



*Universidad Nacional Autónoma
de México*

*Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"*

ENFERMEDAD MENINGOCOCCICA

TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el título de

PEDIATRA

presenta

Felipe de Jesús Patiño Félix
Dr. Felipe de Jesús Patiño Félix

Director de tesis

Jorge Moreno Martínez
Dr. Jorge Moreno Martínez

México, D. F.

Enero 1989

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
ETIOLOGIA.....	1
EPIDEMIOLOGIA.....	2
FISIOPATOLOGIA.....	4
CUADRO CLINICO.....	7
DIAGNOSTICO.....	9
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	10
PRONOSTICO.....	10
PREVENCION.....	11
TRATAMIENTO.....	13
APENDICE 1. ENFERMEDAD MENINGOCOCCICA EN EL HIM..	15
BIBLIOGRAFIA.....	27

ENFERMEDAD MENINGOCÓCCICA

INTRODUCCION

La enfermedad meningocóccica, es una de las enfermedades infecciosas más serias, se caracteriza por tener un cuadro clínico muy variable desde un grado bajo de infección hasta una enfermedad letal-fulminante. Es una enfermedad endémica y epidémica de presentación cosmopolita; en nuestro medio es considerado como rara. Está claro que el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno son vitales y que cualquier retardo puede ser catastrófico. La mayoría de los casos se observa en pacientes menores de 5 años (1). El espectro clínico persiste no así el microbiológico y terapéutico de la enfermedad meningocóccica que ha variado en forma importante en los últimos años debido al advenimiento de otros agentes antimicrobianos y más importantemente a las medidas de sostén (2,3,4). En este trabajo la intención es revisar los aspectos principales de la entidad así como la experiencia del Hospital Infantil de México, "Federico Gómez" en los últimos años.

ETIOLOGIA

La familia Neisseriaceae tiene 4 géneros: Neisseria, Branhamella, Moravella, y Acinetobacter. El género Neisseria nombrado así por su descubridor, el Doctor Neisser en 1879. Hay 7 especies de neisserias: N. gonorrhoeae, N. meningitidis, N. sicca, N. subflava, N. flavescens, N. mucosa y N. lactamica. La Neisseria meningitidis es el agente causal de la meningitis meningocóccica antes llamada meningitis cerebroespinal o cefalorraquídea epidémica; es un coco gram negativo, usualmente menor de 1 mm. de diámetro; clásicamente dispuesto en pares con sus costados adyacentes aplanados, es inmóvil y aeróbico (o facultativamente anaeróbico), produce catalasa y oxidasa, fermenta glucosa y maltosa; puede ser encapsulado o fimbriado. El meningococo (N. meningitidis) ha sido dividido en varios grupos en los polisacáridos capsulares y actualmente tenemos los grupos A, B, C, D, X, Y, Z, 29E, W-135 (5,6). Reciente se ha descrito un nuevo serogrupo por Ashton y ha sido denominado grupo L (7). El meningococo también puede ser agrupado en base a los antígenos asociados a la pared celular (8). En el grupo B han sido clasificados 12 serotipos antígenicamente diferentes, el tipo 2 es el más frecuentemente aislado en los Estados Unidos y el Canadá. Estos antígenos proteicos son importantes porque además de servir como marcadores epidemiológicos pueden inducir una respuesta inmunológica y actualmente se están utilizando vacunas con estos antígenos (9,10), como más adelante se comenta en esta revisión.

EPIDEMIOLOGIA

Su distribución es universal, en algunos países tiene un carácter endémico y epidémico, mientras que en otros solo se reportan casos muy aislados. Igualmente es variable su tendencia y así tenemos que en los países Escandinavos y en los Estados Unidos ha aumentado (1,2,10,11) y en otros, como México tiende a disminuir (12).

Se presenta en ambos sexos con un ligero predominio en el masculino (55 a 60% en algunas series); hay casos reportados a todas las edades incluyendo a los recién nacidos, (13, 14, 15). La mayoría de los casos ocurre en niños menores de 5 años pero hay últimamente incremento en los adolescentes y adultos jóvenes (16, 17). Hay una correlación inversa con la edad del paciente y la incidencia de enfermedad meningocócica; el CDC de Atlanta en 1983 reporta un promedio de ataque de acuerdo a la edad en 14.4/100 000 niños menores de 1 año, 4.6 en niños de 1 a 4 años, 1 en niños de 5 a 9 años, 0.8 para personas de 10 a 19 años y 0.3 en pacientes de 20 ó más años (11). En otros reportes más del 90% de los casos ocurre en niños menores de 2 años, tiempo en el cual sus anticuerpos son bajos (5). El promedio anual de casos es de 1.3/100 000 habitantes; el 61% de los casos se reporta en los meses de diciembre a mayo, es decir aunque se puede presentar en cualquier época del año es mayor a finales del invierno y a principios de la primavera. La pobreza, la falta de higiene, la promiscuidad y el hacinamiento son factores que predisponen a la enfermedad. La transmisión es por contacto de persona a persona dado que hay portadores nasofaríngeos o bien con las secreciones del paciente que cursa con la enfermedad. En Estados Unidos se ve con mayor frecuencia en la raza blanca y recientes reportes indican que el paciente con deficiencia congénita o mayor frecuentemente adquirida de las porciones finales del complemento (C6-C7-C8-C1) son más susceptibles de padecer tanto la meningococcemia en forma aislada como recurrente, a este respecto se tiene más experiencia en adultos y en los niños aún se está investigando (16, 17,18,19). El meningococo es la única bacteria que causa grandes epidemias de meningitis y éstas son usualmente debidas a *Neisseria meningitidis* de los grupos A y C. En prácticamente todas las series revisadas el grupo B es el más frecuente en los casos esporádicos. Brotes epidémicos a gran escala son usualmente debidos al grupo A (17,21); el grupo C cada vez se presenta más en epidemias como la desarrollada en Brasil en 1972 (20). Se espera que las epidemias por ambos grupos tiendan a disminuir ahora que ya se cuenta con vacuna obtenida con material de los polisacáridos capsulares de ambos grupos (22, 23) y más recientemente Lepow y colaboradores que están experimentando con una vacuna Cuadrivalente con polisacáridos de los grupos A, C, Y y W-135 (24). En el caso del grupo B, que como ya antes se señaló se presenta sobre todo en los casos esporádicos aún no se tiene una vacuna disponible y esto a causa de que los antígenos capsulares de la *N. meningitidis* del grupo B no son inmunógenos para el hombre y esto está dado por su similitud con el tejido cerebral

humano (1,10,24); pero ya se ha señalado previamente que ahora se pueden determinar otros antígenos de la pared celular que - además de servir como marcadores epidemiológicos pueden servir - para el desarrollo de vacunas como lo propone Spanjaard y colaboradores (10). El serotipo B:2b se asocia mas a casos fatales que - los serotipos B-no2b. También se sabe que los casos de septicemia ocurren con mayor frecuencia con el serotipo B-2b y B-15 pero no se conoce la razón de este hecho. La prevalencia de los diferentes grupos cambia según la edad del paciente. El grupo B se encuentra mas frecuentemente que cualquier otro serogrupo - en cada una de las edades, excepto en el paciente anciano en quienes el grupo W-135 es el prevalente. Este último grupo también cursa con mayor morbimortalidad en pacientes mayores de 60 años. De particular importancia mencionar que el grupo C no causa la mayoría de casos en escolares y adolescentes como sucedió en años previos a 1980.

Antes de 1968, la sulfadiazina se indicaba tanto para el tratamiento de la enfermedad meningocócica como la profilaxis y erradicación de los portadores nasofaríngeos. En ese año fue reportado por Miller y colaboradores resistencia de la *N. meningitidis* a la sulfadiazina (25) y posteriormente la excelente sensibilidad a la rifampicina y otros antibióticos y esto por Devine y Hagerman. La proporción de cepas resistentes a las sulfonamidas ha disminuido de tan alto como 67% en 1970 a 12% en 1980; aún así la proporción de cepas del grupo C resistentes a sulfonamidas es relativamente alta (30% en 1980), pero declinó del 89% de resistencia en 1970. Solo 8% del grupo B y 4% del w-135 son resistentes a sulfonamidas en 1980. Esta tendencia de incrementarse la susceptibilidad a las sulfonamidas puede reflejar en parte, el infrecuente uso de sulfas en la profilaxis de contactos de un caso índice. Si la resistencia a las sulfonamidas disminuye a menos del 10%, sulfadiazina puede nuevamente ser la elección para quimioprofilaxis (11). No hay cepas de *N. meningitidis* reportadas que produzcan betalactamasa a pesar del creciente problema de cepas productoras de betalactamasa de *N. gonorrhoeae* observado en los últimos años; en el reporte del CDC de Atlanta de las cepas estudiadas de 1975 a 1980 el 99% fue inhibido con 0.12 mg. de penicilina/ml y 100% se inhibió con 0.5 mg. de penicilina/ml.

Actualmente no se conoce suficiente acerca de la resistencia a los factores que dictan la transmisión de portador a invasión. La infección clínica se presenta después de un pre-existente estado de portador, cuando el organismo reside en la nasofaringe. No hay una relación predecible entre el rango de portador en la comunidad y la incidencia de la infección. El estado de portador puede crear una respuesta inmunológica y no solo para cepas homólogas sino también para heterólogas debido a una producción de anticuerpos por reacción cruzada. Otra potencial forma de inmunización es en los portadores de otras bacterias que dan reacción cruzada y así tenemos que cepas de *Escherichia coli* y

y *Bacillus* produce polisacáridos capsulares que son inmunológicamente idénticos con la cápsula de los meningococos, grupos A, B y C (26,27).

Después de varios estudios está claro que la gran mayoría de las personas quienes son expuestas al meningococo se hacen portadores, pero cuando se infectan, y la susceptibilidad a la enfermedad correlaciona con la falta de anticuerpos.

La diseminación del meningococo en los contactos fue estudiado durante una epidemia por el grupo C en San Paulo, Brasil en 1972. El rango de portador fue de 14.2% en los contactos de un caso de enfermedad meningocócica y 3.6% en contactos sin un caso. El rango de ataque secundario (casos que ocurren después de 24 horas o menos de 30 días después del caso primario) se estima en un 4 o 5%. Cabe mencionar que cuando el caso índice es un menor de edad es mayor el porcentaje de portadores comparado cuando el caso índice es un adulto y esto hace apoyar que la transmisión en el primer caso es intrafamiliar. Pero es de llamar la atención el bajo grado de ataque secundario cuando el caso índice es un niño y de hecho en la experiencia del Hospital Infantil de México, "Federico Gómez" HIM, no hay reporte de casos secundarios, todo esto se comenta más adelante en esta misma revisión.

En México, según reportes de la Secretaría de Salud, observamos una tendencia descendente en las últimas 4 décadas, con excepción de 1946 a 1948. Su presentación es en forma de casos esporádicos, una tasa de 0.01/100 000 habitantes, son más frecuentes en los estados fronterizos del norte, el Estado de México, el Distrito Federal y San Luis Potosí en donde dicho sea de paso en 1945-46 se presentó una epidemia con 472 casos. De las enfermedades transmisibles en México en 1985 ocupó el lugar número 39, con 9 casos (tasa de 0.01/100 000). La real morbilidad y mortalidad en nuestro medio no es confiable y esto muy probable por las deficiencias de notificación de los casos y muy probablemente en otros casos por no conocer la enfermedad dado su rareza en nuestro medio. 12 casos con 10 defunciones fueron informados en 1984 por la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud. Al igual que en otras latitudes, en la República Mexicana la mayor frecuencia a finales del invierno y principios de la primavera como se ha corroborado en la experiencia del HIM (6,29,42).

FISIOPATOLOGIA

Dos cuadros clínicos de infección meningocócica están bien definidos. El proceso fisiopatológico primario en estos 2 modelos de la enfermedad son diferentes. Es importante distinguir entre los dos lo más tempranamente posible como más adelante será comentado. Muchos pacientes (aproximadamente 90%)

#...

inicialmente muestran meningitis clínica, usualmente después de 1 a 5 días de estar cursando con fiebre. Pocos pacientes (menos del 10%) cursan con una infección fulminante caracterizada por un breve período de alta fiebre, septicemia grave, choque endotóxico con o sin evidencia de meningitis. Bacteremia es probablemente el evento primario en ambas formas de la enfermedad (30) y hay quienes han sugerido que las meninges pueden ser afectadas por un paso directo de la bacteria a través de la lámina cribiforme del etmoides o por una infección previa en vías aéreas superiores. El cuadro clínico se relaciona inicialmente con la endotoxemia y septicemia, con infección a varios sitios y posteriormente por efecto inmunológico. La severidad de las manifestaciones sistémicas tales como el choque, coagulación intravascular diseminada y falla orgánica múltiple se relacionan con la activación del complemento (31), liberación del factor de necrosis tumoral (32) y deficiencia de ciertas importantes proteínas del plasma (33) y posiblemente la capacidad del meningococo para alterar la función del linfocito B (34). Waage y colaboradores reportan los resultados obtenidos en cuanto a la presencia del factor de necrosis tumoral (TNF) en el suero de pacientes con enfermedad meningocócica dado que al parecer esta sustancia juega un papel en la reacción inflamatoria, la infección, el choque séptico así como en casos de caquexia y cáncer. Estadísticamente es significativa su presencia en los casos que cursan con choque séptico así como en los que fallecen. La N. meningitidis induce la liberación del TNF y es probable que la endotoxina sea el esencial estimulador. Concluye el autor que la determinación del TNF al ingreso puede ser un indicador pronóstico y que los niveles elevados se acompañan de alta mortalidad (32).

El rash puede ser petequeal, macular o purpúrico; la lesión resulta de una reacción local de Schwartzman, complejos inmunes circulantes o coagulación intravascular diseminada. La púrpura fulminante puede ser asociada con hemorragia dentro de las glándulas suprarrenales llevando al paciente a un choque refractario al manejo.

Las infecciones a distancia, siendo a leptomeninges lo más frecuente puede darse a varios sitios. Las meninges pueden estar afectadas sin tener los signos clínicos típicos de irritación meníngea y en los casos muy graves el esperado exceso de PMN y proteínas está ausente en el líquido cefalorraquídeo y no hay neutrofilia en la sangre periférica. Otras formas menos frecuentes de afección son la poliartrosis, pericarditis, pneumonitis e infección del aparato genito-urinario. Los efectos inmunológicos usualmente ocurren más tardíamente en el caso de la enfermedad, frecuentemente durante la recuperación, cuando el tratamiento ha sido completado. Los efectos son probablemente debidos a complejos inmunes circulantes y pueden producir rash, poliartropatía, fiebre y pericarditis.

Un número de pacientes con deficiencia congénita de componentes del complemento, especialmente con deficiencia de la porción terminal, C5 a C9 se han presentado con infección sistémica causada por *N. meningitidis* o *N. gonorrhoeae*. La mayor susceptibilidad a la infección por neisseria en estos pacientes se cree que resulta de la falta de actividad bactericida mediada por complemento (17), la experiencia se tiene sobre todo en adultos pero aún hay controversia ya que otros estudios bien controlados no han corroborado lo anterior (19,18 y 19). Aunque en los niños no se tiene experiencia en cuanto a la relación de meningococemia y deficiencia de complemento, se recomienda determinar el complemento por otras razones como lo son: a) Son más susceptibles a cualquier infección, b) pueden ser candidatos al uso de quimioprofilaxis o c) inmunizaciones y d) al identificar a uno de estos pacientes hay que estudiar a los familiares dado que también tienen mayor riesgo de infección o colagenopatías.

Merino y colaboradores solo han corroborado lo anterior en casos de infección meningocócica recurrente pero no en los que solo han tenido un cuadro de meningococemia (16). Como ya se señaló el cuadro clínico puede relacionarse con la endotoxina. El meningococo localiza su endotoxina en la parte externa de la pared celular, causa o contribuye a los síntomas como se ve en las infecciones por otros gram negativos. La liberación de la endotoxina es mayor en los casos clínicos que en los portadores los cuales también la presentan. Se ha visto que el grupo B tiene mayor liberación de endotoxina y es probable que explique la mayor virulencia. En 1987 Anderson y colaboradores estudió la liberación de la endotoxina por el meningococo tanto en los portadores como en casos clínicos y concluye que no hay relación entre la liberación de la endotoxina y el serotipo o la cepa, si o no resistencia a las sulfas; no está demostrada una relación entre la liberación de endotoxina y la severidad de la enfermedad (35). En ese mismo año Halstenser y colaboradores igualmente demuestra que si hay una relación directa entre la severidad de la enfermedad y la liberación de la endotoxina (3) por lo que es probable se realicen más estudios para dilucidar esta controversia. Aún los portadores liberan la endotoxina.

Bacteremia por meningococo es fácilmente sospechada por la presencia de petequias o púrpura en el paciente febril pero hay casos que solo cursan con fiebre. Friedman y Fleisher (36) describen 3 casos de bacteremia por meningococo la cual no se sospechó y se resolvió con manejo vía oral. El reporte de Sullivan y colaboradores es único ya que de 13 casos de bacteremia por meningococo 3 se resolvieron en forma espontánea y el único dato significativo fue su edad menor de 8 meses.

En los casos de sepsis neonatal por *N. Meningitidis* que aunque es rara se han reportado varios casos y es muy probable la adquisición al momento de nacer (13).

#...

CUADRO CLINICO

El espectro de la enfermedad por *N. meningitidis* es muy variado, desde un portador asintomático a una sepsis fulminante. Clínicamente puede hablarse de enfermedad en las superficies mucosas y enfermedad invasiva con afección sistémica en donde se presentan dos formas bien establecidas, la meningitis y la sepsis fulminante con o sin meningitis. El período de incubación 1 a 10 días, comúnmente 4 días.

A).- Enfermedad en superficie mucosa.

Infeción del tacto genitourinario. Infrecuentemente el meningococo es aislado en el tacto genito urinario en pacientes sintomáticos o asintomáticos y la importancia radica en las mujeres en edad reproductiva ya que posteriormente puede transmitirla al recién nacido y manifestarse como sepsis neonatal (13).

Conjuntivitis.- También es bajo el número de pacientes con conjuntivitis meningocócica primaria, clínicamente es indistinguible de la producida por otros organismos. La mayor parte de los casos en niños y algunos han llegado a desarrollar enfermedad sistémica (meningitis o septicemia) y otros úlceras u opacidades corneales.

Faringitis.- Es difícil el diagnóstico dado que el aislamiento del meningococo de la faringe no establece que este organismo sea el responsable y por otro lado hay pacientes portadores completamente asintomáticos.

B).- Enfermedad sistémica.

Ya anteriormente se ha comentado que aquí el espectro va desde una bacteremia transitoria asintomática con resolución espontánea a una enfermedad fulminante que lleva en pocas horas a la muerte. Se presenta a cualquier edad aún neonatos, mayor frecuencia en niños pequeños, usualmente menores de 2 años. Al inicio puede manifestarse con una infección del tracto respiratorio superior, coriza, faringitis o laringitis; generalmente fiebre, cefalea, letargia y vómito. Otros el inicio súbito, conducta agresiva, rápido deterioro en el estado de conciencia, falla orgánica múltiple, estado de choque y coagulación intravascular diseminada, llevando en 48 horas al paciente a la muerte. Al examen físico los hallazgos dependerán si el paciente cursa o no con meningitis. Clásicamente se describe a la exploración fiebre, rash, signos meníngeos y colapso circulatorio.

Aproximadamente el 90% de los casos inicialmente muestra meningitis después de 1 a 5 días de fiebre, pueden o no tener una meningococemia asociada, pero el choque endotóxico y la coagulación intravascular diseminada (CID) es rara, con un tratamiento adecuado su mortalidad es relativamente baja (menos de 10%). Pocos pacientes (aproximadamente 10%) tienen una infección fulminante caracterizada por un breve período de alta fiebre, septicemia con choque endotóxico, alta incidencia de CID y poco o no

evidencia de meningitis; a pesar del tratamiento la mortalidad es de 40 a 80%.

El rash puede ser petequial, macular o púrpura. El rash petequial generalmente asociado con meningitis y con un buen pronóstico, en cambio el rash púrpurico se asocia a sepsis fulminante y un pronóstico reservado. Las lesiones resultan de una reacción local de Schwatzman, complejos inmunes circulantes o CID. Las petequias se presentan hasta en el 60% de los casos, se ve mas frecuente en el tronco y extremidades. La púrpura es la manifestación de los casos fulminantes (meningococcemia). Estos últimos pacientes se asocian con un sangrado en las glándulas suprarrenales, el llamado síndrome de Waterhouse-Friderichsen, cursando el paciente con insuficiencia suprarrenal. Las lesiones púrpuras se localizan sobre todo en extremidades y tronco. (1, 5, 13, 32, 37, 38, 39, 40).

Para fines de estudios clínicos, la enfermedad meningocócica se divide en cuatro categorías:

- I Meningitis sin hipotensión o equimosis
- II Septicemia con hipotensión y/o equimosis, pero sin meningitis
- III Septicemia con hipotensión y/o equimosis y meningitis
- IV Septicemia con o sin meningitis sin hipotensión ni equimosis

De los anteriores cursando con mejor evolución el I, en cambio es muy tórpida en el II.

Hay reportes de cuadros clínicos muy atípicos como lo son la sepsis neonatal, temprana o tardía (13), Bacteremia (no sospechada) oculta, adenitis cervical, celulitis periorbitaria, pericarditis, pneumonía (37), vasculitis, iritis, epiescleritis (41).

La mayoría de los niños quienes sobreviven a un episodio de enfermedad meningocócica tienen buena evolución y un resultado normal pero complicaciones serias y secuelas permanentes pueden presentarse. Las complicaciones que ocurren son: supurativas, inmunológicas y neurológicas. Otros autores prefieren divrsas en tempranas y tardías.

Artritis.- Hay dos formas de artritis meningocócica; la primera caracterizada por artralgiás sin datos francos de inflamación, se da a los pocos días de iniciado el tratamiento, puede aislarse el germen en la articulación. Otra forma que dicho sea de paso es mas frecuente se observa en la fase de recuperación y este condicionado por un fenómeno de hipersensibilidad. Afecta sobre todo rodillas, tobillos, codo y carpo. Casi siempre monoarticular.

Miocarditis y Pericarditis.- Se ve en el paciente que cursó con meningococemia; pueden ser la causa de muerte, ambas son de aparición tardía, 5 a 7 días después del inicio de la enfermedad meningocócica; pueden tener síntomas leves por lo que debe buscarse en forma intencionada, el curso generalmente benigno pero eventualmente se somete el paciente a una pericardiocentesis. La muerte súbita por miocarditis se explica con afección del nodo auriculoventricular.

La hipoacusia puede ser reversible o irreversible, es más frecuente en la neuroinfección por meningococo que por algún otro germen. Otras complicaciones neurológicas observadas son la parálisis de nervios craneales, hemiplegia, radiculitis, crisis convulsivas, complicaciones oftalmológicas, aracnoiditis, hidrocefalia y más raramente un empiema subdural (41).

En el paciente que presenta varios ataques de meningococemia es candidato para estudio de deficiencias inmunológicas.

La neumonía por meningococo se presenta en casos de meningococemia, meningitis o únicamente como cuadro neumónico primario, muy rara esta última entidad.

DIAGNOSTICO

Cuando se tiene experiencia y se es una zona endémica o epidémica, la meningococemia es una enfermedad fácil de diagnosticar con certeza; no así en los casos que solo presentan meningitis. No hay datos patognomónicos clínicamente hablando y el diagnóstico se confirma por medio del laboratorio y la certeza por el aislamiento de la N. meningitidis, ya sea en sangre, líquido cefalorraquídeo o petequias. En el frotis, se observan diplococos gram negativos intra y extracelulares. El líquido cefalorraquídeo reportará un citoquímico de meningitis bacteriana con pleocitosis marcada, predominio de neutrófilos, hipoglucoorraquia e hiperproteinorraquia. En la biometría hemática leucocitosis o leucopenia con predominio de neutrófilos bandemia. La coaglutinación y la contrainmunolectroforesis se utilizan para detectar antígenos circulantes en suero, LCR y orina en pacientes con enfermedad meningocócica; son de particular importancia en el paciente parcialmente tratado con antibióticos en el cual el frotis y los cultivos pueden ser negativos. Su sensibilidad y especificidad es por arriba de 85%. (1)

DIAGNOSTICO DIFERENCIALMENINGOCOCCEMIA AGUDA

Exantema petequial
 Sarampión hemorrágico
 Enfermedad por coxsackievirus
 Enfermedad por ECHO virus
 Citomegalovirus
 Endocarditis bacteriana
 Dengue
 Problemas hematológicas
 malignos
 Choque tóxico
 Coagulación intravascular
 diseminada

MENINGOCOCCEMIA CRONICA

Fiebre reumática
 Endocarditis bacteriana subaguda
 Púrpura de Menoch-Schönlein
 Fiebre tifoidea
 Tuberculosis miliar
 Brucelosis
 Gonococemia

Eritema multiforme
 Eritema nodoso

Sífilis secundaria
 Fiebre manchada de las Montañas
 rocosas

PRONOSTICO

En 1968 Stiehm y Damrosch publicaron en el J. Pediatr su clásico artículo sobre los factores pronósticos en la infección meningocócica; concluyendo que las manifestaciones asociadas con un grave pronóstico son: inicio de las petequias dentro de las 12 horas previas al ingreso, ausencia de meningitis, choque, no mal o baja cantidad de leucocitos y normal o baja velocidad de eritosedimentación. La presencia de 3 o más de estos factores indica un pobre pronóstico (42). Algunas de sus aplicaciones son que al ingreso indica que pacientes pueden no sobrevivir con el tratamiento convencional y puede justificarse utilizar medidas adicionales; y por otro lado en pacientes con buen pronóstico no se indica utilizar innovaciones terapéuticas. Pueden utilizarse en la evaluación de los tratamientos previos y futuros, etc.

Datos de mal pronóstico en la infección meningocócica.

- 1° Presencia de petequias de menos de 12 horas previas a la admisión
- 2° Presencia de choque (sistólica menor de 70 mmHg en menores de 12 años; sistólica menor de 100 mmHg en mayores de 12 años)
- 3° Ausencia de meningitis (menos de 20 leucocitos/mm³) en el líquido cefalorraquídeo.
- 4° Leucocitos normales o bajos (menor de 10,000 células por mm³)
- 5° Velocidad de eritosedimentación normal o baja (menos de 10 mm por hora)

Posteriormente otros autores en fechas mas recientes han dado otros factores pronósticos (40,43,44) y así por ejemplo extremos de edad, fiebre alta, trombocitopenia, diatesis hemorrágica, tipo de rash mas que su evolución (38), y así el paciente con maculoso petequias tiene mejor pronóstico que el que tiene púrpura

o equimosis. Toews concluye que la presencia, tipo y localización de las lesiones en piel tiene significancia pronóstica y además tiene ventaja sobre otros factores los cuales tardan varias horas en determinarse y se retarda el tratamiento. Previamente Waage demuestra que la presencia del factor de necrosis tumoral (TNF) en el suero se acompaña de mal pronóstico y niveles mayores de 440u/ml se asocian con un 100% de mortalidad. Hay estudios en los cuales no hay correlación con los clásicos factores pronósticos y en 1987 una carta del lancet (44,45) propone otros criterios pronósticos; y dando un puntaje máximo de 15 y aquí valores de 8 ó más se asocia a un resultado fatal.

C R I T E R I O	V A L O R
a) Hipotensión*	3
b) Dif. de temp. rectal y axilar 3°C	3
c) Glasgow ** menor de 8 en cualquier momento o deterioro de 3 o mas en 1 hora	3
d) Ausencia de meningismo	2
e) Equimosis diseminadas o lesiones extensas al revisar al paciente	1
f) Opinión de los padres que el niño se a deteriorado en la última hora	2
g) Déficit de base 8 mmOL/L	1

* Sistólica < 75 mmHg en < de 4 años y < 85 en mayores
 ** Gasgow modificado (45)

PREVENCION

La quimioprofilaxis se indica en todos los contactos caseros y principalmente para evitar un caso secundario definido como - aquel que se presenta después de 24 horas y antes de 30 días - del caso índice. El que se presenta en las primeras 24 horas se considera un caso co-primario. Los compañeros de clase y contactos del personal médico no se consideran contactos íntimos y por tanto en ellos no se indica la quimioprofilaxis pero sí una cuidadosa observación y en caso de desarrollar fiebre - deben recibir una inmediata evaluación médica. Debido a la alta posibilidad de adquirir la enfermedad en los contactos caseros la quimioprofilaxis debe darse inmediatamente y de preferencia en las primeras 24 horas de detectarse el caso índice. Está bien definido en quién debe darse la profilaxis como es -

el caso de personas quienes tienen contacto con las secreciones orales del paciente, personal médico con íntimo contacto (como ocurre al dar respiración de boca a boca, intubación o aspiración de secreciones) antes de iniciarse el tratamiento específico. Mc Cormick y colaboradores al comentar sobre consideraciones de Salud Pública en el manejo de la enfermedad meningocócica señala que la profilaxis con antibióticos en estos pasos es significativo por un número de observaciones:

- 1° El rango de ataque es más alto en contactos caseros de un caso que en la población general, ya sea un período endémico o epidémico.
- 2° El estado de portador en contactos caseros es 4 a 5 veces más frecuente que en la población general aunque ellos tienen menor posibilidad de desarrollar la enfermedad dado que aún el portador es capaz de inducir la formación de anticuerpos. Pero si es mayor el número de portadores condiciona mayor posibilidad de que los contactos no portadores se infecten y adquieran la enfermedad.
- 3° El período de vigilancia de los contactos se reduce ya que después de iniciada la quimioprofilaxis, solo se requiere vigilancia por 24 horas. (47).

La ampicilina y penicilina son altamente efectivos en el tratamiento de la enfermedad, ellos no son suficientemente efectivos en erradicar el estado de portador y por tanto no se indican. Sulfonamidas son recomendadas cuando se ha aislado el meningococo y es sensible a las sulfonamidas. Actualmente el número de cepas resistentes a sulfonamidas está disminuyendo y al ser menor del 10% puede ser nuevamente la sulfadiazina la droga de elección (11). La minociclina y la rifampicina han demostrado efectividad de 80 a 90% en erradicar el estado de portador del meningococo. La minociclina se indica infrecuentemente dado sus efectos secundarios. La droga de elección es la rifampicina pero esto ha sido criticado a causa de que se pueden crear cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, su alto costo y la aparición de meningococos resistentes a la rifampicina después de la profilaxis (48). Pero a pesar de lo anterior no se contraíndica su uso. Duración de la profilaxis es 2 días, las dosis dadas cada 12 horas, v.o. para un total de 4 dosis. Rifampicina 10 mg/Kg/dosis (máximo 600 mg), en menores de 1 mes se recomienda 5 mg/Kg/dosis. En adultos cada dosis de 600 mg. El Sulfisoxazole se indica 500 mg. cada 12 horas en niños de 1 a 12 años, 500 mg. una vez al día en menores de 1 año y 1 gramo cada 12 horas en ni-

#...

ños mayores de 12 años y adultos. Hay que recordar que además de los contactos íntimos, tanto del hogar, escuela y en el hospital la quimioprofilaxis también está indicada en el caso índice (1,47,48,49,50).

La vacuna meningocócica, no disponible en México, deber ser considerada junto con la quimioprofilaxis y esto es por algunos comentarios a señalar como lo son:

- a) Que los contactos no hayan recibido esquema completo o no efectivo. El estado de portador puede durar meses y en ese período transmisión a susceptibles puede ocurrir posteriormente.
- b) Los contactos recientes en quien se erradica en forma inmediata el meningococo no desarrollan inmunidad, en cambio la vacuna induce esa respuesta y se incrementó la protección de los contactos.
- c) En algunas áreas del mundo en donde puede cundir el pánico entre la población es mejor utilizar la vacuna que la quimioprofilaxis por el posible desarrollo de cepas resistentes, aquí la indicación es de orden social y no con bases científicas.

No hay vacuna contra el meningococo del grupo B por las razones previamente señaladas en esta misma revisión. Actualmente se encuentra una vacuna meningocócica cuadrivalente (grupos A,C,Y y W-135) pero sin resultados definitivos. La vacuna grupo A es efectiva en niños de 3 a 6 más meses de edad. Vacuna grupo C es efectiva en niños mayores de 2 años. Son infrecuentes los efectos secundarios. No está bien establecida la duración de la protección y sus consecuencias en la mujer embarazada. La vacunación rutinaria no está indicada, solo en grupos de alto riesgo y que sean mayores de 2 años como en el paciente con deficiencia de los componentes terminales del complemento y el niño asplénico ya sea anatómico o funcional (50).

TRATAMIENTO

El diagnóstico precoz y el tratamiento específico oportuno son importantes para disminuir la mortalidad por meningococo, el número y severidad de las complicaciones así como la duración de la enfermedad. Desde 1900 data la terapia antimeningocócica cuando Herrick utiliza suero de caballo antimeningococo. Con las sulfas disminuyó al 10% la mortalidad, con la emergencia de cepas resistentes a la sulfonamida, la penicilina actualmente es el tratamiento de elección para la infección meningocócica. La dosis recomendada varía de 250 000 a 500 000 U/Kg/día, dividido en 6 dosis por 7 a 10 días. Cloramfenicol también ha demostrado efectividad y se recomienda como alternativa en el paciente alérgico a la penicilina. Stribner y colaboradores, (51) demostró en forma comparable la eficacia de utilizar penicilina únicamente por 5 días y en

octubre de 1988 la utilidad del ceftriaxone como un fármaco seguro y que ofrece la ventaja de una sola administración al día en el tratamiento de la enfermedad meningocócica en el paciente pediátrico (4,52). El Cloranfenicol a 100 mg/Kg/día en 4 dosis por 10 días. El Ceftriaxone 100 mg/Kg/día, una sola dosis por 4 días.

En los países escandinavos se propone como tratamiento de elección la combinación de cloramfenicol y penicilina a dosis bajas ya que han demostrado con este tratamiento menor índice de casos fatales. Se sabe que la liberación de endotoxina juega un papel importante en la patofisiología de la enfermedad meningocócica, ellos sugieren que al dar el cloramfenicol se antagoniza el efecto destructivo de la pared celular por los betalactámicos y por tanto menor liberación de endotoxina. Igualmente en el caso de recibir penicilina a dosis elevadas es mayor el índice de casos fatales comparado con el grupo que recibió penicilina a bajas dosis (3,53)

El paciente debe idealmente ser tratado en una terapia de cuidados intensivos con monitoreo continuo hematológico, metabólico y hemodinámico, puede requerir apoyo ventilatorio, expansiones de volumen o diálisis, Heparina, etc. la posibilidad de hemorragia suprarrenal con insuficiencia aguda secundaria y por tanto utilizar esteroide (1). Leucoferesis, plasmaféresis y transfusión por recambio se indica en pacientes graves intentando remover endotoxina, células y complemento activado (2).

APENDICE 1.**Enfermedad meningocócica en el Hospital Infantil de México.**

La presente revisión de la literatura en relación a la enfermedad meningocócica, sugiere que ésta es una enfermedad de distribución cosmopolita pero rara en nuestro medio, cuando presenta 3 ó más factores de mal pronóstico la muerte casi es inevitable. El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno son de vital importancia.

Se presenta a continuación los datos obtenidos en una serie de 8 pacientes diagnosticados en el Hospital Infantil de México - desde 1982 a 1988.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron los expedientes de 8 pacientes con diagnóstico de Enfermedad Meningocócica, admitidos en el Hospital Infantil - de México "Federico Gómez", desde enero de 1982 a diciembre de 1988. La evolución clínica completa de cada paciente fue revisada. Los siguientes datos fueron recabados del expediente clínico: Ficha de identificación (nombre, edad, sexo, fecha de ingreso, fecha de egreso, días de estancia, registro clínico), motivo de consulta, síntomas y tiempo de evolución, signos presentes a su ingreso (incluyendo factores pronósticos), datos de laboratorio como hemoglobina, cuenta leucocitaria, - velocidad de eritrosedimentación globular, punción lumbar, estudios microbiológicos incluyendo frotis, coagulación y cul tivos. Complicaciones tempranas y tardías, secuelas, tratamiento específico e inespecífico. Se recabó el resultado final del paciente y se revisaron los hallazgos de autopsia cuando ello fue posible.

Los casos fueron analizados de acuerdo a los clásicos criterios de Stiehm y Damrosch en relación a los factores pronósticos en el paciente con enfermedad meningocócica.

Es un estudio de carácter retrospectivo, observacional y - transversal.

RESULTADOS

Del período comprendido de 1982 a 1988 se presentaron al Hospital Infantil de México 8 pacientes con el diagnóstico de enfermedad meningocócica, la edad de los pacientes 7.5 años en promedio (2.5 a 12 a), 5 masculinos y 3 femeninos dando una relación hombre-mujer de 1-1.6; el 50% de los pacientes eutróficos y el restante 50% con desnutrición de primer grado. La estancia hospitalaria 11.7 días (1 a 29 d), al egreso 62.5% vivos y 37.5% muertos. El 75% de los casos se presentaron en la época que comprende fines del invierno o inicio de la primavera, el restante 25% en el verano. Los 8 pacientes se presentaron como casos primarios y esporádicos; durante su estancia hospitalaria no se reportó el desarrollo de casos secundarios en los contactos familiares. Hubo 4-7 contactos caseros por paciente y en todos los casos se indicó rifampicina a las dosis internacionales aceptadas. Al ingreso a HIM cursaban con una evolución previa de 1.7 días (1 a 3 d). Como era de esperarse 87.5% de los casos eran originarios del área metropolitana y el 12.5% restante de Guerrero (1 caso). Inicialmente el diagnóstico correcto solo en 5 pacientes los restantes ingresan con el diagnóstico de meningitis bacteriana, púrpura fulminante y púrpura trombocitopénica respectivamente.

El cuadro clásico de cefalea, vómitos, dolor abdominal, alteración del estado de conciencia, fiebre, púrpura y neuroinfección se presentó en más del 50% de los casos, siendo la fiebre dolor abdominal y alteraciones en el estado de conciencia los datos mas frecuentemente observados. La mitad de los pacientes con hemoglobina normal y 50% con hemoglobina disminuida en grado variable. Cuenta leucocitaria mayor a 10 000/mm² en 4 pacientes y menor a 10 000 en los otros 4 pacientes; velocidad de sedimentación globular mayor de 10 mm/hr en 5 casos y menor de 10 mm/hr en 3 casos. Al ingreso 87.5% con neuroinfección, la coagulación en el líquido cefalorraquídeo,

#...

71.5% de positividad, el frotis del LCR positivo en 4 de los 7
pacientes. Aislamiento bacteriano en 4 pacientes, 3 en LCR y
uno en exudado faríngeo. De los 4 meningococos aislados, 2 -
del grupo B y 2 del grupo C. En ningún paciente se realizó -
determinación del complemento y sus fracciones. Recibieron -
tratamiento con penicilina sódica cristalina todos los pacien-
tes con una dosis promedio de 350 000 U/Kg. siendo en los ca--
sos que sobrevivieron por un tiempo de 9.8 días. De los pa--
cientes ingresados 4 con 3 ó más factores de mal pronóstico y
4 con 2 o menos factores pronósticos, en los primeros la morta-
lidad del 75% y en los segundos del 0%. La complicación más
frecuente observada fue la artritis tardía o no séptica, menos
nía. Los 3 pacientes que fallecieron fueron sometidos a estu-
dio postmortem y encontrando en todos ellos como causa de muere
te la coagulación intravascular diseminada y la necrosis hemo-
rrágica de las suprarrenales o síndrome de Waterhouse-Frideri-
chsen.

DISCUSION

La meningococcomia es una enfermedad rara en nuestro medio y por tanto poco sospechada cuando se presenta a consulta un paciente con síndrome febril y lesiones purpúricas, en los pacientes ingresados al HIM el diagnóstico se sospechó solo después de observar los diplococon gram negativos en el LCR o por la coaglutinación y esto es explicable por lo esporádico de los casos, solo 8 casos en 6 años. La edad de presentación por arriba del promedio universalmente reportado y una posible explicación es que niños menores tienen poco contacto fuera del hogar lo cual no ocurre en otros países en donde los niños desde muy temprana edad son enviados a las guarderías. Otros datos observados en estos pacientes corroboran la experiencia que se tiene con la enfermedad como lo es su mayor incidencia en los meses de invierno y principios de la primavera y así vemos que 6 de los 8 casos se presentaron entre los meses de diciembre a mayo. Del cuadro clínico hay signos y síntomas muy constantes y que deben tenerse en cuenta para sospechar el diagnóstico y dar un tratamiento oportuno y así tenemos como datos frecuentes:

- Signos: fiebre, púrpura, datos de irritación meníngea, palidez e hipotensión, mas raramente las petequias.
- Síntomas: Alteraciones en el estado de conciencia (87.5% de los casos), dolor abdominal, vómitos, cefalea y artral--gias.

No hay datos de laboratorio específicos y debe recurrirse a procedimientos bacteriológicos como el frotis, coaglutinación y mas tardiamente el aislamiento bacteriano que en este caso se logró en el 50% de los casos, el serogrupo B en 2 pacientes y el serogrupo C en otros 2 casos. Sabemos que el grupo B es el mas frecuente en los casos esporádicos y en cambio el grupo C en ciertas epidemias. No se reportó -

aislamiento del serogrupo N° 135 el cual es mas frecuente conforme es mayor la edad del paciente.

Todos los pacientes ingresaron después de 1.7 días de evolución y de inmediato se indicó la quimioprofilaxis en los contactos - caseros y del hospital (cuando así se requirió) y esta puede ser la explicación de la ausencia de casos secundarios.

En ninguno de los pacientes se determinó niveles de complemento ya que recientemente se ha reportado deficiencia de la porción terminal del mismo en el paciente con meningococemia sobre todo cuando ésta es de repetición. En realidad experiencia solo se tiene en adultos y en los cuales por lo regular cursan con historia de cuadros infecciosos recurrentes. En nuestros pacientes no había este tipo de antecedentes para así poder pensar que cursaran con deficiencia de complemento.

Como ya previamente se comentó hay autores que proponen nuevos criterios pronósticos en estos pacientes y esto por la falta de correlación entre la evolución de sus pacientes y su pronóstico esperado en base a los criterios propuestos por Stiehm y Damrosch. En cambio en esta revisión que aunque es corta, sí pudimos observar una correlación directa entre los factores pronósticos y la mortalidad y así los 4 pacientes con menos de 3 factores y por tanto buen pronóstico sobrevivieron y en cambio de los 4 pacientes con mal pronóstico (3 ó más factores) 3 fallecieron, siendo 2 de ellos en la primera hora de llegar al hospital; en cambio el paciente con mal pronóstico y que sobrevivió recibió el tratamiento específico así como las medidas de soporte necesarias las cuales, como ocurre con otras enfermedades infecciosas, para las cuales hay tratamiento específico, son ahora lo mas importante.

Todos recibieron penicilina que es el fármaco de elección, no fue necesario utilizar el cloramfenicol que es la segunda

elección y aquí cabe el comentario de un reporte en la literatura de que pacientes en que se utiliza la asociación de penicilina a dosis standar baja mas cloramfenicol tienen un menor rango de casos fatales que aquellos que solo son tratados con penicilina sola y sobre todo a altas dosis y se considera que es por mayor destrucción bacteriana y por tanto mayor liberación de endotoxina la cual juega un papel clave en la fisiopatogenia de la enfermedad.

No se presentaron complicaciones habituales en otros reportes como lo son la miocarditis y la pericarditis. 3 pacientes presentaron ~~car~~tritis reactiva que con mucho es la forma mas frecuente que se puede llegar a presentar en estos niños. Las secuelas actualmente son mínimas y así tenemos aquí 2 pacientes con crisis convulsivas controladas y 2 con hipoacusia transitoria.

En los 3 pacientes que fallecieron se realizó autopsia y los hallazgos mas relevantes son las que en base a la literatura deben presentarse como lo fue el síndrome de Waterhouse-Friedrichsen asociado a una coagulación intravascular diseminada.

En el caso de los portadores no se aplicó vacuna como algunos autores lo proponen y esto porque no se lo encuentra en el mercado además de que en los casos esporádicos se ve mas la meningococemia por el grupo B para lo cual aún no se dispone de vacuna en ningún lugar del mundo.

TABLA 1 CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON MENINGOCOCCEMIA

<u>PACIENTE</u>	<u>EDAD</u>	<u>SEXO</u>	<u>MOTIVO DE CONSULTA</u>	<u>ORIGEN</u>	<u>MES</u>
1	2.5a	F	Fiebre,dolor abd,cefalea,púrpura,somnol	Gro.	Dic.
2	8.8a	M	Fiebre,dolor abd,cefalea,somnol	D.F.	Jun.
3	4.9a	F	Fiebre,dolor abd,púrpura,somnol	D.F.	Feb.
4	12 a	M	Fiebre,cefalea, púrpura,somnol	D.F.	Abr.
5	7.5a	F	Fiebre,cefalea,petequias,tos	D.F.	Abr.
6	8 a	F	Vómito,petequias,somnol	Méx	Ene.
7	7.4a	M	Fiebre,dolor abd,artralgia,somnol	Méx	Jul.
8	8.9a	F	Púrpura,dolor abd, -somnol	Méx	May.

TABLA 2 SINTOMATOLOGIA EN MENINGOCOCCENIA

1.	Alteraciones en estado de conciencia	7	(87.5%)
2.	Dolor abdominal	6	(75%)
3.	Vómito	5	(62.5%)
4.	Cefalea	4	(50%)
5.	Artralgias	2	(25%)
6.	Diarrea	1	(12.5%)

N=8

TABLA 3 SIGNIOLOGIA EN MENINGOCOCCEMIA

1.	Fiebre	6	(75%)
2.	Palidez	5	(62.5%)
3.	Meningismo	4	(50%)
4.	Hipotensión	4	(50%)
5.	Púrpura	4	(50%)
6.	Petequias	3	(37.5%)

N=8

TABLA 4 LABORATORIO EN MENINGOCOCCEMIA

<u>PACIENTE</u>	<u>HEMOGLOBINA</u>	<u>VSG</u>	<u>LEUCOCITOS</u>	<u>PLAQUETAS</u>	<u>TP (1)</u>	<u>PL (2)</u>	<u>CoA (3)</u>	<u>Frotis (4)</u>
1	12.4	63	16,900	47,000	29%	+	+	+
2	13.4	8	33,600	250,000	85%	+	-	-
3	13.4	21	9,600	25,000	45%	+	+	-
4	12.0	15	8,400	-	-	+	+	+
5	14.8	48	19,800	230,000	45%	+	-	+
6	13.6	7	4,762	82,000	72%	-	-	+
7	12.7	36	12,000	460,000	85%	+	+	+
8	10	7	3,700	72,000	-	+	+	0

(1) Tiempo de trombins

(2) Punción lumbar = meningitis

(3) Coalutinaón en LCR para N. meningitidis

(4) Reporte da diplococo gram negativo

TABLA 5 FACTORES PRONOSTICOS Y EVOLUCION EN MENINGOCOCCEMIA

PACIENTE	PETEQUIAS*	CHOQUE**	AUSENCIA DE MENINGITIS***	LEUCOCITOS****	***		PUNTOS	CONDICION
					VSG **			
1	0	0	0	0	0		0	Vivo
2	0	0	0	0	1		1	Vivo
3	1	1	0	1	0		3	Defunción
4	1	1	1	1	0		4	Defunción
5	1	0	0	0	0		1	Defunción
6	0	1	0	1	1		3	Vivo
7	0	0	0	0	0		0	Vivo
8	1	1	0	1	1		4	Defunción

* Menos de 12 horas de evolución

** Menos de 70 sistólica

*** Ausencia de meningitis (menos de 20 células)

**** Leucos normal o bajos (menor de 10,000 mm³)

***** Eritrosedimentación normal o baja (menor de 10 mm/hr)

(42)

REFERENCIAS

1. Venkat G: Meningococcal septicaemia and meningitis: a rising tide. *Br Med J.* 296 (6630): 1141-42, 1988
2. Bjorvandt B, Bjertnaes, et al : Meningococcal septicaemia treated with combined plasmapheresis and leucapheresis or with blood exchange. *Br Med J.* 288:439-41, 1984
3. Halstensen A, et al : Antimicrobial therapy and case - fatality in Meningococcal Disease. *Scand J Infect Dis* 19:403-07, 1987
4. Tuncer A, et al : Once daily ceftriaxone for meningococemia and meningococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J*, 6:75-76, 1987
5. Globe M, Smith A L: Meningococcal Disease. Textbook of Pediatric Infectious diseases. Edited by W B Saunders. R D Feigin. J D Cherry, 1987, pp 1211-1224
6. Gutiérrez O. B, et al : Meningitis por *Neisseria meningitidis* Epidemiología en México y presentación de 3 casos. *Rev Enf Inf Ped*, 1:23-27, 1987
7. Ashton, F, et al: A new serogroup (L) of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol*, 17:722, 1983
8. Frasch C, Gotschlich E: An outer membrane protein of -*Neisseria meningitidis* group B responsible for serotype specificity. *J Exp Med*, 140:87, 1974
9. Frasch C: Role of protein serotype antigens in protection against disease due to *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis*, (Suppl) 136:584, 1977
10. Spanfaard L, Bol P, : Association of meningococcal Serotypes with the Course of Disease: Serotypes 2a and 2b in the Netherlands, 1959-1981. *J Infect Dis*, 155: 277-82, 1987
11. Band, J, Chamberland M.: Trends in Meningococcal Disease in the United States, 1975-1980. *J Infect Dis* 148: 754-58, 1983
12. Boletines Epidemiológicos de la Dirección General de Higiene de la Secretaría de Salubridad y Asistencia. 1947, 48, 49 y 50.

#...

13. Embree, J, et al: Early onset neonatal sepsis due to neisseria meningitidis W 135. *Pediatr Infect Dis J*, 6:299-300, 1987
14. Sunderland W, Harris H, et al: Meningococemia in a newborn infant whose mother had meningococcal vaginitis. *J. Pediatr*, 81:856, 1972
15. Jones R, Slepach J, et al: Fatal neonatal meningococcal meningitis: Association with maternal cervical-vaginal colonization. *J A M A* 236: 2652-53, 1976
16. Anonymous. Report from the PHLS Communicable Disease Surveillance Centre. *Br Med J*, 292:1447-8, 1986
17. Leggiadro, R, et al: Prevalence of complement deficiencies in children with systemic meningococcal infections. *Pediatr Infect Dis J*, 6:75-6, 1987
18. Ellison R, et al: Prevalence of congenital or acquired complement deficiency in patients with sporadic meningococcal disease. *N Engl J Med* 308:913-16, 1983
19. Merino J, Rodríguez Valverde, et al: Prevalence of deficits of complement components in patients with recurrent meningococcal infections. *J Infect Dis* 148:331, 4983
20. Ross S, et al: Complement deficiency states and infection: Epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine* 63:243-73, 1984
22. Gold R, Lepow, M L, Goldschneider I, et al: Kinetics of antibody production to group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines administered during the first six years of life: prospects for routine immunization of infants and children. *J Infect Dis* 140:690-7, 1979
23. Lepow M L, Goldschneider, et al: Persistence of antibody following immunization of children with groups A and C meningococcal polysaccharide vaccines. *Pediatrics* 60:673-80, 1978
24. Lepow M L, Beeler J, et al: Reactogenicity and immunogenicity of a Quadrivalent Combined Meningococcal Polysaccharide Vaccine in children. *J Infect Dis* 154:1033-36, 1986

F...

25. Millar J W, et al: In vivo and in vitro resistance to sulfadiazine in strains of *Neisseria meningitidis*. J A M A 186:139, 1963
26. Glode. MP, Robbins, JB, et al: Cross Antigenicity and immunogenicity between capsular polysaccharides of group C *Neisseria meningitidis* and of *Escherichia coli* K 92. J Infect Dis 935:94, 1977
27. Vann. WF, Liu. ty, Robbins JB.: *Bacillus pumilus* polysaccharide cross reactive with meningococcal group A polysaccharide. Infect immun 13:1654, 1976
28. Anonymous. Defences against meningococcal infections. Lancet ii929-30,1985
29. Informes Semanales de Casos nuevos de Enfermedades del Boletín Epidemiológico, SSA 1980-85, 1 a 52.
30. Weinstein L. Bacterial meningitis. Med Clin North Am - 1985, 69:219-29.
31. Greenwood. B M , et al: Complement and meningococcal infection. Br Med J i:797-9, 1976
32. Waage., A, Halstensen. A, Espevik. T: Association between tumour necrosis Factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. LANCET i: 355-7, 1987
33. Powers DR, et al: Purpura fulminans with acquired deficiencies of proteins C and S. N Engl J Med 317:571-2, 1987
34. Kaplan. J M, et al: Selective impairment of B cell function by *neisseria meningitidis*. Cell Immunol. 100: 247-59, 1986
35. Andersen. B M, Solberg. O, et al: Endotoxin liberation from *Neisseria meningitidis* isolated from carriers and clinical cases. Scand J infect Dis 19:409-19, 1987
36. Fredman. A, Fleischer G: Unsuspected meningococemia - treated with orally administered amoxicillin. Pediatr Infect D 1:38-9, 1982
37. Sullivan T, et al: *Neisseria meningitidis* bacteremia in children: Quantitation of bacteremia and spontaneous clinical recovery without Antibiotic therapy-pediatrics 80:63-7, 1987

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

38. Toews, W, et al: Skin Manifestations of meningococcal infection. An immediate indicator of prognosis. *Am J Dis Child* 127:173-76, 1974
39. Chu, D, Blaisdell, F.: Purpura Fulminans. *Am J Surgery* - 143:356-62, 1982
40. Leclerc, F, et al: Prognostic factor of severe infectious purpura in children. *Intensive Care Med* 11:140-43, 1985
41. Edwards, M, et al: Complications and sequelae of meningococcal infections in children. *J Pediatr* 99:540-45, 1981
42. Stiehm, E, Damrosch, D.: Factors in the prognosis of meningococcal infection. *J Pediatr* 68:457-67, 1966
43. Niklasson, P, et al: Prognostic factors in meningococcal disease. *Scand J Infect Dis* 3:17-25, 1971
44. Prognosis of meningococcal septicaemia (letter). *Sinclair J F. Lancet* 1987, Jul 4, 2 (8549):38
45. Simpson, D, Reilly Px: Pediatric coma scale. *Lancet* 1982, ii450.
46. Lewis, L: Prognostic factors in acute meningococemia. *Arch Dis Child* 54:44-8, 1979
47. Mc Cormick, J, B, Bennett, J: Public Health Considerations in the management of meningococcal disease. *Ann Intern Med* 83:883-6, 1975
48. Sivonen, A, et al: The effect of chemoprophylactic use of rifampin and minacycline on rates of carriage of *Neisseria meningitidis* in army recruit in Finland *J Infect Dis* 137:238, 1978
49. Smith, H: Chemoprophylaxis of meningitis. *Arch Dis Child* 61:4-5, 1986
50. Committee on infectious diseases of the American Academy of Pediatrics. Report of the committee on infectious diseases, 2d. Ed. Illinois: American Academy of Pediatrics, 244-47, 1986
51. Scribner RK, et al: Activities of eight new beta lactam antibiotics and seven antibiotic combinations against *Neisseria meningitidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 21:678-180, 1982

52. Tuncer. MA: Meningococcal disease in turkish children: Analysis of 383 cases. XV International Congress of - Chemotherapy, Estambul, July 19.24, 1987, Abstract Book, p 292
53. Anderson. BM: Mortality in meningococcal infections. Scand J. Infect Dis 10:277-82, 1978