

ORIGINAL

Enfermedad meningocócica invasiva en niños y adultos en un hospital terciario: epidemiología reciente y factores pronósticos[☆]

Daniela Maturana Martínez, David Aguilera-Alonso*, Julia García Mancebo, María Luisa Navarro, Teresa Hernández Sampelayo y Elena María Rincón López, en representación del Grupo de estudio de la Enfermedad Meningocócica Invasiva[◇]

Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 20 de septiembre de 2018; aceptado el 15 de diciembre de 2018
Disponible en Internet el 23 de enero de 2019

PALABRAS CLAVE

Neisseria meningitidis;
Sepsis;
Meningitis;
Morbilidad;
Epidemiología

Resumen

Introducción: La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) supone una causa importante de morbimortalidad en niños y adultos. Objetivo principal: describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con EMI. Objetivos secundarios: describir las diferencias entre niños y adultos, factores pronósticos y cambios epidemiológicos en los últimos 14 años.

Métodos: Estudio retrospectivo realizado en un hospital terciario. Se incluyeron los pacientes diagnosticados de EMI entre 2004 y 2017, recogiendo datos epidemiológicos, clínicos y microbiológicos.

Resultados: Fueron diagnosticados 84 pacientes con EMI, 50 (59,5%) niños. Edad mediana en niños 2 años (RIC: 0,7-7,5) y adultos 41,2 años (RIC: 26,4-69,3). Bacteriemia en 47 casos (56%), meningitis en 24 (28,6%) y ambas en 13 (15,5%). Predominio del serogrupo B (MenB), en el 40,5%, seguido del serogrupo C (MenC), en el 15,5%, con mayor proporción de MenC en adultos (26,5 vs. 8%; $p=0,022$). Disminución en la incidencia de 2004-2010 a 2011-2017, pasando de 3,14 a 1,33 casos/100.000 urgencias en el centro de estudio ($p<0,001$). El 84% de los niños había recibido ≥ 1 dosis de vacuna frente a MenC, ninguno frente a MenB. Mayor proporción de ingreso en UCI en niños (78 vs. 44,1%; $p=0,001$). Tendencia a mayor letalidad en adultos (11,8 vs. 2%; $p=0,153$). La intubación y la trombocitopenia fueron factores de riesgo independientes de desenlace adverso, y la leucopenia y el exantema purpúrico de gravedad.

[☆] Presentación previa en el IX Congreso de la Sociedad Española y VIII Reunión Hispano-Mexicana de Infectología Pediátrica, celebrado en Sevilla del 8 al 10 de marzo de 2018 y 35th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID 2017) celebrado en Madrid del 23 al 27 de mayo 2017.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: davidaguilera1988@gmail.com (D. Aguilera-Alonso).

[◇] Los miembros del Grupo de estudio de la Enfermedad Meningocócica Invasiva y sus afiliaciones se encuentran disponibles en el [anexo 1](#).

Conclusiones: Se objetivó un descenso en la incidencia de EMI, siendo MenB el mayoritario. El mayor porcentaje de MenC en adultos probablemente esté relacionado con una menor cobertura vacunal. La trombocitopenia, la leucopenia y el exantema purpúrico fueron factores de riesgo relacionados con peor pronóstico.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Neisseria meningitidis;
Sepsis;
Meningitis;
Morbidity;
Epidemiology

Invasive meningococcal disease in children and adults in a tertiary level hospital. Recent epidemiology and prognostic factors

Abstract

Introduction: Invasive meningococcal disease (IMD) has a high morbidity and mortality in children and adults. The aim of this study was to describe the clinical and epidemiological characteristics of patients with IMD, to compare them among children and adults, and to determine prognostic factors and changes in epidemiology during a 14-year period.

Methods: A retrospective study was conducted on patients admitted to a third level hospital with IMD between 2004 and 2017. An analysis was made of the clinical, epidemiological and microbiological data.

Results: A total of 84 patients were diagnosed with IMD, of which 50 (59.5%) were children. Median age was 2 years (IQR 0.7-7.5) for children and 41.2 years (IQR 26.4-69.3) for adults. Diagnosis was bacteraemia in 47 patients (56%), meningitis in 24 (28.6%), and both in 13 (15.5%). Serogroup B (MenB) was the most common cause of IMD (40.5%), followed by serogroup C (MenC) in 15.5%, which was more common among adults (26.5% vs 8%, $P = .022$). Incidence rate decreased between 2004-2010 and 2011-2017, from 3.14 to 1.33 cases/100.000 emergencies attended in the study hospital ($P < .001$). Eighty-four percent of children had received ≥ 1 dose of vaccine against MenC, with none against MenB. Children had higher proportion of ICU admissions (78% vs 44.1%, $P = .001$). Mortality was slightly higher in adults (11.8% vs 2.0%, $P = .153$). Adverse outcomes (sequelae or mortality) were independently associated with intubation and thrombocytopenia, while disease severity with leukopenia and purpuric rash.

Conclusions: IMD incidence has decreased in our setting, with MenB being the most common serogroup. The higher prevalence of MenC in adults was probably related to lower vaccination coverage. According to this study, thrombocytopenia, leukopenia, and purpuric rash were parameters associated with worse outcome.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI), a pesar de los avances en su prevención y tratamiento, continúa siendo un grave problema debido a la alta morbimortalidad¹. La principal estrategia preventiva, que ha permitido reducir la mortalidad asociada a la misma, ha sido la vacunación. En España, la vacuna conjugada frente al serogrupo C (MenC) ha ocasionado un eminente descenso en la incidencia de la EMI², siendo el serogrupo B (MenB) el más prevalente en la actualidad². Las vacunas frente a MenB y MenACWY se han incorporado recientemente para su uso en la población general, y se espera que contribuyan a continuar disminuyendo la incidencia de EMI en nuestro país^{3,4}.

El objetivo principal de este estudio fue describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes ingresados en un hospital terciario por EMI, así como

las características microbiológicas de los aislamientos. Los objetivos secundarios fueron determinar las diferencias entre la población pediátrica y la adulta, identificar factores pronósticos para una peor evolución clínica y describir los cambios epidemiológicos en los últimos 14 años.

Métodos

Estudio retrospectivo en un hospital terciario de Madrid, con 120 camas pediátricas (< 17 años) y 1.100 camas de adultos, con una media anual de 60.000 consultas en urgencias pediátricas y 160.000 en urgencias de adultos.

Se incluyeron los pacientes ingresados con el diagnóstico final de EMI confirmada o sospechada, entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre 2017. Los casos fueron categorizados según la clasificación de los *Centers for Disease Control and Prevention*⁵:

- EMI confirmada cuando se aisló *Neisseria meningitidis* mediante cultivo o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en un líquido estéril.
- Sospecha de EMI ante la presencia de un cuadro clínico compatible (p. ej. púrpura *fulminans*), en ausencia de confirmación microbiológica.

Los pacientes fueron clasificados según su edad en niños (< 17 años) y adultos (\geq 17 años). Para la identificación de los casos se utilizó el registro de aislamientos de *N. meningitidis* del Laboratorio de Microbiología y el registro de pacientes dados de alta con el diagnóstico de infección meningocócica, codificados según la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9)⁶ con las categorías 036,0-036,9. De cada caso, se recogieron de la historia clínica los datos demográficos, presentación clínica, analítica al ingreso, tratamiento, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), hallazgos microbiológicos, estancia hospitalaria y evolución, incluyendo el desarrollo de secuelas al alta o identificadas durante el seguimiento ambulatorio.

Se clasificaron los síndromes clínicos como a) meningitis, b) bacteriemia/sepsis o c) combinación de ambas. Se definió meningitis como la detección de *N. meningitidis* en LCR mediante cultivo o PCR, o pleocitosis en LCR, considerando los límites de normalidad según la edad del paciente (> 20 polimorfonucleares/ μ l en < 1 mes y > 5 polimorfonucleares/ μ l en > 1 mes). Se consideró bacteriemia/sepsis al aislamiento de *N. meningitidis* en sangre mediante cultivo o a la presencia de púrpura *fulminans* en un paciente con clínica compatible y cultivos estériles. Por último, se definió gravedad como la necesidad de soporte hemodinámico y/o ventilatorio invasivo, y desenlace adverso como el desarrollo de secuelas y/o mortalidad.

Los aislamientos de *N. meningitidis* se identificaron mediante técnicas estandarizadas (pruebas bioquímicas y/o MALDI-TOF) y se realizó su serotipificación utilizando el kit BD Directigen Meningitidis Combo Test (Becton Dickinson, Sparks, MD, EE. UU.) en el Servicio de Microbiología del propio hospital. Asimismo, todas las cepas se remitieron posteriormente al laboratorio de referencia del Centro Nacional de Microbiología para la confirmación del serogrupo capsular. La determinación de la sensibilidad a antimicrobianos se realizó por el método de microdilución en caldo utilizando los paneles comercializados Sensititre STRHAE2 (ThermoScientific, West Sussex, Reino Unido) en caldo Mueller-Hinton suplementado con cationes y con un 5% de sangre lisada de caballo. Para establecer los puntos de corte de sensibilidad se siguieron las recomendaciones del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)⁷. La detección de betalactamasa se realizó utilizando discos de nitrocefina (Cefinase, Becton Dickinson, Sparks, MD, EE. UU.). La detección directa en LCR mediante PCR se llevó a cabo utilizando el kit RealCycler Universal (Progenie Molecular, Valencia, España).

Análisis estadístico

Los parámetros descriptivos se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes en el caso de las variables categóricas, y como medianas y rango intercuartílico

(RIC) en el caso de las variables continuas. Las variables categóricas se compararon mediante el test χ^2 o test de Fisher, y las variables continuas mediante el test de U de Mann-Whitney, debido a la distribución no normal de la muestra, calculada mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. La relación entre las variables clínicas, analíticas y demográficas con el pronóstico (gravedad y desenlace adverso) se evaluó mediante un análisis univariante. Para la evaluación de las secuelas se omitieron del análisis los casos fallecidos. Además, se diseñó un modelo de regresión logística multivariante, teniendo en cuenta las variables incluidas en el análisis previo, para predecir el riesgo de gravedad y de desenlace adverso. Se incluyeron en este modelo las variables con un valor de p en el análisis univariante inferior a 0,10 o plausibilidad biológica, según lo descrito previamente en la literatura⁸. Las variables incluidas en el modelo predictivo se seleccionaron mediante un diseño por pasos, eliminando sucesivamente las variables con menor asociación estadística (probabilidad de salida mediante el estadístico Wald de 0,10). Para el análisis se utilizó el *software* SPSS® v.22 (Chicago, EE. UU.). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Durante el periodo de estudio, 84 pacientes fueron diagnosticados de EMI, siendo 72 casos (85,7%) confirmados y 12 (14,3%) sospechados. Cincuenta pacientes (59,5%) fueron niños y 34 (40,5%) adultos, con un predominio global de varones (56%), aunque la proporción de mujeres fue mayor en población adulta que en la pediátrica (58,8 vs. 34%; $p = 0,024$). Así, hubo un predominio de varones entre la población infantil (1,9:1), frente a un discreto predominio de mujeres entre los adultos (1:1,4). Un 28,6% del total de casos fueron menores de 2 años. La mediana de edad en niños fue de 2 años (RIC: 0,7-7,5) y en adultos de 41,2 años (RIC: 26,4-69,3). En las [figuras 1 y 2](#) se muestra la distribución por grupos de edad en la población general y en la infantil.

La incidencia media anual de EMI fue de 2,24 casos/100.000 casos atendidos en urgencias del centro de estudio. Sin embargo, observamos una disminución progresiva en el número anual de casos de EMI (media de 8,2 casos/año en 2004-2010 a 3,14 casos/año en 2011-2017), y en la incidencia al comparar el primer periodo (2004-2010) con el segundo (2011-2017), pasando de 3,14 casos a 1,33 casos/100.000 casos atendidos en urgencias ($p < 0,001$).

El serogrupo predominante fue MenB (40,5%), seguido de MenC (15,5%), con mayor proporción de MenC entre los adultos (26,5 vs. 8%; $p = 0,022$). En un 44% de los casos no se identificó el serogrupo. De los casos confirmados, 69 (95,9%) lo fueron por cultivo, 2 (2,8%) por PCR (con cultivo de LCR negativo en ambos casos, y hemocultivo negativo en uno y no realizado en el otro) y uno (1,4%) por ambas técnicas. En la [tabla 1](#) se muestra la distribución de los serogrupos según los grupos etarios, y en la [figura 3](#) la distribución anual de los casos totales según el serogrupo.

Entre los 64 aislamientos disponibles para la determinación de la sensibilidad a antimicrobianos, 43 (67,2%) fueron totalmente sensibles a la penicilina ($\text{CMI} \leq 0,06$ mg/L). Las

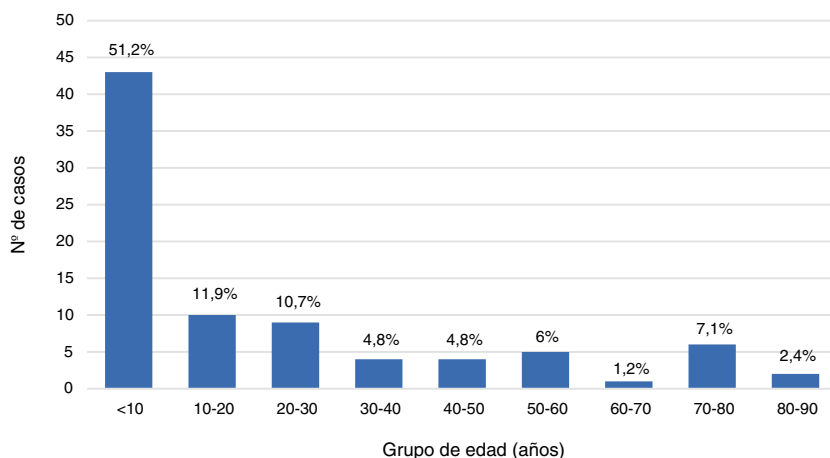


Figura 1 Distribución por grupos de edad (años) en toda la población. El porcentaje está calculado con respecto a toda la muestra.

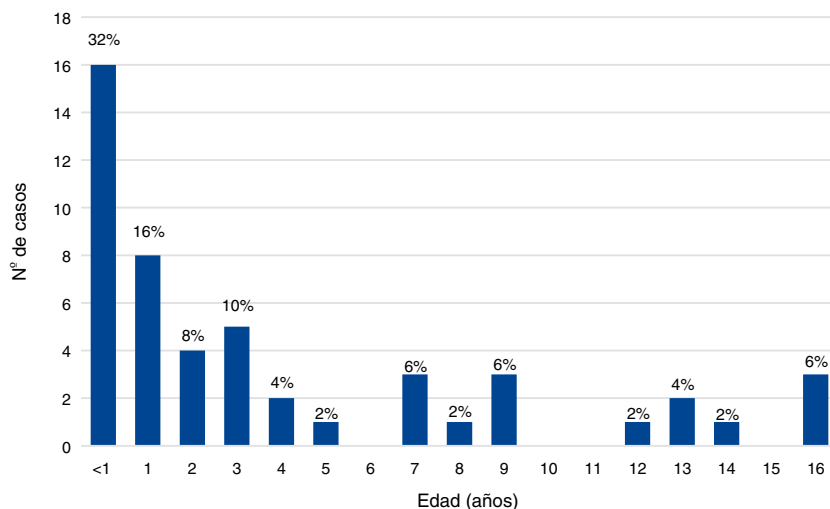


Figura 2 Distribución por grupos de edad (años) en la población infantil (< 17 años). El porcentaje está calculado con respecto al total de la población infantil.

Tabla 1 Distribución de los serogrupos según los grupos de edad

Serogrupo	Niños(n= 50)	Adultos(n= 34)	Total(n= 84)	Valor de p
Serogrupo B	25 (50%)	9 (26,5%)	34 (40,5%)	0,031
Serogrupo C	4 (8%)	9 (26,5%)	13 (15,5%)	0,022
No tipable/no tipado	21 (42%)	16 (47,1%)	37 (44%)	0,647

CMI de penicilina de los aislamientos restantes oscilaron entre 0,12 y 1 mg/L. Ninguno de los aislamientos fue betalactamasa positivo y todos ellos fueron completamente sensibles a cefotaxima, ciprofloxacina y rifampicina.

En cuanto a la vacunación frente a MenC, de los niños con estado vacunal conocido, en 26/32 (81,3%) era adecuado para la edad, en 4/32 (12,5%) incompleto y 2/32 (6,2%) no habían recibido ninguna dosis por edad. Ninguno estaba vacunado frente a MenB. La información respecto a la vacunación adulta frente a MenC estaba recogida únicamente en 2 casos, habiendo recibido uno la vacunación

El diagnóstico fue de bacteriemia/sepsis en 47 casos (56%), meningitis en 24 casos (28,6%) y de ambos diagnósticos en 13 casos (15,5%), sin diferencias significativas entre adultos y niños. En la [tabla 2](#) se compara la presentación clínica y analítica de la EMI en ambos grupos de edad. La gran mayoría de los pacientes presentó fiebre (96,4%). El exantema purpúrico fue más frecuente en los niños (69 vs. 29,4%; $p=0,006$). Los niños presentaron mayor necesidad de soporte inotrópico (42 vs. 20,6%; $p=0,041$).

Al comparar los casos confirmados con los sospechados ([tabla 3](#)), las únicas diferencias encontradas fueron mayor

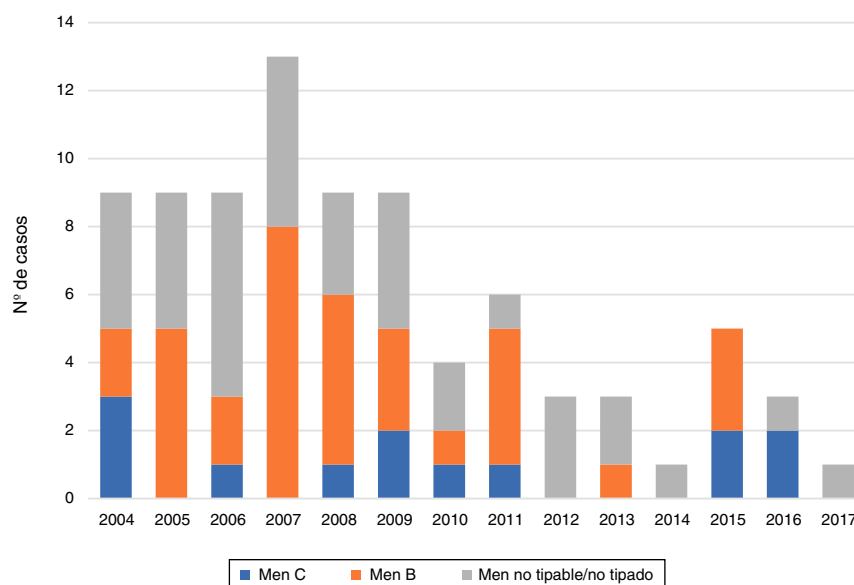


Figura 3 Distribución anual de los casos según serogrupo.

frecuencia de exantema purpúrico en los casos sospechados (75 vs. 43,1%; $p = 0,040$), frente a mayor frecuencia de fiebre previa al ingreso en los casos confirmados (98,6 vs. 83,3%; $p = 0,052$).

Los niños ingresaron en UCI con más frecuencia que los adultos (78 vs. 44,1%; $p = 0,001$). La duración mediana de la antibioterapia fue de 9,8 días (RIC: 7-11 días), de hospitalización 10 días (RIC: 7-13 días), y de ingreso en UCI 2 días (RIC: 1-3,7 días), sin diferencias entre niños y adultos. El 34,5% de los casos recibieron dexametasona como tratamiento coadyuvante. Se registraron 5 fallecimientos (6% del total de pacientes incluidos). Todos los casos fatales fallecieron durante las primeras 24 h del ingreso. La mortalidad fue mayor en adultos, aunque esta diferencia no fue significativa (4/34 [11,8%] vs. 1/50 [2%], $p = 0,153$). Tres casos fueron por MenB, uno por meningococo no tipable y en el caso restante no se aisló *N. meningitidis*.

De los pacientes que sobrevivieron, 12/79 (15,2%) presentaron secuelas tras el alta, incluyendo 8/49 (16,3%) niños y 4/30 (13,3%) adultos, sin encontrar diferencias por edad. Siete casos (8,3%) presentaron secuelas estéticas, 7 casos (8,3%) ortopédicas, 3 casos (3,6%) neurológicas, 3 casos (3,6%) daño renal y un caso (1,2%) hipoacusia. De los supervivientes, no hubo diferencias significativas en el desarrollo de secuelas entre MenC (4/13; 30,8%) y MenB (7/31; 22,6%), siendo significativamente menos frecuentes en los casos por serogrupo no tipado/no tipable (1/35; 9%; $p = 0,015$ y $0,021$, al comparar con MenC y MenB respectivamente).

En el análisis univariante, la presencia al diagnóstico de exantema purpúrico, leucopenia, alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado y trombocitopenia fueron factores de riesgo de gravedad y de desarrollo de un desenlace adverso (tablas 4 y 5). Además, el aislamiento de *N. meningitidis* en hemocultivo, el soporte inotrópico y ventilatorio fueron factores de riesgo de desenlace adverso. Las formas de presentación grave estuvieron asociadas con mayor riesgo de secuelas (OR: 33,69; $p < 0,001$). En el análisis multivariante, la leucopenia $< 5 \times 10^9$ /L leucocitos (OR: 15,64

[IC95%: 1,68-145,8]; $p = 0,016$) y el exantema purpúrico (OR: 3,42 [IC95%: 1,02-11,51]; $p = 0,047$) fueron factores de riesgo independientes de gravedad, mientras que la necesidad de intubación endotraqueal (OR: 73,02 [IC95%: 8,08-659,8; $p < 0,001$) y la trombocitopenia $< 150 \times 10^9$ /L plaquetas (OR: 24,66 [IC95%: 2,77-219,28]; $p = 0,004$) lo fueron de desenlace adverso.

Discusión

Este estudio, realizado en un hospital terciario, refleja la transformación de la epidemiología de la EMI en España en las últimas décadas, y compara, por primera vez en nuestro medio, las características de la EMI en niños y adultos. Entre 2004 y 2017, la incidencia de EMI en la población de estudio disminuyó un 50%, tanto en niños como en adultos. Un 59,5% de los casos tuvo lugar en población infantil, especialmente en menores de 2 años, siendo MenB el serotipo más frecuente en niños y MenC el más frecuente en adultos. Un 40,5% de los casos presentó criterios de gravedad y un 20,2% tuvo un desenlace adverso. La mortalidad fue mayor en población adulta. La presencia de exantema purpúrico, leucopenia y trombocitopenia al diagnóstico fueron indicadores de mal pronóstico.

La inclusión de la vacuna frente al MenC en el calendario ha desempeñado un papel esencial en la disminución de la incidencia de EMI en España. En nuestra serie, MenB fue el serogrupo predominante, aunque los adultos tuvieron mayor proporción de MenC (26,5 vs. 8%; $p = 0,022$). La mayoría (84%) de los casos pediátricos habían recibido ≥ 1 dosis de vacuna frente MenC. Sin embargo, no pudimos determinar el estado de vacunación de la mayoría de los adultos. La mayor incidencia de MenC en el grupo de pacientes adultos podría explicarse por una menor cobertura vacunal en este grupo etario. No obstante, no es posible confirmar esta hipótesis debido a que la información vacunal fue incompleta en la mayoría de los adultos incluidos.

Tabla 2 Comparación entre las características en niños y adultos

	Total n = 84 (100%)	Niños n = 50 (59,5%)	Adultos n = 34 (40,5%)	Valor de p
<i>Datos demográficos</i>				
Edad (años)	41,2 (26,4-69,3)	2 (0,7-7,5)	41,2 (26,4-69,3)	
Sexo (varón)	47 (56%)	33 (66%)	14 (41,2%)	0,024
Casos confirmados	72 (85,7%)	41 (82%)	31 (91,2%)	0,238
<i>Manifestaciones clínicas</i>				
Diagnóstico				0,942
Meningitis	24 (28,6%)	15 (30%)	9 (26,5%)	
Bacteriemia	47 (56%)	26 (52%)	21 (61,8%)	
Meningitis y bacteriemia	13 (15,5%)	9 (18%)	4 (11,8%)	
Fiebre	81 (96,4%)	49 (98%)	32 (94,1%)	0,347
Exantema purpúrico	40 (47,6%)	30 (69%)	10 (29,4%)	0,006
Signos meníngeos	25 (29,8%)	15 (30%)	10 (29,4%)	0,954
Alteración conciencia	37 (44%)	22 (44%)	15 (44,1%)	0,991
Hipotensión arterial	36 (42,9%)	24 (48%)	12 (35,3%)	0,248
Hipoxemia	23 (27,4%)	11 (22%)	12 (35,3%)	0,230
Vómitos	33 (39,3%)	22 (44%)	11 (32,4%)	0,283
Cefalea	25 (29,8%)	12 (24%)	13 (38,2%)	0,161
Odinofagia	8 (9,5%)	4 (8%)	4 (11,8%)	0,564
Tos	5 (6,0%)	0 (0%)	5 (14,7%)	0,005
Convulsión	2 (2,4%)	2 (4%)	0 (0%)	0,238
<i>Tratamiento</i>				
Oxigenoterapia	13 (15,5%)	7 (14%)	6 (17,6%)	0,650
Soporte inotrópico	28 (33,3%)	21 (42%)	7 (20,6%)	0,041
Intubación endotraqueal	22 (26,2%)	11 (22%)	11 (32,4%)	0,289
Dexametasona	29 (34,5%)	17 (34%)	12 (35,3%)	0,670
Cefalosporinas 3. ^a generación	80 (95,2%)	50 (100%)	30 (88,2%)	0,013
Otros antibióticos	4 (4,8%)	0	4 (11,8%)	0,013
<i>Laboratorio</i>				
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	12,5 (7,8-19)	11,6 (7,8-21,4)	13,7 (6,9-18,3)	0,964
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	10,6 (4,9-17,5)	9,68 (3,6-18,3)	13,1 (5,1-17,1)	0,625
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	191,5 (134,5-308,7)	220 (142-327)	173 (106,5-236,5)	0,053
PCR (mg/dL)	10,7 (3,9-22,1)	10,7 (3,7-21,2)	11,1 (7,9-24)	0,471
Procalcitonina (ng/mL)	12,3 (1,6-46,6)	9,4 (2,7-36,5)	25,5 (0,4-76,2)	0,964
TTPa (seg.)	32,6 (29,1-41,4)	33,9 (29,9-36,5)	27,6 (25,9-32,7)	0,007
INR	1,4 (1,2-1,7)	1,5 (1,3-1,8)	1,3 (1-1,4)	0,026

PCR: proteína C-reactiva; TTPa: tiempo total de tromboplastina activado.

En negrita destacan las diferencias estadísticamente significativas.

Variables categóricas expresadas como valor absoluto (%) y las variables continuas como mediana (rango intercuartílico).

MenB fue el responsable de la mayor parte de los casos detectados en nuestra serie (40,5%). Al igual que en otros estudios⁹, el descenso del número de casos producidos por este serogrupo ocurrió antes de la incorporación de la vacuna en el año 2015. Esta situación ya se ha descrito en el resto de Europa, donde estamos asistiendo a la incidencia más baja de EMI por MenB de los últimos 20 años¹⁰. Sin embargo, este serogrupo aparece característicamente con ondas epidémicas, lo que, sumado a la importante morbimortalidad asociada a la EMI, subraya la importancia de la vacunación, incluso en épocas en las que la incidencia sea baja.

En los últimos años, la incidencia de EMI producida por los serogrupos Y y W se ha incrementado a nivel mundial¹¹, llegando a suponer, en algunos países europeos, hasta el 50% de los casos¹². En España también se ha confirmado

esta tendencia, con un aumento de casos por el serogrupo W¹³, que se multiplicó por 4 en la temporada 2015/2016 con respecto a la previa¹⁴. En nuestro estudio, no identificamos ningún serogrupo W o Y. No obstante, dado que algunas cepas no pudieron estar disponibles para serotipificación, no podemos descartar la existencia de alguno de estos serogrupos en nuestra serie. Resulta llamativo el alto porcentaje de casos con aislamiento de *N. meningitidis* en cultivo sin identificación del serogrupo (24/84; 28,6%). Esto podría ser debido a que, a pesar de realizarse el tipado de los aislamientos en el laboratorio de referencia del Centro Nacional de Microbiología, no se registrase posteriormente en la historia electrónica.

Las tasas de mortalidad de la EMI oscilan entre el 3,5 y 15%, según la población analizada, siendo mayores en adultos^{8,9,15,16}. En nuestro estudio, la mortalidad global fue

Tabla 3 Comparación entre las características en los casos confirmados y probables

	Total n = 84 (100%)	Confirmados n = 72 (85,7%)	Sospechados n = 12 (14,3%)	Valor de p
<i>Datos demográficos</i>				
Edad (años)	9,6 (1,4-36,1)	13,8 (1,4-39,3)	5,1 (1,3-23,3)	0,399
Grupo de edad (niños)	50 (59,5%)	41 (56,9%)	9 (75%)	0,345
Sexo (varón)	47 (56%)	42 (58,3%)	5 (41,7%)	0,282
<i>Manifestaciones clínicas</i>				
Diagnóstico				1,000
Meningitis	24 (28,6%)	20 (27,8%)	4 (33,3%)	
Bacteriemia	47 (56%)	41 (56,9%)	6 (50%)	
Meningitis y bacteriemia	13 (15,5%)	11 (15,3%)	2 (16,7%)	
Fiebre	81 (96,4%)	71 (98,6%)	10 (83,3%)	0,052
Exantema purpúrico	40 (47,6%)	31 (43,1%)	9 (75%)	0,040
Signos meníngeos	25 (29,8%)	20 (27,8%)	5 (41,7%)	0,329
Alteración conciencia	37 (44%)	30 (41,7%)	7 (58,3%)	0,282
Hipotensión arterial	36 (42,9%)	29 (40,3%)	7 (58,3%)	0,242
Hipoxemia	23 (27,4%)	11 (22%)	12 (35,3%)	0,230
Vómitos	33 (39,3%)	28 (38,9%)	5 (41,7%)	1,000
Cefalea	25 (29,8%)	22 (30,6%)	3 (25%)	1,000
Odinofagia	8 (9,5%)	7 (9,7%)	1 (8,3%)	1,000
Tos	5 (6%)	5 (6,9%)	0 (0%)	1,000
Convulsión	2 (2,4%)	2 (2,8%)	0 (0%)	1,000
<i>Tratamiento</i>				
Oxigenoterapia	13 (15,5%)	11 (15,3%)	2 (16,7%)	1,000
Soporte inotrópico	28 (33,3%)	23 (31,9%)	5 (41,7%)	0,523
Intubación endotraqueal	22 (26,2%)	17 (23,6%)	5 (41,7%)	0,285
Ingreso en UCI	54 (64,3%)	44 (61,1%)	10 (83,3%)	0,197
Dexametasona	29 (34,5%)	25 (34,7%)	4 (33,3%)	1,000
<i>Laboratorio</i>				
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	12,5 (7,8-19)	12,8 (6,8-20,6)	10,7 (8,6-14)	0,450
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	10,6 (4,9-17,5)	11,2 (4-18,1)	7,7 (5,7-12,3)	0,407
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	191 (134-309)	189 (131-325)	196 (140-217)	0,459
PCR (mg/dL)	10,7 (3,9-22,1)	10,2 (3,8-24)	10,8 (5,3-14,6)	0,644
Procalcitonina (ng/mL)	12,3 (1,6-46,6)	18,9 (1,3-49,1)	6,5 (2,5-70,8)	0,964
TTPa (seg.)	32,6 (29,1-41,4)	31,9 (28,1-41,9)	33,3 (30,7-39,3)	0,687
INR	1,4 (1,2-1,7)	1,4 (1,2-1,7)	1,4 (1,2-1,7)	0,921
<i>Desenlace</i>				
Secuelas	12 (14,3%)	11 (15,3%)	1 (8,3%)	1,000*
Exitus	5 (6%)	4 (5,6%)	1 (8,3%)	0,547

PCR: proteína C-reactiva; TTPa: tiempo total de tromboplastina activado.

En negrita destacan las diferencias estadísticamente significativas.

Variables categóricas expresadas como valor absoluto (%) y las variables continuas como mediana (rango intercuartílico).

* No diferencias en valor de p al excluir los casos fallecidos.

del 6%, mayor en la población adulta que en la infantil (11,8 vs. 2%). Son datos similares a un estudio canadiense reciente⁸ (mortalidad global del 8,4%; 4% en niños y 12% en adultos). Todos los fallecimientos se produjeron en las primeras 24 h tras el ingreso, lo que pone de manifiesto el carácter fulminante de los casos letales, ya descrito en otros estudios, donde las muertes ocurrieron en las primeras 48 h^{8,17}.

Se ha descrito una mayor gravedad y mortalidad asociada al MenC⁸, aunque en nuestra serie no hubo ningún fallecimiento por este serogrupo. En nuestra población, la trombocitopenia y la intubación endotraqueal fueron factores de riesgo de desenlace adverso (mortalidad o

secuelas). Varios estudios previos han analizado la presencia de factores de mal pronóstico, entre los que se han descrito la presencia de leucopenia^{8,18-20}, trombocitopenia^{8,21}, shock^{8,18,20,22}, coagulopatía^{19,22,23}, exantema petequeal^{18,20}, equimótico³ o coma^{17,22}. La identificación precoz de datos clínico-analíticos asociados con peor pronóstico pueden ser de utilidad al alertar de aquellos pacientes que puedan precisar una vigilancia aún más estrecha.

Varios estudios han demostrado mejor pronóstico en el caso de los pacientes atendidos en UCI^{8,24,25}, aunque en nuestra serie no encontramos esta asociación. En el presente estudio, los pacientes en edad pediátrica ingresaron con mayor frecuencia en la UCI. Numerosos estudios

Tabla 4 Análisis univariante y multivariante de los factores asociados con gravedad al diagnóstico (necesidad de ventilación mecánica y/o soporte inotrópico)

Variable		Análisis univariante			Análisis multivariante ^a	
		Casos graves (%) n = 34 (40,5%)	OR (IC95%)	Valor de p	ORa (IC95%)	Valor de p
Sexo (varón)	Mujer	14 (27,8%)				
	Varón	20 (42,6%)	1,22 (0,50-2,94)	0,662		
Edad	Niño	21 (61,8%)				
	Adulto	13 (38,2%)	0,79 (0,32-1,92)	0,599		
Caso confirmado	Sospechado	8 (66,7%)				
	Confirmado	26 (36,1%)	0,28 (0,08-1)	0,006		
Exantema purpúrico	No	10 (22,7%)				
	Sí	24 (60%)	5,10 (1,98-13,15)	0,001	3,42 (1,02-11,51)	0,047
Signos meníngeos	No	21 (35,6%)				
	Sí	13 (52%)	1,96 (0,76-5,06)	0,161		
Dexametasona	No	18 (34%)				
	Sí	11 (42,3%)	1,43 (0,54-3,74)	0,470		
Aislamiento en LCR^b	Negativo	16 (43,2%)				
	Positivo	5 (20%)	0,33 (0,10-1,06)	0,058		
Hemocultivo	Negativo	11 (39,3%)				
	Positivo	23 (41,8%)	1,11 (0,44-2,81)	0,824		
Serogrupo B	No MenB	21 (42%)				
	MenB	13 (38,2%)	0,86 (0,35-2,08)	0,730		
Serogrupo C	No MenC	29 (40,8%)				
	MenC	5 (38,5%)	0,90 (0,27-3,05)	0,872		
Serogrupo no tipable/ no tipado	Tipado	18 (38,3%)				
	No tipado	16 (43,2%)	1,23 (0,51-2,95)	0,647		
Leucopenia (< 5x10⁹/L)	No	21 (30%)				
	Sí	13 (92,9%)	30,33 (3,72-247,02)	< 0,001	15,64 (1,68-145,8)	0,016
Trombocitopenia (< 150x10⁹/L)	No	19 (32,2%)				
	Sí	15 (60%)	3,16 (1,20-8,32)	0,018		
Prolongación TTPa > 34 seg.	No	18 (29,5%)				
	Sí	16 (69,6%)	5,46 (1,92-15,52)	0,001		
Prolongación INR > 1,2	No	13 (31,7%)				
	Sí	21 (48,8%)	2,06 (0,84-5,00)	0,110		

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; ORa: odds ratio ajustada en el modelo multivariante; TTPa: tiempo total de tromboplastina activado.

Variables categóricas expresadas como valor absoluto (%) y las variables continuas como mediana (rango intercuartílico).

En negrita se destacan las variables incluidas en el análisis multivariante.

^a Modelo multivariante final.

^b Aislamiento de *N. meningitidis* mediante cultivo o reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

describen un aumento de la supervivencia cuando la estabilización inicial es óptima, con un manejo del shock adecuado^{25,26}. Es fundamental asegurar una monitorización estrecha durante las primeras fases de la enfermedad, siendo preciso el ingreso en UCI ante cualquier dato de progresión²⁷.

Una tercera parte de los pacientes recibieron corticoterapia sistémica al inicio del tratamiento. Varias guías recomiendan el uso de corticoides en el tratamiento de la meningitis bacteriana²⁸. A diferencia de las producidas por *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, donde su uso ha demostrado mejorar el pronóstico²⁹, en meningitis por *N. meningitidis* es controvertido. Algunos expertos³⁰ recomiendan el uso de corticoides en meningitis meningocócicas debido a una tendencia a menor mortalidad demostrada en varios estudios²⁹, sin asociar riesgos significativos. Sin embargo, hasta la fecha no hay datos concluyentes

que demuestren el beneficio de la administración de corticoides en la meningitis por meningococo.

Un 15,6% de los pacientes incluidos en nuestro estudio desarrollaron secuelas, sin haber diferencias entre grupos etarios, a diferencia de otros estudios que objetivaron mayor proporción entre los niños⁸. En series previas, las secuelas más frecuentes fueron las neurológicas (incluida la hipoacusia), las cicatrices cutáneas y la amputación de extremidades^{31,32}. Estos hallazgos son similares a los encontrados en nuestro estudio, donde las secuelas estéticas fueron las más frecuentes. Sin embargo, únicamente un paciente presentó hipoacusia.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Su carácter retrospectivo dificulta la recogida rigurosa de todas las variables analizadas, incluido el estado vacunal de la mayoría de los adultos. El número reducido de casos impide disponer de la potencia estadística suficiente para

Tabla 5 Análisis univariante y multivariante de los factores asociados con desenlace adverso (mortalidad y/o secuelas)

Variable		Análisis univariante			Análisis multivariante ^a	
		Casos desenlace adverso (%) n = 17 (20,2%)	OR (IC95%)	Valor de p	ORa (IC95%)	Valor de p
Sexo	Mujer	8 (21,6%)				
	Varón	9 (19,1%)	0,86 (0,29-2,50)	0,779		
Edad	Niño	9 (18,4%)				
	Adulto	8 (22,9%)	1,32 (0,45-3,84)	0,614		
Caso confirmado	Sospechado	2 (16,7%)				
	Confirmado	15 (20,8%)	1,81 (0,37-8,90)	0,739		
Exantema purpúrico	No	3 (6,8%)				
	Sí	14 (35%)	7,36 (1,93-28,11)	0,001		
Signos meníngeos	No	12 (20,3%)				
	Sí	5 (20%)	0,98 (0,30-3,15)	0,972		
Dexametasona	No	9 (16,4%)				
	Sí	8 (27,6%)	1,95 (0,66-5,75)	0,224		
Aislamiento en LCR ^b	Negativo	8 (21,6%)				
	Positivo	2 (8%)	0,31 (0,06-1,63)	0,153		
Hemocultivo	Negativo	2 (7,1%)				
	Positivo	15 (27,3%)	4,87 (1,03-23,10)	0,032		
Serogrupo B	No MenB	7 (14%)				
	MenB	10 (29,4%)	2,56 (0,86-7,59)	0,084		
Serogrupo C	No MenC	13 (18,3%)				
	MenC	4 (30,8%)	1,98 (0,53-7,44)	0,304		
Serogrupo no tipable/no tipado	Tipado	14 (29,8%)				
	No tipado	3 (8,1%)	0,21 (0,05-0,79)	0,014		
Ingreso en UCI	No	2 (6,7%)				
	Sí	15 (27,8%)	5,38 (1,14-25,45)	0,021		
Leucopenia (< 5x10 ⁹ /L)	No	8 (11,4%)				
	Sí	9 (64,3%)	13,95 (3,73-52,12)	< 0,001		
Trombocitopenia (< 150x10 ⁹ /L)	No	5 (8,5%)				
	Sí	12 (48%)	9,97 (2,98-33,31)	< 0,001	24,66 (2,77-219,28)	0,004
Prolongación TTPa > 34 seg.	No	8 (13,1%)				
	Sí	9 (39,1%)	4,26 (1,39-13,05)	0,008		
Prolongación INR > 1,2	No	7 (17,1%)				
	Sí	10 (23,3%)	1,47 (0,50-4,33)	0,481		
Intubación endotraqueal	No	3 (4,8%)				
	Sí	14 (63,6%)	34,42 (8,08-146,6)	< 0,001	73,02 (8,08-659,8)	< 0,001
Soporte inotrópico	No	3 (5,4%)				
	Sí	14 (50%)	17,67 (4,45-70,16)	< 0,001		

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; ORa: odds ratio ajustada en el modelo multivariante; TTPa: tiempo total de tromboplastina activado.

Variables categóricas expresadas como valor absoluto (%) y las variables continuas como mediana (rango intercuartílico).

En negrita se destacan las variables incluidas en el análisis multivariante. Se excluyó del análisis multivariante la variable "serotipos no tipables/no tipados", al estar relacionada con la detección de serogrupo B y no aislamiento en cultivos (en el caso de no tipado), que son variables incluidas en el análisis multivariante.

^a Modelo multivariante final.

^b Aislamiento de *N. meningitidis* mediante cultivo o reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

relacionar la gravedad de la EMI con otros factores de riesgo que podrían estar presentes o un análisis por subgrupos. Por otro lado, la recogida de datos en un único centro aporta una visión limitada de la realidad global de la EMI en España. Como punto fuerte, el estudio incluye y analiza de forma conjunta la población infantil con la adulta, lo que permite realizar una comparación de las características diferenciales de ambos grupos.

Como conclusión, la incidencia de la EMI ha disminuido en las últimas décadas en nuestro medio, siendo MenB el

más frecuente. La EMI sigue siendo más común en niños, especialmente en los menores de un año, donde MenB es mayoritario. En adultos, por el contrario, MenC es más frecuente, probablemente debido a la menor cobertura vacunal. A pesar de los avances en su diagnóstico y tratamiento, la EMI puede cursar de manera fulminante y ocasionar graves secuelas, por lo que es necesario mejorar las estrategias de prevención y detección precoz. La detección de factores de riesgo al inicio del cuadro, como trombocitopenia, leucopenia o exantema purpúrico, puede

ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de evolución desfavorable.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Miembros del Grupo de estudio de la Enfermedad Meningocócica Invasiva

Begoña Santiago-García: Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (España).

Jesús Saavedra-Lozano: Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (España).

Mar Santos: Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (España).

Emilia Cercenado: Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (España).

Bibliografía

- Gil-Prieto R, García-García L, Álvaro-Meca A, González-Escalada A, Viguera Ester P, Gil de Miguel Á. The burden of hospitalizations for meningococcal infection in Spain (1997-2008). *Vaccine*. 2011;29:5765-70.
- Manzanares-Laya S, Parés-Badell O, Gorrindo P, Simón P, Ros M, de Andrés A, et al. El declive de la incidencia de enfermedad meningocócica en Barcelona entre 1988 y 2015: la influencia de la vacunación frente al serogrupo C. *Med Clin (Barc)*. 2018;151:390-6.
- Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2018. *An Pediatr*. 2018;88:53, e1-53.e9.
- Sadarangani M, Pollard AJ. Can we control all-cause meningococcal disease in Europe? *Clin Microbiol Infect*. 2016;22 Suppl 5:S103-12.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Meningococcal disease | 2015 CDC case definition. 2015 [consultado 5 Jul 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/meningococcal-disease/case-definition/2015/>
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Edición electrónica de la CIE-9-MC. 2014 [consultado 26 Jul 2018]. Disponible en: https://eciemaps.mssi.gob.es/ecieMaps/browser/index_9.mc.html
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST [consultado 26 Jul 2018]. Disponible en: <http://www.eucast.org/>
- Sadarangani M, Scheifele DW, Halperin SA, Vaudry W, Le Saux N, Tsang R, et al. Outcomes of invasive meningococcal disease in adults and children in Canada between 2002 and 2011: A prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015;60:e27-35.
- Rivero-Calle I, Vilanova-Trillo L, Pardo-Seco J, Salvado LB, Quinteiro LI, Martinon-Torres F, et al. The burden of pediatric invasive meningococcal disease in Spain (2008-2013). *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:407-13.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012. Stockholm: ECDC; 2015.
- Campbell H, Saliba V, Borrow R, Ramsay M, Ladhani SN. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom 2015. *Euro Surveill*. 2015;20:pii: 21188 [consultado 14 Mar 2018] Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2015.20.28.21188>.
- Bröker M, Bukovski S, Culic D, Jacobsson S, Koliou M, Kuusi M, et al. Meningococcal serogroup Y emergence in Europe: High importance in some European regions in 2012. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:1725-8.
- Abad R, Vázquez JA. Early evidence of expanding W ST-11 CC meningococcal incidence in Spain. *J Infect*. 2016;73:296-7.
- Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Boletín Epidemiológico Semanal en Red. Enfermedad meningocócica. Semanas 41/2015 a 40/2016.
- Coldiron ME, Salou H, Sidikou F, Goumbi K, Djibo A, Lechevalier P, et al. Case-fatality rates and sequelae resulting from *Neisseria meningitidis* serogroup C epidemic, Niger, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:1827-9.
- Heckenberg SGB, de Gans J, Brouwer MC, Weisfelt M, Piet JR, Spanjaard L, et al. Clinical features outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:185-92.
- Schildkamp RL, Lodder MC, Bijlmer HA, Dankert J, Scholten RJ. Clinical manifestations and course of meningococcal disease in 562 patients. *Scand J Infect Dis*. 1996;28:47-51.
- Tesoro LJ, Selbst SM. Factors affecting outcome in meningococcal infections. *Am J Dis Child*. 1991;145:218-20.
- Algren JT, Lal S, Cutliff SA, Richman BJ. Predictors of outcome in acute meningococcal infection in children. *Crit Care Med*. 1993;21:447-52.
- Stiehm ER, Damrosch DS. Factors in the prognosis of meningococcal infection. Review of 63 cases with emphasis on recognition and management of the severely ill patient. *J Pediatr*. 1966;68:457-67.
- Malley R, Huskins WC, Kuppermann N. Multivariable predictive models for adverse outcome of invasive meningococcal disease in children. *J Pediatr*. 1996;129:702-10.
- Castellanos-Ortega Á, Delgado-Rodríguez M, Llorca J, Sánchez Burón P, Mencía Bartolomé S, Soult Rubio J, et al. A new prognostic scoring system for meningococcal septic shock in children. Comparison with three other scoring systems. *Intensive Care Med*. 2002;28:341-51.
- Barquet N, Domingo P, Caylà JA, González J, Rodrigo C, Fernández-Viladrich P, et al. Prognostic factors in meningococcal disease. Development of a bedside predictive model and scoring system. Barcelona Meningococcal Disease Surveillance Group. *JAMA*. 1997;278:491-6.
- Booy R, Habibi P, Nadel S, de Munter C, Britto J, Morrison A, et al. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child*. 2001;85:386-90.
- Thorburn K, Baines P, Thomson A, Hart CA. Mortality in severe meningococcal disease. *Arch Dis Child*. 2001;85:382-5.
- Ninis N, Phillips C, Bailey L, Pollock JI, Nadel S, Britto J, et al. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: Case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ*. 2005;330:1475.

27. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Enfermedad Meningocócica Invasiva. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Enfermedad Meningocócica Invasiva. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2013. Guías de Práctica Clínica en el SNS: IACS N.º 2011/01.
28. National Institute for Health and Care Excellence. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: Recognition, diagnosis and management. Clinical guideline. 2010 [consultado 26 Jul 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg102/resources/meningitis-bacterial-and-meningococcal-septicaemia-in-under-16s-recognition-diagnosis-and-management-pdf-35109325611205>
29. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015:CD004405.
30. Pollard AJ, Nadel S, Ninis N, Faust SN, Levin M. Emergency management of meningococcal disease: Eight years on. *Arch Dis Child.* 2007;92:283–6.
31. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine.* 2012;30:B3–9.
32. Buysse CMP, Oranje AP, Zuidema E, Hazelzet JA, Hop WCJ, Diepstraten AF, et al. Long-term skin scarring and orthopaedic sequelae in survivors of meningococcal septic shock. *Arch Dis Child.* 2009;94:381–6.