

11237



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADOS  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
DR. FEDERICO GÓMEZ

PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR  
NEISSERIA MENINGITIDIS EN EL HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"  
DURANTE EL PERÍODO DE 1990 AL 2004.

## TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

**DR. ROBERTO TEPATZI CARRANCO**

TUTOR: DR. JOSÉ DE JESÚS CORIA LORENZO



MÉXICO, D. F..

2005

0348212



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADOS**

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO**

**DR. FEDERICO GÓMEZ**

*Blanco*

PREVALENCIA DE INFECCION POR NEISSERIA MENINGITIDIS EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GOMEZ"  
DURANTE EL PERÍODO DE 1990 AL 2004.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
PEDIATRIA MÉDICA

PRESENTA:

**DR. ROBERTO TEPATZI CARRANCO**

TUTOR

**DR JOSÉ DE JESÚS CORIA LORENZO**



# INDICE

	Pág.
Resumen Español.....	04
Resumen Ingles.....	05
<b>I.-Introducción.....</b>	<b>06</b>
1. Etiología.....	08
2. Epidemiología.....	11
3. Etiopatogenía.....	16
4. Cuadro clínico.....	19
5. Diagnostico.....	21
6. Diagnostico diferencial.....	24
7. Tratamiento.....	25
8. Complicaciones.....	27
9. Medidas de control.....	28
10. Vacunas.....	30
11. Pronostico.....	32
<b>II.- Planteamiento del problema.....</b>	<b>33</b>
a) Justificación.....	33
b) Objetivo general.....	33
c) Objetivo específicos.....	33
d) Hipótesis.....	34
<b>III.- Metodología.....</b>	<b>35</b>
<b>IV.- Resultados.....</b>	<b>36</b>
<b>V.- Análisis.....</b>	<b>41</b>
<b>VI.- Conclusiones.....</b>	<b>45</b>
<b>VII.- Recomendaciones.....</b>	<b>46</b>
<b>VIII.- Referencias.....</b>	<b>47</b>
<b>Anexo A (Graficas).....</b>	<b>49</b>
<b>Anexo B (Tablas).....</b>	<b>55</b>

## DEDICATORIA:

- Dedicada a mis padres, Rosalba y Apolinar, a quienes quiero y admiro tanto, ya que gracias a su comprensión y apoyo, estuvieron siempre conmigo a mi lado en momentos de tristezas y alegrías.
- A mi abuela Olga, ya que gracias a su apoyo amor y comprensión que me brindo siempre, logre terminar y salir adelante en los momentos más difíciles de mi vida, y aunque ya no estés conmigo, se que desde el cielo me vas a cuidar; siempre te voy a querer y a recordar toda la vida: gracias abuelita.
- A mi hermana Rosalba por compartir conmigo momentos de alegría y tristeza, por confiar en mi siempre con un apoyo incondicional y verdadero.
- A mi hermana mayor Sonia, por que gracias a sus consejos y apoyo logre salir siempre adelante, ya que ha sido siempre un ejemplo a seguir para mí.
- A mis tíos Elizabeth y Miguel Ángel porque han creído y confiado en mi como médico, por sus consejos y apoyo en todo momento de mi vida.
- A mi primo Eligio, que ha sido como un hermano para mí, porque siempre creyó en mí en todo momento, por su confianza y cariño.

Prevalencia de *Neisseria meningitidis* en el Hospital Infantil de México  
Federico Gómez durante el período de 1990 al 2004.  
Tepatzi Roberto, Coria José de Jesús

## Introducción.

La infección por *Neisseria meningitidis* continua siendo un problema de salud pública y que afecta tanto a países desarrollados como a subdesarrollados. La persistencia de *Neisseria meningitidis* se debe al gran número de portadores asintomáticos que existen en el mundo y a su forma de transmisión. Los factores de riesgo más importantes son el medio socioeconómico bajo, infecciones de vías aéreas superiores, el tabaquismo activo y pasivo, y el hacinamiento. Aun no se conocen los factores en porque una persona que adquiere desarrolla una meningococcemia grave y otra que la adquiere desarrolla inmunidad contra el microorganismo. Algunos factores que se han encontrado son daño a la mucosa nasofaríngea, cepas virulentas, ausencia de anticuerpos y disminución del complemento. El uso de la inmunoprofilaxis con la vacuna es la clave para un control efectivo de la enfermedad, ya sea con polisacáridos monovalentes o bivalentes (serogrupos A y C), tetravalentes (A, C, Y, W-135), la conjugada (serogrupo C), o la combinada de proteínas de membrana celular y polisacárido (B y C).

## Material y Métodos.

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo de una serie de casos, durante el período comprendido de enero de 1990 a diciembre del 2004 en donde se revisaron todos los expedientes de los pacientes que hayan ingresado con el diagnóstico de meningococcemia al Hospital Infantil de México Federico Gómez, corroborado por hemocultivo positivo para cualquiera de los 5 serogrupos más comunes (A, B, C, Y, W-135), por cultivo de LCR o por aglutinación en látex en LCR. Se incluyeron a todos los pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico corroborado.

## Resultados.

Al finalizar la evaluación y recopilación de los datos se encontraron 5 casos de meningococcemia de enero de 1990 a diciembre del 2004, de los cuales el 80% corresponden a casos de mujeres y el 20% fueron hombres, con una edad media de 6.5 años, así como 40% en lactantes menores y 40% adolescentes. El 100% proviene de medio socioeconómico bajo. El cuadro clínico principal fue fiebre, vomito y crisis convulsivas con el 80%. El serogrupo predominante fue del tipo B con el 40% y el C con el 20%, aislados por hemocultivo periférico. El tratamiento fue por 10 días a base de cefotaxima con adecuada respuesta al tratamiento.

## Conclusiones.

La enfermedad ocasionada por *Neisseria meningitidis* continua siendo una de las principales causas de meningitis bacteriana y sepsis a nivel mundial; y México ha figurado como una de los países que ha registrado menos casos de esta enfermedad.

Palabras clave: *Neisseria meningitidis*, meningococcemia.

Prevalence of *Neisseria meningitidis* in the Mexico hospital children's  
Federico Gomez in the period of 1990 a 2004  
Tepatzi Carranco R, Coria Lorenzo JJ.

Background.

The infections of *Neisseria meningitidis* continue to be a public health problem among human populations in both developed and developing countries. The global persistence of *Neisseria meningitidis* is due to the significant number of carriers and the dynamics of transmission and disease. Multiple factors have been identified that predispose to the transmissibility of *Neisseria meningitidis*, including, low medium socioeconomic, active or passive inhalation tobacco smoking, upper viral respiratory tract infections, and over crowding. Not yet understand why people with meningococcal disease are manifested, and the other development immunity. Some of the determinants of invasiveness of the bacteria include nasopharyngeal mucosal damage in colonized individuals, absence of bactericidal antibodies, and deficiencies of the complement system. The key to effective control and prevention of meningococcal disease is immunoprophylaxis. Available vaccines include the polysaccharide monovalent, bivalent (serogroups A, C), or tetravalent (A, C, Y, W-135 serogroups), vaccines; conjugate vaccines (serogroups C); and the combined vaccine with outer membrane proteins and polysaccharide (serogroups B, C).

Methods.

In the study are including all the patient's pediatrics admitted in the period of 1990 a 2004 in the hospital, with meningococcal disease. We realized one study retrospective and descriptive, of the series of case. The diagnostic of meningococcal infection, was realized with blood cultivation, cefalorraquid liquid cultivation, or agglutination in latex, for the serogroups more common (A, B, C, Y, W-135).

Results.

At the end of study, five case the meningococcal infections are reports, 80% correspond and the women, 20% correspond and the men, with age medium the 6.5. 40% correspond and child and 40% adolescents. The low medium socioeconomic correspond and the 100%. Meningococcal disease is manifested with fever, vomit, and convulsion. The serogroup predominant is *Neisseria meningitidis B* with 40%, *Neisseria meningitidis C* with 20%. The mean treatment instituted was cefotaxime for 10 days.

Conclusions.

Meningococcal infections constitute a significant global public health problem, and Mexico is the countries with low cases de meningococcal disease.

Key words: *Neisseria meningitidis*, meningococemia.

## I.- INTRODUCCION

Las infecciones meningocócicas descritas por primera vez por Vieusseux en 1805 como fiebre cerebrospinal epidémica, siguen constituyendo un problema de salud a nivel mundial. La mayor parte de las personas con infecciones meningocócicas en los países desarrollados se recuperan de la enfermedad, pero existe un porcentaje de pacientes que sucumben a las formas fulminantes a pesar de los avances de las unidades de cuidados intensivos. Estos casos, especialmente cuando se producen en el contexto de brotes de infección, producen alarma en la sociedad y no son olvidados con rapidez. (1, 2, 3)

La enfermedad meningocócica es una enfermedad contagiosa ocasionada por *Neisseria meningitidis* o meningococo. La infección ocurre en formas endémicas y epidémicas, tanto en países desarrollados como en desarrollo, a pesar de haber avances importantes en la epidemiología, diagnóstico, y tratamiento de la enfermedad meningocócica (2, 3). La aparición de casos de infección se ha asociado tradicionalmente a gran estrés social y médico, debido al carácter fulminante de las presentaciones clínicas de la enfermedad. El impacto histórico de la enfermedad y su devastadora persistencia a escala mundial se debe a que las vacunas que actualmente se encuentran disponibles son imperfectas, ya que no se ha logrado identificar medidas de control necesarias para disminuir el nivel de portadores asintomáticos. De la misma forma, se ha logrado identificar que el meningococo es una bacteria con una gran patogenicidad y virulencia (4, 5, 8).

La persistencia de *Neisseria meningitidis* se debe al gran porcentaje de portadores y a la dinámica de transmisión de la bacteria. Aproximadamente 500 millones de personas en el mundo son portadores de *N. meningitidis* en la nasofaringe. Los factores de transmisibilidad identificados han sido el tabaquismo activo o pasivo, la presencia de infecciones virales del tracto respiratorio superior, épocas de sequía, y el hacinamiento. Por lo anterior se han descrito brotes de enfermedad meningocócica en cuarteles militares, escuelas, cárceles y dormitorios (2, 8). Algunos determinantes que permiten la invasión

sistémica incluyen daños en la mucosa nasofaríngea de portadores, cepas virulentas con formación de cápsula, ausencia de anticuerpos bactericidas, y deficiencias del sistema de complemento (2).

*Neisseria meningitidis* es la causa más común de meningitis bacteriana en el mundo occidental, más significativamente en aquellos países que han introducido la vacunación universal contra *Haemophilus influenzae* tipo b. Además, la mortalidad por la enfermedad meningocócica es considerablemente mayor que la producida por la meningitis debida al *H. influenzae*, y evoluciona en forma de brotes y epidemias en el ámbito mundial, mientras que la última es esencialmente esporádica. La enfermedad meningocócica puede tratarse con relativo éxito, en casos individuales de la enfermedad, mientras que somos incapaces, hasta el momento de conocer con profundidad su comportamiento epidemiológico. Actualmente se ha avanzado mucho en conocimiento acerca de su transmisión, fisiopatología, respuesta inmune, y de los determinantes de virulencia, en casi 200 años, sin embargo no podemos explicar el porque al adquirir el microorganismo una persona, desarrolla la forma invasiva de la enfermedad, mientras que otros cientos de personas que igualmente la adquieren desarrollan inmunidad a la infección (1, 2, 5, 8).

Actualmente existen 2 tipos principales de manifestación clínica de la enfermedad: la meningitis meningocócica, y la meningococemia o septicemia meningocócica. La primera es la forma más común, la cuál se presenta durante epidemias, y tiene buen pronóstico si se trata de forma adecuada. La segunda, en contraste, es menos frecuente pero altamente letal aun con tratamiento, y se caracteriza por cultivos positivos para *Neisseria meningitidis* con datos de respuesta inflamatoria sistémica exagerada, asociada a endotoxemia. La septicemia meningocócica es considerada una urgencia médica y casi ninguna otra enfermedad infecciosa lleva tan rápido a la muerte (1, 6, 12)

Sin embargo es fundamental subrayar que la clave para el control efectivo de la enfermedad meningocócica es la inmunoprofilaxis. Las vacunas disponibles incluyen las de polisacáridos monovalentes o bivalentes, (serogrupos A y C), tetravalentes (A, C, Y, W-

135), la conjugada (C), o la combinada de proteínas de membrana celular y polisacárido (2, 6, 15). Actualmente en México se han visto forzados a establecer planes nacionales de respuesta que incluyen la disponibilidad de vacuna y de medicamento para quimioprofilaxis, debido a que se ha visto un incremento de casos de enfermedad por *Neisseria meningitidis* grupo C en el país, es por eso que actualmente las medidas de control y la promoción a la salud son fundamentales para el desarrollo de la enfermedad (1, 8, 11).

### 1.- ETIOLOGÍA

*Neisseria meningitidis* es un diplococo gram negativo, aeróbica, inmóvil, no esporulada, usualmente encapsulada y piliada, que se logra aislar en medio enriquecido, sin inhibidores cuando se aísla de líquido cefalorraquídeo, y con inhibidores cuando se buscan portadores (2). La tinción de gram revela que los microorganismos se presentan en parejas y poseen una morfología con aplanamiento de las superficies adyacentes. Los meningococos son colonizadores comensales habituales de la nasofaringe en la mayor parte de la población, siendo que el ser humano es el único reservorio natural. *Neisseria meningitidis* es una bacteria de desarrollo delicado y su crecimiento se ve favorecido en un ambiente húmedo a 35-37 grados C, con una atmósfera que contenga de un 5-10% de dióxido de carbono. El medio Mueller-Hinton y los medios agar sangre y agar chocolate también facilitan su crecimiento. En los medios de cultivo sólidos se observan colonias transparentes no pigmentadas y no hemolíticas. *Neisseria meningitidis* se identifica por su capacidad de fermentar glucosa y maltosa pero no sucrosa ni lactosa. No producen indol ni sulfuro de hidrógeno. Los meningococos son gérmenes oxidasa-positivos debido a que poseen una citocromo oxidasa en su pared celular y a que producen un súper óxido dismutasa (1, 2, 3, 6, 18).

La pared celular del meningococo posee lipooligosacáridos que contienen un lípido "A", la cuál se comporta como una endotoxina, cubiertos por una cápsula de

polisacáridos y de acuerdo con la reactividad inmunológica y a las variaciones antigénicas de la cápsula dan lugar a 13 serogrupos diferentes ( A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W-135, X, Y, Z) pero la gran mayoría de las infecciones meningocócicas a nivel mundial están causadas por los serogrupos A y C, para los cuales la vacuna de polisacárido es efectiva, y por el serogrupo B , el cuál contiene un polisacárido poco inmunogénico, debido posiblemente a su contenido de ácido polisiálico, que también se encuentra en células neuronales fetales en humanos (3). Los lipooligosacáridos y las diversas familias de proteínas (porina, proteína asociada a opacidad) presentes en el complejo de la membrana externa se emplean para clasificar las distintas cepas en serogrupos, los cuales constituyen un factor importante en la invasividad (9).

El polisacárido capsular está constituido por homopolímeros o heteropolímeros de unidades repetidas de monosacáridos, disacáridos y polisacáridos. El componente que confiere la propiedad de invasividad a la bacteria, es la presencia de derivados moleculares del ácido siálico en la cápsula del meningococo. Sin embargo, para el serogrupo A, el determinante principal es la molécula N-acetil-manosina-1 fosfato (2). La clasificación de *Neisseria meningitidis* también puede hacerse por sus proteínas de membrana externa (OMP), en serosubtipos, de acuerdo con las proteínas de clase 1 de la membrana externa, o en serotipos, de acuerdo con las proteínas de clase 2 o 3 (6).

El meningococo tiene la capacidad de intercambiar el material genético encargado de la producción de la cápsula y por tanto, puede cambiar de serogrupo B al C o viceversa. El proceso patogénico de *Neisseria meningitidis* se inicia con la adherencia de la bacteria a la superficie de las microvelocidades del epitelio cilíndrico no ciliado de la nasofaringe, en donde se multiplica. Los pili son las adhesinas que utilizan durante el contacto inicial con el receptor CD 46, proteína presente como cofactor de la membrana (2). Las proteínas asociadas a la opacidad (Op, Opa y Opc), se unen al receptor CD 66 y a los receptores proteoglicanos como heparán sulfato, lo cual inicia cambios en la conformación, dados por arreglos en la molécula de actina. La adherencia estimula la entrada de la bacteria a las células epiteliales, lo que permite atravesar el epitelio mucoso mediante vacuolas

fagocíticas. La producción de la cápsula se detiene a la entrada de la bacteria a la célula epitelial (6). La sobrevivencia del meningococo en las células epiteliales se favorece por la producción de proteasa de IgA1, la proteína proB y al inactivar a la molécula LAMP1 (1). La mayoría de las personas que se encuentran colonizadas con *Neisseria meningitidis*, se mantienen asintomáticas y otras penetran la mucosa entrando a la circulación, causando enfermedad sistémica. Únicamente las cepas virulentas que se encuentran a un huésped susceptible lo enferman aún con anticuerpos protectores (2).

Un incremento en la incidencia de casos de la enfermedad, refleja la introducción, transmisión y adquisición de una cepa virulenta, la cuál produce una cápsula que provee protección, para evadir la respuesta inmune del huésped, particularmente la activación de los mecanismos de lisis, mediados por complemento dependientes de anticuerpos. Por otro lado la presencia de los pili, así como los factores de adquisición de nutrientes, principalmente los mecanismos para la obtención de hierro, tal como la transferrina, o lactoferrina, incrementan su potencial patogénico. La liberación de vesículas de la membrana externa que contienen lipooligosacáridos, las proteínas de la membrana externa, fosfolípidos, y polisacáridos capsulares se asocian también a la patogenicidad de las cepas con potencial invasivo (1, 3, 6).

Diversos investigadores han demostrado que la ausencia de anticuerpos bactericidas en presencia de colonización nasofaríngea con meningococo se asocia al desarrollo de la enfermedad. Otras características genéticas se han asociado a un incremento en el riesgo de la enfermedad como son polimorfismos en los genes para lecitina, asociada a manosa, y los del factor de necrosis tumoral. Algunos investigadores han demostrado la expresión de pilC, que es un pilus expresado in vivo, responsable de facilitar al meningococo el cruce de la barrera hematoencefálica. Así mismo han notado que las personas infectadas con *Bacillus pumilus* o *E. coli* con antígeno K1 pueden desarrollar respuesta protectora humoral cruzada con meningococo, debido a que estas bacterias contienen moléculas inmunológica y químicamente similares ha algunos antígenos capsulares del meningococo (1).

## *2.- EPIDEMIOLOGIA*

Los primeros informes de esta enfermedad se dieron en 1805, por Vieusseux, durante una epidemia que azotó las afueras de Ginebra, Suiza. Sin embargo el agente causal de la enfermedad fue identificado por Weichselbaum hasta 1887. Durante la 1ra y 2da guerra mundial se presentaron muchas epidemias (4). En el continente africano se han reportado múltiples epidemias desde el inicio del siglo (10). Desde tiempo atrás existen descripciones de meningitis meningocócica en Sudán, sin embargo, la enfermedad se dispersó al norte de África alrededor de 1880. Después de la segunda guerra mundial, la meningitis epidémica meningocócica causada por el serogrupo A ha sido escasa en países desarrollados, y en regiones de África persiste con un impacto devastador (5).

Durante la segunda mitad del siglo XX, el serogrupo A, ha sido la forma predominante, sin embargo, los otros serogrupos (B, C, Y, W-135 y X) han participado en los últimos años. Las circunstancias que han ocasionado estas epidemias continúan sin poder definirse, pero se han relacionado con el hacinamiento, el desplazamiento de las poblaciones, factores climáticos, y la virulencia de las cepas. En 1996 hubo un número sustancial de casos de meningitis con mortalidad elevada, con 188 341 casos, con 20,000 muertes entre enero y octubre de 1996. La incidencia de la enfermedad se ha incrementado en diversos países de América, Asia, Europa. Se observó un incremento significativo en Italia, Portugal, España, y Yugoslavia en 1970 y 1971, en Bélgica en 1972, en Argentina 1974, Reino Unido entre 1974 y 1975, y en Francia en 1973 y 1978. En Finlandia, Mongolia y en la Unión Soviética entre 1973 y 1974 (4, 5, 7, 8).

Los serogrupos A, B, C producen la mayoría de los casos a escala mundial, siendo los serogrupos B y C responsables en la mayoría en Europa y América (2). Los serogrupos A y C predominan en Asia y África. Estados Unidos de América, Suecia e Israel son los únicos países en los que hay aumento en la incidencia del serogrupo Y. La enfermedad meningocócica por el serogrupo B causó 68% de los casos en Europa de 1993 y 1996. En Cuba de 1982 a 1984 y Chile de 1986 a 1993 causó epidemias por el serogrupo B (15). En Estados Unidos de América la causa más frecuente de brotes de meningitis por

meningococo ha sido el serogrupo C, sin embargo en el 2000, en pacientes que regresaron del peregrinaje a Arabia Saudita, se asocio al serogrupo W-135 (20). Entre 1996 y 1998 el serogrupo Y, causo 1/3 de los casos, no obstante los serogrupos C y B continúan siendo los principales asociados a enfermedad esporádica (5).

El último brote registrado en América Latina el cual ocasiono gran impacto se presento en Uruguay en el 2001 y fue ocasionado por los serogrupos B y C. El carácter endémico de la infección meningocócica se ve interrumpido por brotes que presentan un agrupamiento temporal y geográfico (18). La prevalencia de portadores nasofaríngeos es de un 5 al 10%, siendo más elevada en niños que acuden a guarderías y en situaciones de hacinamiento. La tasa de portadores puede alcanzar el 100% en poblaciones cerradas durante brotes epidémicos. La incidencia de la enfermedad meningocócica oscila entre 0.8 al 1.3 casos por 100,000 habitantes durante la década de los 90, con 2,100 a 3,500 casos por año. La enfermedad invasiva es más frecuente entre los niños pequeños, con una incidencia que oscila entre los 9 casos por 100, 000 habitantes, durante el primer año de vida (7).

Los varones resultan ligeramente más afectados que las mujeres (55%). Casi 50% de los casos se producen en niños menores de 2 años de edad y un 25% de los casos se producen en personas de más de 30 años (15). En los últimos años se está observando un aumento de la incidencia en el grupo de edad de entre los 15 y 19 años. Los estudiantes universitarios presentan un riesgo de 2-8 veces más elevado que los no universitarios (13). Las infecciones virales, en especial la gripe, el tabaquismo y la exposición al humo del tabaco, el vivir en condiciones de hacinamiento, las enfermedades crónicas, y un nivel socioeconómico bajo se asocian a un riesgo más elevado de padecer una infección meningocócica (4, 5).

La meningitis representa el 58% de los casos de infección meningocócica. Se consigue aislar *Neisseria meningitidis* en la sangre en 2/3 de los casos, en el líquido cefalorraquídeo en la mitad de los casos, y en el líquido articular en el 1%. Los serogrupos

B y C son los causantes de casi la mitad de los casos en niños pequeños, en los países desarrollados. Los casos debidos a cepas del serotipo Y, han ido en aumento en la década de los 90, sobre todo entre los adolescentes y los adultos, al igual que los serogrupos B y C, de manera que cada uno produce 1/3 de los casos en este grupo de edad (8).

La colonización asintomática de las vías aéreas superiores proporciona el foco a partir del que se disemina el microorganismo. La transmisión tiene lugar de persona a persona a través de gotitas de secreciones respiratorias. Desde la introducción de la vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* se ha convertido en una de las 2 causas principales de meningitis bacterianas en niños pequeños, y sigue siendo una causa importante de septicemia (1).

La enfermedad se presenta con mayor frecuencia en niños menores de 5 años de edad, teniendo una tasa pico de ataque entre los 3 y 5 meses de edad. Los contactos estrechos de los pacientes con enfermedad meningocócica corren mayor riesgo de desarrollar la infección. Se han presentado brotes en comunidades semicerradas, entre ellas centros de cuidados infantiles, escuelas, universidades, y campamentos de reclutas militares. La mayoría de los casos son esporádicos y menos del 5% están desarrollados con brotes. Los brotes a menudo son precedidos por un desplazamiento en la distribución etaria, de los casos hacia un grupo etario mayor. Los pacientes con una deficiencia de un componente terminal del complemento (C5-C9), deficiencias de properdina o asplenia anatómica o funcional corren mayor riesgo de enfermedad meningocócica invasora y recurrente. Se considera que los pacientes tienen la capacidad de transmitir la infección hasta 24 horas después del comienzo del tratamiento eficaz (4, 5, 8).

La enfermedad endémica está producida por cepas heterogéneas de meningococos. El análisis electroforético de isoenzimas y los estudios genotípicos han revelado que los brotes epidémicos, están causados por las mismas cepas (clones). La extensión intercontinental de los clones causantes de epidemias es un hecho bien documentado. En Estados Unidos se produjeron 26 brotes locales entre 1994 y 1996 a diferencia de los 6

brotos que se observaron entre 1980 y 1989. Un brote se define como la aparición de 3 o más casos dentro de una misma comunidad, en un período de 3 meses, de modo que la tasa de ataque es superior a 10 casos por 100,000 habitantes. La región del Pacífico noroeste han experimentado un incremento en la forma endémica de la enfermedad por el serogrupo B, en la franja de edad de los 15 a 19 años (20). La enfermedad meningocócica, en especial la producida por el serogrupo A, constituye un problema de salud importante en los países en vías de desarrollo. En muchas zonas geográficas como en China o África, la enfermedad es endémica (10-25 casos /100,000 habitantes), pero puede presentar brotes epidémicos periódicos graves con 100-500 casos por 100,000 habitantes (10). La enfermedad endémica es más común en los niños pequeños, mientras que la enfermedad epidémica afecta por lo general a niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes. Las situaciones de hacinamiento aumentan el riesgo de extensión de la epidemia (15). Durante el invierno de 1945 y hasta el 31 de agosto de 1949, en la ciudad de San Luis Potosí se registró la última gran epidemia nacional de meningococo en México. Durante este brote hubo aproximadamente 753 casos en todos los grupos de edad, que aparecieron en 339 niños, y constituyeron 45% del total. Estos casos fueron confirmados por cultivos de muestras de líquido cefalorraquídeo, utilizando el medio agar-nopal de Ramírez. La mayoría de los casos se presentaron en niños desnutridos que habitaban los barrios más pobres de San Luis Potosí, en las zonas donde abundan las vecindades, la vida en promiscuidad y hacinamiento. En los registros de 1949 se mencionan que la miseria, el frío y el trabajo intenso y precoz en la población afectada, como factores predisponentes para la enfermedad. Posteriormente se agrega la inhalación de grandes cantidades de polvo por las excavaciones de la calle para colocación del drenaje, lo que posiblemente origino una irritación de la nasofaringe, facilitando la entrada del meningococo (2, 11).

Desde entonces de ese tiempo a la fecha actual, los casos de meningitis o meningococcemia han sido esporádicos a nivel nacional. México se ha considerado actualmente como uno de los países que menos casos de meningococo se han registrado. Recientemente se han comunicado a la secretaría de salud un número creciente de casos asociados a *Neisseria meningitidis* del serogrupo C, el cuál aparece de forma esporádica en lugares como el Distrito Federal y el Estado de México (11).

**Incidencia de Enfermedad Meningocócica  
en México, según el Sistema Nacional  
de Vigilancia Epidemiológica de  
1990 a 1994.**

Año	Total de casos
1990	8
1991	3
1992	19
1993	18
1994	10
1995	51
1996	73
1997	0
1998	39
1999	37
2000	4
2001	2
2002	24
2003	78
2004	2

Hasta el 02 de Febrero del 2004 (11).

### 3.- ETIOPATOGENIA

*Neisseria meningitidis* es un patógeno que se transmite principalmente por la vía respiratoria. La colonización nasofaríngea suele ser asintomática y puede durar semanas o meses. La diseminación es poco frecuente y suele producirse de forma precoz tras el contacto con cepas nuevas, viéndose facilitada en caso de coincidir con una infección viral de las vías respiratorias. Los meningococos producen una proteasa de IgA, que contribuye a la colonización de las mucosas por medio de la escisión de la bisagra rica en prolina de la IgA presente en las secreciones (3).

Los meningococos se adhieren selectivamente a las células epiteliales no ciliadas a través de sus pili o fimbrias tipo IV. Las fimbrias se unen a las proteínas CD46 (receptores de C3b, C4b, del virus del sarampión y otros), presentes en la superficie de la célula epitelial. Esta unión induce en la célula una serie de reorganizaciones en su citoesqueleto y la producción de microvillis que conducen a la endocitosis. De la membrana externa del patógeno se extiende la proteína asociada a la opacidad (OPA), que interactúa con los receptores moleculares humanos CD66, facilitando la adhesión y la endocitosis, dando lugar a la penetración de gérmenes al interior de la célula en vacuolas de la membrana celular. Las porinas son proteínas presentes en el meningococo que participan en el proceso de endocitosis, en la supervivencia intracelular, en la apoptosis de las células invadidas y en la capacidad de eludir la acción del sistema del complemento por su unión a la proteína fijadora de C4b (1).

Tras atravesar el epitelio, el meningococo puede introducirse en el torrente sanguíneo. Los anticuerpos sericos frente a los antígenos de superficie del meningococo, cuando existen, son capaces de bloquear la diseminación hematogena a través de la lisis bacteriana mediada por el sistema de complemento. La ausencia de anticuerpos antimeningocócicos se asocia con el desarrollo de meningocóemia. Si la bacteriemia no es eliminada, la interacción con los fagocitos persiste, las bacterias se adhieren a las células endoteliales, (con los pili, OPA y las proteínas de porina), y el sistema de complemento

continúa activándose (1, 6). La expresión de las moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales, se ve influida por los lipooligosacáridos y por los liposacáridos capsulares, que facilitan la unión de los leucocitos. La supervivencia del meningococo se ve favorecida por una cápsula de polisacáridos, que le protege de ser fagocitado y por un sistema que depura el hierro, empleando la transferrina y la lactoferrina del huésped. Las interacciones que se establecen entre bacteria- fagocito- célula endotelial- sistema de complemento, conducen a la producción de múltiples citocinas proinflamatorias entre las que se incluyen el TNF alfa, IL-1B, IL-6, IL-8, y a la activación de la vía extrínseca de la coagulación, a través de la inducción de la expresión del factor tisular en la células endoteliales y en los monocitos así como activación de la vía intrínseca de la coagulación. El grado de activación del complemento y de la cascada de la coagulación, la concentración de citocinas circulantes y el riesgo de mortalidad se correlacionan con la concentración plasmática de lipooligosacáridos meningocócicos al comienzo de los síntomas (1, 2, 3).

La fuga capilar y la coagulación intravascular diseminada, pueden conducir al fallo sistémico multiorgánico, al shock séptico, y muerte. Los casos mortales por lo general presentan unas concentraciones elevadas de TNF alfa, y de interleucinas. Los niveles de TNF alfa y de lipooligosacáridos disminuyen en cuanto se inicia el tratamiento antibiótico, lo que se correlaciona con la eliminación de las bacterias viables. Los antígenos no lipooligosacáridos parecen impulsar la maduración de las células dendríticas, que es requerida para iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa. La producción de IL-12 en respuesta a los lipooligosacáridos meningocócicos, producen una respuesta Th1. Los anticuerpos bactericidas producidos se dirigen contra el polisacárido capsular, las proteínas de la membrana externa, y los antígenos lipooligosacáridos (1).

La mayor parte de las personas desarrollan una inmunidad natural frente a *Neisseria meningitidis*, tras sufrir colonizaciones repetidas por diferentes serogrupos, o tras la colonización del aparato gastrointestinal por enterobacterias poseedoras de antígenos, con los que presentan una reactividad cruzada (3). Una proporción elevada de lactantes también son portadores de cepas no encapsuladas y no patógenas de *Neisseria lactamica*, lo que contribuye al desarrollo de inmunidad frente al meningococo. El efecto protector de

las IgG maternas se pierde en los primeros 3 meses de vida, lo que explica la elevada frecuencia de enfermedad invasiva en el primer año de vida (2).

Durante la meningococemia es frecuente la aparición de vasculitis difusa, y de CID. En los vasos de pequeño calibre, en las arteriolas y en los capilares, se observa coágulos de fibrina ricos en leucocitos. La hemorragia focal y la necrosis resultante, puede producirse en cualquier órgano. En la mayor parte de los casos mortales, se encuentra afectación cardíaca, cutánea, de membranas serosas y mucosas, del sistema nervioso central y de las glándulas suprarrenales. En el 50% de los casos mortales de enfermedad meningocócica se observa miocarditis. Durante la meningococemia fulminante es frecuente la hemorragia suprarrenal difusa (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). La meningitis se caracteriza por la presencia de células inflamatorias aguda en las leptomeninges y en los espacios perivascuales. La cerebritis focal es infrecuente (1, 16, 19).

Las personas que padecen un déficit primario del sistema del complemento presentan un riesgo superior de desarrollar la enfermedad meningocócica, por lo que el complemento desarrolla un papel importante en la defensa del huésped frente al meningococo. Un 50-60% de los pacientes con déficit de properdina, de factor D o de otros componentes terminales de la cascada del complemento padecerán infecciones bacterianas graves causadas sobre todo por *N. meningitidis*. La recurrencia de la enfermedad es más frecuente si existen deficiencias de los componentes terminales del sistema del complemento, que con déficit de properdina. La prevalencia de déficit del sistema de complemento en los pacientes con infecciones meningocócicas es superior en los niños mayores de 5 años en comparación con los niños menores de 5 años (1).

Los factores del huésped que pueden influir en la gravedad de la enfermedad meningocócica son los polimorfismos de la IL- 1, los antagonistas de los receptores de IL- 1, la lecitina fijadora de manosa y genes del receptor Fc, de las regiones promotoras de TNF alfa y del activador-inhibidor 1 del plasminogeno. La presencia del factor V de leiden contribuye a exacerbar la púrpura fulminante pero no afecta a la tasa de mortalidad (6).

El antígeno capsular del grupo B está compuesto de un homopolímero de ácido sialico que no despierta una respuesta inmunitaria importante debido a las similitudes estructurales existentes con las moléculas de adhesión, de las células neurales. Dicho antígeno tampoco activa la vía alternativa del sistema de complemento la cual constituye una pieza fundamental en la respuesta inmunitaria innata y es esencial en la protección frente a infecciones para los que no se posee anticuerpos específicos. Esto explica la mayor prevalencia de enfermedad meningocócica causada por el serogrupo B en los niños pequeños (2).

#### *4.- CUADRO CLINICO*

Uno de los grandes retos del diagnóstico de la enfermedad meningocócica es que las manifestaciones clínicas son difíciles de distinguir de otras infecciones menos graves del tracto respiratorio superior. El cuadro de meningitis aguda purulenta es la forma usual de manifestación de la infección meningocócica. El espectro de manifestaciones clínicas de la enfermedad meningocócica puede variar desde la fiebre y la bacteriemia oculta, hasta la sepsis, el shock, y la muerte (3). La enfermedad meningocócica puede presentar diferentes cuadros, entre los que se incluyen la bacteriemia, la sepsis, la meningococemia (sepsis) sin meningitis, y la meningitis con o sin meningococemia. Al menos el 80% de los pacientes presenta signos clínicos evidentes. La bacteriemia meningocócica oculta se presenta a menudo como un síndrome febril con o sin síntomas asociados, como si de una infección viral leve se tratase. La curación puede ocurrir sin haber instaurado un tratamiento antibiótico, pero en algunos casos se desarrolla meningitis. Se calcula que la infección de las meninges es el resultado de la diseminación hematogena de la bacteria, se observa en un 50% de los pacientes y es similar en sus manifestaciones iniciales a otras meningitis bacterianas (6).

**Meningococemia aguda:** En las fases iniciales puede remedar un proceso viral con faringitis, fiebre, mialgia, debilidad, vómitos, diarrea y/o cefalea. Se puede observar una erupción maculo papular antes del desarrollo de las manifestaciones más graves. En los casos fulminantes la enfermedad progresa con rapidez, en cuestión de horas, hacia el shock séptico, que se caracteriza por hipotensión, CID, acidosis, hemorragia suprarrenal, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y coma. Las petequias y la púrpura pueden ser un signo destacado (púrpura fulminante). Se puede acompañar o no de meningitis. Otras formas de presentación simultánea incluyen artritis supurativa, neumonía, miocarditis, y pericarditis purulenta (2).

El cuadro clínico más frecuente es la meningitis meningocócica, que por lo general responde al tratamiento antibiótico adecuado, y a las medidas de soporte. Suele cursar con cefalea, fotofobia, aletargamiento, vómitos, rigidez de nuca y otros signos de irritación meníngea. Las crisis convulsivas y otros signos neurológicos focales son más frecuentes en la meningitis causada por neumococo o por *Haemophilus influenzae* tipo b, que en la meningitis meningocócica. La meningoencefalitis es infrecuente y suele asociarse a infecciones producidas por el serogrupo A (16).

Las manifestaciones clínicas menos frecuentes de la enfermedad incluyen endocarditis, pericarditis purulenta, neumonía, endoftalmítis, linfadenitis mesentérica, osteomielitis, sinusitis, otitis media y celulitis orbitaria. La conjuntivitis purulenta primaria puede llegar a ser invasiva. Un 15% de los casos de neumonía meningocócica tienen empiema pleural. Las infecciones del tracto genitourinario por el meningococo son raras, pero puede haber uretritis, cervicitis, vulvovaginitis y proctitis (1, 2).

Los hemocultivos son positivos en tres cuartas partes de los pacientes con meningitis meningocócica (2). El meningococo del grupo C causa una gran letalidad y se relaciona con una mayor incidencia de meningococemia. Los serogrupos A y C se asocian principalmente a brotes de meningitis, sin embargo, también pueden presentarse como meningococemia (16).

Algunos investigadores han demostrado la presencia de niveles elevados de lipooligosacárido en plasma, en pacientes con meningocóccemia, y bajos en líquido cefalorraquídeo, mientras que se han identificado lo contrario en pacientes con meningitis. Esto se ha correlacionado también con los niveles del factor de necrosis tumoral e interleucina 1, como factores pronósticos de la enfermedad. *Neisseria meningitidis* puede afectar el tracto respiratorio en la forma de neumonía, epiglotitis y otitis media. La neumonía se observa en 5 a 15% de los casos con enfermedad meningocócica invasiva, particularmente con los serogrupos Y, y W-135. El diagnóstico de la neumonía por meningococo se dificulta, porque el aislamiento del meningococo de secreciones respiratorias no distingue a las personas que son portadores asintomáticos de aquellos que tienen neumonía (1).

Entre las formas locales de infección que se dan en baja frecuencia, la conjuntivitis, en un 18% de los casos puede pasar de un proceso local en conjuntiva para diseminarse y causar ya sea meningococemia o meningitis bacteriana (12).

**Meningocóccemia crónica:** Es menos frecuente y se caracteriza por la presencia de fiebre, aspecto no tóxico, artralgias, cefalea y una erupción similar a la observada en la infección gonocócica diseminada. Los síntomas son intermitentes. La duración media de la enfermedad es de 6 a 8 semanas. Los hemocultivos suelen ser negativos inicialmente. Los casos que no reciben tratamiento pueden desarrollar meningitis (2).

## 5.- DIAGNOSTICO

El diagnóstico definitivo de la enfermedad meningocócica se establece tras el aislamiento del microorganismo de cualquier fluido corporal estéril, como la sangre, el LCR, o el líquido sinovial. El aislamiento de la nasofaringe no es diagnóstico de enfermedad invasiva. Se realiza a partir de la sangre o el LCR. Los cultivos suelen ser

negativos cuando el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previo. A veces es posible identificar meningococos en los cultivos o en las tinciones de gram de lesiones petequiales o papulares. Ocasionalmente se pueden aislar bacterias en la capa leucocítica de la sangre centrifugada (2, 3).

En la meningitis las características clínicas y morfológicas del LCR, son las propias de la meningitis bacteriana aguda. Los cultivos de LCR de los pacientes con meningococemia sin pleocitosis del LCR, ni signos clínicos de meningitis a veces son positivos. Las muestras de LCR con microorganismo en la tinción de gram en ocasiones tienen un cultivo negativo. Los neumococos pueden ser confundidos con meningococos en las tinciones de gram muy decoloradas (16).

La detección de antígenos polisacáridos capsulares en el LCR con aglutinación rápida en látex apoya el diagnóstico en los casos con clínica compatible con el diagnóstico de enfermedad meningocócica (16). Estas pruebas son más útiles cuando los resultados son positivos en pacientes en tratamiento parcial, y con cultivos negativos. Las pruebas antigénicas que se utilizan en sangre y orina no son útiles. Las pruebas antigénicas rápidas no son fiables para diagnosticar infecciones por cepas del serogrupo B por la existencia de reacciones cruzadas con otras bacterias. La detección del meningococo en la sangre y el LCR por la reacción de cadena de la polimerasa se ha empleado para investigación y utilización de fines clínicos (1, 2).

Otros hallazgos de laboratorio incluyen leucopenia o leucocitosis, a menudo con neutrofilia, trombocitopenia, proteinuria, y hematuria. Con frecuencia existe la elevación de la velocidad de sedimentación globular, y de la proteína C reactiva. Puede haber hipoalbuminemia, hipocalcemia, y acidosis metabólica con elevación de los niveles de lactato. Los pacientes con CID tienen disminución del nivel sérico de protrombina, y de fibrinógeno, con prolongación de las pruebas de coagulación (1).

**Características del líquido cefalorraquídeo en la meningitis meningococcica.**

<b>Características macroscópicas</b>	<b>Turbio o francamente purulento</b>
<b>Leucocitos</b>	<b>Más de 1000 células/mm<sup>3</sup> con 80% PMN</b>
<b>Tinción de Gram</b>	<b>Diplococos gram negativos intracelulares o extracelulares en 80% no tratados previamente</b>
<b>Proteínas</b>	<b>Elevadas &gt; 80mg/dl.</b>
<b>Glucosa</b>	<b>&lt; 40mg/dl.</b>

**DEFINICIONES DE CASOS DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASORA**

**Confirmados:**

- Aislamiento de *Neisseria meningitidis* de un sitio habitualmente estéril en:
  - Sangre
  - Líquido cefalorraquídeo.
  - Líquido sinovial.
  - Líquido pleural
  - Líquido pericárdico
  - Lesión petequial o purpúrica.

**Presuntivos:**

- Diplococos gramnegativos en cualquier líquido estéril como el líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial, o aspirado de una lesión petequial o purpúrica.

*Probables:*

- Una prueba antigénica positiva para *Neisseria meningitidis* en líquido cefalorraquídeo en ausencia de un cultivo positivo de un sitio estéril en el contexto de una enfermedad clínica compatible con enfermedad meningocócica o púrpura fulminante clínica en ausencia de un hemocultivo positivo.

6.-DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La enfermedad meningocócica puede presentarse igual que la sepsis o la meningitis causada por otras bacterias gram positivas como *S. pneumoniae*, la fiebre maculosa de las montañas rocosas, el tifus epidémico o la endocarditis bacteriana. Se debe descartar una encefalitis de origen vírico, o de otra etiología. Otras enfermedades que poseen algunas características en común con la infección meningocócica incluyen las vasculitis autoinmunitarias, la enfermedad del suero, el síndrome hemolítico-urémico, enfermedad de Kawasaki, púrpura trombocitopénica idiopática, erupciones de origen medicamentosa e intoxicación por algunos venenos. Las infecciones graves por *echovirus* en particular por los tipos 6, 9, 16 y *coxsackie* virus principalmente por los tipos A2, A4, A9 Y A16 y otros tipos de virus pueden presentarse inicialmente como una infección meningocócica (1, 2, 6).

La erupción purpúrica o petequeal de la meningocócemia es similar a la observada en otras vasculitis generalizada. En las infecciones víricas o por *S. pyogenes* suele verse una erupción petequeal benigna. Las erupciones petequeales observadas en ciertas infecciones meningocócicas pueden ser confundidas con un exantema de origen vírico (6).

## 7.- TRATAMIENTO

El fármaco de elección en los pacientes hospitalizados es la Penicilina G de 250,000U a 400,000U/kg/día, cada 4-6 horas por vía IV. La cefotaxima en dosis de 200mg/kg/día y ceftriaxona a 100mg/kg/día son alternativas aceptables que se emplean como parte del tratamiento empírico inicial. El cloramfenicol de 75 a 100mg/kg/día cada 6hrs por vías IV, es una alternativa eficaz en los pacientes alérgicos a los antibióticos B-lactámicos. El tratamiento debe ser habitualmente de 5 a 7 días con antibióticos adecuados en la mayoría de los casos de enfermedad meningocócica invasora (2).

El tratamiento precoz de las infecciones meningocócicas puede prevenir la aparición de secuelas importantes, aunque no siempre es posible, sobre todo cuando no se presentan los signos cutáneos de la enfermedad. La presencia de fiebre elevada y leucocitosis con neutrofilia es frecuente en los niños mayores y los adolescentes, sin otros signos de sospecha de infección. Durante los brotes de infección meningocócica se puede valorar iniciar el tratamiento empírico de modo ambulatorio en pacientes seleccionados, y en los niños con erupción petequiral sin toxemia. Antes de iniciar el tratamiento se deben practicar hemocultivos (6).

Se han detectado cepas de *Neisseria meningitidis* parcialmente resistentes a la penicilina en Europa, África, Canadá y Estados Unidos. La pérdida de sensibilidad a la penicilina se cree que es debida en parte a alteraciones de la proteína 2 fijadora de la penicilina. Esta resistencia parcial a la penicilina no parece afectar la respuesta al tratamiento. Las cepas productoras de B-lactamasas son extremadamente infrecuentes (3).

Las medidas de soporte adecuadas son una parte fundamental del tratamiento. Se han propuesto muchos tratamientos complementarios para los casos más graves. Se está evaluando el tratamiento de la sepsis grave y de la coagulación intravascular diseminada en los niños mediante la reposición de proteína C. La proteína C es un factor anticoagulante que también controla la respuesta inflamatoria y cuyos niveles se encuentran disminuidos

durante la coagulación intravascular diseminada. Se han estado realizando tratamientos con anticuerpos monoclonales humanos HA-IA frente a endotoxinas y con proteínas bactericidas recombinantes que aumentan la permeabilidad (1).

***Pruebas de sensibilidad:***

Actualmente no está indicada la realización sistemática de pruebas de sensibilidad de los aislamientos de los meningococos. Sin embargo, se han identificado esporádicamente cepas resistentes a la penicilina en algunas regiones de los Estados Unidos y otras regiones de Europa. Deben realizarse pruebas de sensibilidad seleccionadas de los aislamientos de los meningococos según lo indique la evolución clínica del paciente. Las cepas de meningococos resistentes para las que la concentración inhibitoria mínima (CIM) de penicilina es superior a  $1\mu\text{g/ml}$  son raras. Casi todas las cepas informadas tienen sensibilidad intermedia, con una CIM para penicilina de  $0,12\mu\text{g/ml}$  o mayor pero menor a  $1\mu\text{g/ml}$ . El tratamiento con penicilina en altas dosis es eficaz contra las cepas moderadamente sensibles, por lo que sigue siendo necesario mantener un nivel continuo de alerta (3).

## 8.- COMPLICACIONES

Las complicaciones agudas se relacionan con la vasculitis, CID, e hipotensión presentes en los casos graves de enfermedad meningocócica. Los infartos cutáneos focales suelen cicatrizar pero pueden infectarse en forma secundaria, dando lugar a una cicatrización importante que puede requerir injertos cutáneos. La gangrena de las extremidades que se observa en la púrpura fulminante puede requerir amputaciones. Durante la fase aguda de la infección se pueden producir diversas complicaciones entre las que se incluyen la hemorragia suprarrenal, la endoftalmítis, la artritis, la endocarditis, la pericarditis, la miocarditis, la neumonía, el absceso pulmonar, la peritonitis y los infartos renales. La coagulación intravascular diseminada puede originar necrosis avascular de la epífisis, y defectos metafiso-epifisiarios que resultan en alteraciones del crecimiento y deformidades esqueléticas tardías (2).

La secuela neurológica más frecuente es la sordera, observándose en un 5-10% de los niños con meningitis. En los casos más graves se pueden producir una trombosis cerebral, arterial o venosa, que pueden desencadenar un infarto cerebral. Es infrecuente que la meningitis se complique con una efusión o empiema subdural, o con un absceso cerebral. Otras secuelas neurológicas infrecuentes incluyen la ataxia, las crisis convulsivas, la ceguera, la parálisis de pares craneales, la hemiparesia o la tetraplejía y la hidrocefalia obstructiva. Esta última complicación se suele presentar unas 3-4 semanas después del inicio de la enfermedad (14).

Las complicaciones no supurativas de la enfermedad meningocócica se cree que son mediadas por inmunocomplejos y se presentan en los 4 a 9 días posteriores al inicio de la enfermedad. La artritis y la vasculitis cutánea son los cuadros más frecuentes. La artritis es monoarticular u oligoarticular, afectando a las articulaciones grandes y cursa con derrames estériles que responden a fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Las secuelas crónicas son poco frecuentes (14). Dado que los pacientes con meningitis meningocócica están afebriles tras 1 semana de egreso hospitalario, la persistencia de la fiebre tras 5 días de tratamiento antibiótico obliga a buscar enfermedades por inmunocomplejos. Durante la

infección meningocócica son frecuentes las infecciones latentes por el virus del *herpes simple* (2).

#### 9.- MEDIDAS DE CONTROL

Los contactos cercanos a un paciente con enfermedad meningocócica poseen un riesgo elevado de infección y deben ser vigilados y buscar atención médica en caso de aparición de fiebre (4).

##### ***Observación cuidadosa:***

Los contactos domésticos, escolares y de centros de cuidado infantil expuestos deben ser observados cuidadosamente. Las personas expuestas que desarrollan la enfermedad febril deben ser sometidas a una evaluación médica rápida, y si está indicado, debe administrarse tratamiento antibiótico apropiado para las infecciones (4).

##### ***Quimioprofilaxis:***

El riesgo de contraer una enfermedad meningocócica invasora entre los contactos de los casos es el factor determinante cuando se toma la decisión de administrar quimioprofilaxis (7).

***Riesgo elevado:*** quimioprofilaxis recomendada (contacto estrecho)

- Contacto domestico: es especial en los niños pequeños.
- Contacto en el centro de cuidado infantil o en la guardería en los 7 días previos
- Exposición directa a secreciones del paciente por un beso o por compartir cepillos de dientes o cubiertos, que son marcadores de contacto social estrecho.
- Reanimación boca a boca, contacto sin protección durante la intubación endotraqueal en los 7 días previos al comienzo de la enfermedad.
- Comer o quedarse a dormir con frecuencia en la misma vivienda que el paciente (7).

*Riesgo bajo:* no se recomienda quimioprofilaxis.

- Contacto casual: sin antecedentes de exposición directa a las secreciones orales del paciente.
- Contacto indirecto: sólo contacto con un contacto de alto riesgo, sin contacto directo con el paciente.
- Personal de atención de salud sin exposición directa a las secreciones orales del paciente (7).

*En un brote o agrupamiento de casos:*

- La quimioprofilaxis para personas que no son de alto riesgo sólo debe administrarse luego de una evaluación (7).

*Regímenes de antibióticos:*

La rifampicina, la ceftriaxona y la ciprofloxacina son los antibióticos de elección adecuados para la quimioterapia. El fármaco de elección en la mayoría de los casos es la rifampicina. La ceftriaxona administrada en una sola dosis intramuscular ha mostrado ser más eficaz que la rifampicina oral para erradicar la portación faríngea de meningococos del serogrupo A aunque contra los otros serogrupos es similar. La ceftriaxona tiene la ventaja de su fácil dosificación y administración (2).

**Regímenes de quimioprofilaxis recomendados para los contactos de alto riesgo y los casos índice de enfermedad meningocócica invasora.**

<i>Lactantes, niños Y adultos.</i>	<i>Dosis</i>	<i>Duración</i>	<i>%Eficacia</i>	<i>Precauciones</i>
<b>Rifampicina:</b>				
< 1 mes	5mg/kg c/12hr VO	2 días	72-90	Puede interferir con anticonceptivos orales y de otros medicamentos para Convulsiones y anticoagulantes.
> 1 mes	10mg/kg c/12hr (600mg máx.) VO	2 días	72-90	
<b>Ceftriaxona:</b>				
< 12 años	125mg por IM	Dosis única	97	
> 12 años	250mg por IM	Dosis única	97	
<b>Ciprofloxacino:</b>				
> 18 años	500mg por VO	Dosis única	90-95	No usar en menores de 18 años ni embarazadas.

**10.- VACUNA ANTIMENINGOCÓCICA**

En Estados Unidos existe una vacuna antimeningocócica cuadrivalente específica contra los serogrupos A, C, Y, W-135 de *Neisseria meningitidis*, la cual a sido aprobada para niños mayores de 2 años de edad. La vacuna que consiste en 50 ug de cada uno de los respectivos polisacáridos capsulares bacterianos purificados, se administra por vía

subcutánea con una sola dosis de 0.5ml y puede aplicarse simultáneamente con otras vacunas pero en sitio diferente (9).

Actualmente no se dispone de ninguna vacuna para prevenir la enfermedad causada por meningococos del grupo B. La vacuna antimeningocócica contra el grupo A es inmunogénica en niños de 3 meses y mayores, aunque no se logra una respuesta comparable a la observada en los adultos hasta los 4 a 5 años de edad. En niños menores de 18 meses se han administrado 2 dosis con un intervalo de 3 meses para el control de las epidemias. Cuando se administra la vacuna cuadrivalente a lactantes en un brote causado por meningococos del grupo A la respuesta a los polisacáridos del otro grupo de meningocócico habitualmente es baja. El polisacárido del grupo C no induce una respuesta de anticuerpos antes de los 24 meses de edad. Se ha demostrado que en los niños de 2 años y mayores los polisacáridos de las vacunas contra los grupos Y y W-135 son inmunogénicos y seguros (1).

No se recomienda la inmunización sistemática de los niños con vacuna de polisacáridos de meningococo porque la tasa de infección es baja, la respuesta en niños pequeños es mala, la inmunidad es de duración relativamente corta y puede afectar la respuesta a dosis posteriores. Sin embargo, se recomienda la inmunización de los 2 años y mayores pertenecientes a grupos de alto riesgo, incluidos los que tienen asplenia funcional o anatómica, o los que tienen deficiencias de los componentes terminales del complemento o de la properdina (2). La vacunación de los estudiantes universitarios está recomendada por la American College Health Association (13). La vacunación puede ser beneficiosa para las personas que viajan a países en los cuales se sabe que existe enfermedad meningocócica hiperendémica o epidémica causada por un serogrupo que se puede prevenir con la vacuna (2).

Para la revacunación existe poca información para determinar la necesidad o el momento oportuno cuando el riesgo de enfermedad continúa o reaparece. En los adultos vacunados los anticuerpos séricos persisten por alrededor de 5 años, pero en los niños, en

particular en los que han sido inmunizados por primera vez antes de los 4 años, la concentración de anticuerpos declina en los 3 años posteriores a la vacunación. Dado que la revacunación únicamente produce anticuerpos contra el grupo A y no para el grupo C únicamente se recomienda la revacunación en zonas de alto riesgo. Las reacciones adversas infrecuentes y leves, la más común de las cuales es el eritema localizado durante 1 a 2 días, la cuál no modifica el esquema de aplicación (2).

## *11.- PRONOSTICO*

La tasa de mortalidad de la enfermedad meningocócica invasiva sigue siendo del 8 al 13% a pesar de los avances médicos. Los factores indicativos de un mal pronóstico en el debut son hipotermia, hipotensión, shock, púrpura fulminante, crisis convulsivas, leucopenia, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, acidosis y niveles sericos elevados de endotoxina y de TNF alfa (1). La presencia de petequias de menos de 12 horas de evolución en el momento del ingreso, junto con la fiebre elevada y ausencia de meningitis indican una rápida progresión y un peor pronóstico (2)

Tras la resolución de la infección aguda se debe descartar la existencia de un posible déficit del sistema de complemento, sobre todo en los niños mayores y en los adolescentes. Las infecciones recidivantes también pueden ser graves (2).

## II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta ahora no se tiene un estudio adecuado sobre la epidemiología de la infección por *Neisseria meningitidis*, así como los serogrupos más comunes en nuestro hospital. Por otro lado se desconoce actualmente en nuestra institución la morbimortalidad asociada, así como frecuencia de los casos en los últimos 14 años, la presentación clínica, la presencia de secuelas y gravedad de las mismas, el tratamiento empleado y su pronóstico.

### a).- *Justificación.*

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez no se han realizado estudios de prevalencia de infección por *Neisseria meningitidis*, así como de su forma de presentación, por lo que consideramos prudente el realizar el estudio para determinar la prevalencia de la meningococemia, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, y así determinar la presentación clínica y su magnitud con la severidad de las secuelas.

### b).- *Objetivo general.*

Determinar la prevalencia de la infección por *Neisseria meningitidis* en el Hospital infantil de México Federico Gómez

### c).- *Objetivos específicos.*

Determinar los factores de riesgo, la presentación clínica y de laboratorio, la presencia de secuelas provocadas por el mismo en niños menores de 18 años de edad atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el período de enero de 1990 hasta diciembre del 2004. Determinar la prevalencia de meningococemia según los grupos de edad, neonatos, lactantes, preescolares, escolares y adolescentes, determinar

la principal forma de presentación y las complicaciones asociadas, y enumerar secuelas a su egreso hospitalario.

d).- Hipótesis.

La infección por *Neisseria meningitidis* en el Hospital Infantil de México Federico Gómez es poco frecuente en nuestra institución, con tan solo 5 casos reportados en los últimos 15 años, con una tasa de mortalidad muy baja.

### **III.- METODOLOGÍA.**

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo de una serie de casos, durante el período comprendido de enero de 1990 a diciembre del 2004 en donde se revisaron todos los expedientes de los pacientes que ingresaron con el diagnóstico de meningococcemia al Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el período ya mencionado. Los datos de los expedientes se recopilaron en un formato de excel, en donde se revisaron las variables de edad, fecha de ingreso, tiempo de evolución, signos y síntomas al ingreso, citometría hemática al ingreso, tiempos de coagulación al ingreso, fibrinogeno, dimero -d, evolución clínica, complicaciones, tratamiento y días de tratamiento.

En este estudio se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de meningococcemia corroborado por hemocultivo positivo para cualquiera de los 5 serogrupos más comunes, ya sea A, B, C, Y, y W-135, y por líquido cefalorraquídeo con las siguientes características: con aspecto turbio, con elevación de las proteínas de más de 80mg/dl, aumento de los leucocitos de más de 1000/mm<sup>3</sup> con predominio de más del 80% de polimorfonucleares, hipoglucoorraquia, así como estudio de gram positivo para diplococos gram negativos y/o aglutinación en látex positiva para cualquiera de los 5 serogrupos más comunes.

Todos los pacientes fueron valorados por el servicio de Infectología. Se excluyeron a todos los pacientes que no se aisló la bacteria en los hemocultivos o no se presentó en el líquido cefalorraquídeo el gram positivo o la coaglutinación positiva para cualquiera de los 5 serogrupos más comunes.

En el análisis de los datos recopilados se realizó estimación puntual y por intervalos de confianza del parámetro poblacional de interés (proporción). Los resultados obtenidos se describieron en proporciones y frecuencias representadas en tablas y gráficas.

#### *IV.- RESULTADOS.*

Al finalizar la evaluación y recopilación de los datos se encontraron 5 casos de meningococcemia de enero de 1990 a diciembre del 2004, de los cuales el 80% corresponden a casos de mujeres y el 20% fueron hombres (Ver gráfica 1). Además se encontró una prevalencia del 0.1% con un intervalo de confianza al 95% de 0.04% al 0.1%.

La edad de distribución fue entre 1 mes a los 14 años de edad con una media de 6 años 5 meses (Ver tabla 1). Según la edad, el grupo más afectado fue el de los lactantes menores con el 40%, el de los adolescentes con el 40% tal como se muestra en la tabla 2 y gráfica 2.

Por otro lado se encontró que los meses de mayor afectación fueron en el período de noviembre con el 60%, donde se presentaron el mayor número de casos de meningococcemia en el hospital; posteriormente agosto con el 20% y Mayo con el 20% durante el periodo del estudio. El mayor numero de casos se presento en 1999 con 2 casos que corresponde a el 40%, en el 2004 con 2 casos que corresponde al 40% seguido del 2002 con 1 caso que corresponde a el 20% como se muestra en la tabla 3 y gráfica 3.

Según el tiempo de evolución de los síntomas a su ingreso se observo que el tiempo más frecuente de inicio de los síntomas previos al ingreso a este hospital fue de 72 horas de evolución con el 60%, y de 48 horas de evolución con el 20% y de 24 horas de evolución con el 20% como se muestra en la tabla 4 y gráfica 4.

Por otro lado cabe mencionar que 80% de los pacientes tenían el esquema de vacunación completo de acuerdo al sistema nacional y en el 20% se encontró incompleto. (Ver tabla y Gráfica 5)

### Manifestaciones clínicas:

Los síntomas más frecuentes que se presentaron en los pacientes estudiados fueron fiebre en el 100% de los casos, vomito en el 80%, crisis convulsivas con el 80%, rechazo a la vía oral en el 60%, irritabilidad en el 60%, petequias en el 60%, cefalea en el 40%, tos en el 20%, rinorrea en el 20%, palidez en el 20%, y diarrea en el 20%. Teniendo entonces que los tres síntomas predominantes fueron la fiebre, el vomito y crisis convulsivas. (Ver tabla 6 y grafica 6)

A la exploración física a su ingreso se encontró alteraciones neurológicas como deterioro en el estado de alerta en el 100% de los pacientes, hiperreflexia en el 60%, babinsky 40%, meningismo 40%, alteración de la marcha en el 40%, en el 20% disminución de la fuerza e hiporreflexia, y en el 60% de encontraron petequias de 0.5mm de diámetro sin desaparecer a la digitopresión y datos de choque en el 80% caracterizados por hipotensión, llenado capilar retardado, aumento de la frecuencia cardiaca. (Ver tabla 7 y grafica 7)

Cabe señalar que de todos los casos estudiados se encontró que en el 20% de los casos presentaron una infección de vías respiratorias superiores previa al inicio de las manifestaciones clínicas, así como en otro 20% se encontró antecedente de padres drogadictos, y en el 100% de los casos provenían de medio socioeconómico bajo. (Ver grafica 8)

### Laboratorio:

Durante el estudio, se encontró en la citometría hemática completa la presencia de anemia leve en el 20%, leucocitosis de más de 15, 000 en el 60%, bandemia de más de 10 en el 80%, trombocitopenia en el 60%, así en el 80% de los pacientes el TP se encontró prolongado con más de 15 segundos y el TTP se encontró prolongado con más de 40

segundos. El fibrinogeno se encontró disminuido en el 20% y dímeros -D positivos en el 60% como se muestra en la grafica 9.

#### Diagnóstico:

El estudio de LCR solo se realizo en 3 de los casos lo que corresponde a el 60% de los pacientes, donde se reporta que en el 6.3% se reporta pleocitosis, en el 6.3% proteinorraquia, y en el 6.3% hipoglucorraquia. Por otro lado no se encontró estudio de LCR dentro de límites normales. Finalmente, en los 3 casos realizados se encontró más de un valor alterado en el líquido cefalorraquídeo como se muestra en la tabla 8.

El estudio de coagulación se realizo en el 100% de los pacientes a los cuales se les hizo el estudio de toma de líquido cefalorraquídeo, en donde se reporto positiva en el 66.6% de los pacientes para el serogrupo W-135, y en el 33.3% positiva para el serogrupo C. (Ver tabla 9 y grafica 10)

El estudio de cultivo de líquido cefalorraquídeo se realizo en el 100% de los pacientes a los cuales se les hizo el estudio, reportándose positivo únicamente en 1 de los 3 casos lo que corresponde a el 33.3% y el 66.6% se reporto negativo. (Ver tabla 10 y grafica 11)

En el estudio de cultivo de sangre este se realizo en los 5 casos lo que corresponde al 100% de los pacientes. Por otro lado solo se reportaron positivos en 3 pacientes lo que corresponde a el 60%, de estos el 40% se reportar como meningococo del grupo B y el 20% corresponde a meningococo del grupo C. El otro 40% se reporta el hemocultivo negativo. De estos solo 1 paciente se reporta positivo tanto hemocultivo como cultivo de LCR positivo para meningococo del grupo C lo que corresponde a el 20%. Cabe mencionar que

solo se reporta en 2 de los 3 pacientes cultivo negativo de las lesiones dermicas (petequias). (Ver tabla 11, tabla 12 y grafica 12)

#### Complicaciones:

Durante la estancia hospitalaria se encontró como complicación el síndrome de Waterhouse-Friderichsen en 1 caso que corresponde al 20%, en otro paciente un caso con lesión medular que corresponde al 20%. En 2 casos se presento datos de edema cerebral moderado en la TAC lo que corresponde al 40%. Sin embargo en el 20% de los pacientes no se reportan complicaciones durante su evolución clínica y no se presentaron otro tipo de complicaciones. (Ver tabla 13 y grafica 13)

Así mismo las secuelas detectadas al egreso que se presentaron fueron la presencia de disminución de la fuerza en el 20%, actividad epiléptica en otro 20%, en el 40% de los pacientes no se reportan secuelas. Por otro lado según el grupo etario más afectado fue el de los adolescentes, tal y como se muestra en la tabla 14.

La mortalidad de la infección por *Neisseria meningitidis* del periodo comprendido de enero de 1990 a diciembre del 2004 fue del 20% (1 caso). Según el grupo etario esta se presento en la edad comprendida de los lactantes menores. En el resto de los grupos etarios no se presento defunción, tal y como se presenta en la gráfica 14.

En el estudio postmortem que se realizo en el paciente que falleció se reporta la presencia de hemorragia extensa de las glándulas suprarrenales que junto con la presencia de trombocitopenia y de petequias en la piel se diagnostica como síndrome de Waterhouse-

Friderichsen encontrando así mismo como alteraciones concomitantes hemorragias focales en pulmón, pericardio, medula renal, hematoma de región cervical derecha, hepatomegalia, esplenomegalia y edema cerebral. Se reportan cultivos de lesión de piel negativos, con hemocultivo positivo para *Neisseria meningitidis* del grupo B. (Ver tabla 15)

#### Tratamiento.

En cuanto al tratamiento para los pacientes que presentaron coagulopatía a su ingreso esta se presentó en el 80% de los casos por lo que se inició aplicación de plasma fresco congelado en el 80% de los casos en días que variaron como mínimo 1 día y como máximo 3 días se muestra en la tabla 16.

Por otro lado el tratamiento antibiótico que se utilizó fue la cefotaxima a dosis meníngeas en el 100% de los casos con meningococemia, de estas el 20% se utilizó solo como monoterapia y en el 80% combinada con otro antibiótico. Los días de tratamiento variaron desde 4 días como mínimo hasta 14 días como máximo, como se muestra en la tabla 17.

## V. ANALISIS.

La infección por *Neisseria meningitidis* es una de las enfermedades poco presentes y con muy poca presencia en el mundo (exceptuando África) siendo una causa muy baja de hospitalización en los niños menores de 18 años de edad con una mortalidad baja reportándose hasta del 10% en los Estados Unidos de América. (2,3). En nuestro estudio en relación al sexo se reporta una prevalencia más alta para el femenino (80% de los casos) en comparación con 20% del masculino; esto comparado con lo reportando en algunos estudios donde se reporta ligero predominio por el sexo masculino (3,4).

El predominio de edad de nuestros pacientes con meningocóccemia se encontró entre la edad de lactante y adolescente con el 40% de los casos en cada grupo etario, con una media de 6 años 5 meses de edad, contrastando con lo que se reporta, que 25% de los pacientes con meningocóccemia ocurre en niños menores de 5 años de edad, con un período máximo de incidencia entre los 4 meses y los 12 meses de edad (4,5). Los factores de riesgo que se encontraron fue que el 100% de los pacientes se encontraba en el rubro de medio socioeconómico muy bajo, lo que se ha reportado como un factor de riesgo importante para la enfermedad; así como si la presencia de exposición al humo de tabaco, presentándose en el 20%, y el antecedente de infecciones respiratorias previas con un incremento por el virus de Influenza (1, 4, 5). La época del año donde se presentaron más casos de meningococemia fueron el período de invierno, con el 60% de los casos, siendo el mes de noviembre el de mayor predominio. Esto en comparación con otros estudios donde no se refiere época del año específica para la adquisición de la enfermedad. Por otra parte el número de casos reportados en nuestra institución es muy baja comparada con los casos reportados en Estados Unidos en donde aproximadamente hay 1 a 2 casos por cada 100, 000 habitantes y a nivel mundial África se reporta como el país donde más casos de meningococemia teniendo una tasa de 400-500 casos por cada 100, 000 habitantes. (1, 3, 10). En el Hospital Infantil de México Federico Gómez se reportó en el 2004 la presencia de 2 casos de infección por *Neisseria meningitidis*, con el 40% de los casos, que de acuerdo a sistema nacional de vigilancia epidemiológica, corresponde a los 2 casos identificados en el 2004 (3,5). En cuanto a la raza todos los pacientes corresponde a la raza mestiza, ya que se reporta una incidencia mayor en la población afro americana con 1.5 casos por 100,

000 habitantes, seguida de la raza anglo americana con 1.1 casos/100, 000 habitantes, con un intervalo de confianza del 95%, con un riesgo relativo de 1.4. (2, 3).

En cuanto a los síntomas predominantes al inicio de la enfermedad son fiebre en el 100%, vomito en el 80%, crisis convulsivas en el 80% y petequias en la piel en el 60% de los casos. A la exploración física el 100% de los pacientes presento alteración del estado de alerta en el 100%, hiperreflexia en el 80% y alteraciones neurológicas como meningismo, babinsky en el 40% de los pacientes. En una serie de 100 niños con enfermedad meningocócica invasiva el 71% presento fiebre, el 42% con hipotensión o disminución de la perfusión periférica, y el 34% con vómitos. En el 49% de los niños se observaron petequias, y/o púrpura. El 16% desarrollo una púrpura fulminante. Un 11% presentaron erupciones maculopapulares o lesiones pustulosas y bullosas. Otros signos y síntomas presentes fueron irritabilidad en el 21%, aletargamiento en el 30%, diarrea en el 6%, rinorrea en el 10%, crisis convulsivas en el 8%, artritis séptica en el 8%, y artritis no supurativa en el 6%. El (1% de los casos al inicio del cuadro presentaban signos radiológicos de neumonía. (1, 2, 3, 9).

En los estudios de la laboratorio al ingreso se encontró que el 80% presento datos de coagulopatía por consumo, y el 60% trombocitopenia. Los resultados tomados como electrolitos sericos, pruebas de función renal y hepática al ingreso se encontraron dentro de límites normales. En un estudio que se realizo en adultos con meningococemia se encontraron 4 variables presentes al momento de la admisión donde se encontró plaquetas por debajo de 80,000/mm<sup>3</sup>, leucocitos en LCR por arriba de 20,000, concentración de factor V por debajo de 0.2, y niveles de fibrinogeno en plasma por debajo de 1.5g/Lt. (3). En el estudio de LCR el cual se realizo únicamente en 3 pacientes, de los cuales de acuerdo a la literatura anglosajona el 6.3% presento leucocitos por arriba de 1, 000 células/mm<sup>3</sup>, el 6.3% presento proteínas por arriba de 80mg/dl, y el 6.3% glucosa de menos de 40mg/dl. (2). Por otro lado la coagulación de los 3 líquidos se reporta el 66.6% positiva para W-135 y 33.3% para serogrupo C, con resultado de hemocultivo positivo en ese paciente para el mismo serogrupo C, lo cuál corresponde a que recientemente se ha comunicado a la secretaría de salud un número creciente de casos asociados a *Neisseria meningitidis*,

serogrupo C, que aparecen, tanto en forma esporádica como en pequeños brotes (2). Los hemocultivos se realizaron en el 100% de los pacientes, reportándose positivos el 60%, con predominio del serogrupo B con el 40% y serogrupo C con el 20%, que de acuerdo a los reportes epidemiológicos, estos serogrupos son más prevalentes en el oeste de Europa con el 95% de los casos, y el serogrupo B representa 2/3 de los casos en Inglaterra. En México no hay una epidemiología establecida, ya que los casos por *Neisseria meningitidis* son bajos, pero a nivel mundial los serogrupos A, B, C, producen la mayoría de los casos a escala mundial, siendo los serogrupos B y C responsables de la mayoría de éstos en Europa y América (3,4). El tratamiento establecido en el 100% de los casos fue a base de cefotaxima a dosis meníngeas, de estos el 20% se utilizó como monoterapia y en el 80% combinado con otro antibiótico. De estos el 80% presentó adecuada respuesta al tratamiento y el 20% con mala respuesta por las condiciones hemodinámicas a su ingreso. Los días de tratamiento variaron de 4 a 14 días, con una media de días de tratamiento de 10 días. Los antimicrobianos que han resultado efectivos contra *Neisseria meningitidis* incluyen a la penicilina G, derivados de beta lactámicos, combinaciones ampicilina sulbactam, amoxicilina y ácido clavulánico. La penetración al líquido cefalorraquídeo y la susceptibilidad al antimicrobiano son fundamentales. Existen afortunadamente, niveles bajos de resistencia a la penicilina, lo cual permite continuar utilizándola, o a la ampicilina, como antimicrobianos de primera línea para tratarla enfermedad por meningococo. Las cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima y ceftriaxona, son excelentes alternativas, pero su costo es muy elevado. (1,2,3). La duración recomendada del tratamiento, en general, es de siete días en la mayoría de los países. Sin embargo, existe suficiente evidencia de que si la meningitis meningococcica se trata por 4 días con penicilina G, a las mismas dosis, es tan efectiva como si se tratara por más tiempo. (2). Es fundamental también el manejo adecuado de líquidos y electrolitos. El uso de dexametasona se realizó en el 40% de los pacientes, para disminución de la inflamación meníngea provocada por la muerte bacteriana, previo a la iniciación de los antimicrobianos, se ha sugerido, pero actualmente no existe una recomendación oficial para su uso. (2). En cuanto las complicaciones presentes a el ingreso; el 80% de los pacientes presentó datos de choque caracterizados por hipotensión, taquicardia y llenado capilar retardado, otro 20%

presento síndrome de Waterhouse-Friderichsen con la triada clásica de petequias, trombocitopenia y hemorragia suprarrenal. (2, 3, 8, 11).

## **VI. CONCLUSIONES.**

La enfermedad ocasionada por *Neisseria meningitidis* continua siendo (si no la principal) una de las causas de meningitis bacteriana y sepsis en el mundo y México ha figurado como una de los países que ha registrado menos casos de esta enfermedad a nivel mundial. En el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, únicamente se han presentado 5 casos en 15 años, por lo que *Neisseria meningitidis* no representa una causa frecuente de atención médica, pero si de urgencia prioritaria. En nuestra casuística esta infección predominó en mujeres con una relación de 4:1, y como factor de riesgo importante el tener medio socio económico bajo. Los serogrupos que se identificaron con más presencia fue *Neisseria meningitidis* serogrupo B, lo cual corresponde a los serogrupos que se reportan con mayor frecuencia en la literatura, seguido del serogrupo C, ya que no hay que olvidar que en los últimos años en México se ha presentado un número creciente de casos por *Neisseria meningitidis*, serogrupo C. Es por eso que actualmente la realización de un diagnóstico certero y oportuno, la promoción a la salud y el uso de vacunas es un eslabón importante para disminución importante tanto de los pacientes como de portadores asintomáticos.

## VII. RECOMENDACIONES

1. Realización de un diagnóstico certero y oportuno para disminución de las complicaciones.
2. Promoción a la salud, para mejorar las condiciones de vida socioeconómicas y disminución del hacinamiento y educación para el paciente.
3. Aplicación de profilaxis a todo el personal que se considere haber estado en contacto cercano a un paciente con meningocóccemia, con base en las recomendaciones ya establecidas.
4. Si el éxito es la prevención sobre el tratamiento, debemos tener en cuenta que si hay una vacuna disponible (vacuna meningocócica conjugada), ésta debe incorporarse en el esquema de vacunación en niños donde se sospeche alto riesgo de infección por *Neisseria meningitidis* ya que disminuye la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. No se recomienda la inmunización sistemática de los niños con vacuna de polisacáridos de meningococo porque la tasa de infección es baja, la respuesta en niños pequeños es mala, la inmunidad es de duración relativamente corta y puede afectar la respuesta a dosis posteriores

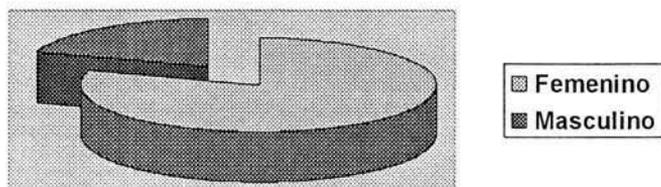
## VIII. Referencias.

- 1.- Deuren M, Brandtzaeg P, Van Der J. Update on meningococcal disease with emphasis on patogénesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 144-161.
- 2.-Almeida L, Franco C, Pérez L, Santos JI. Meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis*: epidemiological, clinical, and preventive perspectives. *Sal Pub Mex* 2004; 46: 438-450.
- 3.- Hoffman T. Meningococcal infections. *J Infect Dis* 2004; 13: 1-22.
- 4.- Morley SL, Booy R. Epidemiology and prevention of meningococcal disease. *Curr Ped* 1997; 7: 232-237.
- 5.- Riedo F, Plikaytis B, Broome C. Epidemiology and prevention of meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*, 1995; 14:243-257.
- 6.- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Eng J Med* 2003; 344:1378-1388.
- 7.- World Health Organization. Control of epidemia meningococcal disease. WHO Practical guidelines. Disponible en: <http://www.who.int/emc>.
- 8.- Shartz B, Moore PS, Broome CV. Global epidemiology of meningococcal disease. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: 118-124.
- 9.- Offit PA, Meter G. The meningococcal vaccine-public policy and individual choises. *N Eng J Med* 2003; 349: 2353-2356.
- 10.- Pollard J, Santamaría M, Maiden MC. W-135 Meningococcal disease in África. *Emerg Infect Dis* 2003 ; 9 : 2-27.
- 11.- Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Anuarios de Morbilidad de la dirección General de Epidemiología. 1992-2004. Disponible en <http://www.dgepi.org.mx>
- 12.-Kinj WJ, Mac Donald NE: *Neisseria meningitidis* in the 1990s. *Adv Pediatr Infect Dis* 1997; 13:143-164.
- 13.- Harrison LH. Preventing meningococcal infection in collage students. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 648-651.
- 14.- Naess A, Halstensen A, Nyland H. Sequelae one year alter meningococcal disease. *Acta Neural Scand* 1994 ; 89: 139-142.

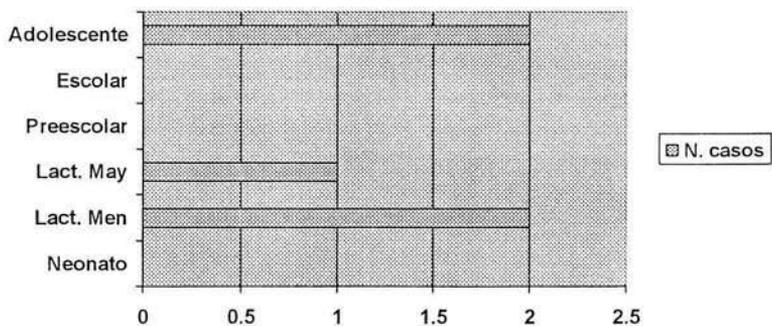
- 15.- Mohammed I, Zaruba K. Control of epidemic meningococcal meningitis by mass vaccination. *Lancet* 1996; 11:80-82.
- 16.-Quagliarello V, Scheld WM: Bacterial meningitis: patogénesis, pathophysiology, and progress. *N Engl J Med* 1992; 327: 864-872.
- 17.- Quagliarello VJ, Scheld VM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 708-716.
- 18.- Pirez MC, Picón T, Galazka J, Quian J, Gutiérrez S, Ferrari AM et al. Enfermedad invasiva meningocócica en Uruguay. Informe epidemiológico y recomendaciones. *Rev Med Uruguay* 2002; 18:83-88.
- 19.- Schildkamp RL, Lodder MC, Bijlmer HA, et al: Clinical manifestations and course of meningococcal disease in 562 patients. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 47-51
- 20.- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al: The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996. *J Infect Dis* 1999; 180: 1894-1901.

## ANEXO A (GRAFICAS)

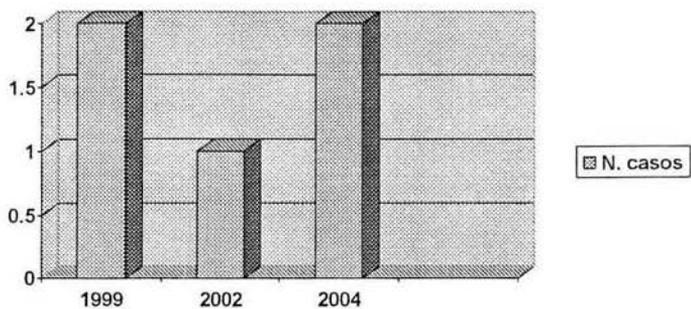
Gráfica 1. Distribución de meningococemia, según el sexo.



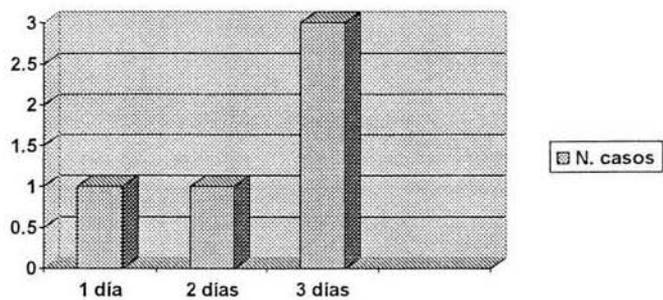
Gráfica 2. Distribución por grupo etario de la meningococemia en el HIM



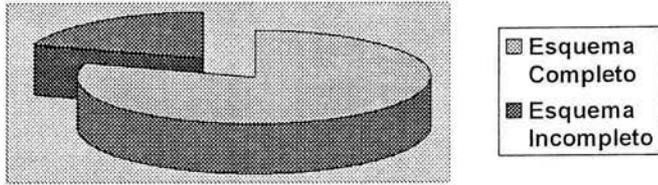
Gráfica 3. Número de casos de meningococemia por año.



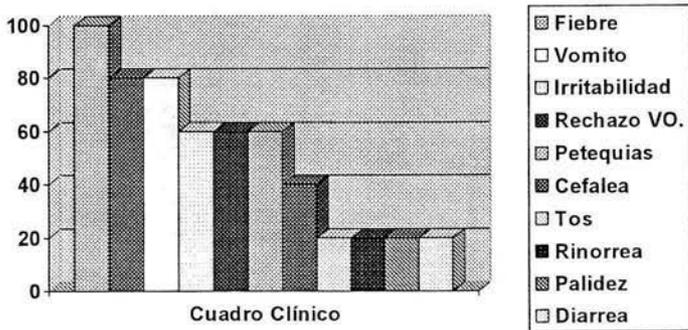
Gráfica 4. Tiempo de evolución del inicio de los síntomas previos a su ingreso.



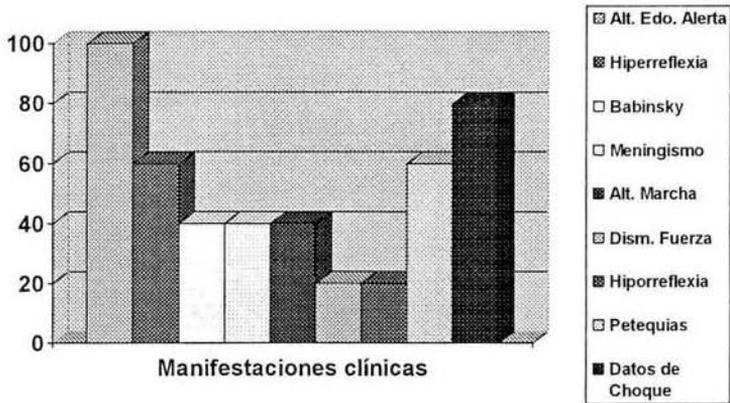
5: Representación del esquema de vacunación al ingreso.



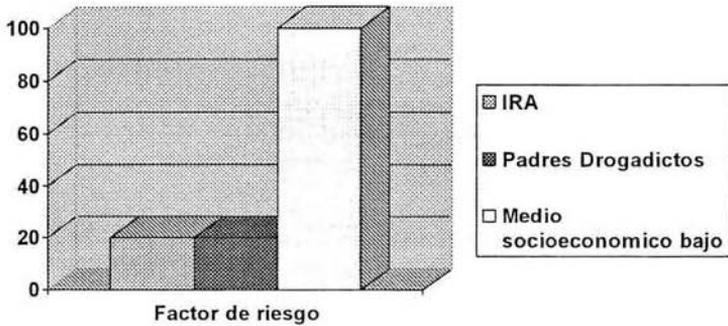
Grafica 6. Representación en % del cuadro clínico en casos de meningococcemia en el HIM.



Gráfica 7. Manifestaciones clínicas más frecuentes encontrados al ingreso.



Gráfica 8. Factores de riesgo para la meningococcemia al ingreso en el HIM.



Grafica 9. Laboratorio al ingreso en pacientes con meningococcemia.

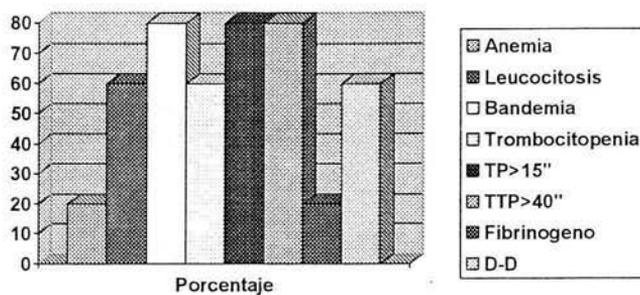
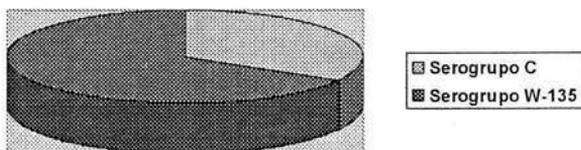
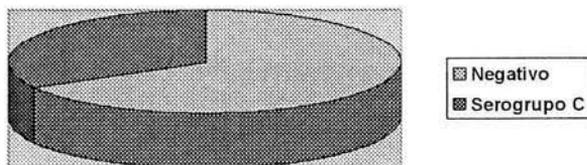


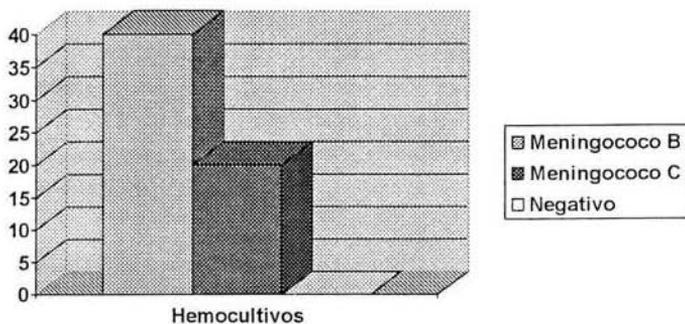
Grafico 10. Tipos de serogrupos positivos en la coagulación de LCR en meningococcemia.



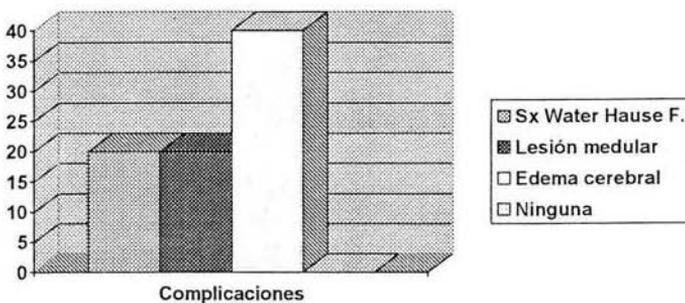
Grafica 11. Tipos de serogrupo positivo en cultivo de LCR en meningococcemia.



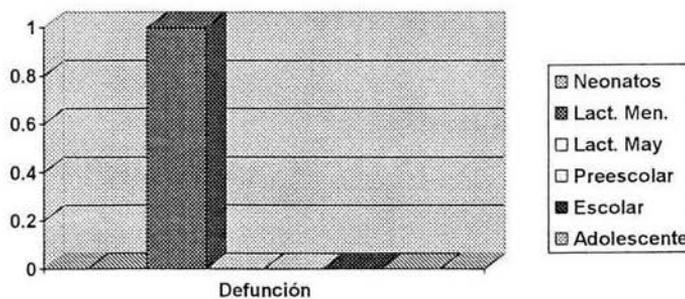
Grafica 12. Hemocultivos positivos en pacientes con meningococcemia en el HIM



Grafica 13. Tipo de complicaciones en pacientes con meningococcemia en el HIM



Grafica 14. Defunción presentada según el grupo etario.



## ANEXO B (TABLAS).

Tabla 1. Edad de presentación de la meningococcemia en el HIM.

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>
<i>Edad en meses</i>	<i>1</i>	<i>175</i>	<i>67</i>

Tabla 2. Afectación de la meningococcemia en el HIM según el grupo etario.

Grupo Etario	Numero de casos
Neonatos	0
Lactante menor	2
Lactante mayor	1
Preescolar	0
Escolar	0
Adolescente	2

Tabla 3. Distribución de los casos de meningococcemia por mes y año.

Año/mes	Enero	Feb.	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Sept.	Oct.	Noviem	Dic.
1999	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-
2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-

Tabla 4. Tiempo de evolución del inicio de los síntomas previos al ingreso.

Días de evolución	N. casos	%
1	1	20
2	1	20
3	3	60
Total	5	100

Tabla 5. Esquema de vacunación al ingreso en casos de meningococemia en el HIM.

	N. de casos	%
Esquema completo	4	80
Esquema Incompleto	1	20

Tabla 6. Cuadro clínico al ingreso en casos de meningococemia en el HIM

Cuadro clínico	N. de casos	Porcentaje
Fiebre	5	100
Vomito	4	80
Crisis convulsivas	4	80
Rechazo a la vía oral	3	60
Irritabilidad	3	60
Petequias	3	60
Cefalea	2	40
Tos	1	20
Rinorrea	1	20
Palidez	1	20
Diarrea	1	20

Tabla 7. Manifestaciones clínicas en casos de meningococemia en el HIM

Manifestaciones Clínicas	%
Deterioro del estado de alerta	100
Hiperreflexia	60
Babinsky	40
Meningismo	40
Alteración de la marcha	40
Disminución de la fuerza	20
Hiporreflexia	20
Petequias de 0.5mm de diámetro	60
Datos de Choque	80

Tabla 8. Características del líquido cefalorraquídeo en pacientes con meningococemia.

Características	%
Pleocitosis	6.3
Proteinorraquia	6.3
Hipogluorraquia	6.3
Normal	0
Proteinorraquia con hipogluorraquia	3.1
Proteinorraquia con glucosa normal	3.1
Hipogluorraquia sin proteinorraquia	3.1
Hipogluorraquia sin pleocitosis	3.1
Pleocitosis con proteinorraquia	6.3
Pleocitosis con predominio de PMN	6.3
Pleocitosis con hipogluorraquia	3.1
Pleocitosis con gram positivo	3.1
Pleocitosis con coagulación positivo	9.7
Pleocitosis con cultivo positivo	0
Total	60

Tabla 9. Coagulación positiva en los casos de meningococemia en el HIM.

N. casos	%	Serogrupo
1	33.3	Positivo para C
2	66.6	Positivo para W-135

Tabla 10. N. de casos positivos con cultivo en el LCR en pacientes con meningococemia.

N. casos	%	Serogrupo
1	33.3	Positivo para C
2	66.6	Negativo

Tabla 11. Hemocultivos positivo en pacientes con meningococemia en el HIM.

N. casos	%	Serogrupo
2	40%	Meningococo B
1	20%	Meningococo C
2	40%	Negativo.

Tabla 12. Hemocultivos y cultivo de LCR positivos en pacientes con meningococemia.

N. casos	%	LCR	Sangre
1	20%	Meningococo C	Meningococo C

Tabla 13. Complicaciones en pacientes con meningococemia en el HIM.

N. casos	%	Complicación
1	20	Sx water-hause-friderichsen
1	20	Lesión medular
2	40%	Edema cerebral
1	20%	Ninguna
Total	100	

Tabla 14. Secuelas presentes al egreso, según grupo etario.

Secuelas al egreso/ grupo etario	Neonatos	Lactante menor	Lactante mayor	Preescolar	Escolar	Adolescente
Alt. Marcha	-	-	-	-	-	1
Crisis convulsivas	-	-	-	-	-	1

Tabla 15. Estudio postmortem del paciente que falleció por meningococemia en el HIM.

Estudio Postmortem	Resultado
Cultivo de lesiones de piel	Negativo
Hemocultivo	Positivo para Neisseria Meningitidis grupo B

Tabla 16. Días de tratamiento con PFC.

	Mínimo	Máximo	Media
Días	1	3	2.25

Tabla 17. Días de tratamiento con Cefotaxima en pacientes con meningococcemia.

	Mínimo	Máximo	Media
Días	4	14	10

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre:	Edad:	Sexo:	Registro:
F. Ingreso:	F. Egreso		
Residencia:	Nivel socioeconómico: Bajo- Alto		
Edad Madre:	Hábitos:	Edad padre:	Hábitos:
Esquema de vacunación: Completo-Incompleto	Vacunas adicionales:		
IRA Previa:			
PA: Hora de Inicio	Petequias: Si-No	Fiebre: Si- No	Vomito: Si-No
Crisis Convulsivas: Si-No	Alt. Edo. Neurológico: Si-No	Cefalea: Si-No	Otras manifestaciones:
FC:	TA:	FR:	LLC:
Petequias y diámetro: Si-No	Meningismo: Si-No	Ataxia: Si-No	Hiperreflexia: Si-No
Babinsky: Si-No	Datos de Choque: Si-No	Otras:	
Hb:	Htc:	Plaquetas:	Leucos:
Bandas:	Na:	K:	Cl:
TP:	TTP:	Creat:	Bun:
TGO:	TGP:	BD:	BI:
BT:	FA:	DHL:	ALB:
Hemocultivo: Si-No	Serogrupo:	LCR: Si-No	Cultivo: Si-No
Proteínas:	Leucos:	Glucosa:	Dxt:
Cultivo:	Asp:	C3:	C4:
Tx:	Días:	Dexametasona:	Otros y días:
PFC:	Días:	Complicaciones al ingreso:	Complicaciones al egreso:

