

Infeción meningocócica en niños en el HURGV 1990-1995

Manuel Quintero R. ¹

Alexis Palencia C. ²

Martha Jácome ³

RESUMEN

Veintiún pacientes admitidos al Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Ramón González Valencia son estudiados. El paciente debería tener cultivo y/o látex positivo para el meningococo y signos sistémicos de la enfermedad. Las formas de presentación de la infección meningocócica fueron: 15 pacientes (71,4 %) desarrollaron meningitis, 5 sepsis (23,8 %) y uno infección respiratoria aguda (4,8 %). De los 21 pacientes con meningococo, 6 fueron clasificados grupo B y 2 grupo C. Sus edades variaron de 2 meses a 13 años. Hubo 5 pacientes (23,8 %) de un año o menos, 12 (57,2 %) pacientes de uno a 5 años y 4 (19 %) mayores de 5 años. Fiebre, vómito, dolor osteomuscular, convulsiones fueron los más frecuentes motivos de consulta. Todos se trataron con penicilina cristalina. Murieron 6 pacientes: 5 menores de 5 años y uno mayor de esa edad. La alta mortalidad está relacionada con edad, tipo de presentación como la sepsis y susceptibilidad individual.

PALABRAS CLAVES: Meningococo, prevalencia, infección, mortalidad.

ABSTRACT

Twenty one patients on admission to Pediatric Service of the Hospital Universitario Ramón Gonzalez Valencia are studied. The patient will have the culture and/or latex positive to meningococcus and systemic signs of the disease. The presentations forms of the meningococcal infection were: 15 patients (71.4 %) developed meningitis, 5 sepsis (23.8 %) and one acute respiratory infection (4.8 %). Of the 21 patients, 6 were classified Group B and 2 Group C. Their ages were from 2 months to 13 years old. There were five patients (23.8 %) of one year old or less, twelve (57.2 %) from one to five years and four (19 %) more than 5 years. We found fifteen men and six women. Fever, vomiting, osteomuscular pain, seizures were the most frequent appointment in the urgency room. Therapy with penicillin G were started for everyone. The mortality happened in 6 patients: 5 were less of 5 years old and one was of more age of five years. The high mortality is relational with age, presentation type as sepsis, susceptibility individual.

KEY WORDS: Meningococcus, prevalence, infection, mortality.

INTRODUCCIÓN

La infección meningocócica ha sido reconocida como un problema de salud pública desde hace 200 años. El

1. MD. Pediatra. Profesor asistente. Universidad Industrial de Santander. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Ramón González Valencia. Bucaramanga, Colombia.

2. MD. Pediatra. Profesor asociado. Universidad Industrial de Santander. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Ramón González Valencia. Bucaramanga, Colombia.

3. Bacterióloga. Hospital Universitario Ramón González Valencia, Bucaramanga, Colombia.

meningococo (*Neisseria meningitidis*), diplococo gram negativo de la familia *Neisseriaceae* aparece solamente en el ser humano y es la única bacteria capaz de causar meningitis epidémica. Los serogrupos que más frecuentemente causan enfermedad en el momento son los B, C y A. El A tiende a aparecer en forma epidémica, mientras el B y C están relacionados con endemias. La disminución dramática de los casos de meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo 'b', luego de la vacunación, ha dejado como causantes de meningitis al meningococo y al neumococo en los países desarrollados.

La infección puede variar desde una forma agresiva y frecuentemente mortal como la meningococemia (sepsis por meningococo) hasta el estado de portador asintomático

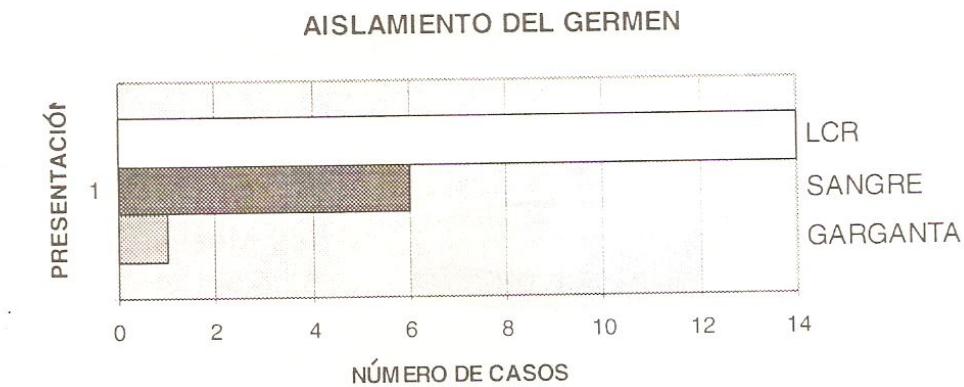


Figura 1. Infección meningocócica aguda. Aislamiento del germen.

o con poca sintomatología, forma más frecuente de presentación. La manifestación clínica patogénica de Infección Meningocócica Aguda (IMA) más común es la meningitis. Otras formas raras de IMA son bacteremia de evolución crónica, artritis, neumonía, pericarditis y endoftalmitis⁽³⁾.

El riesgo de enfermedad meningocócica invasiva disminuye a medida que aumenta la edad. El 50 % de la forma grave (sepsis o meningitis) se presenta en menores de 2 años. En contraste con la enfermedad endémica, el promedio de edad de los pacientes aumenta durante las epidemias. Puede ser debido a condiciones ambientales que propicien la diseminación del germen, introducción de cepas más virulentas, diseminación de un cofactor infeccioso (p.e. gripa), fumar cigarrillo, o la pérdida de inmunidad a través del tiempo⁽³⁾, así como también el hacinamiento y las malas condiciones de salubridad que potencian la transmisión del meningococo.

En la presente década han sido reportadas epidemias en Africa especialmente Egipto, Nigeria, Níger; y en nuestro Continente en Brasil, Cuba, Chile, Argentina y Colombia⁽¹⁾. El año pasado Brasil informó aumento de sus casos de IMA en Río de Janeiro, sus tasas de prevalencia de años previos 2.3 / 100.000 (290 casos) pasaron a 9.1 / 100.000 (1106 casos) en 1995⁽⁴⁾. En cuanto a Africa, el año pasado hubo brote epidémico en Camerún y Níger; y en 1996 se reportaron epidemias en Burkina Faso, Malí, Angola y Nigeria⁽²⁾. En ésta se presentaron durante los 3 primeros meses del presente año 30.212 casos con 4.346 muertos⁽⁵⁾.

En Colombia la región que cuenta con más información sobre IMA es Antioquia. Se pasó de tasas de < 1/100.000

habitantes en el lapso de 1981 a 1987 a tasas de 3.5/100.000 habitantes en 1989⁽⁶⁾. En Buenaventura en 1994 se informó una tasa de ataque global de 3,3 /100.000 habitantes⁽⁷⁾.

MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los pacientes que ingresaron al Servicio de Pediatría de Urgencias del Hospital Universitario Ramón González Valencia (HURGV) que fueron sospechosos y se les comprobó infección por meningococo fueron incluidos en el estudio. El período de observación fue del 1 de Enero de 1990 al 31 de Diciembre de 1995.

Se elaboró una base de datos que contenía información sobre número de historia clínica, nombre del paciente, edad, sexo, signos y síntomas en el momento del ingreso, cuadro hemático, velocidad de eritrosedimentación, plaquetas, líquido cefalorraquídeo (LCR): citoquímico, cultivo y látex; hemocultivo o prueba de látex en sangre, antibióticos usados y corticoides. La condición indispensable para ingresar al estudio era que tuviese signos sistémicos de la enfermedad y cultivo o látex en sangre o LCR positivos para meningococo. El paciente más pequeño tenía 2 meses y el de más edad contaba con 13 años.

El estudio se limitaba a hacer recolección de los datos y no intervenía en el tratamiento institucional del paciente. A los contactos cercanos (familiares y compañeros de colegio o guardería) el Servicio de Salud les hacía pruebas para descartar estado de portador y les daba profilaxis con rifampicina y en los últimos tres años les administraba vacuna antimeningocócica para protección de serogrupos B y C.

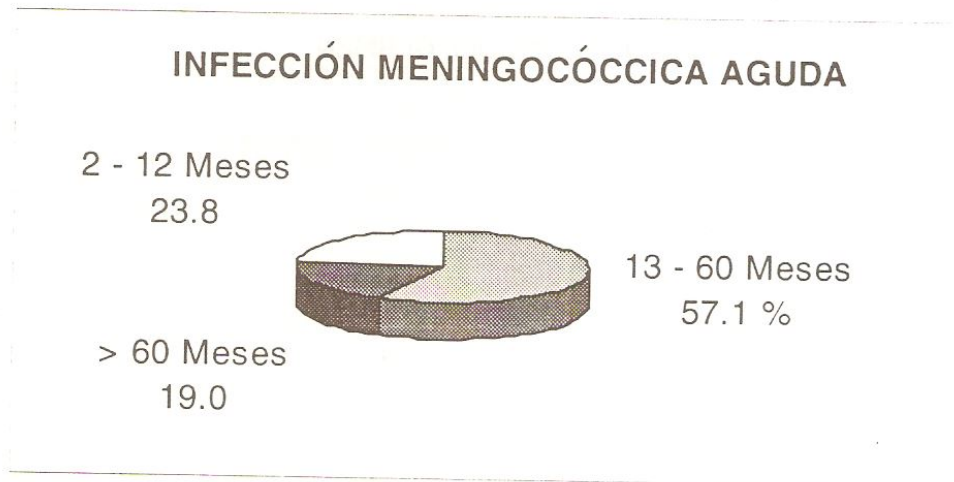


Figura 2. Infección meningocócica aguda. Distribución por edad.

RESULTADOS

Se presentaron 21 pacientes que cumplieron las condiciones. En 14 se aisló por cultivo el meningococo o se demostró la prueba de látex positivo en LCR y el examen citoquímico fue compatible con meningitis en todos. En un paciente adicional se encontró citoquímico compatible con meningitis pero el látex y cultivo dio negativo en LCR y positivo en sangre. El paciente no desarrolló sepsis meningocócica sino bacteremia y meningitis. El porcentaje de la presentación meníngea fue de 71.4% (Figura 1). En 5 (23.8 %) pacientes se aisló el germen en sangre. Presentaron choque séptico con coagulopatía intravascular diseminada (CID) y todos murieron en las primeras 36 horas de su ingreso. Dos de esos hemocultivos fueron hechos en patología *postmortem*.

En uno se aisló el meningococo de garganta (4.8 %) ; tenía síndrome febril y estaba en tratamiento ambulatorio con trimetoprim-sulfa para infección de vías respiratorias altas

(IRA). En el momento del aislamiento se hospitalizó, se le hizo punción lumbar (PL), cultivos en sangre y LCR que resultaron negativos y se trató durante 7 días con penicilina cristalina.

La edad en que apareció la IMA fue distribuida así : menores de 1 año : 5 pacientes (23.8 %), de 1-5 años : 12 (57.2 %) y > de 5 años : 4 (19 %) (Figura 2). El sexo predominante fue el masculino con 15 hombres (71.4 %) y 6 mujeres (28.6 %).

La secuencia en los 6 años fue así : 1990, 1991, 1992 y 1994 con 3 casos por año, 1993 con 5 casos y 1995 con 4 casos. En el mismo período de tiempo en el Servicio Seccional de Salud de Santander se reportaron los pacientes con infección meningocócica así : 1990 : 7 casos, 1991 : 7 casos, 1992 : 8 casos , 1993 : 9 casos y 1994 : 11 casos. Los síntomas en el momento de la consulta de urgencias fueron : fiebre en 21 (100 %) pacientes, vómito en 18 (85.7 %), dolores osteomusculares en 7 (33.3 %),

Tabla 1. Infección meningocócica aguda. Hallazgos en el servicio de urgencias.

Hallazgos	Número de casos	Porcentaje (%)
Fiebre	18	85.7
Sensorio alterado	11	52
Signos meníngeos	10	47
Trastorno de la coagulación	9	42
Compromiso respiratorio	6	28.5

INFECCIÓN MENINGOCÓCCICA AGUDA

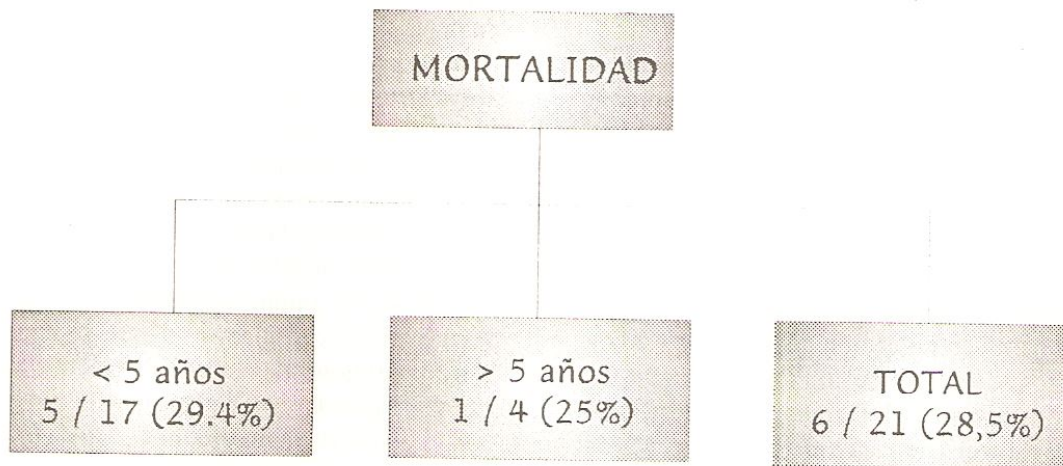


Figura 3. Infección meningocócica aguda. Mortalidad.

convulsiones en 6 (28.6 %), síntomas respiratorios en 5 (23,8 %). Los hallazgos en el examen físico encontrados : fiebre en 18 (85.7 %), trastornos del sensorio en 11 (52 %), signos meníngeos en 10 (47 %), trastornos de coagulación (trombocitopenia o tiempo de protrombina o tiempo parcial de tromboplastina prolongados, o petequias o equimosis) en 9 (42 %), manifestaciones de IRA en 6 (28,5 %). (Ver Tabla 1).

Dieciséis casos se presentaron en los meses de Julio a Octubre y los otros 5 en meses diferentes. La serogrupación se hizo en 8 casos: 6 casos fueron tipo B y 2 casos C. Todos fueron no productores de betalactamasa y uniformemente sensibles a la penicilina. El tratamiento establecido en todos fue con penicilina cristalina ;9 pacientes recibieron esteroides y 7 recibieron cloramfenicol adicional.

Se presentaron 6 muertes (28 %) : 5 en menores de 5 años y una en un niño mayor. Los 5 pacientes que desarrollaron sepsis hicieron choque séptico, CID, falla multisistémica y fallecieron. Otro paciente con meningitis de varios días de evolución también falleció. (Ver Figura 3).

DISCUSIÓN

El meningococo es clasificado por sus polisacáridos capsulares, sus proteínas externas de membrana y los

lipopolisacáridos. Los polisacáridos son subdivididos en 12 grupos de los cuales los más importantes son el A, B, C, W-135 y Y. En base a las proteínas de membrana externa los serotipos se pueden subagrupar en subtipos. La clasificación de las cepas B colombianas fueron identificadas en un estudio (96 %) como Meningococo B:4:P1.15. Es decir, meningococo grupo B, serotipo 4 y subtipo 1.15⁽⁸⁾.

Para confirmar la infección el medio más adecuado sigue siendo el gram y el cultivo. La prueba de látex no reemplaza el cultivo bacteriano. Los diagnósticos confirmatorios de IMA deben hacerse con cultivos apropiados en sangre o LCR. Sin embargo, el látex puede ser útil cuando el paciente está recibiendo antibióticos. La concentración de antígeno para que se produzca un látex positivo depende del tiempo de evolución de la enfermedad (el uso precoz puede dar falsos negativos), el número de bacterias infectantes, la administración o no de antibióticos⁽⁸⁾. El látex sirve para establecer la etiología de una manera rápida aunque con los nuevos medios de cultivo en el momento, es posible identificar en horas la presencia de meningococo y el serotipo.

El meningococo grupo A causó bastantes problemas en las décadas del 50, 60 y 70. Sin embargo, a nivel mundial ha habido un notable incremento en la presente década de infecciones por grupos B y C. Este mismo fenómeno se ha observado en Colombia. En el grupo por nosotros

estudiado fue predominante el B pero en la misma ciudad en otros centros de atención hospitalaria en 1994 se presentaron 3 casos en adolescentes que fueron grupo C y que no se tuvieron en cuenta por no ser atendidos en el HURGV. En nuestro medio circulan endémicamente los grupos B y C de meningococo.

El sexo no influye en la aparición de la enfermedad. En nuestra serie fue más frecuente el sexo masculino como en la serie descrita en Cuba en 1983 pero en series grandes se afecta por igual niños y niñas ⁽¹¹⁾.

La edad es un factor importante en la aparición de enfermedad invasiva. Los niños más pequeños tienen riesgo de desarrollar las formas graves. El hecho de encontrar más casos en población adolescente y adulta puede ser un indicativo de epidemia según las observaciones de la OMS ⁽⁵⁾. Durante las endemias, se afectan más los menores de 5 años pero en la década del 90 se encuentra cada vez más frecuente población adulta joven comprometida.

El paciente de menor edad (2 meses) murió de choque séptico. La madre, si tiene anticuerpos, se los puede transferir al recién nacido y podría estar protegido durante los primeros 3 meses. Sin embargo la observación en el último año (1995) en Brasil, de compromiso en adultos jóvenes ⁽⁴⁾, nos lleva a pensar que una gran cantidad de la población menor de 30 años puede no tener suficiente cantidad de anticuerpos para controlar la IMA.

Los signos y síntomas en orden de frecuencia fueron la fiebre, el vómito, trastornos del sensorio, síntomas de IRA y dolores osteomusculares. Con excepción de las alteraciones de conciencia, los demás síntomas confunden a la familia pues los llevan a pensar que están en presencia de una virosis. Se da también la coincidencia de presentación más frecuente de infecciones virales tipo dengue o influenza en la ciudad en el mismo período de diseminación meningocócica (Julio, Agosto, Septiembre, Octubre).

Hay algunos signos y síntomas y datos de laboratorio que se asocian a mal pronóstico: coma, púrpura trombocitopénica, hipotensión, vasoconstricción periférica, sepsis con ausencia de meningitis, leucocitos menores de 10000 o PMN < 50 %, plaquetas menores de 100.000xmm³.

En los años 60 se demostró que la incidencia de IMA se correlaciona inversamente con el nivel de anticuerpos bactericidas contra el meningococo. La inmunidad natural al meningococo se produce después del estado de

portador o de infección ⁽³⁾. El estado de portador de meningococo se acompaña de producción de anticuerpos contra el grupo específico y contra otros grupos.

Existen algunas evidencias de no existencia de inmunidad específica para la infección con meningococo. Se halla aumento de anticuerpos antimeningocócicos para grupo A hasta en 4 veces luego de infección invasiva con *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae* o meningococo del grupo C ⁽¹⁰⁾. La vacunación con cualquier polisacárido de meningococo evoca una respuesta aumentada de los niveles de IgA sérica. Las proteasas producidas por el meningococo, el neumococo o el *Haemophilus* no inactivan este anticuerpo, sugiriendo una respuesta común inespecífica de anticuerpos contra los gérmenes capsulados cuando se contrae infección con uno de ellos. Además los lactantes que son colonizados con *Neisseria lactamica* desarrollan inmunidad natural contra cepas virulentas de meningococo.

Desde hace décadas se conoce la susceptibilidad de los pacientes que tienen deficiencias de complemento para desarrollar infección invasiva por meningococo. Así mismo la deficiencia de properdina, IgM y subclases IgG2 e IgG4 predisponen a IMA ⁽³⁾. Las infecciones virales facilitan la infección meningocócica. Se han hallado anomalías en la función de linfocitos, monocitos, respuesta de polimorfonucleares después de infección viral. Al contrario algunos gérmenes como el *Streptococo viridans* impide la colonización por meningococo. Los *pilis* que se han demostrado en algunas cepas de meningococo reducen el poder invasivo de la bacteria fijándolo a la mucosa faríngea más fuertemente.

El comportamiento durante el estudio realizado no nos permite hablar de epidemia sino de endemia. Es importante resaltar que en el año 1994 se incrementaron los casos en la ciudad de Bucaramanga en adolescentes pero las medidas profilácticas tomadas por el Servicio de Salud fueron adecuadas para el control de infección : vacunación a los contactos domiciliarios y escolares con vacuna antimeningocócica de polisacárido B y C y rifampicina oral. Los casos se presentaron en colegios distintos y no hubo ningún colegio con dos casos de IMA invasiva. Todos los aislamientos fueron uniformemente sensibles a la penicilina. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en España y Reino Unido, Sudáfrica, Canadá, Suiza y Estados Unidos, han sido reportadas cepas menos susceptibles a la penicilina. España ha informado cepas resistentes en el 48 % de los casos.

Las cepas sensibles se inhiben con concentración inhibitoria mínima (CIM) < 0,1 µg/ml, las moderadamente

sensibles necesitan $> 0.1 < 1 \mu\text{g/ml}$ y las resistentes más de $1 \mu\text{g/ml}$. Se han reportado fracasos terapéuticos con penicilina cuando la cepa tenía una CIM de $0.6 \mu\text{g/ml}$ ⁽¹²⁾. El cloramfenicol es bactericida para el meningococo. En Africa es junto con la penicilina el principal medicamento usado y en el momento es la mejor alternativa para cepas resistentes a penicilina.

Las cefalosporinas de tercera generación especialmente la Ceftriaxone también muestran buena actividad, buena penetración en sistema nervioso central (SNC) y esterilización rápida de LCR en presencia de meningitis. Los esteroides no han sido recomendados para meningitis por meningococo ni se han hecho estudios que pudiesen comprobar su utilidad.

La mortalidad comprometió a niños pequeños (< 5 años) y a un escolar. Es dramático el caso del paciente sano que adquiere una IMA y puede estar muerto en 3 días. El riesgo de morir es muy alto si el paciente adquiere una infección invasiva por meningococo y no es tratado prontamente. Dentro de las medidas de control está la quimioprofilaxis con rifampicina 600 mg cada 12 horas para el adulto durante 2 días o 250 mg intramusculares de ceftriaxone a las embarazadas o 10 mg/kg cada 12 horas a los niños durante 2 días. Es importante administrársela a los pacientes en contacto en comunidades cerradas. En colegios, universidades, guarderías, cárceles, batallones militares hay más posibilidad de diseminación de la infección y se recomienda profilaxis así como también para los contactos caseros. La rata de ataque para contactos caseros puede subir hasta 500 veces mientras para las comunidades cerradas se aumenta la posibilidad de infección en 30 veces⁽¹³⁾.

Además de la profilaxis antibiótica se ha recomendado la vacunación con polisacáridos. Existen vacunas cuadrivalentes con polisacárido A, C, Y, W-135 y otras bivalentes con A y C ó B y C. En la década del 60 se logró disminuir la IMA a quienes se les aplicó polisacárido C pero no se observaron efectos protectores en menores de 24 meses⁽³⁾. Los estudios con polisacárido A mostraron protección a partir de los 3 meses de edad.

La situación con respecto al polisacárido B es diferente y controversial. Se ha dado como hipótesis que la falta de respuesta adecuada a la estimulación con polisacárido B es el parecido de su composición química con el ácido neuráminico de la membrana celular. Los estudios en Brasil mostraron que la protección dada por vacuna cubana (VAMENGOC-BC) era dependiente del lugar de residencia y de la edad. La protección global contra el

grupo B fue del 54 % (95 % intervalo de confianza). La protección para niños mayores de 4 años fue de 71 % y si vivían en Río, la protección se aumentaba en el mismo grupo a 74 %. Las conclusiones de Norhona y colaboradores es que la vacuna producida por Cuba puede ofrecer protección contra el meningococo serogrupo B pero su efecto no es homogéneo⁽¹⁴⁾. En Río de Janeiro el 80 % de los niños entre 1-9 años ha recibido la vacuna de origen cubano y el año pasado se recomendó la vacunación para el grupo de adolescentes y adultos jóvenes de 14- 29 años⁽⁵⁾.

En Colombia el Comité de Asesores del Ministerio de Salud recomienda que se aplique la vacuna a partir de los 3 meses en áreas endémicas y después de los 4 años en otras partes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quintero M: Meningococemia. En "Primer congreso de residentes de Pediatría. 1994 : 21-23.
2. World Health Organization : Emerging and other communicable Disease Meningococcal Meningitis Fact Sheet . Fact Sheet N 105. March 1996 . Internet.
3. Riedo FX, Plikaytis B D, Broome C V : Epidemiology and prevention of meningococcal disease . *Pediatr Infect Dis J* 1995 ;14: 643-657.
4. World Health Organization : Disease outbreak reported . Enero 22 - 1996 . Internet.
5. World Health Organization : Disease Outbreak Reported . Marzo 21 / 1996. Internet .
6. Echeverry M.L, Galeano L.A, Vélez L.M: Protocolos de vigilancia epidemiológica . Medellín Dirección Seccional de Salud de Antioquia , 1993.
7. Rodríguez R , Guerrero M , Méndez F , Cabezas R : Meningitis Meningocócica en Buenaventura . *Boletín epidemiológico* . 1994 ; 4 : 81-83.
8. Gutiérrez M, Rodríguez L, García A M , Malberty J A, Galguera V G , Sierra V G , Campa et al : Classification of *Neisseria meningitidis* Strains: Prevailing Serogroup and serotypes in Patients from Argentina, Uruguay and Colombia suffering Meningococcal Disease . *Proceeding of the VIII International Pathogenic Neisseria Conference* . 1994 .
9. Isada C, Kasten B, Goldman M, Gary L, Aberg J : Infectious Disease Handbook . 1995-1996. Pag 269 . Editorial Lexi-comp Hudson (Cleveland).
10. Kaythy H , Jousimies-Somer H, Peltola H, Makela PH : Antibody response to capsular polysaccharides of groups A and C *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* type b during bacteremic disease. *J Infect Dis* 1981 ;143 :32-41.
11. Moroño M, Martínez E , Luis M , Valdés L, Gómez A: Estudio comparativo de la enfermedad meningocócica en el niño. Ciudad de la Habana . Aspectos clínicos y de Laboratorio . *Rev Cub Ped* 1986 ;1 :94-100
12. Buck G : Meningococo menos susceptibles a penicilina en los Estados Unidos . *Pediatr Infect Dis J* 1995 ; 3 : 24-25.
13. Voss L, Lennon D : Epidemiology, management and prevention of meningococcal infections. *Curr Op Pediatr* 1994 ; 6: 23-28.
14. Norhonha CP, Struchiner CJ, Halloran ME: Assessment of the direct effectiveness of BC meningococcal vaccine in Rio de Janeiro, Brazil: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1995 ;24 : 1050-57.