



11219

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO DE PEDIATRÍA

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO
DE LA ENFERMEDAD POR *N. meningitidis* EN PACIENTES DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN:

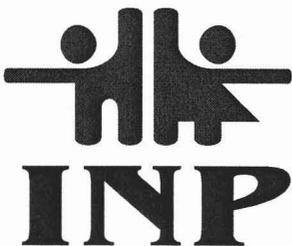
INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. GABRIELA ZEPEDA OROZCO

ASESOR DE TESIS:

DR. MARTE HERNÁNDEZ PORRAS



MÉXICO, D.F.

2005

m 352270



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

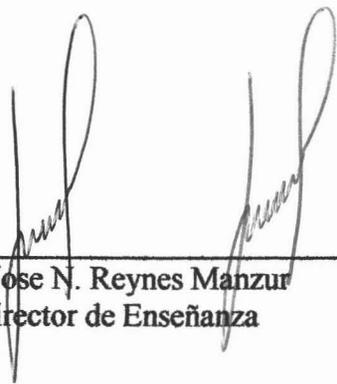
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

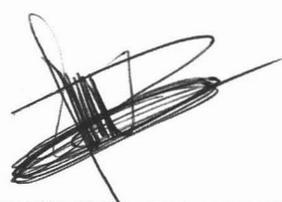
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD POR *N. meningitidis* EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

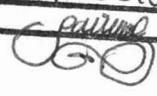




Dr. Jose N. Reynes Manzur
Director de Enseñanza



Dra. Mirella Vázquez Rivera
Jefe del Departamento de Pre y Postgrado

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Gabriela Zepeda
Orzo
FECHA: 17 Octubre 2005
FIRMA: 



Dr. Marte Hernández Porras
Tutor de Tesis

RESUMEN ESTRUCTURADO

TÍTULO:

Características clínicas y de laboratorio de la enfermedad por *N. Meningitidis* en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría.

ANTECEDENTES:

La enfermedad meningocócica constituye una causa importante de morbi-mortalidad en niños y adultos jóvenes, en países industrializados así como en vías de desarrollo, es la principal causa de meningitis en el mundo y es la única causa de meningitis epidémica.

La mortalidad global es del 10% aunque se eleva hasta el 50% casos graves, sin embargo el reconocimiento temprano, reanimación enérgica y atención por especialistas con el traslado oportuno a terapia intensiva reducen la mortalidad a menos de 5%.

OBJETIVO GENERAL: Describir las características clínicas y del laboratorio de la enfermedad meningocócica en población pediátrica que acude al Instituto Nacional de Pediatría

DISEÑO DEL ESTUDIO: Serie de casos.

POBLACIÓN OBJETIVO Y ELEGIBLE: Todos los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de egreso de meningitis meningocócica (CIE-O36.0) y meningococemia (A39.0) desde el inicio del registro electrónico de pacientes en el Instituto Nacional de Pediatría.

MATERIAL Y MÉTODOS: Revisión sistemática de expedientes clínicos de pacientes de cualquier género, menores de 18 años con diagnóstico de egreso de meningitis meningocócica (CIE-036.0) y meningococemia corroborado por pruebas microbiológicas (A39.0) desde el inicio del registro electrónico de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría (enero 1988- julio 2005). Se describen las variables de interés numéricas con distribución Gaussiana mediante promedio y desviación estándar, variables numéricas sesgadas a través de mediana (mínimo y máximo) y las variables categóricas en porcentaje. El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 10.0

RESULTADOS: Se identificaron un total de 13 pacientes, 9 (69.2%) fueron niños y 4 (30.8%) niñas, con un rango de edad de 1 mes a 12.75 años, 2 (15.4%) fueron menores de 1 año, 9 (69.2%) menores de seis años, 3 (23.1%) escolares y 1 (7.7%) adolescente. 5 (38%) de los pacientes acudieron en las primeras 24hr de evolución, 8 (61%) dentro de las 48hr, solo 1, el de la pericarditis acudió de manera tardía (96hr); hubo antecedente de infección respiratoria alta en los 15 días previos al inicio del cuadro en 9 casos (69.2%)

Todos los pacientes presentaron fiebre, con una mediana de 39° C, intervalo 38-40.5°C, siendo >39° C en 7 casos (54%), 12 (92.3%) tenían taquipnea e irritabilidad. Ocho casos se manifestaron como meningitis, tres como meningitis con meningococemia, uno como meningococemia sin meningitis y uno como pericarditis.

CONCLUSIONES: La enfermedad por *N. meningitidis* tiende a incrementar en nuestro país, los datos clínicos de meningitis y meningococemia son semejantes a los de otra meningitis bacteriana, por lo que se debe sospechar en nuestro país esta posibilidad etiológica ya que es la segunda causa de meningitis en nuestro país, y la primera causa a nivel mundial. La presentación de casos atípicos como la pericarditis que se reporta del <5% en casos de meningococemia, nos obliga a sospechar de *N. meningitidis* en caso de enfermedades piógenas invasivas. Este trabajo crea un marco de referencia de la presentación de la enfermedad por meningococo en pacientes mexicanos.

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO:

La enfermedad meningocócica constituye una causa importante de morbi-mortalidad en niños y adultos jóvenes, en países industrializados así como en vías de desarrollo con un estimado de 500,000-700,000 casos de enfermedad meningocócica invasiva anual en de los que >50,000 mueren^{1,2}. Es la principal causa de meningitis en el mundo^{3,4} y la segunda en México (después del *S. pneumoniae*) siendo la única causa de meningitis epidémica.

La mortalidad global es del 10% aunque se eleva hasta el 50% en casos graves, sin embargo el reconocimiento temprano, reanimación enérgica y atención por especialistas con el traslado oportuno a terapia intensiva reducen la mortalidad a menos de 5%⁵.

ETIOLOGÍA

Neisseria meningitidis, es un diplococo exclusivo del humano, encapsulado gram negativo, anaerobio facultativo, conocido también como meningococo, con base en el antígeno polisacárido capsular de su membrana externa, actualmente se clasifica en 13 serogrupos (A, B, C, E29, H, I, K, L, M, W135, X, Y, Z)⁶, de los cuales el 95% de los casos mundiales son ocasionados por los serogrupos A, B, C, Y, y W135, con una distribución variable alrededor del mundo.

EPIDEMIOLOGÍA:

El meningococo coloniza la nasofaringe de los humanos en 1-15% de la población civil, se eleva hasta 30% en condiciones de hacinamiento llegando hasta 95% en epidemias, siendo la colonización nasofaríngea un factor indispensable para que se produzca la enfermedad. Se calcula que 500 millones de personas en el mundo son portadoras.⁷ En un estudio epidemiológico realizado en 3,000 niños sanos del Distrito Federal se encontró una tasa de colonización nasofaríngea por *N. meningitidis* del 3% (Gómez BD, datos aún no publicados); constituyendo el foco a partir del cual se disemina produciendo enfermedad.

La enfermedad meningocócica constituye un problema de salud pública en el mundo, su incidencia varía según la región, pudiendo ser **endémica**, ocurrir en **brotes** o causar **epidemias**. Los lactantes son los más afectados (>45% de los casos son en menores de 2 años), la incidencia disminuye posteriormente y se eleva en adolescentes y adultos jóvenes aunque en las epidemias puede cambiar la presentación con mayor afección de escolares, adolescentes y adultos jóvenes.

Es **endémica** en regiones templadas, ocasionando un número constante de casos esporádicos o pequeños incrementos durante el invierno y primavera. En países desarrollados como Estados Unidos y los de la Unión Europea su incidencia anual oscila entre el 1 y 3:100,000 habitantes, en

el Reino Unido se reporta de 0.4/100 000 habitantes y 5.9/100 000 niños menores de 2 años; en países en vías de desarrollo la incidencia es 10 veces más alta (10-25/100,000 habitantes/año, en Brasil es de 45/100,000 menores de 1 año, Argentina 15/100,000 menores de un año, Uruguay 1.9/100,000 habitantes), y la tasa más alta se encuentra en África subsahariana entre Senegal y Etiopía, zona conocida como el “cinturón meningeo” alcanzando tasas de 1,000/100,000 habitantes.⁴

En Estados Unidos y Europa los serogrupos B y C son los más frecuentes en 90-95% de los casos, en América Latina los serogrupos más frecuentes son B (57-85%) y C (20%) en África subsahariana y China el más frecuente es el serogrupo A.^{8,9,10}

Los **brotos** se presentan en comunidades semicerradas, incluyendo guarderías, reclusorios, escuelas y universidades. Sin embargo, la mayor parte de los casos son esporádicos; los brotes constituyen menos del 5% de los casos^{7, 11}

Presentación epidémica:

Las cepas clonales pueden migrar trans-continentalmente y causar epidemias, tradicionalmente las epidemias son asociadas al serogrupo A, sin embargo en años recientes se han reportado brotes por los serogrupos Y en Estados Unidos y W-135 en África¹². A finales de 1970 el serotipo B causó epidemias en Europa occidental y Centroamérica.

Las cepas del serogrupo B y C causan epidemias en naciones desarrolladas, con tasas de ataque de 50-100/100,000 habitantes. Las epidemias por serogrupo C y A son más frecuentes en países en vías de desarrollo y alcanzan tasas de ataque de hasta 500/100,000 (serogrupo A). En 1996 particularmente en el cinturón meningeo (África) hubo un número sustancial de casos de meningitis con mortalidad elevada, el informe mundial señala que hubo 188 341 casos con 20,000 muertes acaecidas entre enero y octubre de 1996^{13,14}, lo que coincide con el pico más alto de incidencia en México en los últimos 21 años. (ver gráfica 1). El último brote que provocó gran impacto en el continente americano, se presentó en Uruguay en 2001 y fue ocasionado por los serogrupos B y C⁷

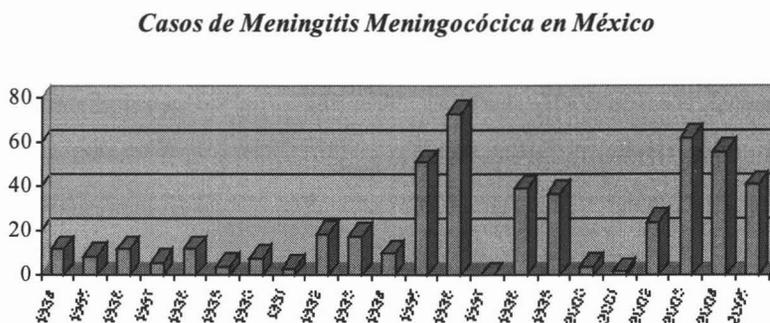
La duración estimada de las grandes epidemias es de 2-4 años, en todas las instancias las epidemias ocurren entre los grupos más pobres que son los más afectados por condiciones de hacinamiento y falta de salubridad.

EPIDEMIOLOGÍA EN MEXICO

En México, la enfermedad por meningococo del serotipo C es un problema vigente cuya dimensión falta aún precisar. Recientemente se han comunicado a la Secretaría de Salud, un número creciente de casos asociados a *N. meningitidis* serogrupo C, que aparece tanto en forma esporádica como en pequeños brotes. En las primeras semanas del 2004 se observó un número creciente de casos que obligaron a una revisión de las medidas preventivas y de tratamiento de la enfermedad.⁷

En noviembre de 1945-marzo 1946 se presentó una epidemia, con 472 casos en San Luis Potosí, culminando en agosto de 1949 con un total de 753 casos¹⁵. En 1996 se reportan en el Boletín de Epidemiología 73 casos de meningitis meningocócica, siendo el reporte más alto de los últimos 21 años y en el 2003 se observa nuevamente una tendencia hacia el incremento de los casos con un total de 62; en el 2004 se reportaron 56 casos y para la semana 33 (20 agosto de 2005) se han reportado 41 casos¹⁶. (Ver gráfica 1)

Gráfica 1. Casos de Meningitis Meningocócica en México por Año.



Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud.

Los estados más afectados son Chiapas, Oaxaca, Baja California Sur y Sinaloa, la mayoría de los casos se presenta a finales del invierno e inicio de la primavera.

Debido al creciente número de reporte de casos de *N.meningitidis* serogrupo C en nuestro país se han establecido planes de respuesta que incluyen la disponibilidad de vacuna y medicamentos para profilaxis.

FISIOPATOGENIA:

El mecanismo de transmisión es por vía respiratoria; se estima que en el mundo hay 500 millones de portadores nasofaríngeos, la tasa de portador asintomático alcanza su máximo pico de 15-24 años (30%) aunque posiblemente se subestime la incidencia, ya que en un estudio de

inmunohistoquímica de pacientes sometidos a amigdalectomía se encontró un 45% de casos de *N. meningitidis*¹⁷, el periodo de incubación es de 1 a 10 días (media de 4 días).

Hasta el momento no se han podido establecer con precisión los factores por los que en algunas poblaciones la incidencia es tan alta, y en otras como la nuestra, los casos son muy esporádicos, se ha postulado que los factores locales (físicos y ambientales) que alteran la mucosa respiratoria son indispensables para la invasión del meningococo a través de la nasofaringe, lo que explicaría que sea más frecuente en el desierto de África (donde el polvo y la sequedad lesionan la mucosa), en los fumadores activos y pasivos por la misma razón y entre personas que viven en hacinamiento, ya que esto eleva la tasa de colonización.

Tampoco existe hasta el momento evidencia sobre los factores que estén influyendo en el incremento de la frecuencia y gravedad de las epidemias, pero posiblemente la globalización y el gran número de vuelos internacionales diarios favorecen la introducción de cepas de meningococo en poblaciones que no son endémicas.

CUADRO CLÍNICO:

Existen dos formas principales de presentación: la **meningitis meningocócica** y la **meningococemia** o **septicemia meningocócica**. La primera es la forma más común, se presenta principalmente durante epidemias y tiene buen pronóstico, la meningococemia en contraste, es menos frecuente pero altamente letal aún con tratamiento y se caracteriza por hemocultivos positivos para *N. meningitidis* aunados a respuesta inflamatoria sistémica exagerada y endotoxemia⁷, pudiéndose complicar con exantema purpúrico, púrpura *fulminans* (choque séptico que evoluciona a falla orgánica múltiple con hemorragia de las glándulas suprarrenales, conocido como síndrome de Waterhouse- Friederichsen)^(napoleón), artritis, miocarditis, pericarditis, endoftalmitis o neumonía.

Los factores de riesgo para la enfermedad invasiva pueden ser dependientes del huésped o de la virulencia de la bacteria¹⁸. (Ver Tabla 1)

Tabla 1. Factores de riesgo para enfermedad meningocócica invasiva

Dependientes del Huésped

Ausencia de anticuerpos a la cepa adquirida

Edad menor a un año o de 15-24 años

Tabaquismo activo o pasivo

Infección viral respiratoria

Deficiencia congénita de properdina o del complemento (C5-C9)

Contacto intradomiciliario con personas que tienen infección meningocócica (RR hasta 800)*

Factores patógenos

Cápsula de polisacáridos

Hipervariabilidad de los antígenos de superficie

*RR: Riesgo relativo

MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO:

La prevención puede lograrse a través de la aplicación rutinaria de vacuna en población de alto riesgo o vacunación a toda la población en caso de epidemias si se cuenta con la vacuna contra el serotipo que la está causando y con la administración de antibióticos profilácticos una vez que se estuvo en contacto con un paciente que tenga enfermedad meningocócica.

TRATAMIENTO

El antibiótico de elección es la penicilina G intravenosa (250 000 U/Kg/día en cuatro dosis) con una duración del tratamiento de 5 a 7 días. Otras alternativas en el manejo son rifampicina, cloranfenicol, ampicilina, quinolonas y macrólidos.¹⁹

Hay reportes en el mundo de cepas de meningococo resistente a la penicilina con MICs ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$.^{20,21} La mayoría de las cepas son moderadamente sensibles a la penicilina (MICs 0.12 a 1 $\mu\text{g/mL}$) por lo que altas dosis de este fármaco son útiles. La cefotaxima y ceftriaxona tienen una alta actividad in vitro contra cepas moderadamente sensibles a la penicilina, por lo que es el manejo de elección en estos casos. En cada región es importante mantener un monitoreo de los patrones de susceptibilidad. Los viajes cada vez más frecuentes en la población pudieran expandir cepas con mutaciones (ejemplo: genes *rpoB* y *gyrA*) que son responsables de la resistencia a diferentes antibióticos. Conocer el serogrupo es importante. La prevalencia de cepas con susceptibilidad reducida a penicilina en los serogrupo C (40.6%) y W-135 (37.6%) es mayor que en cepas con otros serogrupos.²²

MEDIDAS DE CONTROL

El aislamiento en pacientes hospitalizados se recomienda solo en las primeras 24 horas después de iniciado el tratamiento. La profilaxis está indicada en contactos de alto riesgo para enfermedad invasiva por meningococo (ver Tabla 2) con rifampicina 5 a 10 mg/kg/día c/12 horas por 2 días (máximo 600mg día) por vía oral (VO) con una eficacia del 72 al 90%; Ceftriaxona 125 a 250 mg/ intramuscular dosis única (DU) con una eficacia 97%; y cirpofloxacino 500 mg/VO/DU, con una eficacia del 90-95%.⁸

Tabla 2. Profilaxis en contactos con riesgo de enfermedad invasiva por meningococo.

Alto riesgo

Contactos intradomiciliarios, principalmente niños pequeños
Contactos en guardería y jardines de niños 7 días antes del inicio de la enfermedad
Ventilación boca-boca, intubación orotraqueal sin protección 7 días antes del inicio de la enfermedad y durante las primeras 24hr de tratamiento
Compartir habitación y utensilios de comida 7 días antes del inicio de la enfermedad del caso

Bajo riesgo

Contacto casual, sin exposición directa
Contacto Indirecto (contacto de un contacto de alto riesgo)
Profesional médico y paramédico sin contacto estrecho con el paciente

Modificado de Red Book. 26th ed. AAP, 2003¹¹

PREVENCIÓN

Las primeras vacunas producidas contra meningococo eran de polisacáridos (MenPS), y continúan disponibles en algunos países con las limitantes de no ser inmunogénicas en menores de 2 años, la duración de la protección es corta (2 años) y no se inducen anticuerpos de memoria. Además se ha reportado una respuesta disminuida ante el meningococo en pacientes vacunados²³

Están disponibles vacunas conjugadas monovalentes (serogrupo C), bivalentes (serogrupos A y C) y tetravalentes (serogrupos A, C, W-135, Y). Hasta el momento ninguna está disponible en México, pero en 2006, se introducirá la vacuna conjugada contra el serogrupo C.

En EE.UU se aplica a niños menores de 2 años de edad, subcutánea con dosis única 0.5 mL y puede aplicarse al mismo tiempo, en diferentes sitios con otras vacunas; sin considerar la vacunación de la población entera para contener epidemias. En algunos países, se utiliza la vacunación de los contactos próximos a los pacientes con enfermedad meningocócica debidas a los serogrupos A, C, Y y W135 para prevenir los casos secundarios. La vacuna con polisacárido del serogrupo A es inmunogénica en niños de 3 meses o mayores, no obstante este esquema no se usa en EE.UU. Se recomienda también la vacunación de personas que viajan a áreas endémicas.^{24,25}

La eficacia potencial de vacunas depende del tipo de meningococo que circula en determinado momento en cada zona geográfica específica.

La política de la OMS consiste en el control y la contención de epidemias, la detección anticipada de signos y la respuesta apropiada a los brotes. La vigilancia es necesaria para medir y detectar epidemias y determinar el efecto tanto de las enfermedades epidémicas como no epidémicas.²⁶

JUSTIFICACIÓN:

El Instituto Nacional de Pediatría, es una institución líder en atención a la niñez mexicana, con alto rigor científico, cuya Misión-Visión busca el desarrollo de modelos de atención a la infancia y adolescencia a través de la investigación científica, básica, clínica y epidemiológica aplicada a las necesidades prorizadas de la población, para la disminución de los problemas más frecuentes siendo las infecciones uno de las principales causas de morbi-mortalidad. Este proyecto contribuye activamente a esa misión ya que el reporte de casos de notificación obligatoria con impacto epidemiológico como es esta patología ayudará a situarnos en un panorama actualizado y permitirá sensibilizar a la sociedad médica mexicana a sospechar de meningococo como diagnóstico diferencial ante un cuadro de enfermedad piógena invasiva.

Este protocolo se inserta en el programa de acción "Investigación en Salud 2001-2006", promovido por la Coordinación General de los Institutos Nacionales de Salud.

La enfermedad meningocócica es poco frecuente en nuestro medio, sin embargo en el servicio de Infectología del INP hemos notado un incremento en la presentación de casos de infección por meningococo en los últimos 3 años, que concuerda con los datos de la Dirección General de Epidemiología, llama también la atención que la presentación de los casos ha sido atípica, ya que no todos han tenido meningitis o meningococcemia, inclusive se presentó una paciente con pericarditis como única manifestación, complicación que ha sido descrita en 3-19% de las series²⁷, por lo que consideramos necesario analizar las características clínicas y estudios de laboratorio de los pacientes por grupo de edad, por zona geográfica de procedencia, y tratar de encontrar algún factor asociado con la mayor incidencia de este agente.

En un estudio epidemiológico realizado en 3,000 niños sanos del Distrito Federal se encontró una tasa de colonización nasofaríngea por *N. meningitidis* del 3% (Gómez BD, datos aún no publicados), lo que nos señala que el meningococo circula entre nuestra población y ante un huésped susceptible puede presentarse enfermedad invasiva; existen otros factores que pueden estar contribuyendo a la mayor presentación de los casos, como el hecho de que con la globalización mundial, los viajeros pueden actuar como portadores nasofaríngeos permitiendo la introducción de la enfermedad en zonas de baja prevalencia.

En este año se introducirá en el país la vacuna conjugada contra *N. meningitidis* grupo C y estará disponible en la práctica privada. Por el número de casos que tenemos hasta el momento, no se justifica su aplicación rutinaria en toda la población, pero sí tendría utilidad en caso de

que haya un brote, ya que uno de los datos que hemos venido observando es que todos los casos que se han presentado en el INP han sido por el serogrupo C.

En México, la enfermedad por meningococo del serotipo C es un problema vigente cuya dimensión aún falta precisar. Existe un sub registro de los casos de enfermedad invasiva por meningococo ya que en la Secretaría de Salud solamente se reportan los casos de meningitis, o meningococemia, quedando excluidas las presentaciones extra-sistema nervioso central.

No se han podido determinar con precisión los factores que estén condicionando incremento del número de casos en el mundo, por lo que deben buscarse intencionadamente factores epidemiológicos con el fin de tratar de encontrar alguna asociación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA (PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN)

¿Cuál es el comportamiento clínico o de la enfermedad meningocócica en la población de pacientes que acuden al Instituto Nacional de Pediatría?

Existen formas clásicas de presentación de la enfermedad por meningococo, que pueden ser meningitis aislada, meningitis con meningococemia o meningococemia sin meningitis, sin embargo hemos observado algunos casos de presentación atípica como pericarditis sin meningitis ni meningococemia en el que se llegó al diagnóstico únicamente por pruebas microbiológicas, por que el meningococo no fue considerado como posibilidad etiológica debido a que en México sólo hay un reporte de pericarditis aislada por meningococo²⁸.

Algunos de los pacientes que han sido referidos al INP tienen diagnóstico de referencia diferente y en ocasiones han sido confundidos con enfermedades inmunológicas como púrpura de Henoch Schölen lo que sugiere que la mayoría de los médicos no están sensibilizados a la posibilidad de este agente como causante de meningococemia, meningitis o enfermedad piógena invasiva de alguna otra localización.

OBJETIVO GENERAL:

1. Describir las características clínicas y del laboratorio de la enfermedad meningocócica en población pediátrica que acude al Instituto Nacional de Pediatría

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir los hallazgos clínicos y de laboratorio en todos los pacientes con enfermedad meningocócica que han sido atendidos en el INP.
2. Identificar el serogrupo que más frecuentemente afecta a la población atendida en el INP.
3. Describir las complicaciones y secuelas ocasionadas por la infección.
4. Comparar la presentación clínica en relación a los diferentes grupos de edad.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Diseño del estudio: Serie de casos. (Descriptivo, retrospectivo, transversal, observacional)

MATERIAL Y MÉTODOS:

Revisión sistemática de expedientes clínicos de pacientes de cualquier género, menores de 18 años con diagnóstico de egreso de meningitis meningocócica (CIE-036.0) y meningococemia corroborado por pruebas microbiológicas (A39.0) desde el inicio del registro electrónico de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría (enero 1988- julio 2005).

Se describen las variables de interés numéricas con distribución Gaussiana mediante promedio y desviación estándar, variables numéricas sesgadas a través de mediana (mínimo y máximo) y las variables categóricas en porcentaje. El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 10.0

RESULTADOS:

Se identificaron un total de 13 pacientes, 9 (69.2%) fueron niños y 4 (30.8%) niñas, con un rango de edad de 1 mes a 12.75 años, 2 (15.4%) fueron menores de 1 año, 9 (69.2%) menores de seis años, 3 (23.1%) escolares y 1 (7.7%) adolescente. 5 (38%) de los pacientes acudieron en las primeras 24hr de evolución, 8 (61%) dentro de las 48hr, solo 1, el de la pericarditis acudió de manera tardía (96hr); hubo antecedente de infección respiratoria alta en los 15 días previos al inicio del cuadro en 9 casos (69.2%)

Las características clínicas y hallazgos de laboratorio se presentan en la gráfica 1 y tablas 3-5. Todos los pacientes presentaron fiebre, con una mediana de 39° C, intervalo 38-40.5°C, siendo >39° C en 7 casos (54%), 12 (92.3%) tenían taquipnea e irritabilidad. Ocho casos se manifestaron como meningitis, tres como meningitis con meningococcemia, uno como meningococcemia sin meningitis y uno como pericarditis (ver tabla). En todos los casos de meningitis se presentó vómito y somnolencia, menos frecuentes fueron irritabilidad 84%, crisis convulsivas 25%, cefalea 25%, dolor cervical 25% y dolor abdominal 12.5%. En los tres pacientes con meningitis y meningococcemia se presentó irritabilidad, cefalea, somnolencia, exantema purpúrico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, dos presentaron dolor cervical. Del total 11 (85%) de pacientes que tuvieron meningitis, 10 (90.9%) tuvieron signos meníngeos a su ingreso al instituto, el paciente que no los presentó fue el de 1 mes.

Dos pacientes tenían inestabilidad hemodinámica a su ingreso, uno con meningococcemia y otra con pericarditis. La paciente con meningococcemia sin meningitis tuvo la evolución más aguda (5hr), con presencia exantema purpúrico diseminado, crisis convulsivas, alteración del estado de alerta y alucinaciones asociado a inestabilidad hemodinámica, con retención urinaria; llamando la atención que el citoquímico del líquido cefalorraquídeo fuera normal. Evolucionó con vasculitis severa presentando como secuelas úlceras diseminadas en extremidades inferiores, hasta de 15x12 cm que tardaron más de tres meses en cicatrizar.

La paciente con pericarditis meningocócica tenía un cuadro de 4 días de evolución con dolor precordial opresivo, fiebre de 39-40° C, y disnea progresiva, 24hr previas a su ingreso tuvo parestesias en brazo izquierdo, y a su llegada a urgencias se encontraba con inestabilidad hemodinámica (taquicárdica, hipotensa, pulsos filiformes, palidez generalizada y ortopnea), la radiografía de tórax mostraba cardiomegalia grado III, el ecocardiograma reportó derrame pericárdico de aproximadamente 780mL, la pericardiocentesis drenó 200mL inicialmente, requiriendo la colocación de sondas mediastinales. Como secuela quedó con pericarditis no constrictiva, actualmente en tratamiento con esteroides e indometacina.

Se buscaron intencionadamente inmunodeficiencias primarias humorales y alteraciones en el complemento en 4 casos, pero los resultados de los estudios fueron normales.

En todos los casos se realizaron estudios microbiológicos, encontrando positiva en todos los casos la aglutinación en látex contra *N. meningitidis* serogrupo C/W135, que se corroboró por cultivo en 11 casos (84.6%), un paciente fue referido de otro hospital con tratamiento y no se cultivó nuevamente en el INP, dos pacientes habían sido tratadas inicialmente en otro hospital con cefalosporinas de 3er generación por lo que no hubo desarrollo en hemocultivo ni en líquido cefalorraquídeo. La tinción de Gram mostró diplococos gram negativos en 9 pacientes (69.2%), fue negativa en 2 casos y no se realizó en 2 casos.

Todos los aislamientos de cultivos reportaron *N. meningitidis* serogrupo C. El 100% de los meningococos aislados fueron sensibles a penicilina (MICs<0.006µg/dL).

Las complicaciones fueron Síndrome perdedor de sal en un caso y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética en otro, ambos con meningitis, 4 tenían crisis convulsivas al inicio del cuadro, quedando éstas como secuelas en 2 pacientes que fueron egresados con tratamiento anticomicial. Un paciente cursó con ataxia severa durante 5 semanas, presentando ataxia leve a su egreso, ésta secundaria a vasculitis a nivel de sistema nervioso central, 2 pacientes presentaron alteración de nervios craneales (excluyendo al VIII que se analiza por separado), uno con parálisis facial, otro con afección del VI, VII y X así como hemiparesia fasciocorporal derecha.

Las secuelas encontradas fueron hipoacusia en 5 pacientes, aunque en 3 no fue evaluada objetivamente con audiometría o potenciales evocados auditivos, 2 pacientes tuvieron úlceras y cicatrices extensas en extremidades inferiores, uno de los cuales requirió injertos autólogos de piel para su recuperación.

La evolución fue hacia la mejoría en todos los casos, no encontramos ninguna defunción. 5 pacientes (38.5%) fueron egresados sin secuelas, 5 (38.5%) tuvieron 1 secuela y 3 (23.1%) tuvieron más de 2 secuelas.

En el aspecto social 10 eran procedentes del Distrito Federal, de las delegaciones: Miguel Hidalgo, 1; G. A. Madero, 1; Iztapalapa, 2; Tláhuac, 2; Tlalpan, 2; Xochimilco 2. Los tres restantes eran del Estado de México, 1 de Naucalpan, 1 de Chimalhuacán y 1 de Ciudad Nezahualcóyotl.

Se presentaron 3 casos en el 2002, 2 en el 2003, 4 en el 2004 y 4 en el 2005, 8 (61.5%) de los casos ocurrieron en los meses de noviembre a febrero, el resto se distribuyó de la siguiente manera: 1 en abril, 1 en mayo, 2 en junio, y 1 en septiembre.

Los pacientes fueron agrupados por clasificación social, basados en un esquema de 6 niveles, y el 100% se encuentra entre los 3 más bajos, 6 casos tienen el nivel 3n, 5 el 2n, y 2 el 1n.

El promedio de personas por dormitorio fue de 3.3 personas/dormitorio, con un intervalo de 1.4 a 6 con desviación estándar de 1.39.

Se encontró tabaquismo en contactos intradomiciliarios de 5 pacientes (38.5%); 1 lactante asistía a guardería, 3 niños a primaria y 1 a secundaria, el resto eran cuidados en sus casas.

DISCUSIÓN:

La enfermedad meningocócica (meningitis y sus formas invasivas) es una enfermedad endémica, epidémica y de presentación cosmopolita.

En México ocupa el lugar número xxxx de las enfermedades transmisibles, para 1984 la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud informa de 12 casos con 16 defunciones, para el periodo 2002-2003 la misma DGE reporta 102 casos de meningitis por meningococo. En el Instituto Nacional de Pediatría, durante los últimos 15 años, hasta diciembre de 2003 se tiene un reporte de 5 casos de meningitis por meningococo; sin embargo en un periodo de enero de 2004 a junio de 2005 (18 meses) se reportan 8 casos de enfermedad por *N. meningitidis* serogrupo C. El rango de edad de los casos estudiados fue de 1 mes de vida a 12 años 9 meses, donde el mayor número de casos (70%) fueron menores de 6 años de edad. Lo cual concuerda con los datos expresados en los reportes internacionales. Las características clínicas y de laboratorio de los pacientes reportados en esta investigación son similares a las presentaciones en otros países, no se pudieron agrupar por edad, ya que el número de pacientes fue limitado, pero cuando se agrupan en meningitis, meningococemia con meningitis y meningococemia aislada, predominando la fiebre de alto grado (media de 39° C, máxima de 40.5), alteraciones del estado de alerta, irritabilidad y somnolencia, el 90.1% de los pacientes con meningitis tuvieron signos meníngeos y rigidez de nuca, solo el de un mes de vida no los presentó ya que a esta edad por la inmadurez neurológica no es un hallazgo esperado.

Dentro de los datos de laboratorio la diferencia más significativa de los pacientes con meningitis sin meningococemia versus meningitis y meningococemia es el incremento de leucocitos es el incremento de leucocitos con media de 9,212/mm³ vs media 18,650/mm³ ($p > 0.001$). En el citoquímico de líquido cefalorraquídeo llama la atención encontrar la celularidad tan incrementada, incluso hasta tener leucocitos incontables en 4 pacientes, con hipogluorraquia severa (relación de glucosa en líquido cefalorraquídeo/sérica menor de 0.42, con una media de 0.09 en el grupo de las meningitis, es decir, tenían menos del 10% de los niveles de glucosa en líquido cefalorraquídeo que en sangre), en 7 (54%) casos los niveles de glucosa fueron menores de 2mg/dL.

Otro dato muy importante es que la totalidad de los casos fueron ocasionados por *N. meningitidis* serogrupo C, ya que está en trámite la aceptación de la introducción de la vacuna conjugada contra meningococo serogrupo C en nuestro país, lo que pudiera ayudar al control de la enfermedad en casos de brotes o epidemias, y podría servir como medida profiláctica en vez de los antimicrobianos a los contactos cercanos. Ya que recientemente la vacuna conjugada C

con toxoide tetánico ha sido aprobada en Gran Bretaña y Argentina, para ser aplicada en 2 dosis en el primer año de la vida.

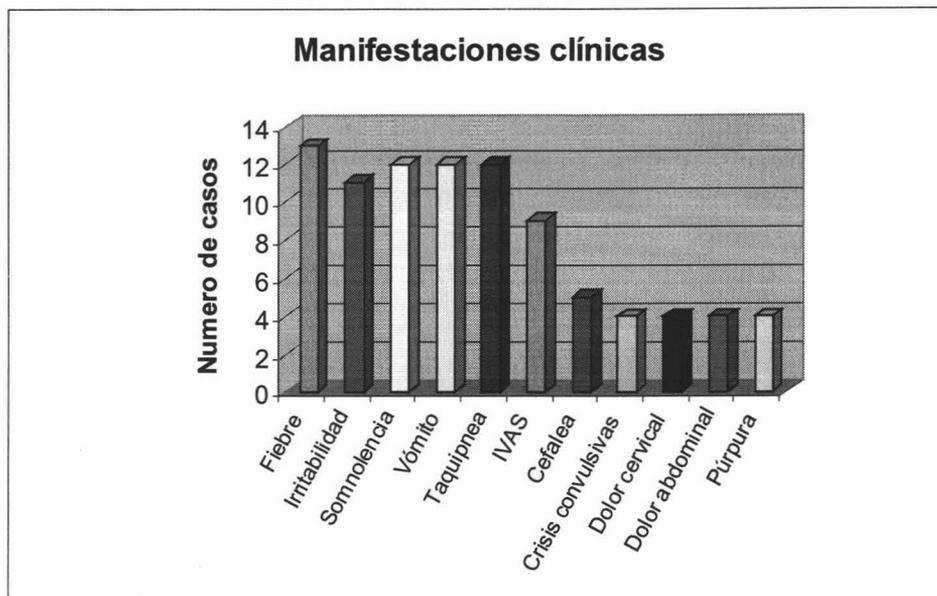
La meningitis meningocócica en los países con erradicación de *H. influenzae* tipo b, por inmunización obligatoria (México) se convierte en la segunda causa de meningitis bacteriana, seguida de las meningitis por *S. pneumoniae*.

En cuanto al aspecto social, como en los reportes internacionales los grupos más afectados fueron los de nivel socio económico bajo por el hacinamiento, y condiciones de vida insalubres.

CONCLUSIONES: La enfermedad por *N. meningitidis* tiende a incrementar en nuestro país, los datos clínicos de meningitis y meningococemia son semejantes a los de otra meningitis bacteriana, por lo que se debe sospechar en nuestro país esta posibilidad etiológica ya que es la segunda causa de meningitis en nuestro país, y la primera causa a nivel mundial. La presentación de casos atípicos como la pericarditis que se reporta del <5% en casos de meningococemia, nos obliga a sospechar de *N. meningitidis* en caso de enfermedades piógenas invasivas. Este trabajo crea un marco de referencia de la presentación de la enfermedad por meningococo en pacientes mexicanos.

Gráficas

Gráfica 1. Manifestaciones clínicas en 13 pacientes con enfermedad por *N. meningitidis*



Formas clínicas de presentación de enfermedad por *N. meningitidis* en 13 pacientes

<i>Tipo de infección</i>	<i>Número de casos</i>	<i>Frecuencia</i>
Meningitis	8	61.5%
Meningitis con meningococcemia	3	23.1%
Meningococcemia	1	7.7%
Pericarditis	1	7.7%

Tabla 2. Datos de laboratorio en 8 pacientes con meningitis sin meningococcemia

<i>Estudio</i>	<i>Media</i>	<i>Intervalo</i>
Líquido cefalorraquídeo		
Glucosa	8.63mg/dL	0-35 mg/dL
Relación glucosa LCR/sérica	0.09	0.01-0.18
Proteínas	304mg/dL	104-534 mg/dL
Células	8,722/mm ³	216-incontables
Polimorfonucleares	85.3%	67-98%
Biometría hemática		
Leucocitos	9,212/mm ³	4,000-17,400/mm ³
Plaquetas	199,000/mm ³	121,000-369,000/mm ³
Reactantes de fase aguda		
Proteína C reactiva	26.9mg/dL	12.7-41.1mg/dL
VSG*	51mm/hr	39-59mm/hr

Tabla 2. Datos de laboratorio en 3 pacientes con meningococcemia y meningitis y uno con meningococcemia aislada

<i>Estudio</i>	<i>Media</i>	<i>Intervalo</i>
	Media	Intervalo (Desviación estándar)
Líquido cefalorraquídeo		
Glucosa	28.67mg/dL	0-56 mg/dL (± 28.02)
Relación glucosa LCR/sérica	0.27	0.13-0.42 (± 0.20)
Proteínas	467mg/dL	95-375 mg/dL (± 332)
Células	5,454/mm ³	434-incontables (± 8270)
Polimorfonucleares	85%	76-97% (± 10.8)
Biometría hemática		
Leucocitos	18,650/mm ³	15,700-21,800/mm ³ (± 2833)
Plaquetas	126,000/mm ³	54,000-225,000/mm ³ (± 84)
Reactantes de fase aguda		
Proteína C reactiva ⁸⁰	13.95mg/dL	5.9-22 1mg/dL
VSG* ⁸⁰	39.5mm/hr	31-48mm/hr

*VSG: velocidad de sedimentación globular

⁸⁰ Únicamente se le tomó PCR y VSG a dos pacientes de este grupo

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ¹ Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:S274-279.
- ² Rosenstein N, Perkins B, Stephens D, Popovic T, et al. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001; 344:1378-1388.
- ³ Salzman MB, Rubin LG. Meningococemia. *Infect Dis Clin North Am.* 1996;10:709-25
- ⁴ Miño G. Enfermedad Meningocócica. En: González SN, Torales TN, Gómez BD. *Infectología clínica pediátrica*. 7ª Edición México:McGraw Hill. 2004.
- ⁵ Pollard AJ, Britto J, Nadel S, De Munter C, Habibi P, Levin M. Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Chile* 1999;80:290-296
- ⁶ Frasc CE, Zollinger WD, Poolman JT. Serotype antigens of *Neisseria meningitidis* and a proposed scheme for designation of serotypes. *Rev Infect Dis* 1985;7:504-10
- ⁷ Almeida-González L, Franco-Paredes C, Pérez LF, Santos-Preciado JI. Enfermedad por meningococo, *N. meningitidis*: perspectiva epidemiológica, clínica y preventiva. *Sal Pub Mex.*2004;46:438-449
- ⁸ Campagne G, Schuchat A, Djibos S, Ousseini A, Cisse L, Chippaux JP. Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Níger. 1981-1996. *Bull World Health Organ* 1999;77:449
- ⁹ Noah N, Henderson B. Surveillance of bacterial meningitis in Europe 1999/2000. Communicable Disease Surveillance Centre. Public Health Laboratory Service. England; 2001
- ¹⁰ Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Huges JM. Meningococcal Disease. *N Engl J Med.* 2001;344:1378-1388.
- ¹¹ American Academy of Pediatrics. In Meningococcal infections. Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th edition. Illinois USA. 2003
- ¹² World Health Organization (WHO) *Wkly Epidemiol Rec.* 2003;78:294
- ¹³ World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease. WHO. Practical guidelines. 2ª Ed. Disponible en: <http://www.who.int/emc>.
- ¹⁴ Pollard AJ, Santamaría M, Maiden MC. W-135 Meningococcal disease in Africa. *Emerg Infect Dis* 2003;9 (11). Disponible en <http://www.cdc.gov/ncidod/EIDvol9no11/02-0727.htm>
- ¹⁵ Gutierrez OB, Hernández PM, González SN, Saltigeral SP, Osuna HA. Meningitis por *N. meningitidis*. Epidemiología en México y presentación de 3 casos. *Rev Enf Infec.* 1987;1:23-27.
- ¹⁶ Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín de Epidemiología. Sistema único de Información. Semana 33 (14-20 agosto)2005. México.
- ¹⁷ Sim RJ, Harrison MM, Moxon ER, Tang CM. Underestimation of meningococci in tonsillar tissue by nasopharyngeal swabbing. *Lancet* 2000;356-1645.
- ¹⁸ Gold R. *Neisseria Meningitidis*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 2nd Ed. Philadelphia USA: Churchill Livingstone. 2003:750-52.
- ¹⁹ Quagliraello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997; 336:708-16.
- ²⁰ Vazquez JA, Enriquez AM, De la Fuente L, Berron S, Baquero M. Isolation of a strain of β -lactamase-producing *Neisseria meningitidis* in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:181-2.

-
- ²¹ Van Esso D, Fontanals D, Uriz S. *Neisseria meningitidis* strains with decreased susceptibility to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:438-9
- ²² Antignac A, Ducos-Galand M, Guiyoule A, Pres R, Alonso JM, Taha MK. *Neisseria meningitidis* strains isolated from invasive infections in France (1999-2002): phenotypes and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 912-90.
- ²³ Mc Donald NE, Halperin SA, Law BJ, et al. Induction of immunologic memory by conjugated versus plain meningococcal polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1685-1689
- ²⁴ Peltola H. Meningococcal vaccines. Current status and future possibilities. *Drugs* 1998; 55:347-66.
- ²⁵ Soriano-Gabarró J, Stuart JM, Rosenstein NE. Vaccines for the prevention of meningococcal disease in children. *Sem Pediatr Infect Dis* 2002; 13
- ²⁶ OPS. Enfermedad meningocócica. *Boletín Epidemiológico*, Vol. 22 No. 4, Diciembre 2001
- ²⁷ El Bashir H, Klaber R, Mukasa T, Booy R. Pericarditis alter meningococcal infection: case report of a child with two distinct episodes. *Ped Infect Dis J*. 2004;24
- ²⁸ Iglesias M, Lires JA, Merayo E, Míguez E, Echaniz G, Linares P. Pericarditis meningococica primaria por meningococo serogrupo B. *Enferm Infec microbiol Clin* 1998; 16: 99 - 100 .