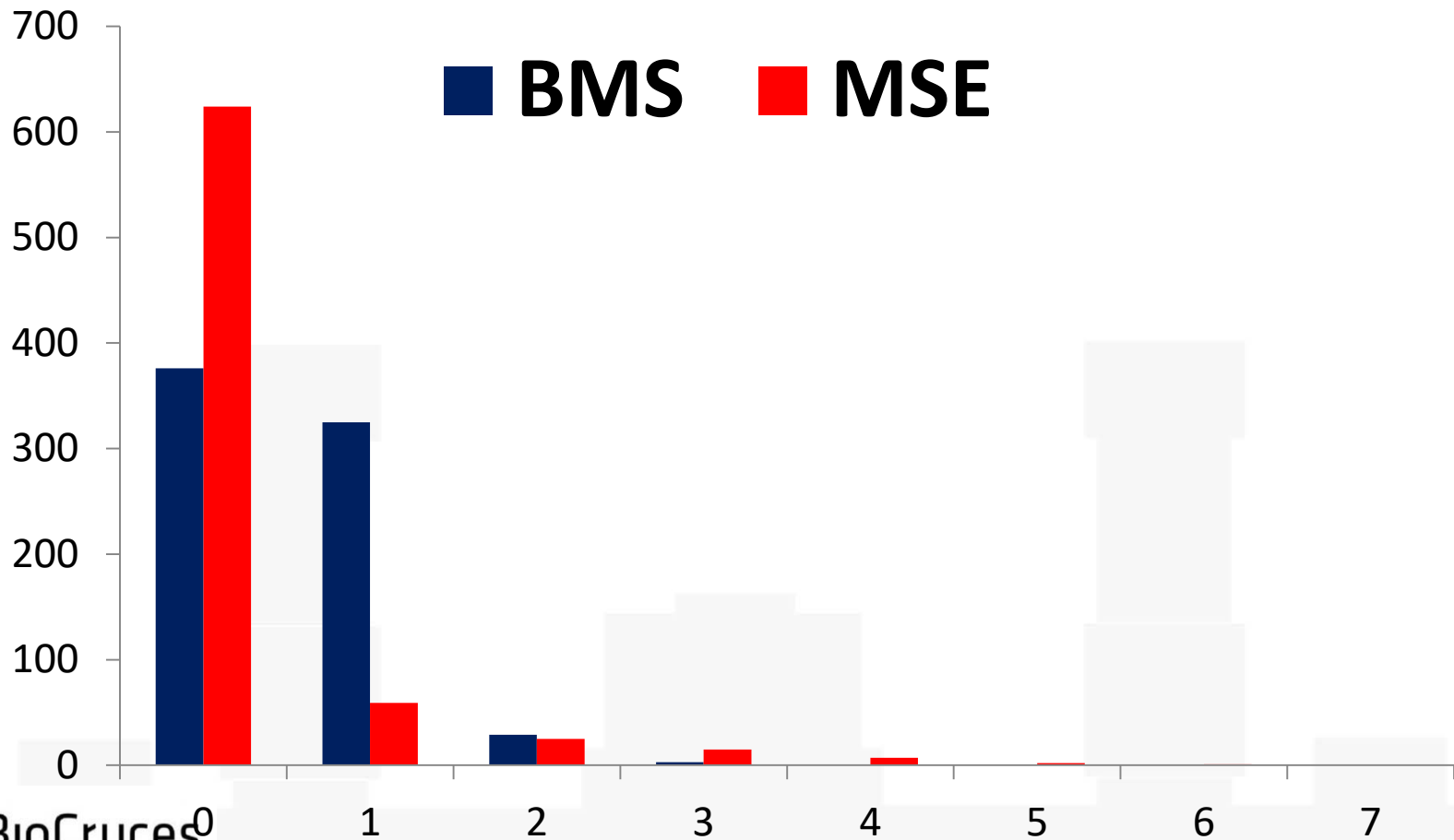
Silvia Garcia,<sup>1,2</sup> Janire Echevarri,<sup>1,2</sup> Eunáte Arana-Arri,<sup>3</sup> Mercedes Sota,<sup>4</sup>  
Javier Benito,<sup>1,2</sup> Santiago Mintegi,<sup>1,2</sup> on behalf of the Meningitis group of RISEUP-  
SPERG

Garcia S, et al. *Emerg Med J* 2018;**0**:1–6. doi:10.1136/emermed-2017-206834

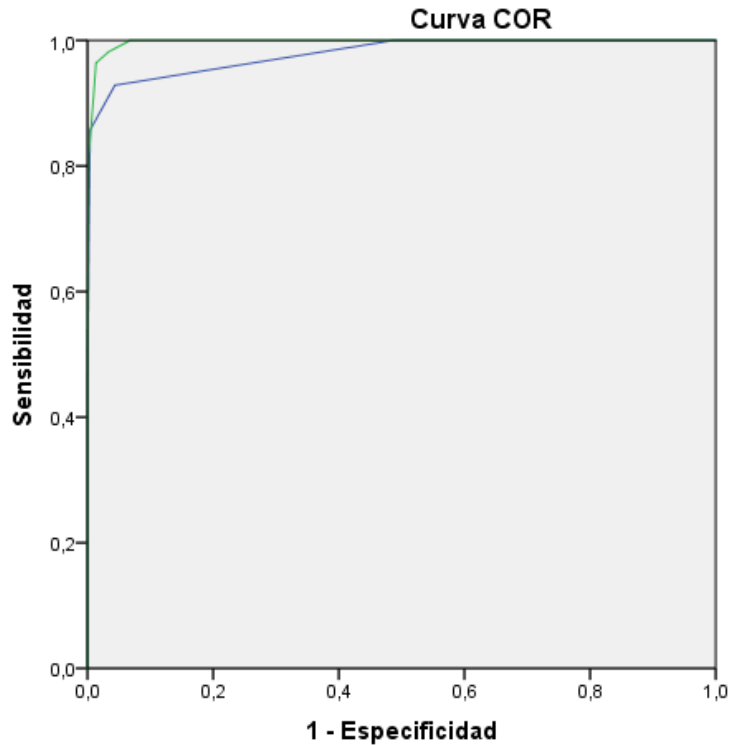
# Meningitis bacterianas y sus scores, 2 meses-14 años



# Meningitis asépticas y sus scores, 2 meses-14 años



# CURVAS ROC PARA LOS SCORES PARA MENINGITIS BACTERIANA MSE/BMS, 2m-14años(n=789)



Origen de la curva

- BMS\_SCORE\_Cuanti
- HUC\_SCORE\_Cuanti

**Área bajo la curva**

Variables de resultado de prueba	Área	Error estándar <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
BMS_SCORE_Cuanti	,979	,010	,000	,958	,999
HUC_SCORE_Cuanti	,997	,001	,000	,995	1,000

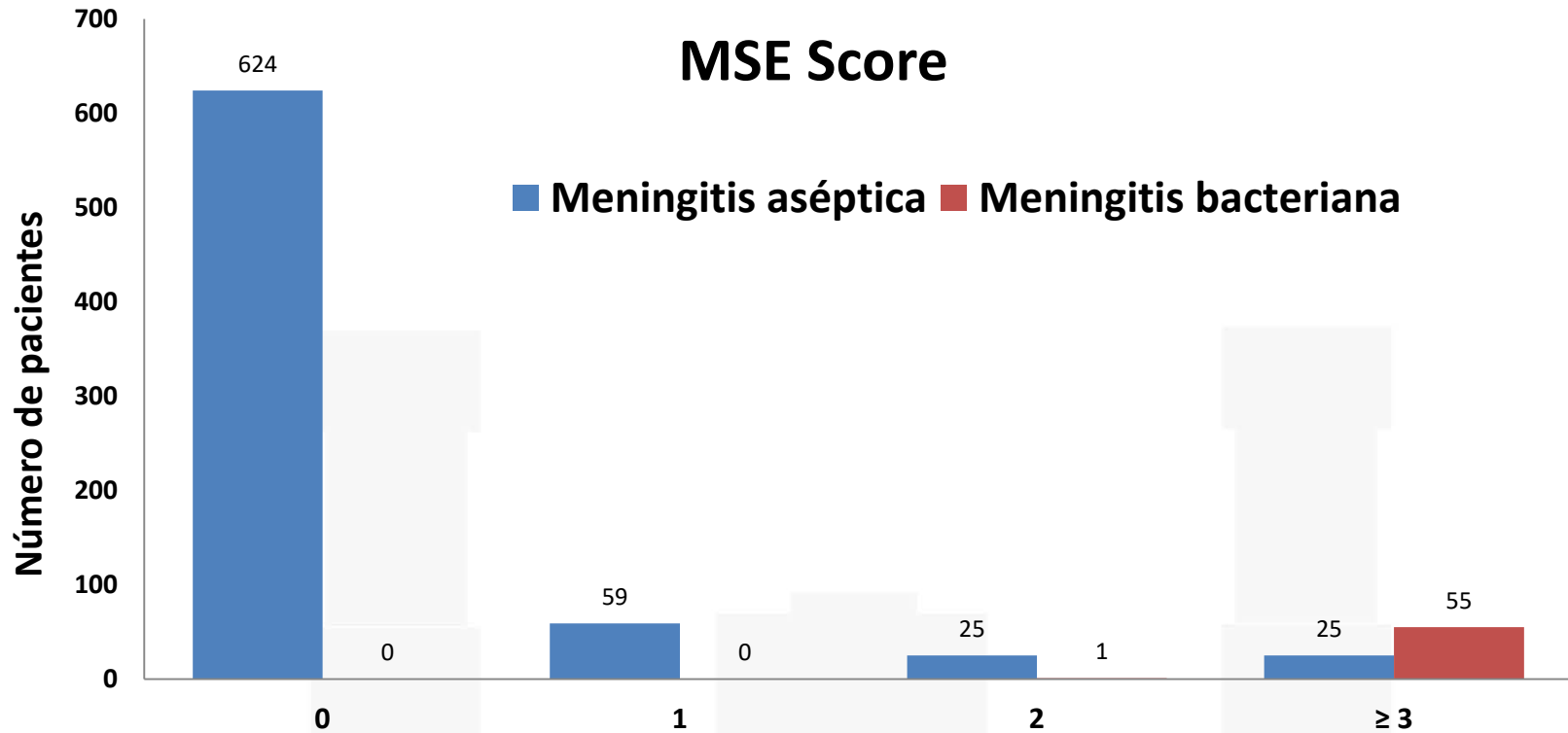
Las variables de resultado de prueba: BMS\_SCORE\_Cuanti, HUC\_SCORE\_Cuanti tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

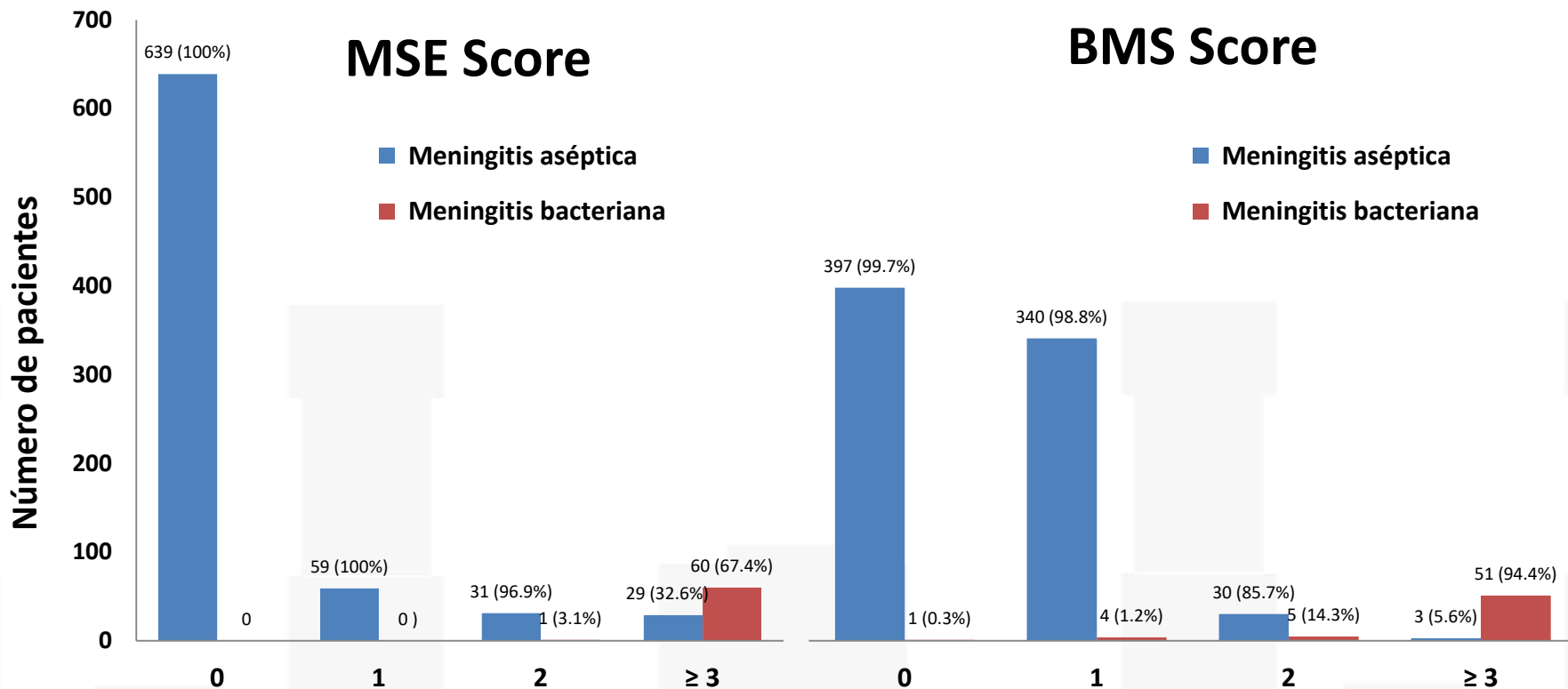
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

# MSE 2 meses-14 años



# Resultados globales MSE/BMS 29 días-14 años



# Resultados globales MSE/BMS 2 meses-14 años

