

**Universidad Autónoma de Baja California
Facultad de Medicina Mexicali**



**INCIDENCIA DE ENFERMEDAD INVASIVA POR MENINGOCOCO EN EL SERVICIO
DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA**

Trabajo Terminal para obtener el diploma de especialidad en Pediatría

Presenta:

Dr. Adrian Sánchez Flores

Asesor de Trabajo Terminal:

Dr. Enrique Chacón Cruz

Sede del proyecto:

**Hospital General de Tijuana
Servicio de Pediatría**

Mexicali, Baja California

Febrero del 2013.

HOJA DE FIRMAS:

Dr. José Manuel Robles Barbosa

Director General

Hospital General de Tijuana

Dra. María Luisa García Pérez

Jefa de Enseñanza

Hospital General de Tijuana

Dr. Oscar Armenta Llanes

Jefe del Departamento de Pediatría

Titular Adjunto del Curso de Pediatría

Dr. Cesar Romano Montalvo

Jefe Titular del curso de Pediatría

Del Hospital General Tijuana

Dr. Enrique Chacón Cruz

Asesor de Tesis

Infectologo Pediatra y Medico Adscrito

Servicio de Pediatría

Dr. Adrian Sánchez Flores

Residente de 3er año de Pediatría

Hospital General de Tijuana

DEDICATORIA

A Dios por guiarme por el camino correcto y darme la oportunidad de cumplir mis metas en mi vida las cuales me han dado toda la satisfacción y felicidad que pudiera desear en la vida.

A mis padres, a ellos que les debo todo lo que soy hoy en día, sin ellos no podría haber logrado mis triunfos. Por su apoyo incondicional durante todos estos años de estudio, gracias a ellos que me han facilitado las herramientas para poder ser una persona exitosa en la vida.

A todos los médicos adscritos del servicio de pediatría, agradecerles por todos los bonitos recuerdos que me llevo en estos 3 años. Por compartir sus conocimientos y experiencia conmigo para mi formación como pediatra. A todos les agradezco por esforzarse en formar buenos profesionistas siempre con responsabilidad y humildad. Al Dr. Enrique Chacón, por darme la oportunidad de trabajar a su lado una excelente persona como maestro y amigo, totalmente agradecido por esa gran oportunidad de conocerlo y trabajar a su lado, un ejemplo a seguir.

A mis compañeros residentes, por todas esas bonitas experiencias en las buenas y malas, esos 3 años de mi vida que me llevo muy gratos recuerdos.

A todo el personal que labora en el Hospital General de Tijuana, por su dedicación, que hicieron posible este estudio.

Al Hospital General de Tijuana, mi segunda casa por estos últimos 3 años, me siento orgulloso de ser parte de esta gran institución.

Contenido

MARCO TEORICO.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
JUSTIFICACION.....	22
OBJETIVO	23
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	24
MATERIAL Y METODOS.....	24
Universo de estudio.....	24
Calculo de tamaño de la muestra.....	24
Características de los sujetos.....	25
Criterios de inclusión.....	25
Criterios de exclusión.....	25
Definición de las variables.....	25
Estudios y Procedimientos.....	26
Análisis estadístico.....	26
Recolección de Datos.....	27-29
Resultados.....	30-31
Discusión.....	32
Conclusiones.....	33
Graficas.....	34-35
Bibliografía.....	36-37

Marco Teórico

Las infecciones bacterianas son importante causa de morbilidad y mortalidad en nuestro país, y en países desarrollados, es un serio problema epidemiológico, del cual no se cuenta información real y confiable del número real de casos que se presentan en nuestro país.

A pesar de la disponibilidad de antibióticos y la introducción de vacunas para la inmunoprofilaxis, la meningitis bacteriana sigue siendo una enfermedad común a nivel mundial, con una alta morbilidad y mortalidad. La meningitis puede ocurrir a cualquier edad y en individuos previamente sanos, aunque algunos pacientes tienen un mayor riesgo de meningitis incluyendo: inmunosuprimidos y pacientes en los extremos de la vida: infantes y geriátricos. La triada clínica de la meningitis- fiebre, rigidez de nuca y alteración estado neurológico, frecuentemente no se presenta de forma típica, con un inicio insidioso, con signos y síntomas no específicos especialmente en la edad pediátrica. (16)

En el caso de meningococo, encontramos que puede presentar dos formas clínicas: una forma invasora y forma no invasora, la cual se presenta mayormente como casos de meningitis y meningococemia sintomática principalmente en la edad pediátrica, por lo que en todas estas condiciones no se realizan aislamientos de forma rutinaria.

La enfermedad por sí misma es motivo de profunda preocupación en la población, debido a la rapidez de la evolución del trastorno meníngeo, el curso fulminante, en algunos casos, de la meningococemia, la elevada morbiletalidad el número importante de secuelas que ocasiona, algunas de las cuales causan incapacidad. Todos estos factores contribuyen a crear incertidumbre, sobre lo que ocurrirá cuando se identifica uno o más casos en la comunidad

En México, la enfermedad meningocócica tradicionalmente no ha sido un problema de salud pública, debido a que la endemia es muy baja, con casos aislados de meningitis y casos de meningococemia aun más ocasionales. En la última década, se ha informado de un mayor número de casos en el país, con algunos pequeños brotes localizados. Durante un periodo de 3 años del 2005-2008 se realizó un estudio binacional en las ciudades Tijuana-San Diego de vigilancia activa para enfermedad meningocócica en niños. Los resultados que mostro este estudio, sugiere que la incidencia de enfermedad meningocócica en Tijuana y el resto de México, podrían ser mayor a la reportada en la actualidad por el SUIVE de 0.056/100,000. (2,3)

MENINGITIS

La meningitis, también llamada aracnoiditis o leptomeningitis, es un proceso inflamatorio de las meninges que recubren el cerebro y medula espinal, incluyendo la aracnoides, pía madre y duramadre. El proceso inflamatorio se extiende por todo el espacio subaracnoideo alrededor del encéfalo, medula espinal y ventrículos, secundario a una infección que generalmente provoca una respuesta inflamatoria granulocítica en el líquido cefalorraquídeo. (1)

EPIDEMIOLOGIA

La meningitis es una enfermedad común a nivel mundial. Aun la meningitis tiene una alta morbi-mortalidad a pesar de la introducción- utilización de antibióticos y avances en los cuidados médicos. En los Estados Unidos América y otros países, las epidemias de meningitis meningocócica aguda son comunes, mientras que en otros países como el África Sub-Sahara se consideran zonas endémicas. En Estados Unidos de América, la incidencia es de 2 a 10 casos por 100,000 por año, con brotes en edades muy específicas. La incidencia de brotes en el periodo neonatal es de 400 por 100,000; comparado con 1-2 por cada 100,000 en adultos. La incidencia siendo mayor en la edad pediátrica, especialmente en lactantes de 20 casos por 100,000 en menores de 2 años. (2,16)

Dos terceras partes de los casos ocurren en niños menores de cinco años de edad, siendo el pico de mayor incidencia entre los 6 y 8 meses de edad, para meningitis causada por *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, debido a que a los 6 meses de edad la inmunidad pasiva adquirida por anticuerpos maternos disminuye notablemente

ETIOLOGIA

La frecuencia relativa de los diferentes microorganismos causales ha cambiado en los últimos años. La epidemiología de la meningitis ha cambiado significativamente, primariamente por la inmunización generalizada con nuevas vacunas. La vacuna conjugada para *H. Influenzae* fue introducida en los Estados Unidos de América en los 90's y en México a partir de 1999 se incluyó en la Cartilla Nacional de Vacunación. La vacuna del neumococo fue aprobada por la FDA en el 2000. Previo a la introducción de estas vacunas, *H. Influenzae* era la principal causa, siendo esta en casi la mitad de los casos (45%), seguida por Neumococo (18%) y *Neisseria meningitidis* (14%). Después de la introducción de la vacuna Hib, los patógenos más frecuentes fueron Neumococo (47%), Meningococo (25%), Streptococo del grupo B (12%) seguido de *Listeria Monocytogenes* (8%). Siendo lo más probable que debido a la aplicación de la vacuna neumocócica, esto cambiara la epidemiología específica de la meningitis de nuevo.

H. Influenzae era previamente la causa más común de meningitis bacteriana y la causa más común de retraso mental como secuela en Estados Unidos de América. El Streptococo pneumoniae ha remplazado al H. Influenzae como el agente etiológico más común en la meningitis bacteriana en los Estados Unidos de América. Neisseria meningitidis era previamente el tercer agente etiológico más común de meningitis bacteriana, pero ahora ha pasado al segundo lugar solo por detrás del neumococo y es causa del 25% de todas las meningitis bacterianas. Aun en espera de nuevos reportes debido a la aplicación de la vacuna del neumococo, que esto disminuya la incidencia del mismo, causando que Neisseria meningitidis sean los patógenos más prevalentes de causas de meningitis bacteriana. La aplicación de la vacuna del neumococo durante la infancia ha disminuido la incidencia de enfermedad invasiva por Streptococo pneumoniae en más de un 90% (16,22,24)

FACTORES DE RIESGO

La meningitis puede ocurrir a cualquier edad y en individuos previamente sanos. Existen varios factores de riesgo relacionados con el huésped que pueden predisponer a la infección, estos pueden ser clasificados en 4 grupos: 1) Edad, 2) Factores Socioeconómicos, 3) Exposición a patógenos y 4) Inmunosupresión. (2)

FACTORES RIESGO PARA MENINGITIS

Edad: Extremos de la vida: ancianos (>60 años), y menores de 5 años, especialmente lactantes.

Factores Socio-Económicos: Sexo masculino, afro-americano, Nivel Socioeconómico bajo, Hacinamiento: dormitorios, campos militares

Exposición a Patógenos: Colonización reciente, contacto con paciente con meningitis, Enfermedad Infectocontagiosa: sinusitis, mastoiditis, otitis media, endocarditis bacteriana, drogas intravenosas, implantes cocleares, válvulas de derivación ventrículo-peritoneal

Inmunosupresión: Esplenectomía, enfermedades hematológicas, malignidad, diabetes mellitus, alcoholismo, HIV, deficiencias inmunológicas, terapia inmunosupresora. **PATOGENIA**

El origen de la meningitis puede ser: 1) secundario a bacteriemia primaria, a partir de la colonización nasofaríngea y facilitada por una infección viral previa; 2) por extensión directa desde focos parameningeos. 3) pérdida de la continuidad entre el SNC y el medio externo. El desarrollo de meningitis bacteriana se presenta a través de 4 fases interconectadas que son:

- 1) **Invasión Bacteriana:** Colonización nasofaringe e invasión de la vía sanguínea. Los componentes de superficie de los agentes patógenos meníngeos, como polisacárido capsular, fimbrias o pilis, y la producción de enzimas bacterianas son cruciales para la adherencia al epitelio no ciliado nasofaríngeo. Las bacterias pueden atravesar o penetrar entre las células del epitelio mucoso y membrana brial con invasión subsecuente de pequeños vasos sanguíneos subepiteliales. Los dos principales mecanismos para evadir la respuesta inmune y permitir su supervivencia en el torrente sanguíneo son: 1) el bloqueo de la activación, por la vía alteran del complemento debido a la presencia de ácido sialico en la pared bacteriana. 2) La incapacidad de los neutrofilos de fagocitar las bacterias capsuladas en ausencia de anticuerpos específicos.
- 2) **Multiplicación Bacteriana en LCR:** Debido a que neutrofilos, células plasmáticas, componentes del complemento e inmunoglobulinas están ampliamente excluidas por la barrera hematoencefalica, la bacteria puede multiplicarse dentro del LCR casi tan eficazmente como lo pueden hacer in vitro, alcanzando títulos de poco más de 10^9 ufc/ml y pueden diseminarse sobre el total de la superficie del cerebro y médula espinal. Los productos bacterianos son liberados a partir de la multiplicación bacteriana en el LCR y son causa del desencadenamiento de la respuesta inflamatoria en el espacio subaracnoideo. El lipopolisacárido, el ácido teicoico y los peptidoglicanos son formidables estimulantes para la liberación de citocinas del huésped. En reacción a citocinas, quimiocinas y otros estimulantes quimiotácticos, los neutrofilos penetran la microvasculatura de la membrana basal, con lo cual se produce la importante pleocitosis característica de la meningitis bacteriana.
- 3) **Progresión de la Inflamación:** Los radicales libres son una familia de moléculas derivadas de la reducción parcial de la molécula de oxígeno. Son químicamente muy reactivas con moléculas orgánicas y son citotóxicas. Durante la meningitis bacteriana, derivado de la interacción de los productos bacterianos con el sistema inmune, hay un marcado incremento de la producción de radicales libres, fenómeno que abruma los mecanismos de defensa corporal y permite la oxidación celular y daño tisular. El cerebro es particularmente vulnerable al daño oxidativo. El proceso inflamatorio favorece vasoespasmo y trombosis focal con subsecuente déficit de perfusión cerebral. Los eventos que suceden en la meningitis bacteriana ocasionan un círculo vicioso que terminan en generación de radicales y daño neuronal.
- 4) **Desarrollo de Daño Neuronal:** El daño al parénquima cerebral es la consecuencia más importante de meningitis bacteriana. La muerte neuronal puede estar ocasionada por 3 vías: 1) Muerte celular programada por medio

de la vía clásica de la caspasa 3. 2) Muerte celular independiente por una condensación irreversible de la cromatina en el núcleo de la célula que está teniendo muerte celular por apoptosis. 3) Necrosis, muerte no natural de células y tejido vivo a través de edema celular, digestión de la cromatina y disrupción de la membrana plasmática y organelos celulares.

En seres humanos, el desarrollo de inflamación dentro del espacio subaracnoideo es seguido por un proceso que involucra al parénquima cerebral; la infiltración inflamatoria de grandes y pequeñas arterias y venas pueden resultar en trombosis. La necrosis focal es frecuentemente hallada y, en algunos casos, infartos mayores pueden ocurrir debido a la oclusión de grandes arterias. El daño al parénquima cerebral es evidenciado por la presencia de edema cerebral, áreas de infarto cerebral resultante de isquemia y por cambios histológicos, los cuales muestran pérdida neuronal se observa particularmente, en el giro dentado del hipocampo. (3,6,16)

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Los signos y síntomas de la meningitis incluyen: fiebre, cefalea, rigidez de nuca, confusión, alteración del estado de conciencia, letárgica, crisis convulsivas, vomito. Cerca del 25% de adultos tienen una presentación clásica y no son un dilema diagnóstico. Desafortunadamente, muchos de los pacientes tienen una presentación clínica atípica. Ciertos pacientes, especialmente en la edad pediátrica, en especial el grupo de lactantes- pueden no presentar los signos y síntomas clásicos de la enfermedad. Estos pacientes tienen una presentación clínica insidiosa y presentan signos y síntomas no típicos. Los pacientes parcialmente tratados con antibióticos, incluyendo los extremos de la vida y los inmunosuprimidos pueden no presentar fiebre. (2)

La triada clínica siendo fiebre, rigidez de nuca y alteración en el estado de alerta. Estudios realizados en adultos de meningitis bacteriana, menos de la mitad de los pacientes (44%) contaban con la triada clásica de meningitis. Un 95% de los pacientes, sin embargo tenían por lo menos 2 de los 4 signos de: rigidez de nuca, fiebre, cefalea y alteración de estado de alerta. (2,16)

La rigidez de nuca es causada por la irritación meníngea con resistencia a la flexión pasiva de cuello. Aunque este es un hallazgo clínico típico de meningitis, esta solo presente en el 30% de los casos. El signo de Kernig y Brudzinski son clásicos de la meningitis, sin embargo solo están presentes en la mitad de casos de meningitis en adultos. Con el paciente en posición decúbito y la cadera flexionada a 90 grados, el intento de lograr la extensión de la pierna, causa resistencia: signo Kernig. Existen 2 signos de Brudzinski en los pacientes con meningitis: La flexión de nuca causa una

flexión involuntaria de las rodillas y cadera. La flexión pasiva de una sola pierna causa una flexión contra lateral de la pierna contraria: reflejo o signo contra lateral.

La confusión mental sigue un posible cuadro de meningitis, al igual que la alteración del estado de alerta con fiebre. La meningitis debería considerarse un diagnóstico diferencial cuando existe la combinación de fiebre acompañada de crisis convulsivas. Los eventos de crisis convulsivas ocurren de un 5-28% de los pacientes adultos con meningitis. Las crisis convulsivas son síntomas iniciales en una tercera parte de los pacientes pediátricos que tienen meningitis bacteriana. En la meningitis de edad pediátrica, las crisis convulsivas ocurren más frecuente con los agentes etiológicos como *Streptococo pneumoniae* y *Haemophilus influenzae B*, que con la meningitis meningocócica. (1,2)

Los signos y síntomas en infantes pueden ser particularmente sutiles. Pueden presentar únicamente fiebre o estar hipotérmicos inclusive a febriles. Pueden no presentar rigidez de nuca. El principal síntoma en los pacientes pediátricos con meningitis es muchas veces inespecíficos y incluyen: irritabilidad, letargia, rechazo vía oral, fiebre, crisis convulsivas, apneas, fontanela abombada y lesiones dérmicas.

El cuadro clínico inicial varía en la meningitis. La presentación clínica varía, dependiendo de muchas variables, incluyendo: edad, comorbilidades, inmunocompetencia, uso de antibióticos previos, patógenos específicos. Al igual la presentación clínica de la meningitis ha sido clasificada como fulminante (10%) o insidiosa (90%). Los pacientes con cuadros insidiosos, normalmente han recibido atención médica siendo diagnosticados con infecciones virales no específicas días antes, muchas veces recibiendo con antibióticos orales para infecciones de vías respiratorias superiores. El retraso en el diagnóstico de la meningitis puede ser de hasta 2 semanas con una media de 36-72 horas.

DIAGNOSTICO: Sin lugar a duda el juicio clínico es la mejor herramienta en el diagnóstico. En todo caso en que se sospeche un cuadro de meningitis aguda, la más importante prueba diagnóstica es la punción lumbar, para permitir la extracción de líquido cefalorraquídeo. El análisis de líquido cefalorraquídeo es esencial para confirmar el diagnóstico e iniciar tratamiento antibiótico. En la mayoría de los pacientes que tiene meningitis bacteriana aguda, una punción lumbar se puede realizar con seguridad sin previo toma de exámenes de neuroimagen. Si un paciente presenta una enfermedad febril fulminante, consistente con meningitis bacteriana, se debe iniciar una terapia antibiótica temprana, debido a que el inicio temprano mejora el pronóstico y disminuye la morbi-mortalidad.

Los principales parámetros que deben evaluar en una punción lumbar, para valoración del líquido cefalorraquídeo son:

1. Cuenta total de leucocitos. La cuenta normal total de leucocitos es diferente con la edad del paciente, las mayores diferencias son las encontradas en recién nacidos pretermino, en los cuales es normal encontrar hasta 32 células/mm³.
2. Cuenta absoluta de neutrofilos. En 95% de los niños de más de 3 meses no se presentan polimorfo nucleares en líquido cefalorraquídeo, por lo que con la presencia de un solo ya no es posible excluir por completo la presencia de meningitis bacteriana
3. Concentración de glucosa. En la meningitis bacteriana hay concentraciones bajas en LCR y en general la relación plasma/LCR es menor a 0.6. Se presenta debido al aumento del metabolismo en el espacio subaracnoideo. Este es el parámetro que se ve más afectado por el tratamiento con antibióticos, por ejemplo en meningitis por H. influenzae tipo b, 48hrs después de un tratamiento adecuado se observa su normalización. Otras causas de hipogluorraquia son virus herpes simple, parotiditis, rabia y meningitis tuberculosa.
4. Concentración total de proteínas. Se ven elevadas en procesos inflamatorios de cualquier etiología, habitualmente en meningitis bacteriana se obtiene valores arriba de 175mg/100ml en el recién nacido y de más de 80mg/100ml en el niño de más de un mes.
5. Tinción de Gram del sedimento. Es de utilidad en la evaluación clínica del paciente puesto que da una idea del probable agente etiológico, la sensibilidad de la prueba dependerá del inóculo bacteriano, por lo tanto se ve muy afectada en los pacientes ya tratados previamente.
6. Aglutinación en látex (detección de antígenos capsulados de S. pneumoniae, H. influenzae tipo b, N. meningitidis, E. coli, S. agalactiae). Su detección es útil puesto que puede ser positiva incluso hasta 7 días después de haberse iniciado el tratamiento antibiótico. Otra prueba de diagnóstico rápido es la relación en cadena de la polimerasa, actualmente solo están disponibles en centros de investigación y aun falta tiempo para que sea un método de diagnóstico habitual.
7. Cultivo de Líquido cefalorraquídeo. Es el estándar de oro para el diagnóstico de meningitis bacteriana; siempre hay que tomarlo puesto que de resultar positivo, permite tener la sensibilidad del agente etiológico in vitro y dirigir mejor el tratamiento. (2,3,16)

La punción lumbar tiene dos contraindicaciones absolutas: a) infección cutánea en el sitio de punción, y b) inestabilidad hemodinámica. Las contraindicaciones relativas son: hipertensión intracraneana, sospecha de una masa intracraneana con signos de focalización, trastorno hemorrágico con cuenta plaquetaria menor de 50,000/mm³. En caso de que esta contraindicada la punción lumbar o se retrase el procedimiento, se deben iniciar antibióticos apropiados empíricos. Cabe recordar que no siempre los

resultados de una punción lumbar en la meningitis bacteriana no siempre muestran resultados clásicos. Las razones de ausencia de hallazgos clásicos de líquido cefalorraquídeo en la meningitis bacteriana son: 1) una meningitis parcialmente tratada con antibióticos, 2) tiempo de la punción lumbar (temprano en la evolución de la enfermedad antes de que el paciente presente una respuesta). 3) condición del paciente (tiene la capacidad el paciente de montar una respuesta al organismo invasor o esta inmunosuprimido). Los hallazgos típicos del LCR podrán no estar presentes en todos los pacientes que tienen meningitis bacteriana, inclusive mostrar una cuenta normal de leucocitos en LCR, especialmente temprano en la enfermedad. Si existe la sospecha clínica de meningitis bacteriana, la mejor acción es el inicio de antibióticos y admisión hospitalaria para observación médica y espera de reporte de cultivos. (17)

Estudios de Laboratorio. Los estudios de laboratorio aparte de LCR incluyen: cuenta completa de leucocitos en sangre, glucosa, electrolitos, creatinina, urea y cultivos de sangre. Normalmente la cuenta total de leucocitos este elevada, con el diferencial desviado hacia la izquierda, aunque los pacientes en los extremos de la vida y inmunosuprimidos pueden tener valores normales. La glucosa en suero es útil para comparar con la glucorraquia (relación LCR/suero de glucosa). Pruebas de función renal son buenos indicadores de función renal y para la dosificación de medicamentos. Alteraciones electrolíticas especialmente la hiponatremia pueden ocurrir en la meningitis. Los cultivos de sangre pueden dar un resultado positivo con un LCR negativo, así que la toma de hemocultivos es recomendado en todos los pacientes que tengan sospecha de meningitis bacteriana. (2,17)

Complicaciones y Secuelas.

La mortalidad anual de meningitis bacteriana en los Estados Unidos América era de 6,000 previa a la aplicación rutinaria de la vacuna conjugada antineumococica, con cerca de 2/3 partes de los casos ocurriendo en la edad pediátrica especialmente lactantes. Reportes recientes mencionan que más de la mitad de los casos de meningitis bacteriana ocurren en la edad pediátrica. Aunque la incidencia global de meningitis bacteriana en los Estados Unidos de América este disminuyendo, especialmente en la edad pediátrica, probablemente debido al uso de nuevas vacunas y mayor cobertura de vacunación en la población en general. La relación de casos de mortalidad para meningitis bacteriana en Estados Unidos América son: 4-10% en edad pediátrica, del 25% en adultos y de hasta 50% en edad geriátrica. Por grupos etiológicos los resultados de relación de mortalidad son de: 3-7% para H. influenzae o N. meningitidis, o streptococo grupo B, del 20-25% para Streptococo pneumoniae, y de 30-40% para Listeria monocitogenes. Los índices de mortalidad ocurren en los extremos de la vida, especialmente en el periodo neonatal.

La incidencia de secuelas es mayor en la meningitis ocasionada por Streptococo. Aproximadamente el 15% de pacientes con meningitis neumococica se presenta con

choque séptico: esta es una presentación habitual cuando la etiología es N. meningitidis en conjunto con coagulación intravascular diseminada. Las crisis convulsivas afectan a un tercio de los pacientes. Las convulsiones que persisten por más de 4 días se asocian con secuelas neurológicas. El derrame subdural también afecta a 33% de los pacientes y son más frecuentes en los casos por Streptococo y Haemophilus, habitualmente son asintomáticos y se resuelven en forma espontanea sin dejar secuelas, pero el empiema subdural debe ser sospechado cuando hay fiebre prolongada. Esta es una complicación infrecuente (2%) que requiere de resolución quirúrgica y antibióticos. El absceso cerebral es una complicación en general rara, pero es frecuente en neonatos infectados por Citrobacter koseri o Proteus spp. La secuela más frecuente es la hipoacusia neurosensorial que puede llegar a sordera, se presenta en el 25% a 30% de los casos de meningitis ocasionados por Streptococo. Aproximadamente 10% de los niños que sobreviven quedan con alguna secuela neuromotora, alteración del aprendizaje, del lenguaje o de socialización. El pronóstico varía dependiendo en múltiples factores: edad, comorbilidades, patógeno causal, severidad de presentación. Los índices de mortalidad se elevan con los siguientes parámetros: disminución estado de conciencia al momento de ingreso, signos de aumento presión intracraneana, crisis convulsivas en las primeras 24hrs de ingreso hospitalario, Edad (extremos de la vida), comorbilidades, necesidad de ventilación mecánica, retraso en inicio de tratamiento. (2,16,22)

ENFERMEDAD MENINGOCOCICA

En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de la patogénesis de la infección meningococica, su epidemiología molecular, diagnóstico, tratamiento y prevención: incluso, se ha logrado la reducción en el número de portadores. Sin embargo, N. meningitidis todavía es endémica en todo el mundo, y de manera periódica hay algunos brotes epidémicos en poblaciones cerradas.

La enfermedad por sí misma es motivo de profunda preocupación en la población, debido a la rapidez de la evolución del trastorno meníngeo, el curso fulminante, en algunos casos, de la meningococemia, la elevada morbilidad y el número importante de secuelas que ocasiona, algunas de las cuales causan incapacidad. Todos estos factores contribuyen a crear incertidumbre, sobre lo que ocurrirá cuando se identifica uno o más casos en la comunidad. En México, la enfermedad meningococica tradicionalmente no ha sido un problema de salud pública, debido a que la endemia es muy baja, con casos aislados de meningitis y casos de meningococemia aun más ocasionales. En la última década, se ha informado de un mayor número de casos en el país, con algunos pequeños brotes localizados. (1,3,7)

EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR

Neisseria meningitidis es un patógeno que exclusivamente ataca al humano y coloniza su nasofaringe. Se trata de un diplococogram negativo, aerobio, no esporulado y no móvil. Igual que otras bacterias gramnegativas, se encuentra circundada por una membrana externa compleja compuesta por lípidos, proteínas de membrana externa y lipooligosacáridos. Todos estos productos tienen actividad biológica proinflamatoria. El meningococo se caracteriza por su diversidad genética, que es mucho mayor de la de cualquier otra bacteria patógena. En parte, esto se explica por la recombinación e incorporación horizontal de otras especies de *Neisseria* relacionadas, como *N. lactamica*, *N. sicca*, *N. cinérea*. (4,10)

Polisacáridos capsulares

Por medio de seroaglutinación se han reconocido por lo menos 13 serogrupos de *N. meningitidis* específicos: A,B,C,D,X,Y,X,E, W-135, H,,I,K, y L. Mas del 80% de la etiología de la infección endémica y de los brotes epidémicos, corresponde a los grupos A,B,C,Y,W. De estos cinco grupos, solo el B no es apto como inmunógeno, y por esta razón la vacuna tetravalente no lo incluye. Los serogrupos B,C,Y,W, expresan capsulas compuestas de ácido polisialico unido a glucosa, mientras que la capsula del meningococo grupo A está compuesta de N-acetil manosamina-1-fosfato. El polisacárido capsular es un potente factor de virulencia, semejante al polisacárido de otras bacterias encapsuladas como *S. pneumoniae*. Los mecanismos de transformación y recombinación de *neisseria meningitidis* permiten reemplazar la síntesis capsular de un grupo. Esto se observa en brotes epidémicos en los cuales las bacterias del grupo b pueden proliferar por clonación. (3)

Antígenos no capsulares

Es posible demostrar la presencia superficial de diferentes productos como antígenos de la membrana externa con 20 serotipos, los más frecuentes son 1, 2^a,2b,2c,5,6,9,14 y 15, así como otros tantos subtipos, entre ellos, P1.2, P1.15 y P1.16. Por medio del análisis del lipooligosacárido, es posible clasificar por lo menos 13 inmunotipos, que se designan con la letra L. Igualmente, por electroforesis se caracterizan al menos 15 tipos piliados filamentosos (Tfp). Con base en todos estos productos, se puede identificar con precisión la presencia de un clon, que es el causante de los grandes brotes epidémicos. (3)

Epidemiología de la enfermedad meningocócica

Panorama internacional

Este problema es endémico a nivel mundial, la única diferencia se encuentra en el llamado cinturón de meningitis en el área subsahariana: Burkina Faso, Ghana, Togo, Benin, Níger, Nigeria, Chad, Camerún, Suda, Etiopia, Mali, Guinea, Senegal y Gambia. En estas naciones los brotes se presentan cada 8 a 12 años, con cifras que pueden abarcar 1% de la población.

Los serogrupos B y C causan la mayoría de las infecciones en los países industrializados; en el llamado tercer mundo predominan los grupos A y C, con una incidencia que comprende de 10 a 25 individuos por 100,000 habitantes. En la última década han ocurrido varios cambios epidemiológicos: los brotes se presentan cada 3- 5 años, con

diseminación lenta, pero con la misma virulencia, además, hay modificación en los grupos predominantes, ya que prevalece el B, pero aumenta el Y y W-135.

No se ha observado cambio en la frecuencia por edad, ya que todavía los más afectados son los menores de un año de edad. Este último grupo y el de 15 a 18 años comprenden 75% de los casos por esta enfermedad. Por otra parte, aproximadamente 30% corresponden a adultos jóvenes mayores de 30 años. (1,3,8,25)

Panorama en Latino América

De manera periódica hay brotes en Canadá, Estados Unidos, Chile, Argentina, Uruguay, Brasil, Cuna y otros países en América del Sur. En México no se dispone de información histórica acerca del problema. En los últimos años se ha informado de un número creciente de casos, que se presentan en brotes realmente pequeños, los cuales no son útiles para determinar las características reales del problema. Se estima que en Estados Unidos cada año ocurren entre 1,400 a 2,800 casos de enfermedad meningocócica (0.5 a 1/100,000 habitantes), un número importante de los cuales sufren de meningitis. Los brotes epidémicos, que hace algunos años eran aislados, ahora son más frecuentes, sin embargo, solo de 2-5% de los casos registrados tiene correspondencia con brotes. Las campañas de vacunación contra *Haemophilus* y *Streptococo* han reducido en forma sustancial la incidencia de meningitis originada por estos patógenos, lo que ha dado lugar a que ahora *N. meningitidis* sea causa más importante.

La enfermedad afecta con mayor frecuencia a niños menores de un año de edad, en quienes alcanza cifras mayores a 9/100,000. Cabe destacar que de 30-40% de los casos corresponden a menores de 2 años de edad. Un segundo pico de incidencia se presenta en los adolescentes entre 11 y 19 años. En la actualidad, los serogrupos B,C y Y son las etiologías dominantes de la enfermedad meningocócica. Sin embargo, hay variaciones en relación a la edad. Por ejemplo, en niños menores de un año de edad, más del 50% de los casos son causados por el grupo B. En contraste, en sujetos de más de 11 años, el 75% de las infecciones son originadas por los grupos C,Y,W. (3,6,10)

Durante un brote existe riesgo solo cuando hay contacto estrecho de persona a persona. Se calcula que aproximadamente solo el 1% de los contactos adquiere la enfermedad. Durante los periodos de endemia, aproximadamente el 10% de la población alberga el meningococo en la mucosa nasofaríngea. Sin embargo, nueve de cada 10 cepas de meningococo no son patógenas, ya que no se encuentran asociados con clones identificados en los brotes epidémicos. La infección y el estado de portador tienen relación con la edad. En menores de cuatro años es muy poco frecuente que un pequeño sea portador (<3%), este porcentaje aumenta entre los 15 y 24 años a 24-37%, y disminuye en la edad adulta a menos de 10%. (18,30)

En Estados Unidos, 63 de los últimos 76 brotes epidémicos fueron causados por el serogrupo C, 25% por el B y (12%) por el Y; en total afectaron a 247 personas de diferentes estados de este país. El 34% ocurrió en la comunidad, 26% en estudiantes de más de 19 años, 38% en estudiantes entre 11 y 18 años, el resto en albergues. (7,10,13)

Desde el punto de vista clínico hay una diferencia en razón de la edad; 40% de los adolescentes pueden tener meningococemia sin desarrollar meningitis, en contraste, solo 20% de los menores de 2 años padecen meningitis; el 69% de los adolescentes llegan al hospital en estado de choque, a diferencia de los lactantes en quienes este porcentaje se reduce a 27%; el riesgo de muerte en los primeros es del 22.5% y en los segundos de 4.6%. Es así que aproximadamente uno de cada cinco adolescentes con meningococemia puede fallecer a corto plazo. En general, se acepta que aproximadamente una a dos semanas después de que se confirma un brote epidémico, comienzan a aparecer casos clínicos. El periodo de incubación varía de 1 a 5 días, y de manera excepcional, más días. Así mismo se acepta que un caso clínico deja de ser transmisor solo unas cuantas horas después de haber comenzado a recibir tratamiento apropiado.

PATOGENIA

Como se señaló anteriormente el meningococo coloniza la nasofaringe, se transfiere en gotitas por contacto estrecho de un portador por lo general asintomático al paciente índice. La adquisición de la infección nasofaríngea crea un estado de portador; en casi todos los huéspedes la infección de vías respiratorias superiores induce la formación de anticuerpos bactericida sérico 7 a 10 días más tarde. Esta respuesta inmunitaria no elimina el estado de portador, pero protege al huésped de una infección sintomática. Existe susceptibilidad a una enfermedad invasiva en el intervalo entre la adquisición del microorganismo en la nasofaringe y el desarrollo del anticuerpo bactericida en suero. El tiempo entre el contacto y el desarrollo de enfermedad invasiva suele ser menor de 2 semanas. El meningococo se adhiere a las células epiteliales por medio de pili e inicia endocitosis por las células epiteliales promoviendo así su entrada en células no ciliadas de la mucosa faríngea. La diseminación tiene lugar cuando penetra el microorganismo en la mucosa nasofaríngea del huésped no inmune y pasa al torrente sanguíneo, en donde se lleva a cabo la replicación. A partir de ese suceso puede propagarse a meninges, articulaciones, miocardio o cualquier otra parte del organismo como el torrente sanguíneo y/o atraviesa la barrera hematoencefálica, una vez en el encéfalo funciona como un potente inductor pro inflamatorio, que rápidamente rebasa la respuesta del hospedador y en casos lo lleva a la muerte. La respuesta inflamatoria inmune del huésped que sigue después de la penetración del mecanismo de defensa está estrechamente relacionada con la patogenia y manifestaciones clínicas de la enfermedad meningocócica. La respuesta inflamatoria causa fagocitosis y activa la cascada de respuesta inflamatoria por parte de citocinas. La activación de la respuesta inflamatoria secundariamente causa una lesión del endotelio capilar. La lesión microvascular mediada por inmunidad causa cuatro manifestaciones de la enfermedad causadas por infección meningocócica: fuga capilar, inestabilidad vasomotora, trastornos de la coagulación y disfunción miocárdica. La respuesta compensatoria del cuerpo a la fuga capilar y vasodilatación es una mayor contractilidad cardíaca y vasoconstricción de los vasos renales, espláncnicos y piel, hacia el objetivo de mantener la perfusión adecuada de órganos vitales y la presión arterial. Al fallar los mecanismos compensatorios se presenta la hipotensión, una perfusión deficiente de órganos vitales e hipoxia y acidosis metabólica que contribuye a la disfunción miocárdica inducida por citocinas. El colapso hemodinámico, en combinación con la coagulación intravascular diseminada, lleva a una disfunción multiorgánica que abarca insuficiencia renal, encefalopatía hipoxicoisquémica, hemorragia suprarrenal, gastrointestinal e infarto muscular. (1,3,8)

Manifestaciones Clínicas

Las presentaciones clínicas más comunes de esta infección son la meningococemia y la meningitis. En ocasiones consisten en bacteremia oculta, por lo regular en estos casos el paciente presenta durante 1 a 3 días un cuadro catarral agudo, que tiende a la recuperación. Estos pacientes pueden quedar como portadores transitorios con inmunidad específica al serogrupo causal.

Una vez que ha habido diseminación hematogena, las manifestaciones pueden variar desde la bacteremia auto limitada hasta una sepsis verdadera o meningitis. El meningococo puede ser aislado del torrente sanguíneo en hasta el 75% de los pacientes pero la sepsis meningococcica ocurre solo en un 5-20% de los pacientes. La meningococemia comúnmente va precedida de infección de vías aéreas superiores. Se caracteriza por comienzo repentino de fiebre elevada, escalofríos, malestar general, mialgias, artralgias, náuseas, vómito y cefalea. A menudo existen manifestaciones en piel y en ocasiones es el primer signo para sospecharla. Estas manifestaciones es resultado del daño capilar y al endotelio de arteriolas y a la extravasación de sangre de capilares produciendo lesiones (petequias). Las petequias aparecen en un 50-60% de los casos, con predominio en tobillos, muñecas, posteriormente generalizándose, respetando palmas, plantas y cabeza. Conjuntamente aparecen lesiones maculopapulares que degeneran en lesiones purpúricas, equimóticas y en ampollas hemorrágicas. Estas lesiones avanzan pronto hasta 24 horas después de iniciado el cuadro clínico. En los pacientes que no reciben apoyo apropiado hay avance a purpura fulminans con alteración del estado de conciencia, acidosis metabólica, oliguria, datos de dificultad respiratoria, insuficiencia cardíaca, hipotensión, hipoxia, y hemorragias que culmina en un cuadro de falla orgánica múltiple o diseminación intravascular diseminada. (1,12,25)

La forma clínica de meningitis aparece en 80-85%, por diseminación hematogena. En el 50% de los casos los pacientes no tienen sepsis fulminante, y los signos y síntomas son los típicos de meningitis bacteriana. Normalmente estos pacientes presentan un cuadro insidioso de 1 a 3 días, típico de cuadro catarral, con fiebre y síntomas de vías respiratorias altas. La evolución de la meningitis, comparada con la meningococemia invasiva, es mucho más lenta con un comienzo subagudo en relación con los signos y síntomas de la meningococemia. Se caracteriza por fiebre, vómito, cefalea, alteraciones en estado de alerta, en lactantes fontanela abombada, crisis convulsivas, signos de meníngeos (rigidez de nuca: Kernig y Brudzinsky).

Pronostico

La mortalidad para meningococemia alcanza hasta el 50%, mientras que para la meningitis por meningococo solo es de aproximadamente del 10%. Las infecciones por el serogrupo C parecen estar más asociadas a mayor mortalidad. La mayoría de los niños que sobreviven de enfermedad invasiva meningococica tiene una completa recuperación. Las secuelas comunes ocurren en un 10-20% de los pacientes, que incluyen daño neurológico, sordera, falla renal, amputación de extremidades y crisis convulsivas. (3)

Prevención de la enfermedad meningococica

Durante casi 50 años se han realizado esfuerzos para encontrar un inmunogeno apropiado que haga posible el control de la enfermedad meningococica por medio de la vacunación.

Vacunas conjugadas

El sustento teórico de estas vacunas, que les da ventaja definitiva y relega a las elaboradas con polisacáridos, tiene como base los siguientes aspectos:

1. Facilitan la respuesta que depende de linfocitos T.
2. Dan margen al desarrollo de la memoria inmunológica
3. Aportan protección persistente con anticuerpos.
4. Permiten en efecto booster (revacunación)
5. Contribuyen a la inmunidad por medio del efecto de rebaño.

La conjugación consiste en el acoplamiento covalente del polisacárido individual a una proteína transportadora altamente inmunogenica, como el toxoide diftérico o el toxoide tetánico. (18,19)

Vacuna conjugada de serogrupo C

Se puede obtener en tres presentaciones: una liofilizada (Menjugate[®]) y dos en estado líquido (Meningite[®] y Neisvac-C[®]). Todas tienen 10mg de meningococo C. La vacuna Menjugate contiene como proteína CRM197 (toxóide diftérico) en cantidad de 12.5 a 25mg; Meningitec se basa en la misma proteína, pero con 15mg; Neisvac-C utiliza como proteína 10-20mg del toxóide tetánico. Un agregado importante de estas vacunas, es que propician elevada respuesta inmunogenica, a partir de los 2 meses de edad. Lo que supone una mejora sustancial en la prevención de la enfermedad en la población más vulnerable, principalmente en contra de la meningitis por serogrupo C. En 1999, los servicios de salud pública del Reino Unido incluyeron, como parte de la inmunización nacional esta vacuna conjugada monovalente serogrupo C. la respuesta inmunitaria y la seguridad pudieron comprobarse. En 2002, se logro la cobertura en 80% de lactantes, 84% en menores de 5 años, 76% en preescolares y 87% en escolares. La eficacia de la vacuna en el primer año tuvo una variación de 88-98% en los

diferentes grupos de edad. El número de casos disminuyó y mostró tendencia a permanecer bajo; así mismo el estado de portador se redujo 66% durante la campaña. Además, la frecuencia de enfermedad meningocócica invasiva causada por serogrupo C, disminuyó 67% en los niños inmunizados. (1,3)

Vacuna conjugada tetravalente (MVC4 Menactra®)

La MCV4 es una vacuna conjugada tetravalente (Menactra), que contiene polisacáridos de los grupos A,C,Y, W-135 (4mg de cada uno), conjugados con 48mg de toxoide diftérico. La aplicación de una dosis (0.5ml), genera anticuerpos protectores 8 días después de la vacunación. MCV4 es rutinariamente recomendada entre los 11-12 años de edad, los adolescentes no vacunados hasta los 18 años de edad, deberán recibir una dosis a la brevedad. La vacunación para personas de entre 2-55 años de edad que están en riesgo de adquirir enfermedad meningocócica. Aunque la vacuna MCV4 es autorizada para menores desde los 2 años de edad, no se aplica de forma rutinaria para los menores de entre 2 a 10 años de edad. La vacuna MCV4 no está autorizada para su aplicación en el grupo de edad con la mayor incidencia de enfermedad meningocócica; en lactantes. (1,3)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la incidencia real de la enfermedad invasiva por meningococo en el servicio de pediatría del Hospital General Tijuana?

La incidencia de enfermedad invasiva por meningococo en el servicio de pediatría del hospital general de Tijuana, es similar a la media a nivel nacional?

JUSTIFICACION

En México no se dispone de información real acerca de la enfermedad meningocócica. La enfermedad por sí misma es motivo de profunda preocupación en la población y sector salud, debido a la rápida evolución del trastorno meníngeo y curso fulminante. En algunos casos de la elevada morbimortalidad y del número importante de secuelas que ocasiona, algunas de las cuales causan incapacidad permanente. La enfermedad meningocócica en México se describe con tasas de incidencia menores de 0.1 casos por 100,000 habitantes a diferencia de lo que ocurre en otros países de Latinoamérica y Estados Unidos. En México, a diferencia de otros países como Estados Unidos, la vacunación contra meningococo no se aplica de forma rutinaria como parte del esquema nacional de vacunación, existiendo solamente una vacuna monovalente en el mercado privado. Así mismo, no existe una red de vigilancia activa para meningitis aguda de cualquier etiología en el país.

OBJETIVOS

1. Determinar la incidencia real de enfermedad invasiva por meningococo en el servicio de pediatría del hospital general de Tijuana.
2. Evaluar las características clínicas, de laboratorio y epidemiológicas de la enfermedad invasiva por meningococo y meningitis en la población pediátrica del Hospital general de Tijuana
3. Identificar cuáles son las formas invasivas más frecuentes, cuales son los serotipos implicados en los casos de aislamiento.
4. Evaluar la morbimortalidad asociada a enfermedad meningococica
5. Establecer y proponer medidas de prevención

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

- Tipo: Descriptivo
- Carácter: Abierto, prospectivo, y longitudinal

Universo de población

Se incluyen todos los casos de meningitis y enfermedad invasiva meningocócica adquirida en la comunidad ingresados al servicio de pediatría del Hospital General de Tijuana de pacientes pediátricos desde 31 días de vida hasta los 16 años de edad, en el periodo comprendido de Octubre del 2005 a Enero del 2012.

Tamaño de la muestra

No se determina una muestra para nuestro estudio, sino que se incluyen de forma activa a todos los casos nuevos de meningitis y enfermedad invasiva por meningococo, adquirido en la comunidad documentado en el periodo comprendido. No se aplica cálculo de tamaño de muestra

Criterios de Inclusión

- Todos los casos confirmados de meningitis y enfermedad invasiva por meningococo entre el periodo de Octubre 2005 a Enero 2012
- Definiendo como caso positivo el aislamiento de la bacteria en líquido cefalorraquídeo o hemocultivo

Criterios de Exclusión.

- Todos los casos de meningitis y enfermedad invasiva fuera del rango de edad establecido
- Todos los casos de meningitis como complicación secundaria a procedimientos invasivos o enfermedades agregadas y hospitalizados previamente.
- Todos los casos de sospecha de meningitis o enfermedad invasiva con cultivo de líquido cefalorraquídeo o hemocultivo negativos.

VARIABLES.

De los pacientes incluidos en el estudio se revisaron las siguientes variables: aspectos demográficos y socioeconómicos como edad, sexo, lactancia materna, hacinamiento, asistencia a guardería, esquema de vacunación, factores de riesgo, inmunodeficiencias, patologías agregadas, uso de antibióticos previos al diagnóstico, estado de salud previo, características clínicas y de laboratorio, aislamiento de bacteria, secuelas y mortalidad.

Estudios y Procedimientos.

A todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión que ingresaron al servicio de pediatría, la identificación del agente etiológico se realizó por métodos estándar de laboratorio y microbiología del hospital. A todos los pacientes al momento de su ingreso se tomó hemocultivo y cultivo de líquido cefalorraquídeo. En los casos de meningococo la determinación del serogrupo se realizó por medio de método de aglutinación de látex (Kit Pastorex[®]).

Recolección de datos

Se ingresan datos de los pacientes en un formato establecido de ficha de notificación de vigilancia activa de enfermedad meningocócica en México.

Análisis Estadístico

Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión, tales como medidas, medianas, desviación estándar y rangos. Para comparar variables cuantitativas se utilizó la prueba T de Student. El programa estadístico utilizado para el análisis de nuestras variables fue Excel.

**Ficha de Notificación de Vigilancia Activa de la Enfermedad
Meningocócica en México**

(Versión aprobada el 16/Enero/2010)

Hospital: **Nº Id. Paciente:**..... **FN:**/...../..... **Edad:**

Sexo: M F **Lactancia materna exclusiva 6 m:** Si No

Cartilla de vacunación: Completa Incompleta No lo trae

Vacunas	Si	No	Nº dosis
- Hib			
- Neumococo conjugada 7 v			
10 v			
13 v			
- Neumococo polisacárida 23 v			
- Meningococo conjugada C			
ACYW135			
- Meningococo polisacárida: AC			
BC			

Nº de personas en casa |_|_| Nº de personas en mismo cuarto |_|_|

Factores de riesgo (FR)								
	Si	No	Desc		Si	No	Desc	
Enf. Respiratoria crónica o recidivante				Trastorno nutricional - Desnutrición 2º ó 3º grado - Obesidad				
- Asma								
- Otras. Cuál:								
Enf. Cardiovascular				Diabetes				
Enf. Hepática				Metabolopatía				
Enf. Renal				Prematurez/Bajo peso al nacer				
Asplenia				Tabaquismo pasivo				
Déficit del complemento ó déficit de Inmunoglobulinas				Guardería				
Otras Inmunosupresiones:				Enf. Respiratoria previa				
- Enf. oncohematológica				Otras. Cuál:				
- Tratamiento inmunosupresor								
- HIV								

Atb previo	Si	No	Cuál	Profiláctico	Terapéutico	Días
- últimos 3 meses						
- actual						
Internamientos previous			Fecha (última)/...../.....			

Inicio de síntomas/...../.....
Primera consulta/...../.....
Internación/...../.....

Formas clínicas

Forma clínica	Si	No
Meningitis aguda		
Púrpura Clínica		
Bacteriemia oculta febril		
Choque séptico		
Artritis		
Conjuntivitis		
Meningococemia crónica		
Otras. Cual		

Complicaciones		Si	No	Desc
Convulsión	≤72 hs			
	>72 hs			
Colección	subdural			
	extradural			
Hidrocefalia				
Abscesos				
Comp. pares craneanos				
Cual:				
Artritis				
Miocarditis				
Pericarditis				
Endoftalmitis				
Necrosis de piel				
Amputación				
Otras. Cuál:				

Tratamiento

Atb inicial: Cuál/es.....
 Días:.....
 Rotación Atb Si No
 Cuál/es.....
 Días:.....
 Corticoide: Si No

Motivo de rotación ATB	Si	No
Antibiograma		
Toxicidad		
Otras. Cuál:		

Laboratorios al ingreso

Ex. complementario	Valor
Hemograma	
- G. Blancos	/mm ³
- Neutrófilos	%
- Plaquetas	/mm ³
ERS	mm 1 ^{ra} h
Proteína C reactiva	mg/l
Glucemia	mg/dl
TPT	seg.
T. protrombina	%

LCR Citoquímico			
Aspecto		Proteínas (mg/dl)	
		Glucosa (mg/dl)	
- Claro		Rto células(/mm ³)	
- Turbio		Neutrófilos (%)	
- Hemorrágico		Eritrocitos /mm ³	
-Traumático			

Gram	
Fecha:	
No se observ bacterias	
Diplococos Gram negativos	
Otra bacteria (cual)	

Látex directo en LCR	
Fecha:	
Negativo	
Positivo	
Serogrupo	
Cultivo	
Fecha:	
Negativo	
Positivo	
Serogrupo	

Sitio de aislamiento

Sangre	LCR	Líquido pleural	Líquido articular	Purulento (piel/ partes blandas)	Otros (Cuál)

Evol**ucción:** Alta Alta c/secuela si no Muerte Desconocido **Evaluación de secuelas a los 3 meses del alta** (consulta telefónica): Si No
Informe:

Fecha de egreso:/...../..... **Días de Hospitalización:** _____**Evaluación audiológica mínimo 1 mes posterior al alta** si no , resultado:

COMENTARIOS PARA AGREGAR (en caso de secuela especificar):

Nombre del investigador: _____**Firma:** _____

Resultados.

Durante el periodo del estudio de 76 meses, de Octubre del 2005 a Enero del 2013, se confirmaron un total 31 casos confirmados con aislamiento del agente etiológico por medio de cultivo de sangre o liquido cefalorraquídeo positivo para enfermedad meningococica.

La edad promedio de los pacientes fue de 4.5 años de edad, variando desde los 22 días de vida hasta los 15 años de edad. Del total de pacientes del estudio, el 48% de estos se encontraban en el rango de menores de 2 años de edad. Y el 71% de total de pacientes, eran menores de 5 años de edad.

Del total de los 31 pacientes, 9 de estos pacientes tuvieron cuadro de purpura clínica fulminante que representa un 32%. Un total de 28 casos que representa un 90% del total de pacientes tuvieron meningitis con o sin purpura fulminante. La mortalidad global fue de un 22.5% que representa un total de 7 pacientes de los 31 con enfermedad meningococica.

Serogrupos Confirmados

La distribución de serogrupos identificados fue de la siguiente manera: siendo el serogrupo predominante el "C" con 17 de los 31 casos que representa un 55%. Seguido del serogrupo "Y" con un total de 8 casos de 31, que representa un 26%. El serogrupo "B" se reporto en un 13% que equivale a 4 casos. Un 6% de los casos por meningococo no fue posible identificar serogrupo lo cual representa 2 de los 31 casos de meningococo.

Basados en la cobertura de población del hospital general de Tijuana, las tasas de incidencia para la enfermedad meningococica en el hospital fueron de 3.25 casos por cada 100,000 en menores de 16 años, y la mayor incidencia siendo de 11.7 casos por cada 100,000 en menores de 5 años respectivamente

Durante este mismo periodo de tiempo de Octubre del 2005 a Enero del 2012 se diagnosticaron un total de 69 casos de meningitis granulocitica agudas en el servicio de pediatría. De estas 69 totales, se logro un aislamiento positivo en 47 de ellas representando un 68% de los casos. De los 47 casos de meningitis granulocitica aguda confirmadas por aislamiento, el 59.5% fueron por Neisseria meningitidis representando un total de 28 casos de 47 aislamientos. Seguido por Streptococo pneumoniae con un 25.5% de los aislamientos equivalente a 12 casos de los 47 totales. Siguiendo en orden de frecuencia por aislamiento positivo Streptococo agalactie con un aislamiento de 4.2%, representando 2 casos de los 47

totales. Se lograron aislar algunos otros agentes etiológicos, reportándose 1 solo caso por cada uno de ellos representando un 2.1% de los casos aislados. Entre los cuales se encontraron los siguientes agentes: *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Neisseria gonorrhoeae*.

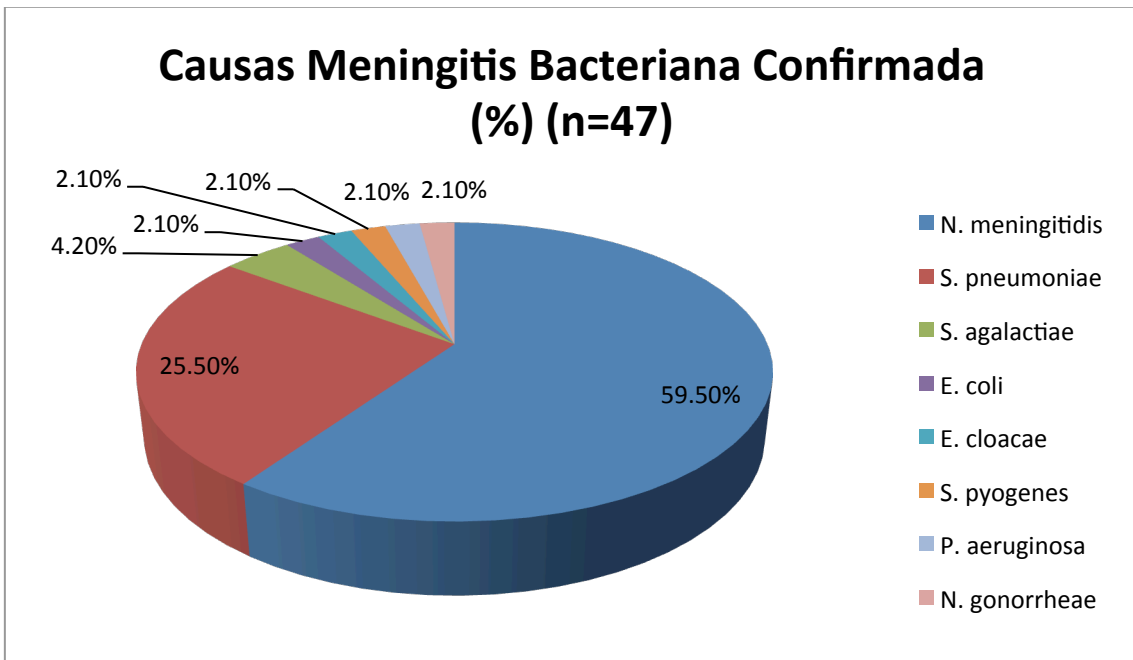
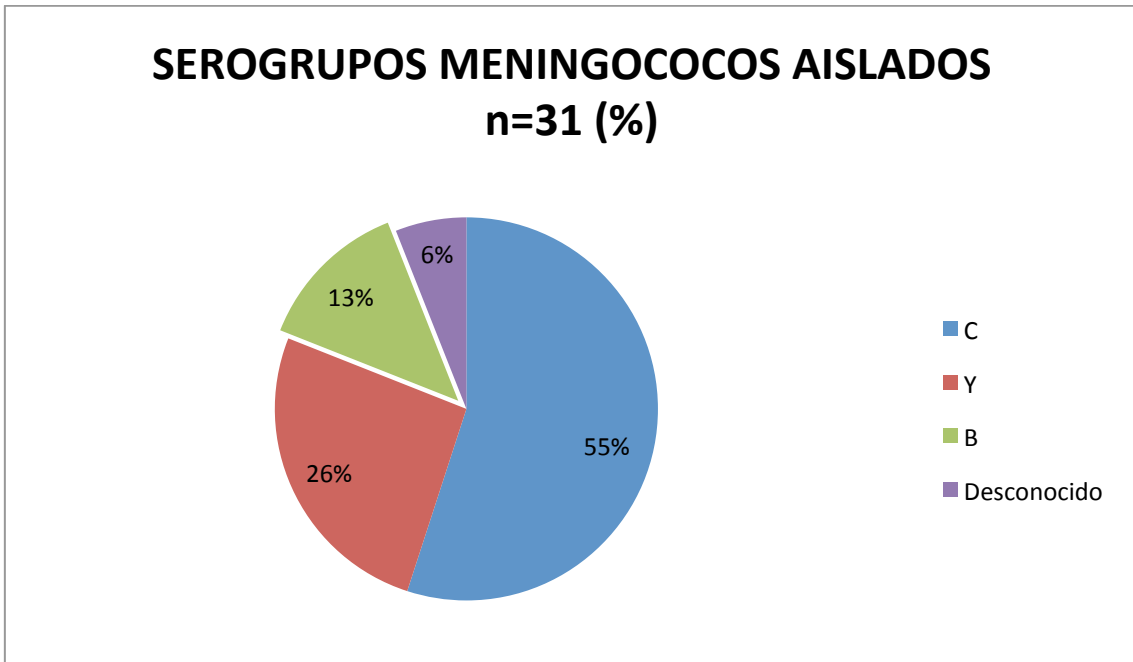
DISCUSION

La enfermedad invasiva meningococica en la edad pediátrica es un problema de salud en la ciudad de Tijuana. La enfermedad meningococica es una infección agresiva que afecta principalmente a la población más vulnerable en la edad pediátrica especialmente los lactantes, con una incidencia muy elevada de >10 casos por 100,000 habitantes aparte presentando una alta mortalidad de hasta 23% en su forma de purpura clínica fulminante. Con este estudio demostramos que a enfermedad meningococica tiene una predilección por lactantes y preescolares con una afección de hasta 71% en menores de 5 años, siendo estos pacientes de suma importancia debido al alto riesgo de secuelas secundarias al padecimiento. Este estudio nos mostro un dato importante en base al aislamiento de los diferentes serogrupos de Neisseria meningitidis, siendo el más frecuente el serogrupo "C", seguido por el "Y", para ambos los cuales existen vacunas. Actualmente existen vacunas en el medio privado, pero en México en el sector salud no se aplican de forma rutinaria. Si todos los pacientes en el estudio se hubieran vacunado tendrían una cobertura del 81% contra la enfermedad, que significa más de $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes. Pudiendo evitar la enfermedad poniendo en práctica la medicina de tipo preventivo como lo es la vacunación. Al igual se mostro que el meningococo es la principal casusa de meningitis bacteriana aguda en nuestro hospital, con un aislamiento del 59% de Neisseria meningitidis en los casos confirmados de meningitis bacteriana, al igual esta forma clínica es de suma importancia ya que se considera una enfermedad grave y por sus altas probabilidades de secuelas permanentes en el paciente especialmente de tipo neurológico que es de suma importancia ya que modifica considerablemente la calidad de vida de los pacientes. En México no existe información confiable acerca de la incidencia verdadera de la enfermedad meningococica, este estudio no ha demostrado que si existe la enfermedad y de que sus tasas de incidencia son elevadas mas de las esperadas, por lo que hace que la vacunación debería de ser obligatoria en la población pediátrica debido a las características ya mencionadas de la enfermedad meningococica por su alta morbilidad y mortalidad

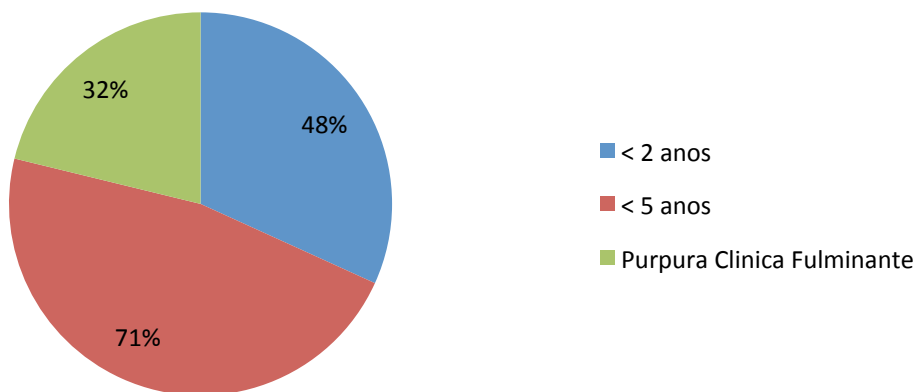
CONCLUSIONES

Los resultados que reportamos se basan en la experiencia de un hospital de segundo nivel en la población pediátrica de este hospital. En base a lo que se reporta en otros estudios acerca de la enfermedad meningocócica, se logró mostrar que el comportamiento del meningococo en nuestra población no es el mismo al reportado en estudios realizados en otras poblaciones y hospitales de tercer nivel. La enfermedad invasiva meningocócica en un hospital de segundo nivel es una causa importante de morbilidad y mortalidad especialmente en edades tempranas de la vida, donde los pacientes son más vulnerables a procesos infecciosos. Se logró mostrar que el meningococo es la 1er causa de meningitis bacteriana aguda en la ciudad de Tijuana. Siendo el serogrupo "C" el más frecuente, para el cual existe vacuna. La enfermedad invasiva meningocócica es endémica la cual afecta predominantemente a lactantes, con una importante mortalidad en la edad pediátrica. Las tasas de incidencia en lactantes siendo muy elevadas de $>10/100.000$, lo que reporta que la vacunación en nuestro medio contra *Neisseria meningitidis* debería ser de forma obligatoria. La clave para el control de esta enfermedad es la aplicación de vacunas conjugadas que sean efectivas en niños especialmente en menores de 5 años, los cuales tienen la mayor incidencia de la enfermedad invasiva meningocócica.

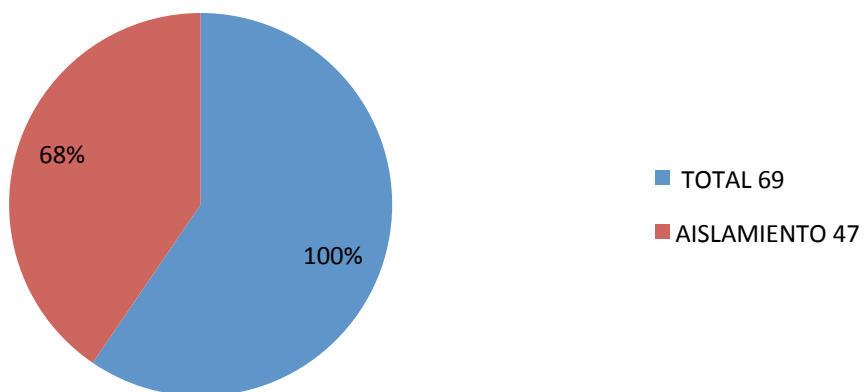
GRAFICAS



Total Casos Confirmados Enf Meningococica Invasiva (n=31)



Meningitis Granulocitica Aguda Total 69 casos



Bibliografía.

1. Anne F. Brayer, Sharon G. Humiston. Invasive meningococcal disease in childhood. *Pediatrics in Review*. 2011; 32: 152-161
2. Enrique Chacon-Cruz, David E. Sugerman, et al. Surveillance for Invasive Meningococcal Disease in Children, US-Mexico Border, 2005-2008. *Emerging Infectious Diseases*. 2011; 17: 543-546.
3. Sharon E. Mace. Acute bacterial meningitis. *Emergency medicine clinics of North America*. 2008; 38: 281-317
4. García Aranda J. A., Valencia Mayoral P. *Urgencias en Pediatría*. 6ta edición. México; Editorial McGraw-Hill, 2011: 428-434
5. Stiehm ER, Damrosch DS. Factors in the prognosis of meningococcal infection. *Journal of Pediatrics*, 1996; 68: 457-467
6. Cohn AC, Macneil JR, Harrison LH, et al. Changes in *Neisseria meningitidis* disease epidemiology in the United States, 1998-2007: implications for prevention of meningococcal disease. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 184-191
7. Jesús Kumate, Gonzalo Gutiérrez, Onofre Muñoz. *Manual de Infectología Clínica*. México; Méndez Editores, 2001: 249-260
8. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Endemic meningitis, meningococemia, and *Neisseria meningitidis*, *Lancet*. 2007; 369: 2196-2210
9. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006; 367: 397-403
10. Welch SB, Nadel S. Treatment of meningococcal infection. *Archives of Disease in Childhood*. 2003; 88: 608-614
11. Kaplan SL, Schutze GE, Leake JA, et al. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics*. 2006; 118: 979-984
12. Pathan N, Faust SN, Levin M. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicemia. *Archives of Disease in Childhood*. 2003; 88: 601-607
13. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344: 1378-1388
14. Bilukha O, Messonnier N, Fischer M. Use of meningococcal vaccines in the United States. *Pediatric Infectious Diseases Journal*. 2007; 26: 371-376
15. Analysis of endemic meningococcal disease by serogroup and evaluation of chemoprophylaxis. *Journal Infectious Diseases*. 1976; 134: 20-4

16. Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal disease and college students. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49: 13-20
17. Chavez-Bueno S, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Pediatric Clin North America*. 2005; 52: 795-810
18. Kanegaye J, Soliemanzadeh P, Bradley J. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001; 108: 1169-1174
19. American Academy of Pediatrics, Committee of Infectious Diseases. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations for the use of meningococcal vaccine in pediatric patients. *Pediatrics* 2005; 116: 496-505
20. Berman PH, Banker BQ. Neonatal meningitis: a clinical and pathological study of 29 cases. *Pediatrics* 1996; 38: 6-24.
21. Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. Swiss Meningitis Study Group. *Lancet* 1993; 342 (8869) 457-61.
22. Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, et al. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomized control trial. *Lancet* 2002; 360 (9328): 211-8.
23. Grimwood K, Anderson VA, Bond L, et al. Adverse outcomes of bacterial meningitis in school-age survivors. *Pediatrics* 1995; 95: 646-56
24. Bryant PA, Li HY, Zaia et al. Prospective study of a real-time PCR that is highly sensitive, specific, and clinically useful for diagnosis of meningococcal disease in children. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2919-25
25. Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infec Dis Clin North Am* 1999; 13: 579-94.
26. Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 144-66.
27. Exley RM, Sim R, Goodwin L, et al. Identification of meningococcal genes necessary for colonization of human upper airway tissue. *Infec Immun*, 2009; 77:45-51
28. Cartwright KS, Stuart JM, Jones DM, Nosh ND. The Stonehouse survey: nasopharyngeal carriage of meningococci and *Neisseria lactamica*. *Epidemiol Infect*, 1987;99:591-601.
29. Caugant DA, Holby EA, Magnus P, et al. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly population. *J Clin Microbiol*, 1994; 32: 323-30.

30. Fletcher LD, Bernfield L, Barniak V, et al. Vaccine potential of the *Neisseria meningitidis* 2086 lipoprotein. *Infect Immun*, 2004; 72: 2088-2100.
31. Jackson LA, Schuchat A, Reeves MW, Wenger JD. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. An emerging threat. *JAMA*, 1995; 273: 383-9.