

ORIGINALES

Características epidemiológicas de las sepsis y meningitis bacterianas

JD González Rodríguez, VM Navas López, D Canalejo González,
JA Souto Rubio, M Muñoz Sáez

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla.

RESUMEN

Antecedentes. La etiología de las sepsis y meningitis bacterianas en el niño ha sufrido importantes cambios epidemiológicos en los últimos años.

Objetivo. Analizar las características epidemiológicas y bacteriológicas de las sepsis y meningitis bacterianas en nuestra población infantil.

Pacientes y métodos. Estudio prospectivo de 324 casos de sepsis y meningitis bacterianas entre enero de 1993 y octubre de 2003. En todos los casos se aisló el germen en cultivo de líquido cefalorraquídeo y/o sangre.

Resultados. Entre 1993-1997 el germen más frecuente fue meningococo B, desde 1997 a 2000 fue meningococo C y, en estos últimos tres años, nuevamente meningococo B. Algunos cambios han sido determinados por el uso de vacunas conjugadas, descendiendo así la incidencia de *Haemophilus influenzae b* y meningococo C tras iniciarse la inmunización sistemática frente a dichos gérmenes en enero de 1998 y julio de 2000, respectivamente. La incidencia de meningococo B ha permanecido estable. Sin embargo, la incidencia de neumococo ha sufrido un aumento muy significativo a partir de 2001. La mayoría de los serotipos identificados de *Streptococcus pneumoniae* están incluidos en la vacuna conjugada heptavalente.

Conclusiones. La vacunación generalizada frente a *Haemophilus influenzae b* y meningococo C ha demostrado ser un medio de prevención eficaz. Aún se observan casos por meningococo C en niños mayores no vacunados, por lo que debería generalizarse la vacunación. El aumento de incidencia y la morbi-mortalidad de las meningitis y sepsis neumocócicas exigen tomar medidas para prevenir la enfermedad. El uso generalizado de la vacuna conjugada antineumocócica heptavalente es el método más eficaz.

Palabras clave. Meningitis bacteriana. Sepsis. Niños.

Haemophilus influenzae b (Hib) han desaparecido o han disminuido de forma espectacular tras la aplicación universal de la vacuna conjugada frente a este patógeno, a partir de los dos meses de vida. Lo mismo podemos decir respecto a las meningitis y sepsis por *Neisseria meningitidis C*, las cuales han disminuido de forma muy significativa tras la administración de la vacuna conjugada frente a este serogrupo, incluida en el calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría desde que el incremento de la incidencia de esta forma de infección meningocócica grave se puso de manifiesto en nuestro medio⁴.

Estas actuaciones preventivas a nivel nacional han hecho que las sepsis y meningitis bacterianas por *Streptococcus pneumoniae* sean en la actualidad la segunda causa etiológica en España, después de *Neisseria meningitidis B*^{2,5,6}. La enfermedad neumocócica invasora, además, tiene mayor morbi-mortalidad que otras infecciones bacterianas graves^{7,8} y mayor porcentaje de resistencias a antibióticos betalactámicos⁹. El desarrollo de nuevas vacunas conjugadas frente a algunos serotipos de *Streptococcus pneumoniae* ha supuesto un gran avance en la prevención de la enfermedad. Sin embargo, aunque existen recomendaciones claras sobre el uso de la vacuna antineumocócica heptavalente¹⁰, actualmente no está incluida en el calendario vacunal de las Comunidades Autónomas. En diferentes zonas geográficas de nuestro país se han organizado Grupos de Estudio de la Enfermedad Neumocócica y se han realizado estudios epidemiológicos con el objetivo de conocer la incidencia y serotipos de neumococos causantes de enfermedad invasora^{5,6}, observándose en los últimos años un aumento importante en el número de casos de enfermedad neumocócica invasora.

Todo ello nos ha llevado a realizar este trabajo prospectivo cuyo principal objetivo es analizar las características epidemiológicas y bacteriológicas de las sepsis y meningitis bacterianas en nuestra población infantil, determinando los cambios epidemiológicos en nuestro medio durante el período de estudio.

INTRODUCCIÓN

Las meningitis y sepsis bacterianas son enfermedades graves que ponen en peligro la vida del niño o pueden dejarlo con secuelas irreversibles. La etiología de las meningitis y sepsis bacterianas en nuestro medio ha experimentado importantes cambios epidemiológicos en los últimos años^{1,2}. La incidencia de los agentes etiológicos viene influida fundamentalmente por factores externos de política sanitaria. Este hecho ha sido muy evidente en Estados Unidos, Francia, Italia, España...,³ donde las meningitis y sepsis por

PACIENTES Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio prospectivo, observacional y descriptivo de todos los casos de sepsis y meningitis bacterianas diagnosticados en nuestro hospital entre enero de 1993 y octubre de 2003, ambos inclusive. En todos los casos se aisló el germen en cultivo de líquido cefalorraquídeo y/o sangre. Se excluyen los casos de infección nosocomial.

El diagnóstico de sepsis o meningitis se sospechó por la sintomatología clínica y se confirmó mediante el aislamiento e identificación del germen en hemocultivo y/o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR). Los cultivos de LCR se realizaron mediante la siembra en placas de agar-sangre, agar-sangre + hemoglobina y medio líquido de enriquecimiento tioglicolato, incubándose a 37°C. Los hemocultivos mediante siembra en medio agar-sangre e incubación a 37°C. Se procedió a la identificación del serotipo de neumococo a partir de octubre de 2002 mediante la reacción de *quellung* y/o *immunoblotting*.

Se han determinado y analizado los parámetros epidemiológicos y bacteriológicos: incidencia anual, incidencia estacional y por grupos de edad, secuelas y mortalidad. Se han tipificado los serotipos causantes de sepsis y meningitis neumocócica de los dos últimos años.

RESULTADOS

Se han diagnosticado un total de 324 casos, 136 por *Neisseria meningitidis B* (42%), 112 por *Neisseria meningitidis C* (35%), 39 por *Streptococcus pneumoniae* (12%), 36 por *Haemophilus influenzae b* (11%) y 1 caso por *Neisseria meningitidis A* (0,3%).

La incidencia anual para los distintos gérmenes ha variado de forma significativa durante estos 10 años (figura 1). La incidencia de meningococo B ha permanecido estable durante el período estudiado, registrándose entre 10 y 16 casos por año. Sin embargo, la incidencia de *Hib*, meningococo C y neumococo ha sufrido variaciones significativas. Se observa una reducción progresiva de *Hib* desde 1994, disminuyendo espectacularmente a partir de 1998. En relación a las sepsis y meningitis causadas por *Neisseria meningitidis C*, destacar el gran aumento producido en el año 1997 y sucesivos y el descenso espectacular de la incidencia por este germen a partir de 2000. Por otro lado, la incidencia de neumococo ha sufrido un aumento muy significativo a partir de 2001 y sobre todo en los últimos meses de 2002 y 2003, en los cuales ha pasado a ocupar un lugar destacado, cercano a meningococo B. Los serotipos identificados fueron:

3 en un caso, 6B en cinco casos, 13 en un caso, 18C en un caso y 14 en dos casos.

En resumen, entre 1993-1997 el germen más frecuente fue meningococo B, desde 1997 a 2000 fue meningococo C y, en estos últimos tres años, nuevamente meningococo B.

En la incidencia estacional (figuras 2a, 2b y 2c): el 63% de enfermedad meningocócica se produce entre diciembre y marzo, el 57% de *Hib* entre octubre y

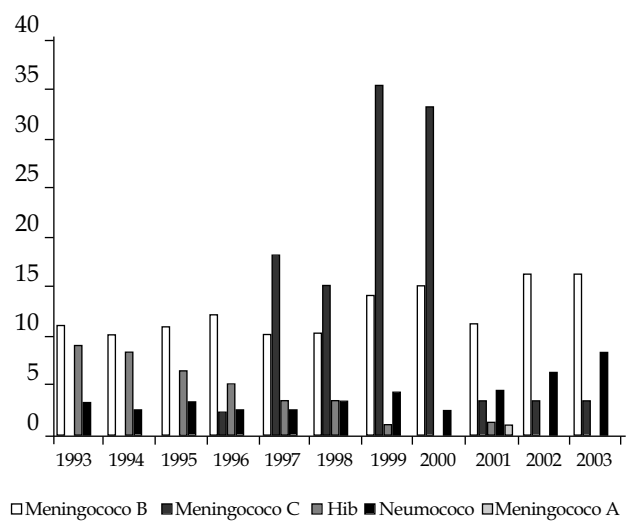


Figura 1. Gráfica de incidencia anual: número de casos por año.

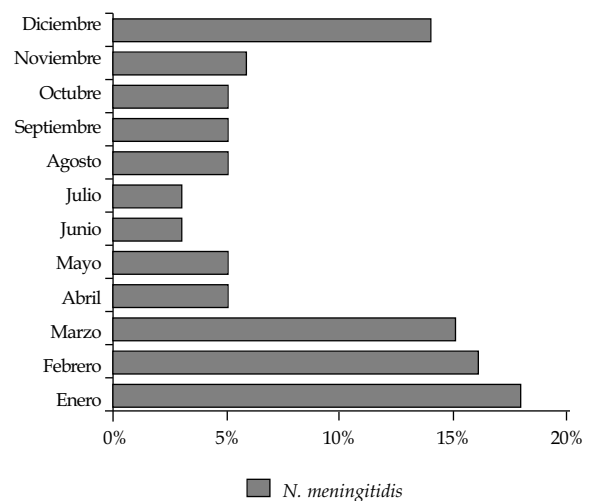


Figura 2a. Gráfica de incidencia estacional *N. meningitidis*: porcentaje de casos por meses.

enero y el 67% de enfermedad neumocócica invasora entre enero y junio.

En cuanto a la incidencia por grupos de edad (figuras 3a, 3b y 3c), la enfermedad meningocócica se presentó en el 55% de los casos en menores de 2 años y en el 15% en mayores de 5 años. *Hib* afecta en el 88% de los casos a menores de 2 años y ninguno fue mayor de 5 años. *Streptococcus pneumoniae* afectó en el 60% de los casos a menores de 2 años y en el 40%

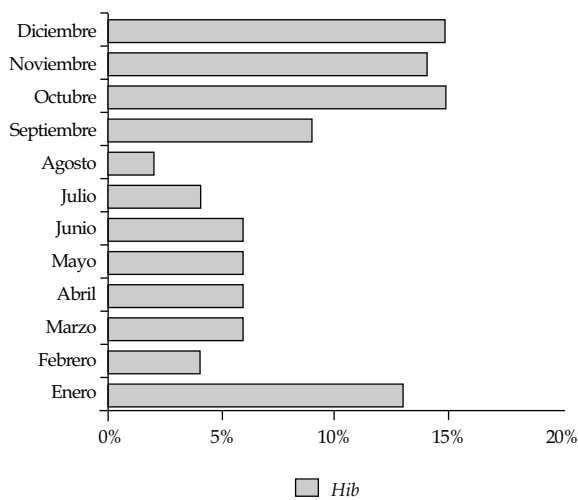


Figura 2b. Gráfica de incidencia estacional *Hib*: porcentaje de casos por meses.

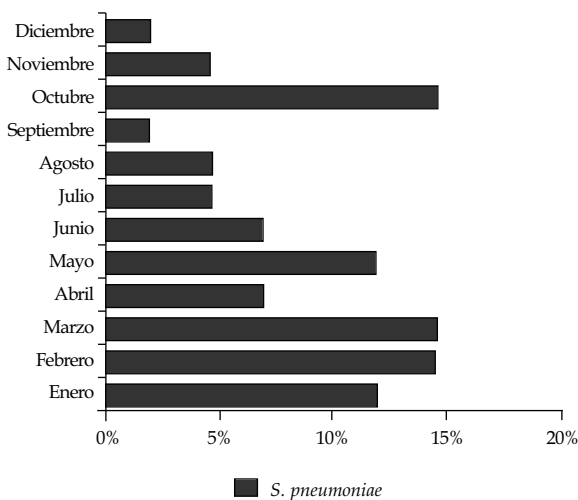


Figura 2c. Gráfica de incidencia estacional *S. pneumoniae*: porcentaje de casos por meses.

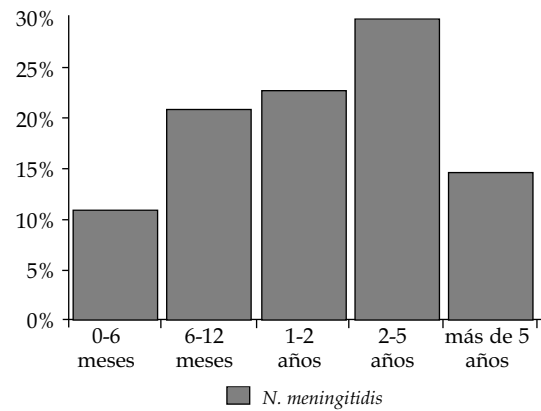


Figura 3a. Gráfica de incidencia por grupos poblacionales *N. meningitidis*.

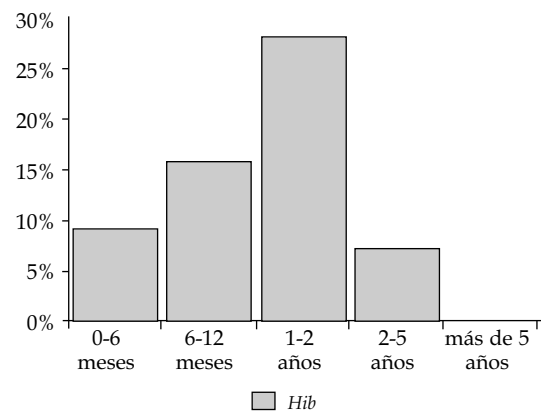


Figura 3b. Gráfica de incidencia por grupos poblacionales *Hib*.

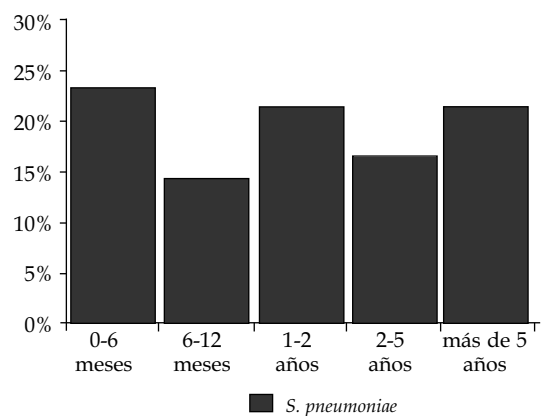


Figura 3c. Gráfica de incidencia por grupos poblacionales *S. pneumoniae*.

por encima de 2 años, de estos el 92% presentaba algún factor de riesgo de padecer enfermedad neumocócica invasora: déficit de complemento y otras inmunodeficiencias, defectos anatómicos con fístula de líquido cefalorraquídeo, enfermedades asociadas a terapia inmunosupresora, además de asistencia a guarderías.

En los casos de meningitis, presentaron secuelas neurológicas graves al alta el 9% de *Hib*, el 2% de enfermedad meningocócica y el 15% de las neumocócicas y la mortalidad fue del 1% en casos de meningitis meningocócica, 3% para *Hib* y del 7% en casos de meningitis neumocócica.

DISCUSIÓN

La etiología de las meningitis y sepsis bacterianas en el niño ha sufrido importantes cambios epidemiológicos en los últimos años^{2, 5, 6}. Sin embargo, la incidencia de *Neisseria meningitidis B* durante el amplio período de estudio ha permanecido estable.

Algunos de estos cambios se deben al empleo generalizado de vacunas conjugadas frente a *Haemophilus influenzae b* y *Neisseria meningitidis C*, lo que ha hecho descender progresivamente la incidencia de estos microorganismos, de forma que a partir del año 2000 *Streptococcus pneumoniae* ha pasado a ser el segundo germen causante de meningitis y/o sepsis bacterianas, después de *Neisseria meningitidis B*^{2, 6, 11}.

Durante el año 1997 se observa a nivel nacional un aumento importante en la incidencia de sepsis y meningitis producidas por *Neisseria meningitidis C* que se ha controlado con el uso generalizado de la vacuna conjugada contra este germen. No obstante, se observa una tendencia creciente en las tasas de serogrupo C por encima de 10 años de edad, tendencia que se mantiene ascendente incluso en individuos por encima de los 65 años de edad⁴.

Todos estos resultados son apreciados en nuestro estudio; así, desde 1994, año en que se comercializa la vacuna conjugada frente a *Hib*, la incidencia de este germen fue descendiendo progresivamente y desde su introducción, en enero de 1998, en el calendario vacunal sólo se han observado dos casos: uno en 1999 y otro en 2001, en niños no vacunados. También, desde que se inicia la inmunización sistemática, en julio de 2000, con la vacuna conjugada frente a meningococo C, el número de casos ha descendido de forma espectacular, registrándose sólo tres casos en 2001, tres en 2002 y tres a lo largo de 2003.

La máxima incidencia de sepsis y meningitis bacteriana por grupos de edad se produce en menores de 2 años, que suelen ser niños previamente sanos, sin

factor de riesgo conocido^{2, 7, 12}. Existen enfermedades que predisponen a padecer infección grave por gérmenes capsulados, como la asplenia, déficit del complemento y otras inmunodeficiencias congénitas o adquiridas o los defectos anatómicos con fístula de LCR¹³⁻¹⁶. También se considera que los niños menores de 5 años de edad que asisten a guarderías tienen mayor probabilidad de padecer enfermedad invasora neumocócica¹². En nuestro estudio, todos los mayores de 2 años que han padecido enfermedad grave neumocócica presentaban alguno de esos factores de riesgo. En ocasiones, esa enfermedad predisponente no se ha diagnosticado aún y puede dar lugar a meningitis o sepsis de repetición, como ocurrió en uno de nuestros casos, en el cual se sospechó y diagnosticó la inmunodeficiencia tras los cuadros de sepsis recurrente.

La morbi-mortalidad de las formas graves de enfermedad invasora neumocócica y las secuelas neurológicas graves siguen siendo elevadas y superiores a las producidas por otras infecciones bacterianas graves¹⁶⁻¹⁸ a pesar de un diagnóstico precoz y de un tratamiento inmediato e intensivo. Por este motivo, es de vital importancia emplear medidas de prevención.

El medio de prevención más eficaz, sin duda, es la inmunización de la población de riesgo mediante la vacunación. En este sentido, las vacunas conjugadas suponen un importante avance en las medidas de prevención como ya ha sido puesto de manifiesto con otros gérmenes como *Hib* y meningococo C. Las vacunas conjugadas, al unir el polisacárido capsular del germen con una proteína transportadora, inducen una potente respuesta inmune T-dependiente. Esta respuesta se caracteriza por ser eficaz desde los dos meses de edad, reforzadora mediante la revacunación y con síntesis de anticuerpos de tipo IgG, de larga duración y específicos del germen. Las vacunas conjugadas inducen también la síntesis de anticuerpos de tipo IgA, implicados en la inmunidad de las mucosas, que tienen un papel muy importante en la transmisión de la enfermedad al evitar la colonización nasofaríngea. Así, tras la administración generalizada de las vacunas conjugadas, se ha demostrado una reducción de la colonización nasofaríngea por los serotipos incluidos en las mismas. Este hecho contribuye a disminuir el estado de portador nasofaríngeo y, por tanto, reduce la transmisión y propagación de la enfermedad.

Actualmente se dispone de una vacuna conjugada anti-neumocócica heptavalente que incluye en su formulación la mayoría de los serotipos causantes de enfermedad invasora en niños menores de 5 años de

edad^{5, 19-21} y que ha demostrado ser un método seguro y eficaz, cuando se emplea de forma generalizada^{22, 23}. Los serotipos identificados en nuestro estudio se corresponden con los más frecuentemente aislados en nuestro país^{5, 6, 20}. El 80% de los serotipos identificados en este último período de tiempo -6B, 14 y 18C- están incluidos en la vacuna conjugada heptavalente antineumocócica. En España, el 83% de las enfermedades invasoras en niños menores de dos años están producidas por los serotipos incluidos en la vacuna²⁰. En el grupo de edad de dos y cinco años la cobertura vacunal es del 65%, ya que en este grupo de edad tienen más incidencia los serotipos 1 y 5, no incluidos en la vacuna heptavalente. La futura comercialización de vacunas 9 y 11-valentes aumentará esta cobertura hasta el 90% de los serotipos causantes de enfermedad invasora en todos los grupos de edad.

En conclusión, la vacunación generalizada frente a *Neisseria meningitidis* C y *Haemophilus influenzae* b ha demostrado ser un medio de prevención eficaz. No obstante, aún se observan casos por meningococo C, por lo que debería generalizarse la vacunación al grupo de población (10-19 años) no vacunado. El aumento de incidencia y la alta morbi-mortalidad de las sepsis y meningitis neumocócicas exigen que se tomen medidas para prevenir la enfermedad. El 80% de los serotipos identificados en nuestro medio están incluidos en la vacuna conjugada heptavalente. Todas estas circunstancias, junto a la seguridad y eficacia de la vacuna heptavalente, justifican su introducción en el calendario vacunal de nuestra Comunidad Autónoma.

BIBLIOGRAFÍA

- Soult JA, Muñoz M, López JD. Enfermedad meningocócica: nuevas estrategias de prevención. *An Esp Pediatr* 2001;54:65-8.
- Soult JA, Rangel C, Muñoz Sáez M, Parrilla JS, Díaz F, López JD *et al.* Meningitis neumocócica: características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas. *An Esp Pediatr* 2001;55:315-20.
- American Academy of Pediatrics. Committee in Infectious Diseases. Recommended Childhood immunization Schedule-United States, 2002. *Pediatrics* 2002;109: 162-4.
- Vázquez Moreno JA. Evaluación de la campaña de inmunización frente a meningococo de serogrupo C en España. *An Esp Pediatr* 2002;57 (Supl 1):3-6.
- Casado Flores J, Fenoll A, Arístegui J, Rodrigo de Liria C, Martín JM, Fernández C y Grupo para el Estudio de la Meningitis Neumocócica. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr* 2002;57:287-9.
- Bernaola E, Arístegui J, Herranz M, García C, Fernández C y Grupo de Estudio de Enfermedad Invasora Neumocócica en el País Vasco y Navarra. Estudio de la incidencia de enfermedad neumocócica invasora entre 0-5 años en el País Vasco y Navarra. *An Esp Pediatr* 2002;57:301-9.
- Alonso Palacio J, Madrigal Díez V, García Fuentes M. Meningitis neumocócicas en la población infantil de Cantabria. *An Esp Pediatr* 1992;36:441-5.
- Lockley MR, Wise R. Pneumococcal infections. *Br Med J* 1984;288:1179-80.
- Bouza E. Infección neumocócica. Patrones de susceptibilidad antibiótica en España. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1993;11:S15-22.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2003. *An Esp Pediatr* 2003;58:257-62.
- Asensi F, Otero MC, Pérez D, Gregori P, Ortí A. Meningitis neumocócicas. *An Esp Pediatr* 2001;54:188.
- Mencia S, Casado J, Marín C, González M, Ruiz MJ. Meningitis neumocócica en la infancia. Revisión de 28 casos. *An Esp Pediatr* 2000;53:94-9.
- Pérez C, Solís G, Miguel D, Iglesia P, Viejo G, Martín MA. Factores predictivos de enfermedad neumocócica invasora: estudio de casos y controles. *An Esp Pediatr* 2002;57:310-6.
- Eriksson M, Henriques B, Ekdahl K. Epidemiology of pneumococcal infections in Swedish children. *Acta Pediatr* 2000;435:35-9.
- Steele RW, McConnell JR, Jacobs RF, Mawk JR. Recurrent bacterial meningitis: Coronal thin-section cranial computed tomography to delineate anatomic defects. *Pediatrics* 1985;76:950-3.
- Alonso J, Madrigal V, García-Fuentes M. Recurrent meningitis from multiple resistant *Streptococcus pneumoniae* strain treated with erythromycin. *Pediatr Infect Dis* 1991;10:254.
- Kornelisse RF, Westerbeek CM, Spoor AB, Van der Heijde B, Spanjaard L, Neijens HJ *et al.* Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis* 1995;21:1390-7.
- Kirkpatrick B, Reeves DS, MacGowan AP. A review of the clinical presentation, laboratory features, antimicrobial therapy and outcome of 77 episodes of pneumococcal meningitis occurring in children and adults. *J Infect* 1994;29:171-82.
- Iglesias L, Pérez-Yarza EG, García-Arenzana JM, Valiente A, Pérez-Trallero E. Epidemiología de la enfermedad invasiva neumocócica en Guipúzcoa (1981-2001). *An Esp Pediatr* 2002;57:401-7.

20. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berrón S, Yuste JE, Casal J. Streptococcus pneumoniae in children in Spain:1990-1999. *Acta Paediatr* 2000;435:44-50.
21. Viguria N, Bernaola E, Herranz M, Torroba L, Gil A. Infección por Streptococcus pneumoniae en al área de salud de Pamplona. *An Esp Pediatr* 2002;57:380-1.
22. Black S, Sinefield H, Fireman B, Lewis F, Ray P, Hansen JR *et al.* Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
23. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Technical report: Prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000;106:367-76.