

## Original

### Infección meningocócica en cuidados intensivos pediátricos

N. FERNÁNDEZ GARCÍA, C. REY GALÁN, A. ALCARAZ ROMERO, A. MEDINA VILLANUEVA, A. CONCHA TORRE, M. BUENO CAMPAÑA

*Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Oviedo.*

#### RESUMEN

**Objetivo:** Analizar las infecciones meningocócicas ingresadas en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) para valorar la terapéutica aplicada, las anomalías metabólicas, la morbilidad y mortalidad en función de la gravedad y conocer los serotipos de meningococo causantes de la enfermedad.

**Métodos:** Estudio retrospectivo basado en los hallazgos obtenidos en niños ingresados en nuestra UCIP con diagnóstico de infección meningocócica durante un período de 24 meses. Se recogieron datos referentes a edad, procedencia del paciente, alteraciones analíticas, terapéutica utilizada, mortalidad, morbilidad, estancia media y serogrupo de meningococo causante de la infección. Se clasificó la gravedad de la infección en 4 grupos: sepsis, síndrome de sepsis, shock séptico precoz y shock séptico refractario.

**Resultados:** Cuarenta pacientes con una edad media de  $46,8 \pm 43,2$  meses ingresaron en la UCIP con diagnóstico de infección meningocócica. Se presentó hipocalcemia en 17 niños (42,5%) e hipokaliemia en 22 niños (55%). Precisaron apoyo inotrópico 21 pacientes, todos ellos pertenecientes a los grupos de shock séptico precoz o refractario. Las transfusiones de plaquetas, plasma fresco congelado o concentrado de hemáties se realizaron en 20 pacientes.

Se obtuvo cultivo positivo para el meningococo en 21 niños (52,5%). En 14 de ellos (66,6%) el serogrupo correspondió al grupo C. La mortalidad fue del 7,5% y la morbilidad del 7,5%.

**Conclusiones:** La sepsis meningocócica continua presentado una elevada mortalidad y morbilidad. La hipokaliemia ha constituido una anomalía metabólica frecuente en el momento del ingreso que había sido poco descrita hasta el momento. Existió un aumento de incidencia de infección meningocócica grave por el serogrupo C.

**Palabras Clave:** Infección meningocócica; Sepsis; Shock séptico; *Neisseria meningitidis*.

#### MENINGOCOCCAL INFECTION IN PEDIATRIC INTENSIVE CARE

#### ABSTRACT

**Objective:** Analyze the meningococcal infections treated in a pediatric intensive care unit (PICU) in order to study the treatment, metabolic anomalies, mortality and morbidity according to the severity, and estimate the incidence of the different *Neisseria meningitidis* serogroups.

**Methods:** Retrospective study of the patients admitted to our PICU with the diagnosis of meningococcal infection during a 24 month period. An analysis of the age, clinical picture, mortality, morbidity, length of stay and meningococci serogroup was performed. The infection severity was classified in four groups: sepsis, sepsis syndrome, early septic shock and late septic shock..

**Results:** Forty patients (mean age:  $46.8 \pm 43.2$  months) were admitted in the PICU with meningococemia. Hypocalcemia and hypokaliemia were present in 17 (42.5%) and

*Correspondencia:* Corsino Rey Galán. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Central de Asturias, C/ Celestino Villamil s/n, 33006 Oviedo. Correo electrónico: crey@sci.cpd.uniovi.es.

*Recibido:* Marzo 1998 *Aceptado:* Abril 1998

22 (55%) children, respectively. Twenty-one patients, all from the early or late septic shock groups, needed inotropic support. Fresh frozen plasma, platelets or packed red blood cells were administered to 20 patients. The culture was positive in 21 children (52.5%). The incidence of serogroup C was 66.6%. The mortality was 7,5% and the morbidity 7,5%.

**Conclusions:** Meningococcal sepsis remains an important cause of death and morbidity in children. Hypokaliemia was frequent on admission. There was an increase in the incidence of serogroup C.

**Key Words:** Meningococcal infection; Sepsis; Septic shock; *Neisseria meningitidis*.

## INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances que han tenido lugar en los últimos años en el transporte y manejo del niño crítico y en la disponibilidad general de antibióticos la infección meningocócica mantiene una mortalidad que oscila entre el 7 y el 20% y una morbilidad en torno al 11 - 20%<sup>(1)</sup>.

La distribución de la enfermedad meningocócica es universal, presentándose habitualmente en forma de casos esporádicos con incrementos cíclicos en las tasas de incidencia cada 8-12 años y aparición de brotes localizados periódicos a intervalos regulares. Las cepas A, B y C son responsables del 80-90% de los casos de enfermedad meningocócica en el mundo. En nuestro país se ha observado en los últimos años un aumento en la incidencia de este proceso así como un cambio en las cepas productoras de la infección, incrementándose la incidencia de casos debidos al grupo C<sup>(2)</sup>.

El propósito de nuestro trabajo ha sido analizar las infecciones meningocócicas ingresadas en nuestra unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) con dos objetivos diferenciados: a) Valorar la terapéutica aplicada, las anomalías metabólicas, la evolución del proceso y su morbilidad y mortalidad en función de la gravedad. b) Analizar los serotipos de meningococo causantes de la enfermedad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo basado en los hallazgos obtenidos en niños ingresados en nuestra UCIP con diag-

nóstico de infección meningocócica. El período de estudio comprendió desde el 1 de octubre de 1995 hasta el 1 de octubre de 1997. Se definió la infección meningocócica como la presencia de fiebre y erupción petequeal de comienzo agudo asociado a signos de hipoperfusión tisular y/o cultivo positivo de *Neisseria meningitidis*.

Para valorar la gravedad del cuadro se utilizó la clasificación del proceso séptico en pediatría propuesta por Sáez-Llorens y McCracken<sup>(3)</sup>:

**Sepsis:** sospecha clínica de infección y evidencia de respuesta sistémica a la misma con dos a más de los siguientes criterios: hipertermia (mayor de 38°C) o hipotermia (menor de 36°C), taquicardia (mayor de 150 latidos por minuto en niños y mayor de 160 en lactantes), taquipnea (mayor de 50 respiraciones por minuto en niños y mayor de 60 en lactantes) y anomalías del recuento leucocitario (mayor de 12.000 o menor de 4.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> o mayor de 10% de formas jóvenes).

**Síndrome de sepsis:** cumple los criterios anteriores más evidencia de alteración de la perfusión tisular con al menos uno de los siguientes: cambios agudos en el estado mental, hipoxemia, aumento del ácido láctico en sangre u oliguria.

**Shock séptico precoz:** síndrome de sepsis asociado a hipotensión o mal relleno capilar que responde rápidamente (menos de una hora) a administración de líquidos intravenosos y/o drogas.

**Shock séptico tardío:** síndrome de sepsis asociado a hipotensión o mal relleno capilar de duración mayor de una hora a pesar de líquidos intravenosos y drogas, requiriendo soporte vasopresor

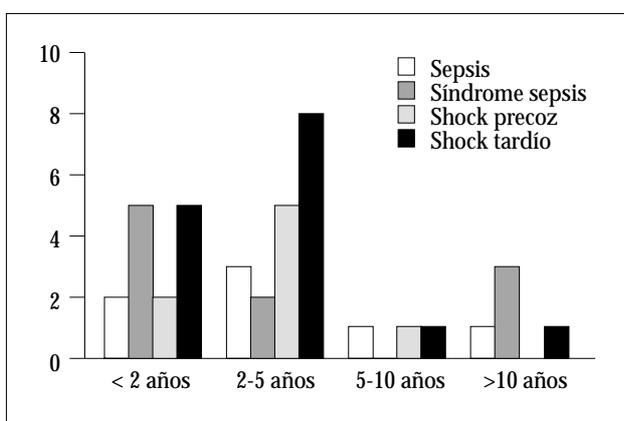
Se recogieron datos referentes a edad, procedencia del paciente, alteraciones analíticas, terapéutica utilizada, evolución, mortalidad, morbilidad y estancia media. La hipokaliemia se definió como potasio sérico menor a 3,5 mmol/l. La hipocalcemia como calcio iónico inferior a 1,10 mmol/l. La acidosis severa como pH inferior a 7,20. La trombopenia como cifra de plaquetas inferior a 50.000/mm<sup>3</sup>.

Las cepas de *Neisseria meningitidis* fueron procesadas para estudio de serogrupo en el Servicio de Microbiología de nuestro Hospital y enviadas al Laboratorio Nacional de Referencia de Meningococo de Majadahonda.

Los resultados se expresan como media  $\pm$  desviación estándar.

**TABLA I. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LA GRAVEDAD DEL CUADRO.**

| Grupo              | Número | Porcentaje |
|--------------------|--------|------------|
| Sepsis             | 7      | 17,5       |
| Síndrome de sepsis | 10     | 25         |
| Shock precoz       | 8      | 20         |
| Shock refractario  | 15     | 37,5       |



**Figura 1.** Distribución de los casos por grupos de edad, especificando la gravedad de la infección meningocócica en cada grupo de edad.

**RESULTADOS**

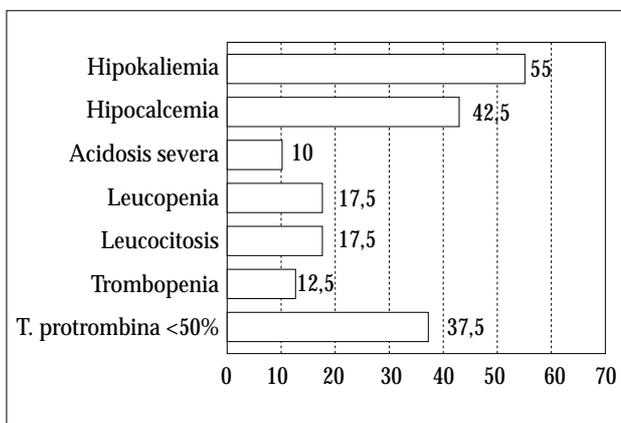
El número de pacientes ingresado en la UCIP con el diagnóstico de infección meningocócica durante los 24 meses del estudio fue de 40. La edad media de los pacientes fue de  $46,8 \pm 43,2$  meses (rango: 4 meses - 14 años). La procedencia de los mismos fue de su domicilio en 21 casos y traslado de otros hospitales en 19 casos.

La distribución de los casos según la gravedad del cuadro se muestra en la tabla I. Se observa que el 57,5% de los casos ingresaron en la UCIP en situación de shock séptico. En la figura 1 se observa la división de los pacientes por grupos de edad y por gravedad del cuadro. Existió una mayor incidencia de enfermedad meningocócica en los grupos de menor edad, aunque no se objetivó correlación entre la edad y la gravedad del proceso.

Las alteraciones analíticas más significativas se presentan en la figura 2. Llama la atención la presencia de hipo-

**TABLA II. DISTRIBUCIÓN DE LAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS SEGÚN LA GRAVEDAD DEL PROCESO. LOS VALORES ENTRE PARÉNTESIS MUESTRAN EL PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL DE PACIENTES DE CADA GRUPO.**

| Grupo              | Nº | Transfusiones | Ventilación mecánica | Dopamina  | Otros inotrópicos |
|--------------------|----|---------------|----------------------|-----------|-------------------|
| Sepsis             | 7  | 1 (14,2%)     | 0                    | 0         | 0                 |
| Síndrome de sepsis | 10 | 2 (20%)       | 0                    | 0         | 0                 |
| Shock precoz       | 8  | 5 (62,5%)     | 0                    | 5 (62,5%) | 2 (25%)           |
| Shock refractario  | 15 | 12 (80%)      | 10 (66,6%)           | 15 (100%) | 7 (46,6%)         |



**Figura 2.** Alteraciones analíticas más significativas recogidas al ingreso de los pacientes. Los números expresan el porcentaje sobre el total de pacientes.

kaliemia en más de la mitad de los pacientes. Se produjo alteración severa de la coagulación (tasa del complejo protrombínico menor del 50%) en 15 pacientes (37,5%).

Precisaron apoyo inotrópico 21 pacientes (52,5%). En todos ellos se utilizó dopamina. Además en 7 pacientes se utilizó adrenalina, milrinona, y/o dobutamina. Precisaron ventilación mecánica 10 pacientes (25%). Fueron precisas las transfusiones de productos hemáticos (plasma fresco congelado, concentrado de hematies, plaquetas) en 20 pacientes (50%). Se utilizó perfusión continua de furosemda en 4 pacientes (10%).

En la tabla II se muestra la distribución de las medidas terapéuticas de acuerdo a la gravedad del proceso. Lógicamente los casos más graves precisaron mayor número de tratamientos.

La evolución de los pacientes fue de recuperación sin secuelas en 35 casos (87,5%), secuelas en forma de amputaciones en 2 casos (5%) e injertos cutáneos en 1 caso (2,5%). Fallecieron 3 pacientes (7,5%). Las complicaciones más significativas durante el ingreso en la UCIP fueron crisis cerebrales en 4 casos, edema agudo de pulmón en 2, síndrome de distress respiratorio agudo en 2, y sepsis nosocomial en 2. La estancia media mostró variaciones importantes dependiendo de la gravedad del cuadro. Osciló entre  $1,1 \pm 0,3$  días para la sepsis y  $16,2 \pm 15,0$  días para el shock séptico refractario. El síndrome de sepsis tuvo  $2,4 \pm 1,1$  días y el shock séptico precoz  $4,3 \pm 2,6$  días de estancia.

Se obtuvo cultivo positivo para el meningococo en 21 niños (52,5%). En 14 de ellos (66,6%) el serogrupo correspondió al grupo C, en un caso (4,7%) al grupo B y en un caso (4,7%) al grupo A. En 5 casos (23,8%) se aisló un meningococo que no pudo ser serotipado.

## DISCUSIÓN

La infección meningocócica continua siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en nuestro medio. La mortalidad en nuestra serie ha sido del 7,5% y la morbilidad también del 7,5%, cifras similares a las referidas por otros autores con mortalidad entre un 7 y un 19%<sup>(4-6)</sup>, y morbilidad entre un 11 y un 19%<sup>(7,8)</sup>. El dato más preocupante de nuestra serie respecto a la morbilidad es la presencia de amputaciones severas de miembro superior e inferior izquierdo en uno de los casos y de falanges distales de los dedos de la mano en otro caso.

Respecto a la edad de los pacientes, existe una mayor incidencia en niños menores de 5 años lo que coincide con otras series de nuestro país en las que el 73% de los casos se daban en niños con edades entre 3 meses y 5 años<sup>(2)</sup>. Este dato resulta importante de cara al planteamiento de vacunaciones masivas como posteriormente se comentará.

Entre las alteraciones analíticas que presentaron estos niños, algunas como las anomalías en la cifra de leucocitos, la trombopenia, las alteraciones de la coagulación, la acidosis severa y la hipocalcemia son bien conocidas. Sin embargo, llama la atención la presencia de hipokaliemia en prácticamente la mitad de los casos. Esta alteración ha sido muy poco descrita<sup>(9)</sup>. Su explicación no resulta sencilla ya que en

principio los estados hipercatabólicos con incremento de la destrucción celular, como es el proceso séptico, determinan un aumento de potasio en el espacio extracelular<sup>(10)</sup>. Además la acidosis metabólica y la oliguria, frecuentes en la sepsis favorecen la presencia de hiperpotasemia. Por ello, se hace necesario un estudio prospectivo en estos pacientes que valore tanto el balance externo (pérdidas urinarias y gastrointestinales) como el balance interno de potasio (glucosa, insulina, equilibrio ácido-base y sistemas adrenal, alfa y beta adrenérgico).

Los pacientes con shock séptico refractario precisaron apoyo inotrópico en todos los casos. El inotrópico más utilizado fue la dopamina seguida de la adrenalina, milrinona y dobutamina lo que coincide con la pauta aplicada por otros autores<sup>(1,11)</sup>.

Las alteraciones de la coagulación, en forma de coagulación intravascular diseminada fueron tratadas mediante transfusiones de plasma fresco congelado. Actualmente utilizamos juntamente con el plasma, heparina de bajo peso molecular administrada subcutáneamente. La transfusión de plaquetas se realizó cuando éstas eran inferiores a  $20.000/\text{mm}^3$ , o se producía un descenso rápido de las mismas con signos de sangrado. La transfusión de concentrado de hematíes se indicó para mantener un hematocrito adecuado para el transporte de oxígeno.

Se utilizó ventilación mecánica en la mayor parte de casos de shock séptico refractario. La perfusión continua de furosemida se indicó cuando el paciente presentaba oliguria o inestabilidad hemodinámica al aplicarle furosemida en bolos<sup>(12)</sup>. Nuestra experiencia con su uso ha sido favorable ya que conseguimos controlar la inestabilidad hemodinámica producida por la furosemida en bolos con su aplicación en perfusión continua, y no fue necesario aplicar técnicas de depuración extrarrenal en ningún caso.

La estancia media de los pacientes varió en función de la gravedad del cuadro. La sepsis no suele superar las 24 horas de estancia en la UCIP ya que una vez comprobado que el cuadro no evoluciona hacia un shock séptico puede ser controlado en una planta de hospitalización. Los casos de shock séptico precisan hospitalizaciones más prolongadas ya que en ellos es imprescindible un tratamiento y monitorización intensiva así como un control exhaustivo de las posibles complicaciones.

Los datos microbiológicos de nuestro estudio confirman

el aumento de incidencia de infección por meningococo del grupo C<sup>(2)</sup>, hasta el punto de ser el predominante en nuestra serie. Sin embargo, la edad de distribución de la enfermedad con alta frecuencia en niños menores de 2 años, limita la eficacia de la vacuna meningocócica disponible, compuesta de polisacáridos de serogrupos A, C, Y y W 135, ya que el polisacárido del grupo C no es inmunogénico en niños menores de 2 años<sup>(13,14)</sup>. Recientemente se ha puesto en marcha la vacunación masiva de niños frente a la enfermedad meningocócica por lo que en próximas fechas se podrá analizar su verdadera eficacia frente a esta grave enfermedad.

En resumen, en nuestra experiencia la sepsis meningocócica continua presentado una elevada mortalidad y morbilidad. La hipokaliemia ha constituido una anomalía metabólica frecuente en el momento del ingreso que había sido poco descrita hasta el momento. Existió una alta tasa de incidencia de infección meningocócica grave por el serogrupo C.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. B. Osona Rodriguez, J Casado Flores, M Menéndez-Rivas, E Mora Muñoz: Infección meningocócica: Cambios en los serogrupos y en la sensibilidad a penicilina. *An Esp Pediatr* 1997; 46: 233-236.
3. Sáez-Llorens X, Mc Cracken G. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J Pediatr* 1993; 123: 4: 497-508.
4. Algren JT, Lal S, Cutliff SA, Richman BJ: Predictors of outcome in acute meningococcal infection in children. *Crit Care Med* 1993; 21: 447-53.
5. Havens PL, Garland JS, Brook MM, Dewitz BA, Stremski ES, Troshynski TJ: Trends in mortality in children hospitalized with meningococcal infections, 1957 to 1987. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 8-11.
6. Tesoro LJ, Selbst SM. Factors affecting outcome in meningococcal infections. *Am J Dis Child* 1991; 145: 218-20.
7. Sinclair JF, Skeoch CH, Hallworth D: Prognosis of meningococcal septicaemia (letter). *Lancet* 1987; 2: 38.
8. McManus MM, Churchwell KB: Coagulopathy as a predictor of outcome in meningococcal sepsis and the inflammatory response syndrome with purpura. *Crit Care Med* 1993; 21: 706-11.
9. Britto J, Arends N, Oragui E, Ajayi Obe D, Nadeos Habibi P, Levin M. Hypokalaemia in meningococcal disease. (abstract). *Intensive Care Med* 1996; 22 (Suppl 2): S163.
10. Rodríguez Soriano J. Potassium homeostasis and its disturbances in children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 364-374.
11. Rudis MI, Basha MA, Zarowitz BJ: Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis?. *Crit Care Med* 1996; 24: 525-537.
12. Corsino Rey, Paula Vázquez, Jesús López-Herce, Amelia Sánchez, Andrés Alcaraz, Angel Carrillo: Utilidad de la furosemida en perfusión continua en el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños. *Med Intens* 1996; 20: 378-382.
13. Reingold AL, Broone CV, Hightower AV, et al: Age-specific differences in duration and clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide vaccine. *Lancet* 1985; 2: 114-118.
14. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Eficacia de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1977.