

Diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad meningocócica

MARÍA ELENA COLINO GIL^a, JESÚS POCH PAEZ^a Y FRANCISCO J. CHAMIZO LÓPEZ^b

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Insular Materno-Infantil de las Palmas de Gran Canaria. España.

^bServicio de Microbiología. Hospital General de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. España.

ecolinogil@yahoo.es; poch@saludalia.com; curro2806@hotmail.com

Introducción y epidemiología

La meningococemia es una infección causada por *Neisseria meningitidis*. El espectro de la enfermedad meningocócica varía, desde la fiebre y bacteriemia oculta a la sepsis, shock y muerte. La meningococemia fulminante es poco frecuente, pero es catastrófica con pérdida de la piel, infecciones secundarias y necrosis de los tejidos¹.

La presentación de los casos es esporádica o en forma de brotes. Los contactos de los casos tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad².

Las cepas pertenecientes a los grupos A, B, C, Y y W-135 están implicadas con mayor frecuencia en la enfermedad invasiva en todo el mundo³. En los últimos años ha habido un cambio epidemiológico con un aumento en la prevalencia del serogrupo C en Europa⁴ y América del Norte⁵, serogrupo Y en los Estados Unidos de América y Suecia, y W135 en el Reino de Arabia Saudí⁶ (fig. 1).

La incidencia anual en Estados Unidos es de 0,5-1,1/100.000 habitantes⁷, en Europa 0,83 casos/100.000 habitantes⁸, y en España 1,31 casos/100.000 habitantes⁹.

Diagnóstico

Clínico

La enfermedad invasiva meningocócica se puede presentar como meningitis, meningococemia o ambos, y progresar rápidamente a púrpura fulminante, shock y muerte. El inicio suele ser brusco en la meningococemia, con fiebre, escalofríos, malestar, mialgia, dolor en las extremidades, postración y una erupción cutánea que inicialmente puede ser macular, maculopapulosa, urticarial, petequeal o purpúrica. La erupción maculopapulosa y petequeal es, a veces, indistinguible de la erupción causada por infecciones virales, y la erupción purpúrica puede ocurrir en la sepsis grave como consecuencia de otras bacterias patógenas, incluyendo *Streptococcus pneumoniae*.

Las lesiones cutáneas son comunes y son una importante pista de diagnóstico precoz de esta enfermedad rápidamente progresiva. Clásicamente, la erupción aparece como una erupción petequeal que se dispersa en el tronco y las extremidades y luego se convierte en la púrpura palpable patognomónica con necrosis central de color gris metálico³. Hay casos fulminantes, síndrome de Waterhouse-Friderichsen, con coagulación intravascular diseminada y aparición de grandes equimosis y ampollas hemorrágicas, acompañados por la isquemia de los dedos y las extremidades, edema pulmonar, shock resistente al que se asocia un infarto hemorrágico bilateral de las suprarrenales, que se caracteriza por

Puntos clave

- La incidencia mundial varía entre 0,5-1,31 casos por 100.000 habitantes.
- Los serogrupos A, B, C constituyen el 90% de los casos. Cambio epidemiológico con un aumento en la prevalencia del serogrupo C en Europa y América del Norte, serogrupo Y en los Estados Unidos de América y Suecia, y W135 en el Reino de Arabia Saudí.
- Las lesiones cutáneas son comunes y son una importante pista de diagnóstico precoz.
- El examen directo y cultivo de LCR es la base para el diagnóstico de meningitis bacteriana. El cultivo, elemento esencial para monitorizar la resistencia a los antibióticos, establecer datos epidemiológicos, preparación y desarrollo de vacunas.
- En el diagnóstico de la meningitis bacteriana, la detección de ADN por PCR tiene mayor sensibilidad que el cultivo, no se afecta por antibióticos previos y proporciona rapidez en la obtención de resultados.
- El tratamiento debe ser administrado tan pronto como se sospeche el diagnóstico, su retraso puede afectar el pronóstico del paciente grave.



Figura 1. Distribución mundial de los principales serogrupos de meningococo. Tomada de Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. *Global epidemiology of meningococcal disease. Vaccine. 2009;27(Suppl 2):51-63.*

taquicardia, taquipnea, oliguria y mala perfusión periférica, con la confusión y la hipotensión al final de la enfermedad; el coma y la muerte puede sobrevenir en horas a pesar del tratamiento adecuado¹.

Los signos y síntomas de la meningitis meningocócica son indistinguibles de los signos y síntomas de la meningitis aguda causada por *S. pneumoniae* u otros patógenos meníngeos. En los casos graves y mortales de meningitis meningocócica, el aumento de la presión intracraneal es un hallazgo predominante de presentación. La tasa de mortalidad de casos de enfermedad meningocócica es del 10%, y la muerte se asocia a edad temprana, la ausencia de meningitis, coma, hipotensión, leucopenia y trombocitopenia.

Manifestaciones menos frecuentes incluyen neumonía, bacteriemia oculta febril, conjuntivitis, artritis séptica, endocarditis, pericarditis purulenta, endoftalmitis, linfadenitis mesentérica, osteomielitis, sinusitis, otitis media, celulitis orbitaria y meningococemia crónica.

Un síndrome inflamatorio postinfeccioso autolimitado se produce en menos del 10% de los casos a los 4 o más días después del inicio de la infección meningocócica y con mayor frecuencia se presenta como fiebre y artritis o vasculitis cutánea (eritema nudoso) y manifestaciones menos comunes como iritis, escleritis, pericarditis y poliserositis.

Secuelas asociadas a la enfermedad meningocócica se presenta en el 11 a 19% de los pacientes e incluyen la pérdida de audición, discapacidad neurológica, amputación de extremidades o dedos, y cicatrices en la piel³.

Laboratorio

El líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con meningitis bacteriana aguda tiene habitualmente un aspecto turbio o purulento y la presión de salida es elevada. El recuento celular muestra la presencia de leucocitos en número variable pero habitualmente cercano a las 1.000 cél./μl, con un predominio de los polimorfonucleares. Los pacientes con meningitis bacteriana aguda y recuentos celulares bajos (inferiores a 50 cél./μl) suelen tener peor pronóstico. El recuento de proteínas es elevado, habitualmente entre 1 y 5 g/l y la concentración de glucosa está disminuida, menos del 40% de la glucemia simultánea. Se considera hipoglucorraquia cuando el cociente entre el valor de la glucosa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el suero es inferior a 0,4.

En la sangre periférica se observa leucocitosis con desviación izquierda, valores elevados de proteína C reactiva y procalcitonina, y especialmente en el caso de la enfermedad meningocócica invasiva es frecuente encontrar alteraciones de las pruebas de la coagulación, plaquetopenia, hipoprotrombemia o ambas, con o sin otros datos de coagulación intravascular diseminada¹⁰.

Microbiológico

Taxonomía e identificación

Neisseria meningitidis es un diplococo gramnegativo, catalasa y oxidasa positiva perteneciente al género *Neisseria* con 2 especies patógenas (*N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*) (tabla 1).

N. meningitidis es causa de enfermedad importante y a menudo grave, colonizando con frecuencia la nasofaringe sin producir infección.

La clasificación del meningococo desde el punto de vista serológico se basa en diferencias estructurales en la cápsula (serogrupo), en las proteínas principales de la membrana externa (serotipo y serosubtipo) y en el lipooligosacárido (inmunotipo). Ejemplo, la designación de la cepa de meningococo B:2b:P1.5:L3,7,9 refleja el serogrupo (B), serotipo (2b), serosubtipo (P1.5) e inmunotipo (L3,7,9).

Factores de virulencia y antígenos asociados

– *Polisacárido capsular*. Las cepas de *N. meningitidis* con frecuencia se encuentran capsuladas llegando a describirse 13 serogrupos capsulares diferentes, designados como A, B, C, D, H, I, K, L, W135, X, Y, Z y 29E¹¹.

– *Lipooligosacáridos (LOS)*. Se describieron al menos 12 inmunotipos LOS, designados como L1 hasta L12.

– *Fimbrias (pilis)*. Son proteínas filamentosas. Intervienen en la unión a células columnares no ciliadas de la nasofaringe, aunque no son el único mecanismo de adherencia.

– *Proteínas principales de la membrana externa (OMP) PorA y PorB*. Las proteínas de clase 1 y 2 son porinas y son responsables de serotipo¹².

Los determinantes antigénicos encontrados en las proteínas 1 y 5, si están presentes, se usan para designar serosubtipos.

La proteína PorA se produce en todos los meningococos y es una porina de clase 1. Las proteínas PorB (clase 2 y 3) pueden insertarse por sí mismas en la membranas de las células diana y de los fagolisosomas e inducen apoptosis, con lo que facilita la infección e invasión del huésped.

– *Proteínas Opa y Opc*. Las proteínas Opa facilitan la adherencia bacteriana a las células epiteliales y a los neutrófilos. La Opc actúa en la adherencia a las mucosas y en la invasión de células epiteliales y también es una diana para los anticuerpos bactericidas.

– *IgA₁ proteasa*. Se postula que sirve como factor de virulencia mediante la anulación de la inmunidad de las mucosas.

En España, por razones no del todo explicadas, se asiste a continuos cambios en los fenotipos/genotipos circulantes. La elevada mortalidad observada en los últimos años en casos de enfermedad invasiva meningocócica por serogrupo C podría estar relacionada con la introducción reciente de esta cepa C:2a:P1.5 que pertenece a la línea clonal conocida como ET37, definida junto con otras como «línea hipervirulenta»¹¹.

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico de la enfermedad meningocócica se hace por tinción de Gram, cultivo de la sangre y el LCR³. Después de un examen directo y cultivo, según el contexto clínico, ciertas pruebas pueden ser fácilmente realizadas, como la búsqueda de antígenos solubles, la detección molecular de algunos organismos por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Una segunda punción lumbar se pueden hacer a las 48 h en caso de empeoramiento de la situación clínica. Otras muestras pueden ayudar en el diagnóstico como cul-

vo biopsia de piel en casos de púrpura o según presentación clínica del caso^{10,13} (fig. 2).

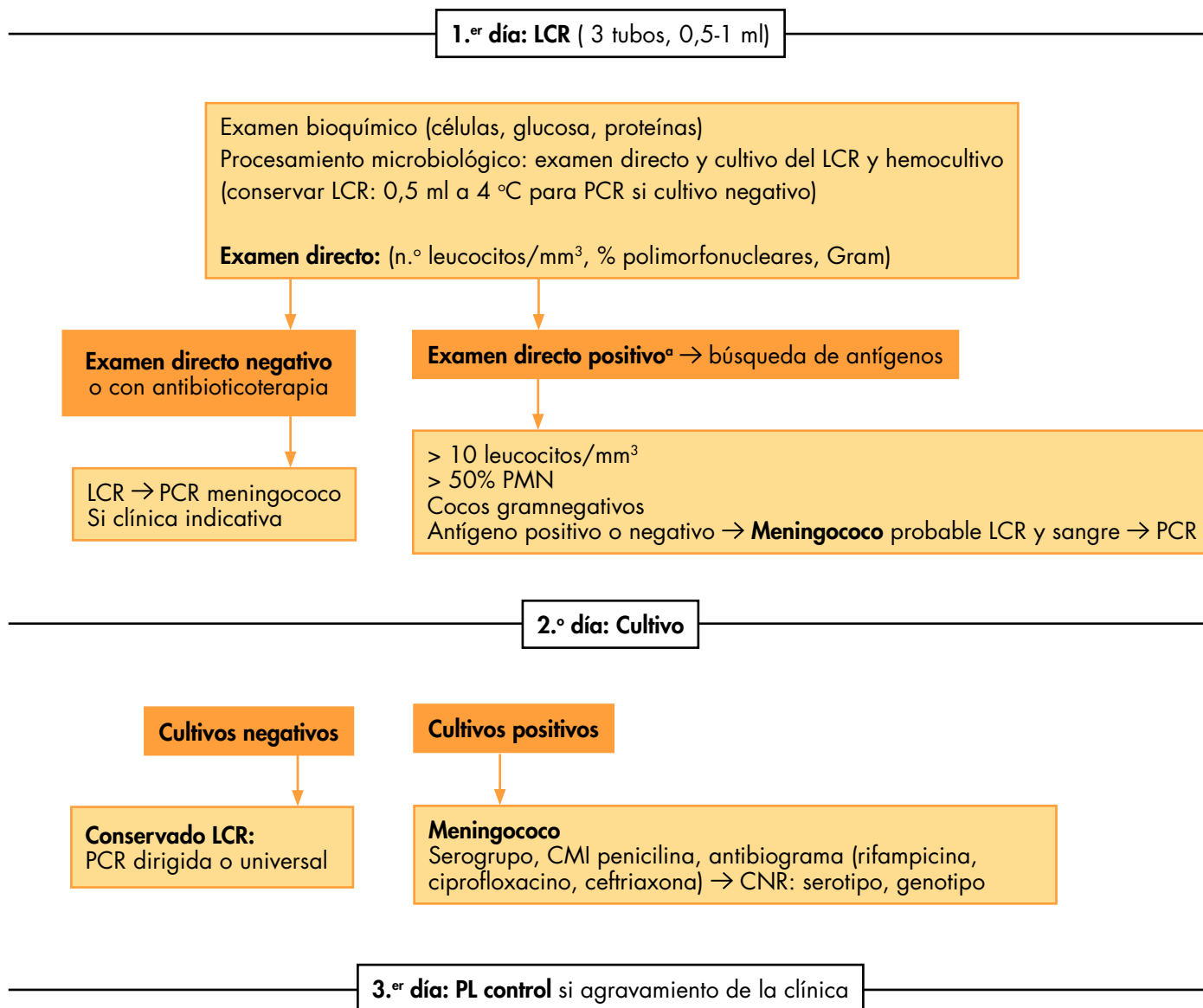
– *Examen citobacteriológico del LCR*. La tinción de Gram realizada a un frotis de LCR previamente centrifugado para obtener material para el examen directo y el cultivo, aporta importante información sobre los diferentes microorganismos patógenos. Los meningococos aparecen como diplococos gramnegativos, tanto fuera como dentro de los leucocitos polimorfonucleares. La sensibilidad del examen directo de la tinción de Gram es bastante variable, dependiendo en muchos casos de la densidad bacteriana en el LCR¹⁴.

– *Antígenos solubles*. Existen pruebas directas de detección del polisacárido capsular meningocócico en el LCR, suero u orina, se puede hacer utilizando kits comerciales basados en la aglutinación de látex recubiertos de anticuerpos para detectar el antígeno capsular de los serogrupos de meningococo. Debido a su baja sensibilidad, especialmente en los casos de meningitis B, su rentabilidad es escasa¹³. Las técnicas de detección de ADN actualmente constituyen el método diagnóstico de elección en los casos donde no se consigue el aislamiento del microorganismo¹⁵.

Tabla 1. Epidemiología y enfermedad causada por *Neisseria meningitidis*

Agente-<i>Neisseria meningitidis</i> Diplococo gramnegativo Antígenos polisacáridos capsulares diferencia serogrupos (A, B, C, X, Y, Z, 29-E, y W135) Serogrupos A, B y C asociados con epidemias Identificados subtipos con algunas cepas (clones) asociados con virulencia y potencial epidémico (por ejemplo, serogrupo A, III-1 serogrupo B, ET-5) Reservorio Humano Portador asintomático en nasofaringe Modo de contagio De persona a persona por contacto directo con las gotitas respiratorias de las personas infectadas La mayoría de los casos adquiridos a través de la exposición a los portadores asintomáticos, relativamente pocos a través del contacto directo con los pacientes con enfermedad meningocócica Factores del huésped Riesgo de enfermedad invasora por <i>N. meningitidis</i> mayor en los niños, disminuye con la edad Todos los seres humanos son susceptibles, pero el riesgo de enfermedad es más alto en las personas con deficiencia de los factores terminales del complemento C5-C9, deficiencias de C3 y properdina, con infección VIH, asplenia anatómica o funcional, hipogammaglobulinemia, determinante genético (polimorfismos en los genes de la lectina de unión a manosa y el factor de necrosis tumoral) Período de incubación 1-10 días, normalmente < 4 días
--

Tomada de WHO/EMC/BAC/98.3. Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. 2nd edition. Disponible en: www.who.int



PCR: reacción en cadena de polimerasa; CNR: Centro Nacional de Referencia¹³.

ªSe entiende por positivo > 10 leucocitos/mm³, > 50% PMN o visualización de cocos gramnegativos.

Figura 2. Esquema del procedimiento para el diagnóstico de meningitis meningocócica.

– *Cultivo e incubación.* En el aislamiento del meningococo tanto en sangre como en LCR se emplean agar sangre y agar chocolate. Estos mismos medios se utilizarán también para la siembra de las lesiones cutáneas petequiales, biopsias y aspirados. Un medio líquido de enriquecimiento también puede ser sembrado para diluir aún más los posibles antibióticos administrados antes de la punción lumbar¹⁰.

El cultivo de la muestra es el método óptimo de confirmación y hoy en día continúa siendo el método de referencia, ya que es la única manera de caracterizar las cepas circulantes, elemento esencial para monitorizar la resistencia a los antibióticos, el establecimiento de los datos epidemiológicos y la preparación y desarrollo de vacunas¹⁵. Los hemocultivos son positivos en un 41% de los casos en el curso de una meningitis por meningococo, y son particularmente útiles debido a que los cultivos del LCR son negativos en el 20% de los casos. Hemocultivos positivos y niveles bajos de leu-

citos en el LCR son, con diferentes parámetros clínicos, 2 factores asociados con mal pronóstico¹⁶.

La principal limitación del cultivo bacteriano es su baja rentabilidad cuando las muestras investigadas provienen de personas que han recibido tratamiento antibiótico previo¹¹.

Identificación de la especie

– *Detección molecular.* La detección de ADN mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, como la PCR en tiempo real, ha supuesto el mayor avance diagnóstico durante los últimos años, aunque no puede sustituir de momento al cultivo tradicional como método diagnóstico de referencia de las infecciones microbianas agudas, pero lo complementa.

En el diagnóstico de la meningitis bacteriana, la PCR tiene mayor sensibilidad que el cultivo tradicional, y la administra-

ción de antimicrobianos previa a la obtención de la muestra apenas afecta a su sensibilidad. Esto es de gran utilidad en una enfermedad en la que la rapidez en la instauración del tratamiento es clave en la evolución posterior. La tercera gran ventaja es la rapidez en la obtención de resultados¹⁰.

Se ha convertido en un método diagnóstico muy útil para las meningitis por meningococo, bacteria frágil, que se encuentran en los cultivos, en algunas ocasiones, en menos 80% de los casos¹³.

La sensibilidad es menor para la sangre, y disminuye rápidamente con la terapia antibiótica. En la práctica, la muestra de sangre debe hacerse dentro de 18 h después de iniciar el tratamiento¹⁷.

Tratamiento

Principios generales

El tratamiento debe ser administrado tan pronto como se sospeche el diagnóstico¹⁸⁻²¹. Muchos países abogan incluso por el tratamiento antibiótico prehospitalario¹⁹, pero en una revisión Cochrane²⁰ no encontraron ensayos controlados aleatorizados que compararan antibióticos anteriores al ingreso con placebo o ningún tratamiento, y no todos los estudios han mostrado un efecto positivo, ya que es difícil excluir los factores de confusión. En un ensayo controlado aleatorizado se observó que una inyección i.m. de ceftriaxona o de cloranfenicol de acción prolongada son igualmente eficaces para evitar la muerte y las consecuencias invalidantes en casos presuntos, no graves de la enfermedad meningocócica²⁰. La mayoría de los expertos, con grado de recomendación D, ante un paciente con sospecha de enfermedad meningocócica, recomiendan administrar antibióticos parenterales en la primera oportunidad, en atención primaria u hospitalaria, pero sin retrasar el traslado urgente al hospital¹⁸.

En el hospital, se realizará la punción lumbar (PL) si la sospecha clínica de meningitis es alta, existe estabilidad hemodinámica y no hay circunstancias que la contraindiquen²², y se iniciará inmediatamente después la terapia con antibióticos. El retraso en la administración de antibióticos apropiados puede tener un efecto perjudicial sobre el pronóstico para los pacientes que se están deteriorando rápidamente.

Si la tomografía computarizada (TC) se va a realizar antes de la PL, la terapia antibiótica debe iniciarse inmediatamente después de la obtención de hemocultivos, aunque la administración de tratamiento antibiótico antes de la PL pueden afectar al rendimiento del LCR, la tinción de Gram y el cultivo. Otros agentes patógenos que no sean el meningococo generalmente se pueden identificar en el LCR hasta varias horas después de la administración de antibióticos²³.

Antibióticos ante la sospecha de meningitis bacteriana o la enfermedad meningocócica

La prioridad en el manejo de la enfermedad meningocócica es el tratamiento del shock en la meningococemia y de la hipertensión intracraneal en los casos graves de meningitis. Se recomienda la terapia empírica con cefotaxima o ceftriaxona, ya que ambos, meningococemia y meningitis meningocócica, no

se pueden distinguir clínicamente de la enfermedad causada por otros patógenos bacterianos, incluyendo *S. pneumoniae*.

Una vez que el diagnóstico microbiológico se establece y se obtiene resultado de sensibilidad a la penicilina (CMI < 0,1 µg/dl), la penicilina G es el fármaco de elección y se debe administrar por vía intravenosa (250.000-300.000 U/kg/día, máximo, 12 millones de U/día, dividida cada 4-6 h) tanto para los pacientes con enfermedad meningocócica invasiva, como meningitis. Una cefalosporina de tercera generación es una alternativa eficaz a la penicilina en niños con alergia a la penicilina que no se caracteriza por anafilaxia^{3,24}.

La ceftriaxona es el tratamiento de elección en cuanto a coste-efectividad, dosis única diaria, esteriliza el LCR rápidamente, despeja el estado de portador de la nasofaringe de forma eficaz después de una dosis, y permite el tratamiento ambulatorio para la finalización de la terapia cuando sea apropiado. Los regímenes pueden ser: ceftriaxona (100 mg/kg/día i.v., la dosis máxima de 4 g/día, dividida en 1 o 2 dosis), o cefotaxima (225-300 mg/kg/día i.v., la dosis máxima de 12 g/día, en 3 o 4 dosis).

En un paciente con alergia a la penicilina grave caracterizada por la anafilaxia, se recomienda el cloranfenicol, como alternativa³, en dosis de 75 a 100 mg/kg/día i.v., en 4 dosis (dosis máxima de 2 a 4 g por día). El cloranfenicol no se ha utilizado para el tratamiento de meningitis en muchos países por su efecto tóxico, como aplasia de la médula. La resistencia a cloranfenicol de alto nivel fue descrito en Vietnam y en Francia²⁵.

La desensibilización del paciente a las cefalosporinas de tercera generación es otra opción.

El aislamiento de *N. meningitidis* con sensibilidad disminuida a la penicilina (SDP) se ha identificado de forma esporádica en varias regiones de los Estados Unidos y ampliamente en España, Italia y partes de África. El tratamiento con penicilina a dosis altas es efectivo contra las cepas con sensibilidad disminuida a penicilina. Cefotaxima y ceftriaxona muestran un alto grado de actividad in vitro frente al meningococo con SDP^{26,27}. En España, la frecuencia de aislamiento de cepas con SDP ha aumentado del 0,4% en 1985 al 67% en 1994, mientras que la frecuencia de estas cepas en el Reino Unido permanece estable, en un 9%.

Las cepas con SDP son actualmente sensibles a cefotaxima. Sin embargo, es necesario realizar pruebas de sensibilidad a rifampicina, ciprofloxacino y ceftriaxona (antibióticos que podrían utilizarse para quimioprofilaxis en los contactos)¹⁵.

La aparición de cepas de *N. meningitidis* resistentes a la penicilina es de preocupación y en las últimas décadas han aparecido cepas moderadamente resistentes (CIM 0,1-0,8 µg/ml) y francamente resistentes a la penicilina (CIM > 0,8 µg/ml) en países como España, Reino Unido, Sudáfrica, Cuba, Australia y Brasil^{25,28-32}. Estos hechos han llevado al incremento de la vigilancia por parte de los laboratorios de referencia de la concentración inhibitoria mínima (CIM) para la penicilina, de la actividad betalactamasa y presencia de plásmidos en los aislados de *N. meningitidis* para el seguimiento de las tendencias en sensibilidad a los antimicrobianos²⁵.

En estos países como España, donde se ha comunicado resistencia a la penicilina, se recomienda como tratamiento empí-

rico cefotaxima, ceftriaxona o cloranfenicol, hasta la llegada de antibiograma.

Una duración de 5 a 7 días de la terapia antibiótica es adecuada para la meningitis meningocócica y la erradicación del organismo³.

Sin embargo, ni la penicilina ni el cloranfenicol erradican de forma fiable el estado de portador en la nasofaringeo de *N. meningitidis*. Los pacientes tratados con penicilina o cloranfenicol deben recibir tratamiento antibiótico para erradicar el transporte nasofaríngeo antes del alta hospitalaria para prevenir la transmisión del organismo a los contactos.

Terapia adyuvante

El papel de los esteroides es desconocido. La evidencia para apoyar su uso en la meningitis y la sepsis sistémica grave se discute³³. Hay estudios que evidencian la ausencia de los beneficios demostrados del uso de corticoides en la meningitis meningocócica. Consideran que la rapidez en el desencadenamiento de la reacción en cadena, que a la larga provoca lesiones del sistema nervioso, hace insuficiente la acción de la dexametasona, incluso con terapéutica precoz³⁴.

Un reciente metaanálisis apoya el uso de los corticoides adyuvantes sólo para los niños en los países de altos ingresos, ya que en los países de bajos ingresos no tuvieron ningún efecto beneficioso sobre la mortalidad, la pérdida de audición severa y las secuelas neurológicas a corto plazo y por tanto no se asoció con efectos beneficiosos o perjudiciales³⁵. Estos autores sostienen que el uso terapéutico de los esteroides exógenos en pacientes en los países de bajos ingresos, que ya tienen muy alta la secreción endógena de corticoides, puede no ser eficaz, y puede explicar la falta de beneficio que se ha comunicado en otros estudios en países en desarrollo³⁶.

Se han realizado otros estudios con la administración de glicerol como terapia adyuvante^{37,38}, no encontrándose de forma significativa ninguna diferencia en los resultados entre los pacientes tratados con glicerol, dexametasona o placebo. De acuerdo con el Comité de la American Academy of Pediatrics (AAP) sobre las enfermedades infecciosas, se recomienda la terapia adyuvante con dexametasona para los niños con meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b y sugieren que las decisiones sobre el uso de dexametasona en niños con meningitis neumocócica, o en aquellos en los que se sospecha meningitis bacteriana, pero la etiología es desconocida, debe ser individualizada en función de un análisis cuidadoso de los riesgos y beneficios potenciales.

Si se toma la decisión de usar dexametasona, la dexametasona se debe dar antes o simultáneamente con la primera dosis del agente antimicrobiano (s), porque probablemente no se obtenga ningún beneficio si se administra más de una hora más tarde³⁹. El régimen de la dexametasona es 0,15 mg/kg por dosis cada 6 h durante 2 a 4 días. Dos días de dexametasona parece ser igual de efectiva y menos tóxica.

En vista de la falta de pruebas en la población pediátrica, las terapias adyuvantes no son recomendables. Los síndromes postinfecciosos inflamatorios asociados con la enfermedad meningocócica a menudo responden a antiinflamatorios no esteroideos³.

Terapia de apoyo

En la presentación de meningococemia con shock, la reanimación rápida y precoz con líquidos, para salir de la situación de shock, y la consideración de la ventilación mecánica y soporte inotrópico puede reducir la mortalidad²⁵.

Manejo de líquidos

1. En caso de la meningitis bacteriana: no restringir los líquidos a menos que haya evidencia de aumento de la presión intracraneal o aumento de la secreción de la hormona antidiurética²².
2. Para la reanimación con líquidos intravenosos en la septicemia meningocócica:

– Si hay signos de shock, dar un bolo inmediatamente de 20 ml/kg de cloruro de sodio al 0,9% durante 5-10 min. Administrarlo por vía intravenosa o a través de una vía intraósea y volver a evaluar al niño inmediatamente después. Si los signos de shock persisten, dar un segundo bolo de 20 ml/kg de cloruro sódico por vía i.v. o intraósea al 0,9 o 4,5% de albúmina humana en solución de 5-10 min. Si

Tabla 2. Riesgo de enfermedades para los contactos de las personas con enfermedad meningocócica

Alto riesgo: se recomienda la quimioprofilaxis (contactos)

Contacto domiciliario, especialmente los niños menores de 2 años de edad
Cuidadores de niños o contacto con preescolares en cualquier momento durante 7 días antes de la aparición de la enfermedad
La exposición directa a las secreciones del paciente índice a través de besos o por compartir cepillos de dientes o utensilios para comer, marcadores de contacto social íntimo, en cualquier momento durante 7 días antes del inicio de la enfermedad
La reanimación boca a boca, contacto sin protección durante intubación endotraqueal en cualquier momento, 7 días antes de la aparición de la enfermedad
Dormir habitualmente en la misma habitación del paciente índice durante 7 días antes de la aparición de la enfermedad
Los pasajeros sentados al lado del caso índice durante vuelos de las aerolíneas que duran más de 8 h

Riesgo bajo: no se recomienda la quimioprofilaxis

El contacto casual: sin antecedentes de exposición directa al paciente índice de secreciones orales (por ejemplo, la escuela o el trabajo)
Contacto indirecto: contacto sólo con un contacto de alto riesgo, sin contacto directo con el paciente índice
Profesionales de la salud sin exposición directa al paciente, secreciones orales

En el brote o grupo

La quimioprofilaxis para personas que no sean personas con alto riesgo debe ser administrado solamente después de consultar con las autoridades locales de salud pública

Tomada de American Academy of Pediatrics. Meningococcal Infections. Chemoprophylaxis Meningococcal Infections. En: Red Book, 2009. Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th edition. Pickering: American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village; 2009. p. 459.

los signos de choque aún persisten después de los primeros 40 ml/kg: inmediatamente dar un tercer bolo de 20 ml/kg de cloruro sódico por vía i.v. o intraósea al 0,9 o 4,5% de albúmina humana en solución de 5-10 min, intubación traqueal urgente y ventilación mecánica e iniciar el tratamiento con fármacos vasoactivos. Hay que tener en cuenta que algunos niños pueden requerir grandes volúmenes de líquidos en un corto periodo de tiempo para recuperar su volumen circulante. Considerar la posibilidad de dar más bolos de líquido a 20 ml/kg, basando la decisión en los signos clínicos y analíticos.

Quimioprofilaxis (tablas 2 y 3)

Vacunas

Las primeras vacunas disponibles fueron las vacunas polisacáridas bivalente (A + B) y tetravalente (A + C + Y + W135) que no confiere prácticamente respuesta en niños menores de 2 años⁴⁰.

La introducción de la vacuna conjugada frente a la meningitis C en calendario en el año 2000 ha tenido una repercusión importante en la epidemiología de la enfermedad meningocócica en España, habiéndose observado una disminución del 59% en la incidencia de la enfermedad meningocócica causada por el serogrupo C⁴¹.

El 27 de octubre de 2010, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) aprobó las recomendaciones actualizadas para el uso de la vacunas antimeningocócica conjugada tetravalente (contra los serogrupos A, C, Y y W-135) en los adolescentes y las personas en alto riesgo de enfermedad meningocócica⁴².

La vacuna contra el meningococo B no está aún disponible, las vacunas candidatas en fase tardía de desarrollo se basan en proteínas subcapsulares y si se implementan exitosamente podrían tener un efecto en otros serogrupos⁴³.

Bibliografía



- Importante
- ● Muy importante
- Epidemiología
- Metanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. Chin J. El control de las enfermedades transmisibles. 17.ª edición. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2001.
2. Arreaza L, Vázquez J. Portadores de meningococo: un enigma a finales del siglo XX. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000;18:352-5.
3. ● ● American Academy of Pediatrics. *Meningococcal Infections*. En: Pickering LK, editor. *Red Book: 2009. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th edition. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 455-63.
4. Hubert B, Caugant DA. Recent changes in meningococcal disease in Europe. *Euro-surveillance*. 1997;2:69-71.
5. Jackson LA, Schuchat A, Reeves MW, Wenger JD. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. An emerging threat. *JAMA*. 1995;273:383-9.
6. Taha MK, Achtman M, Alonso JM, Greenwood B, Ramsay M, Fox A, et al. Serogroup W135 meningococcal disease in Hajj pilgrims. *Lancet*. 2000;356(9248):2159.
7. Baltimore RS. Recent trends in meningococcal epidemiology and current vaccine recommendations. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18:58-63.
8. Annual epidemiological report on communicable diseases 2010. Invasive meningococcal disease. European Centre for Disease Prevention and Control. Disponible en: www.ecdc.europa.eu

Tabla 3. Quimioprofilaxis recomendada para contactos de alto riesgo con pacientes con enfermedad meningocócica invasiva

	Edad en niños y adultos	Dosis	Duración	Eficacia (%)	Precauciones
Rifampicina^a	< 1 mes	5 mg/kg, oral, cada 12 h	2 días		Pueden interferir con la eficacia de anticonceptivos orales y medicación anticonvulsivante y anticoagulante. Puede manchar las lentes de contacto blandas
	> 1 mes	10 mg/kg (máx. 600 mg) oral, cada 12 h	2 días	90-95	
Ceftriaxona	< 15 años	125 mg, i.m.	Dosis única	90-95	Para disminuir el dolor en el lugar de la inyección, diluir con 1% de lidocaína
	≥ 15 años	250 mg, i.m.	Dosis única	90-95	
Ciprofloxacino^{a,b}	≥ 1 mes	20 mg/kg (máx. 500 mg) oral	Dosis única	90-95	No se recomienda sistemáticamente para las personas menores de 18 años de edad, el uso puede justificarse después de la evaluación de los riesgos y beneficios para el paciente
Azitromicina		10 mg/kg (máx. 500 mg)	Dosis única	90	No se recomienda de forma sistemática. Equivalente a la rifampicina para erradicación de <i>Neisseria meningitidis</i> de nasofaringe en un estudio

^aNo recomendado para mujeres embarazadas.

^bUtilizar sólo si las cepas resistentes a fluoroquinolonas de *N. meningitidis* no han sido identificadas en la comunidad; Centro de Control de enfermedades y Prevención. Aparición de resistencias a las fluoroquinolonas por *N. meningitidis* en Minnesota y Dakota del Norte, 2007-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(7):173-5. Tomada de American Academy of Pediatrics. *Meningococcal Infections*. Chemoprophylaxis Meningococcal Infections. En: *Red Book, 2009. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th edition. Pickering: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 460.

9. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en España. Enfermedad meningocócica. Informe anual. Año 2008 [accedido 18/08/11]. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/Informeanual2008.pdf>
10. Codina MG, De Cueto M, Echevarría JE, Vicente D. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central. 2010. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap36.asp>
11. ● Vázquez Moreno JA. Situación actual de la epidemiología de la enfermedad meningocócica. Laboratorio de Referencia de Neisserias. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid. España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24 Supl 1:14-8.
12. Kuipers B, Van den Dobbelaert G, Wedge E, Van Alphen L. Serological characterization. En: Maiden MCJ, Pollard AJ, editors. Meningococcal disease. Methods and protocols. Totowa: Humana Press; 2001. p. 131-45.
13. ● Vu Thien H. Apport des examens microbiologiques au diagnostic des meningitis bactériennes aiguës. *Méd Maladies Infect*. 2009;39:462-7.
14. La Scole Jr L, Dryja D. Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. *J Clin Microbiol*. 1984;19:187-90.
15. Taha MK, Alonso JM. Le diagnostic microbiologique des infections à méningocoques. De l'identification rapide aux typages moléculaires. *Med Ther Pediatr*. 2002;5:197-202.
16. Van de Beek D, De Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351:1849-59.
17. Welinder-Olsson C, Dotevall L, Hogevis H, Jungnelius R, Trollfors B, Wahl M, et al. Comparison of broad range bacterial PCR and culture of cerebrospinal fluid for diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:879-86.
18. Nadel S, Kroll JS. Diagnosis and management of meningococcal disease: the need for centralized care. *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31:71-83.
19. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcal sepsis, and Neisseria meningitidis. *Lancet*. 2007;369 (9580):2196-210.
20. Sudarsanam T, Rupali P, Tharyan P, Abraham OC, Thomas K. Pre-admission antibiotics for suspected cases of meningococcal disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD005437.
21. Theilen U, Wilson L, Wilson G, Beattie JO, Qureshi S, Simpson D; Guideline Development Group. Management of invasive meningococcal disease in children and young people: summary of SIGN guideline. *BMJ*. 2008;336(7657):1367-70.
22. ●● Visintin C, Muggleston M, Fields E, Jacklin P, Murphy M, Pollard A. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010;340:c3209.
23. Talan DA, Hoffman JR, Yoshikawa TT, Overturf GD. Role of empiric parenteral antibiotics prior to lumbar puncture in suspected bacterial meningitis: state of the art. *Rev Infect Dis*. 1988;10:365.
24. Marhoum el Filali K, Noun M, Chakib A, Zahraoui M, Himmich H. Ceftriaxone versus penicillin G in the short-term treatment of meningococcal meningitis in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1993;12:766.
25. Gorla MC, de Paiva MV, Salgueiro V, Lemos MP, Brandão A, Vázquez JA, et al. Antimicrobial susceptibility of Neisseria meningitidis strains isolated from meningitis cases in Brazil from 2006 to 2008. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:85-9.
26. Jackson LA, Tenover FC, Baker C, Plikaytis BD, Reeves MW, Stocker SA, et al. Prevalence of Neisseria meningitidis relatively resistant to penicillin in the United States, 1991. Meningococcal Disease Study Group. *J Infect Dis*. 1994;169:438.
27. Brown EM, Fisman DN, Drews SJ, Dolman S, Rawte P, Brown S, et al. Epidemiology of invasive meningococcal disease with decreased susceptibility to penicillin in Ontario, Canada, 2000 to 2006. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:1016.
28. Sutcliffe EM, Jones DM, El-Sheikh S. Penicillin-insensitive meningococci in the UK. *Lancet*. 1988;1:657-8.
29. Sáez-Nieto JA, Campos J. Penicillin-resistant strains of Neisseria meningitidis in Spain. *Lancet*. 1988;1:1452-3.
30. Botha P. Penicillin-resistant Neisseria meningitidis in southern Africa. *Lancet*. 1988;1:54.
31. Valdés MJ, Martínez I, Sierra G, Camaraza MA, Cuevas I, Mirabal M, et al. Portadores de Neisseria meningitidis, caracterización de las cepas aisladas y respuesta inmune basal a VA-MENGOC-BC. *Vaccinmonitor*. 2008;17:7-13.
32. Abeyuriya SD, Speers DJ, Gardiner J, Murray RJ. Penicillin-resistant Neisseria meningitidis bacteraemia, Kimberley region, March 2010. *Commun Dis Intell*. 2010;34:342-4.
33. Wall RA. Meningococcal disease: treatment and prevention. *Ann Med*. 2002;34:624-34.
34. Barbante E, Cypel S, Osmo A, Okay Y, Lefèvre B, Lichtig I, et al. Seculae from meningococcal meningitis in children. A critical analysis of dexamethasone therapy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62 (2-B):421-8.
35. ● Van de Beek D, de Ans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD004405.
36. Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, Tembo M, Mwenechanya J, Kayira K. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:211-8.
37. Sankar J, Singhi S, Bansal A, Ray P, Singhi P. Role of dexamethasone and oral glycerol in reducing hearing and neurological sequelae in children with bacterial meningitis. *Indian Pediatr*. 2007;44:649-56.
38. Peltola H, Roine I, Fernandez J, et al. Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcome of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1277-86.
39. Syrogiannopoulos GA, Lourida AN, Theodoridou MC, Pappas IG, Babilis GC, Economidis JJ, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children: 2-versus 4-day regimen. *J Infect Dis*. 1994;169:853-8.
40. Vázquez Moreno J, Garcés Sánchez M. Enfermedad meningocócica. En: Comité Asesor de Vacunas, Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas en pediatría. 4.ª edición. 2008, p. 376-91 [acceso 18/08/11]. Disponible en: http://vacunas.aep.org/manual/Cap8_6_Enfermedad_meningococica.pdf
41. Larrauri A, Cano R, García M, de Mateo S. Enfermedad meningocócica en España. Temporada 2002-2003. Impacto de la vacuna conjugada en las tres temporadas posteriores a su introducción en España. *Bol Epidemiol Semanal*. 2004;12:13-6.
42. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:72-6.
43. Sadarangani M, Pollard AJ. Serogroup B meningococcal vaccines—an unfinished story. *Lancet Infect Dis* 2010;10:112-24.

Bibliografía recomendada

Manchanda V, Gupta S, Bhalla P. Meningococcal disease: History, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, antimicrobial susceptibility and prevention. *India J Med Microbiol*. 2006;24:7-19.

Brote en 2005 en Delhi, 429 casos probables de la enfermedad meningocócica, 128 casos confirmados. Durante este episodio, todos los aislados fueron sensibles a la penicilina, ampicilina, rifampicina y ceftriaxona con disminución de la susceptibilidad al ciprofloxacino; pone de relieve la necesidad de un sistema de vigilancia constante.

Manish S, Andrew J P. Serogroup B meningococcal vaccines—an unfinished story. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:112-24.

En esta revisión se fijan en el desarrollo de vacunas contra el serogrupo B en los últimos 40 años.

Tolaj I, Dreshaj S, Qehaja E, Tolaj J, Doda-Ejupi T, Mehmeti M. Dexamethasone as adjuvant therapy in the treatment of invasive meningococcal diseases. *Med Arch*. 2010;64:228-30.

Ensayo clínico controlado en 147 individuos con sepsis meningocócica. Concluyen que la dexametasona tiene un efecto limitado en la enfermedad meningocócica invasiva.

Visintin C, Muggleston M, Fields E, Jacklin P, Murphy M, Pollard A. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010;340:c3209.

Resume las recomendaciones más recientes del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) sobre el manejo de la meningitis bacteriana y septicemia meningocócica en los niños y jóvenes menores de 16 años en la atención primaria y secundaria.