

MENINGITIS MENINGOCÓCICA

Serie Módulos Técnicos N°1
Lima 1999

**Módulo Técnico dirigido al médico y otros profesionales de la salud,
que frente a esta enfermedad necesiten información sistematizada en
clínica, diagnóstico prevención y control que sea útil para las
acciones de vigilancia de estos daños**

MINISTERIO DE SALUD

Dr. Alejandro Aguinaga Recuenco

Ministro

Dr. Alejandro Mesarina Gutierrez

Vice Ministro

OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Dr. Percy Minaya León

Director General

Dr. Roberto Del Aguila

Director de Vigilancia Epidemiológica

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

DR. Eduardo Falconí Rosadio

Jefe

Dra. Nora Reyes Puma

Sub-jefe

Elaboración y Redacción:

Víctor Alberto Laguna Torres- Oficina General de Epidemiología

Médico Infectólogo por la Universidad Nacional de San Marcos, Perú
Magíster en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias por la Universidad Nacional de Brasilia, Brasil

Un proyecto conjunto de:

**LA OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA (OGE)
EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD (INS)**

DEL MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ.

**Participaron en la sistematización de la información y en la revisión y corrección
de los textos**

- **Sara Morales de Santa Gadea, Bióloga, Instituto Nacional de Salud.**
- **Ana M. Morales Avalos, Médica Infectóloga, Oficina General de Epidemiología.**
- **Víctor Suárez Moreno, Médico Infectólogo, Instituto Nacional de Salud.**
- **Herminio Hernández Díaz, Médico Pediatra. Hospital Cayetano Heredia, Lima.**
- **Luis Suárez Ognio, Médico Epidemiólogo, Oficina General de Epidemiología**

MENINGITIS MENINGOCÓCICA

Módulo Técnico

Víctor Alberto Laguna Torres
Médico Infectólogo, OGE

I) INTRODUCCIÓN

HISTORIA DE LA ENFERMEDAD

- Breve reseña en el mundo. Reseña de la enfermedad en el país. Datos históricos relacionados.

II) MICROBIOLOGIA

- Características microbiológicas del agente etiológico. Estructura Antigénica.

III) PATOGENIA/FISIOPATOLOGIA

Mecanismo de patogenia. Teorías. Fluxograma de la fisiopatología

IV) ANATOMIA PATOLÓGICA

V) ASPECTOS CLINICOS

- Características clínicas
- Formas clínicas

VI) ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

- Fuente de infección y modo de transmisión. Reservorio
- Características de la población susceptible
- Factores de riesgo para enfermar de meningitis
- Breve descripción epidemiológica (tiempo o espacio y persona) de la situación epidemiológica en los últimos años.

VII) DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

- Obtención de la muestra.
- Flujo de muestras
- Características de los resultados laboratoriales en la enfermedad. LCR
- Fluxograma para el procesamiento de las muestras

- Uso de Pruebas rápidas.

VIII) DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- Bases para el diagnóstico diferencial clínicas/laboratoriales

IX) PROCEDIMIENTOS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA

- Sistema de Vigilancia en el País.
- Definiciones de caso. Notificación
- Fluxograma de investigación epidemiológica. Manejo de las muestras en meningitis Fluxograma

X) MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL

- MEDIDAS DE CONTROL.

ACCIONES ANTE LA PRESENCIA DE CASOS

CONTROL AL PACIENTE

TRATAMIENTO DE CASOS

Esquemas de tratamiento. Evidencias bibliográficas de eficacia según esquemas.

Resistencia. Evidencias

- MEDIDAS DE PREVENCIÓN. QUIMIOPROFILAXIS .

VACUNACION

XI) ANEXOS

- Obtención de muestras. Procedimiento de laboratorio. Ficha de envío y clínico epidemiológica

XII) REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

D) INTRODUCCIÓN

HISTORIA DE LA ENFERMEDAD

- No se conoce a ciencia cierta desde hace cuantos siglos, la meningitis meningocócica, viene atacando a la población menor de 5 años ocasionando una alta mortalidad. Lo que se conoce históricamente es que fue llamada **fiebre cerebrospinal epidémica** y descrita por primera vez en la primavera de 1805, en Génova, Italia por Gaspard Vieusseux. Posteriormente en 1887 Weichselbaum estableció la relación etiológica entre el meningococo y la meningitis epidémica al aislar al microorganismo del líquido cefalorraquídeo (LCR) ¹
- Inicialmente se usó suero antimeningocócico para el tratamiento pero en 1937 el uso de sulfamidas reemplazó al suero y se les comenzó a utilizar en la quimioprofilaxis, para 1941-1943 ya se conocía de cepas resistentes a estos fármacos por lo que se comenzó la búsqueda de vacunas efectivas
- En 1999, setenta años después del descubrimiento del primer antibiótico, la meningitis todavía es una importante causa de morbilidad y mortalidad en muchas áreas del planeta. Actualmente se sabe que el mejor enfoque de la enfermedad no está basado sólo en el uso de antibióticos sino en mecanismos relacionados a estrategias adecuadas de prevención y control, así como un mejor entendimiento de la patogénesis de la enfermedad²
- Históricamente esta enfermedad se observa en todos los países, cualquiera sea su condición climática o localización pero curiosamente la incidencia es mayor en occidente durante la primavera e invierno. Esta enfermedad ha producido epidemias en países africanos subsaharianos donde la enfermedad se ha convertido en endémica y además en muchos otros lugares como en España 1976-1979, Brasil en los años setenta - ochenta y Chile en 1993.
- En Perú, en 1985 se notificaron 328 casos (tasa de incidencia 1,6 X 100,000 habitantes) procedentes de Lima y Moquegua. Asimismo en 1986-87 desde La Libertad se confirmaron 09 casos del serotipo C. Un momento difícil para nuestro sistema de salud se dio en 1993 cuando en Iquique y Antofagasta (Chile) se presentaron casos de meningitis meningocócica tipo B con tasas tan altas como 7.2 por cada cien mil habitantes, siendo necesario que un equipo de la Oficina General de Epidemiología y de las Regiones de Salud de Moquegua y Tacna se dirija al norte de Chile con el fin de:
Tomar nota de la situación epidemiológica, Implementar medidas para la vigilancia epidemiológica de todo tipo de síndrome meníngeo y Coordinar acciones de control en conjunto

con el personal de salud chileno a fin para evitar la diseminación de la enfermedad.^a

Concomitantemente, en esa ocasión, se estableció comunicación con organismos internacionales de salud para determinar posibles estrategias de vacunación y profilaxis.

- A pesar de las investigaciones realizadas todavía no se ha descubierto una vacuna eficaz contra este microbio. La razón parece muy simple y está basada en que el sistema inmunológico no reconoce como extraña la membrana externa del meningococo B que es similar a la del eritrocito y de esta manera el organismo no es rechazado al alojarse en la faringe y fosas nasales, lo que convierte a las personas en portadores o en pacientes con meningitis. De tal manera que los mecanismos de evasión del germen y su capacidad de adherirse a la mucosa respiratoria incrementan su capacidad de producir enfermedad en el humano²
- La carencia de un antígeno adecuado para el desarrollo de una vacuna persiste a pesar de múltiples investigaciones en EEUU, Canadá y Noruega que han desarrollado vacunas contra el meningococo “b” sin éxito. El Instituto Walter Reed de EEUU probó una vacuna en Iquique, Chile que arrojó una efectividad del 70% en mayores de 5 años. Esto se considera muy por debajo del 85% ideal que, además, debe proteger a los menores de 5 años, que justamente son los mas afectados.

^a Informe de viaje a Chile Chuy, Tejada, Barrera.

Asimismo en Chile se probó, la vacuna noruega y cubana, sin embargo no hubo gran efectividad al igual que en Brasil donde se utilizó la vacuna cubana.

- En general **meningitis** es un proceso inflamatorio del espacio subaracnoideo y de las membranas leptomeníngicas (pia – aracnoides) que envuelven tanto la médula espinal como el encéfalo. La infección puede comprometer estructuras del Sistema Nervioso Central (SNC) dando lugar a llamadas meningomielencefalitis meningomielitis o meningoencefalitis. En general a todas estas presentaciones se les denomina meningitis en la terminología médica corriente.

Puede aparecer colección purulenta en los espacios virtuales subdurales y epidurales. En estas situaciones se utilizan términos como “empiema” o colección epi o subdural en sustitución a paquimeningitis que se utilizó para denominar al compromiso inflamatorio de la dura madre.^b

- La meningitis puede ser ocasionada por infección viral, parasitaria, fúngica o bacteriana. Tres tipos de meningitis de etiología bacteriana se consideran problema para la salud pública: La meningitis por *Neisseria meningitidis* (meningococo), la meningitis por *Haemophilus influenzae* y la meningitis por *Streptococcus pneumoniae*.

^b Los empiemas subdurales son mas frecuentes en los segmentos craneales y los empiemas epidurales en los segmentos raquídeos

II) MICROBIOLOGIA

CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS DEL AGENTE ETIOLOGICO

GENERALIDADES

- La *Neisseria meningitidis* es un diplococo gramnegativo, aerobio inmóvil y no esporulado. Tiene aproximadamente 0,6 X 0,8 μm .⁴ El tamaño y la forma de este microorganismo pueden variar conforme envejeczan los cultivos debido a la autólisis que se presenta.
- La *Neisseria meningitidis* (meningococo) tiene una ultraestructura similar a la de La *Neisseria gonorrhoeae*³ pero con una cápsula polisacárida adicional que es la base del sistema de tipificación por serogrupos.
- Para la identificación del meningococo se utilizan sus caracteres morfológicos, coloración de Gram, fermentación de glucosa y maltosa, así como reacciones inmunológicas.⁵

DESARROLLO EN MEDIOS DE CULTIVO

- El meningococo es muy exigente para su crecimiento por lo que el medio y las condiciones apropiadas para su crecimiento deben evitar sustancias tóxicas y poseer factores nutricionales específicos. Las colonias en medios sólidos son grises de 1-5 mm ^{1 4} de diámetro, lisas y de borde entero, no pigmentan ni hemolisan y son convexas.

Precisan de una atmósfera de dióxido de carbono de 5-10% y un medio húmedo de 35-37°C

- El ritmo de la autólisis es alto. Existe una autolisina (amidasa) que actúa sobre la capa de peptidoglucanos del gonococo¹. El mecanismo del gonococo no necesariamente sería similar a la autólisis en el meningococo. El proceso parece ser enzimático pues se detiene con la temperatura y al agregar cianuro de potasio
- Para evaluar la sensibilidad se usa el medio de cultivo en agar de Mueller-Hinton, en tanto que para el aislamiento se usa el agar chocolate o sangre, tripticasa soya. El medio de Thayer Martin⁵ se utiliza para aislamiento y, en estudios epidemiológicos para la detección de portadores en la orofaringe, debido a que contiene antibióticos que no permiten el crecimiento de contaminantes⁵

METABOLISMO

El meningococo metaboliza la glucosa y la maltosa a ácido sin formación de gas mas no metaboliza sacarosa ni la lactosa.

Esto sirve para la confirmación de la presencia de este microorganismo en las muestras clínicas

- El hierro es importante para su supervivencia pues no produce un sideróforo soluble pero posee unas proteínas de membrana que selectivamente recogen el hierro de la hemoglobina, la transferrina y la lactoferrina

Parece estar demostrado que los animales con sobrecarga de hierro son más susceptibles a la infección meningocócica fatal⁶

ESTRUCTURA ANTIGENICA

POLISACARIDOS CAPSULARES

- Se han identificado polisacáridos capsulares responsables de la especificidad antigénica y en base a esto los meningococos actualmente pueden ser divididos en 13 serogrupos A, B, C, D, X, Y, Z, E, W-135, H, I, K y L.¹ Casi todos los polisacáridos de estos serogrupos han sido purificados menos el D, E, H, I y K.
- Por métodos inmunológicos se diferenciaron los meningococos y surgieron múltiples nomenclaturas así como intentos de producción de vacunas. La aparición de los antibióticos disminuyó el interés por el desarrollo de antígenos específicos de serogrupo para uso inmunizador. Este interés se renovó al aparecer resistencia contra las sulfonamidas por lo que la profilaxis antibiótica se tornó ineficaz apareciendo epidemias y nuevas investigaciones para utilizar antígenos de polisacáridos capsulares como material de vacunas. La inmunogenicidad de polisacárido A y C estaría en función del tamaño molecular pues al utilizar vacunas con peso molecular decreciente se mostró disminución progresiva en la respuesta inmune.

ANTIGENOS NO CAPSULARES DE LA PARED CELULAR¹

- En la membrana externa de la *Neisseria meningitidis* se encuentran antígenos somáticos

- El interés por un sistema de tipificación no capsular produjo una serie de investigaciones que detectaron entre otras cosas a los pilis que son elementos con los que los meningococos se fijan a las células de la nasofaringe humana

RESPUESTA INMUNITARIA A LOS ANTÍGENOS MENINGOCÓCICOS¹

- Después de 7 a 10 días del contacto del meningococo con la nasofaringe se decidirá el destino del meningococo en base a la inmunidad del hospedero y la capacidad agresiva de la bacteria⁵
- El contacto con el meningococo desde los primeros años de vida desarrolla el proceso de inmunización y alrededor de dos semanas después de la colonización al portador, se puede identificar la producción de anticuerpos contra los meningococos.
- Los pacientes con anticuerpos bactericidas en el suero son menos propensos a desarrollar enfermedad meningocócica; los anticuerpos van contra el polisacárido capsular. El 50% de los lactantes, al nacer¹, tiene títulos bactericidas de anticuerpos. Esto se debe a la transferencia materna.⁴ Ellos disminuyen gradualmente, alcanzan su punto más bajo entre los 6 meses y los 2 años de vida, luego presentan un aumento lineal del título hasta los 12 años de vida. En los adultos la prevalencia de anticuerpos bactericidas está alrededor de 67% el grupo A y 50% para el grupo B¹

III) PATOGENIA, FISIOPATOLOGIA

1. *La Neisseria meningitidis* llega a la mucosa nasofaríngea la coloniza y se implanta mediante frimbrias o pilis, las cuales actúan como adhesinas para pegarse a las células no ciliadas de la pared orofaríngea. Frecuentemente los meningococos se encuentran sin producir síntomas hasta en el 20% de la población, aumentando el número de portadores contagiantes. Los mecanismos defensivos de la faringe, además de la integridad del epitelio, las células ciliadas del epitelio y la secreción de anticuerpos IgA se dirigen contra las adhesinas, dificultando la fijación del microorganismo el cual precisa de eficientes mecanismos de evasión como proteasas IgA para proseguir su invasión.²
2. El meningococo es transportado por las células de esta mucosa, al espacio subepitelial donde tiene acceso a los vasos sanguíneos y se disemina por otras partes del organismo llegando a las meninges (leptomeninges), y se establece la meningitis⁷. El complemento activado y la fagocitosis mediante los polinucleares neutrófilos, son la respuesta a la penetración microbiana a los tejidos y a la sangre. Por otro lado *Neisseria meningitidis* posee una cápsula que permite resistir esos factores defensivos. Por un lado envuelve

las estructuras que activan el complemento y las bloquean, y por otro dificulta la fagocitosis de los leucocitos. Cuando se vence este nivel de defensa, se establece la supervivencia y multiplicación intravascular de los gérmenes que han penetrado y que produce la sepsis con la consecuente afección del espacio subaracnoideo desde la sangre circulante. Este proceso inflamatorio afecta la leptomeninge y hay además un componente de encefalitis. La vasodilatación y el aumento de la permeabilidad, mecanismos protectores que también pueden dar lugar a edema cerebral, son las causas más importantes del incremento de la hipertensión endocraneana⁷, con las repercusiones que esta conlleva. Si predomina la bacteremia la complicación frecuente será el shock séptico irreversible.

3. El hospedero activa el complemento y la fagocitosis, sin embargo esto puede ser activado por las estructuras superficiales del meningococo (lipopolisacárido) lo que resulta inexplicable.
4. La cápsula es un factor de virulencia decisivo que permite resistir a la acción de los mecanismos defensivos, lo que dificulta la fagocitosis. El complemento es un factor defensivo muy importante. El déficit congénito de algunos factores de este sistema

predisponen a infecciones recidivantes. No se conoce exactamente el mecanismo por el cual las bacterias pasan al espacio meníngeo, pero se sabe que el inóculo es importante. Las células epiteliales coroidales tienen receptores específicos para la adherencia de *Neisseria meningitidis* como de otros microorganismos y probablemente el plexo coroideo es el lugar de penetración al sistema nervioso central (SNC)

coagulación intravascular diseminada, hipoperfusión de los principales órganos y fracaso multiorgánico muy complejo.

La secuencia de los procesos es compleja y poco conocida pero la trascendencia de los mediadores como el factor de necrosis tumoral FNT y los antibióticos son de vital importancia⁹

5. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) se encuentran cantidades mínimas o ausencia de factores del complemento⁸, inmunoglobulinas y linfocitos, lo cual facilita la multiplicación desordenada del microorganismo y da lugar a un proceso de inflamación difusa del sistema vascular aracnoideo que lleva a la meningitis. El incremento de la permeabilidad vascular que en este caso se produce, permite el paso de leucocitos y factores humorales, como también de antibióticos que bien elegidos y bien administrados facilitan la curación del proceso.
6. Si predomina la infección meningocócica (sepsis) el pronóstico será peor, por la alta posibilidad de shock séptico. El lipopolisacárido de la pared (lípid A) al circular por la sangre puede desencadenar en shock de difícil dominio homeostático y de frecuente evolución hacia un estado progresivo de hipotensión,

Fisiopatología de la meningitis bacteriana

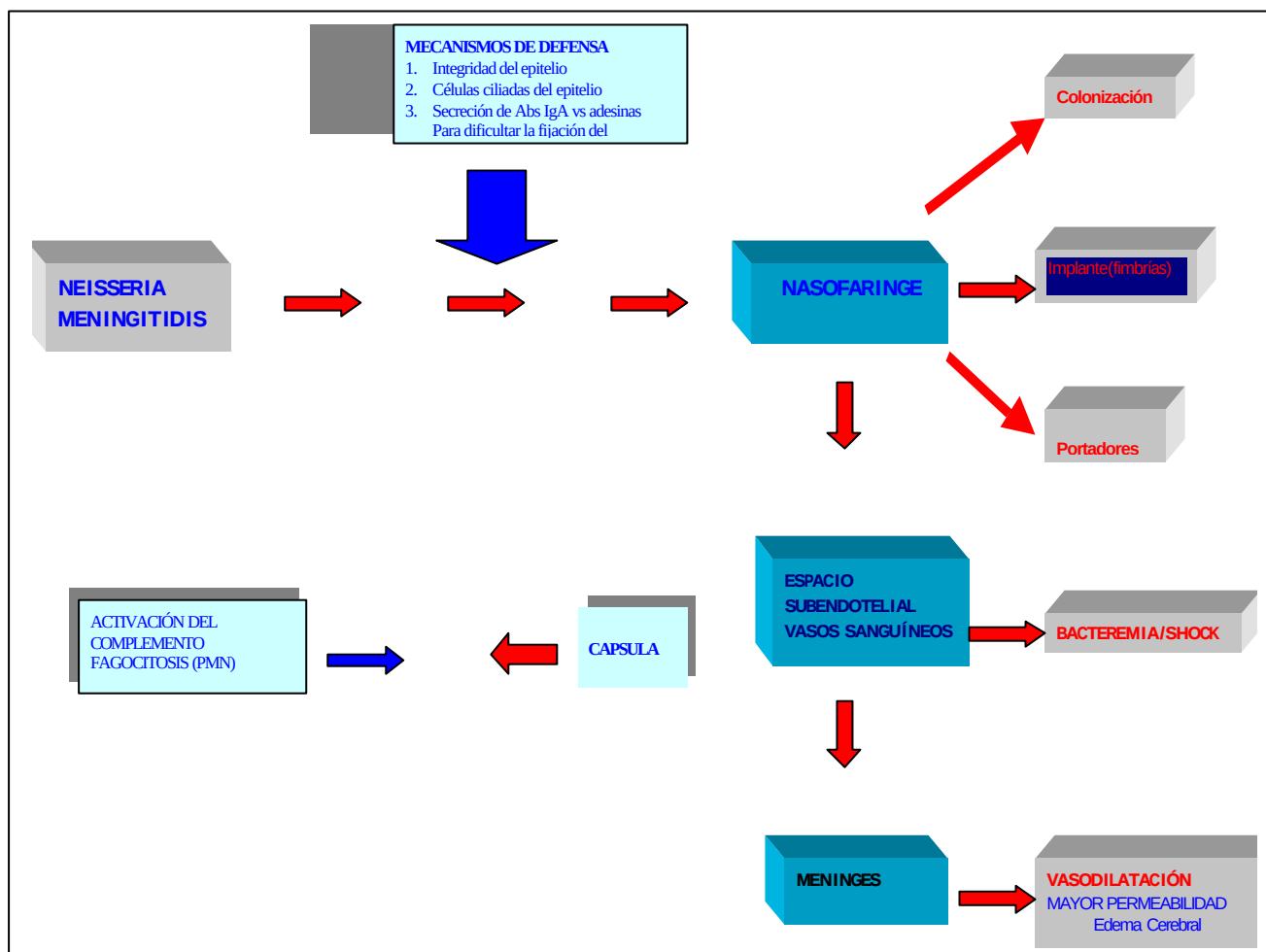
Invasión bacteriana

En la secuencia usual de eventos, el meningococo coloniza la mucosa respiratoria superior, alcanza la circulación sistémica, entra al SNC y proliferan en el espacio subaracnoideo.

Factores predisponentes incluyen la colonización o infección reciente de las fosas nasales, alteraciones en el sistema de complemento, anesplenía

La respuesta inflamatoria en el espacio subaracnoideo en casos de meningitis está mediada por prostaglandinas producidas por el hospedero y citoquinas liberadas en respuesta a componentes bacterianos. Estos productos probablemente expliquen el aumento de permeabilidad de la barrera hemato encefálica, la trombosis de los vasos dentro del espacio subaracnoideo y la resistencia al flujo de salida del LCR, que a su vez llevan al aumento de la presión intracraneal, deterioro de la regulación del flujo sanguíneo cerebral y otras consecuencias fisiopatológicas responsables de las secuelas de meningitis

FIG 1. FISIOPATOLOGIA DE LA MENINGITIS MENINGOCÓCICA



IV)ANATOMIA PATOLOGICA

En la etapa inicial la médula espinal y el cerebro se encuentran congestivos y tumefactos.

Aún cuando existen zonas donde no se encuentra gran cantidad de exudado, las leptomeninges se encuentran opacas y congestivas. Cuando el proceso es fulminante o de larga evolución, la inflamación se extiende a la superficie endotelial o incluso se disemina hacia la médula espinal.

En el espacio subaracnoideo el exudado es rico en neutrófilos y hay cantidades variables de fibrina. En las áreas que se encuentran intensamente afectadas, el espacio subaracnoideo está totalmente sustituido por exudado. Por el contrario en las áreas menos afectadas sólo el tejido que rodea los vasos sanguíneos leptomeníngeos contiene células. Puede producirse vasculitis cuando las infecciones son fulminantes y las células inflamatorias infiltran las paredes de las venas leptomeníngeas. Por otro lado la arteritis no suele ser una complicación frecuente salvo que el proceso sea prolongado. Esto es

debido a la diferencia de resistencia a la sepsis, la cual es mayor en las arterias y menor en las venas.

Las oclusiones venosas producen un infarto hemorrágico de la corteza y de la sustancia blanca subyacente, lo que puede provocar convulsiones resistentes al tratamiento.

En la meningitis crónica por tuberculosis las meninges están llenas de exudado fibroso o gelatinoso en el que se aprecian a simple vista condensaciones focales, las que se hacen más visibles en torno a la base del cráneo y en el surco lateral. Histológicamente el exudado meníngeo está compuesto por linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y fibroblastos. Las condensaciones focales son tubérculos a veces con centros caseosos y células gigantes. Estas condensaciones suelen observarse a lo largo del trayecto de los vasos cerebrales. Puede observarse en los casos terminales una aracnoiditis fibrosa densa, que se evidencia mejor en la base del cerebro¹⁰

V) ASPECTOS CLÍNICOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La forma clínica más frecuente se caracteriza por

1. Inicialmente la puerta de entrada suele ser la rinofaringitis, sin embargo muchas veces no hay manifestaciones clínicas aparentes¹² y la enfermedad se inicia con un claro síndrome meníngeo¹¹.
2. Los pródromos se caracterizan por malestar general, cefalea, decaimiento, irritabilidad, insomnio, dolores abdominales, cefalea y en ocasiones púrpura petequial. Estos pródromos pueden durar de dos a tres días o ser insidioso como en los lactantes. En los inmunodeprimidos la evolución es mucho más rápida.
3. Hay dos signos¹² **importantes para presumir el diagnóstico** de infección meningocócica: **la púrpura y el herpes**. La primera es indicativa de meningitis meningocócica que sin ser patognomónica es muy sugerente. Es una lesión vascular con evolución al tipo necrótico, que deja escara y al desprenderse queda una úlcera que puede regenerarse dejando cicatriz. *Aparece precozmente* (60%), generalmente, antes de la presentación del síndrome meníngeo, debido a que surge en los primeros momentos de la sepsis, o sea cuando el meningococo circula en sangre y aún no ha colonizado (o está

iniciando) el espacio meníngeo. En la fase de estado de la meningitis ya no aparece ninguna manifestación purpúrica, salvo que sea de otra etiología.

4. En el caso de herpes simple⁵ **aparece cuando la meningitis está en todo su apogeo**¹² (inmunidad deprimida) y no sirve para el diagnóstico temprano. Aparece con mayor frecuencia en adolescentes y adultos que en niños menores y lactantes, debido a que muchos de éstos aún no han tenido primoinfección herpética. El mecanismo de producción no es conocido, la localización más frecuente es peribucal y en las aletas nasales pero puede aparecer en miembros superiores e inferiores, espalda, conjuntiva ocular, vulva, etc. En conjuntivas puede necesitar de tratamiento con Aciclovir^o

OTRAS FORMAS CLÍNICAS

1. Son poco frecuentes¹²:
 - **La forma larvada de la meningitis meningocócica**, descrita desde 1902, fluctúa entre 6 y 8 semanas con un comienzo poco tóxico, puede faltar la fiebre o ser intermitente (como la bacteremia). La fisiopatología de esta forma clínica no está clara, el diagnóstico diferencial es amplio. El pronóstico es mejor que en las formas habituales y la respuesta al tratamiento es más rápida aún si se inicia tardíamente. Se cree que haya una alteración de la inmunidad en el paciente, pero esto no está definido.
 - La meningitis hipotónica. Con gran hipotonía muscular, es

frecuente en lactantes, hay depresión de la fontanela y hasta cabalgamiento de los huesos parietales. El LCR es escaso y se debe a hipotensión en los ventrículos

- La meningitis hipertónica Se debe a tratamientos antibióticos insuficientes que atenuaron la infección meníngea. Hay hipertensión ventricular con signos de ésta somnolencia y retropulsión de la cabeza.

También, pueden aparecer formas atípicas, debido a la instalación de antibióticos en forma inadecuada que pueden retrasar el diagnóstico y permitir la instalación de secuelas neurológicas.

- En la sepsis por meningococos puede observarse el Síndrome de Waterhouse Friderichsen (W-F) que es producto de una insuficiencia suprarrenal aguda como consecuencia de destrucción fulminante de las glándulas suprarrenales por hemorragia intracapsular masiva. La insuficiencia suprarrenal aguda

que lo caracteriza es incompatible con la vida (letalidad del 100%).

- Puede haber neumonía asociada a meningitis (10%) a partir de foco un regional como la faringe, en adultos, o por la vía hemática (sepsis) en niños. La neumonía meningocócica sin meningitis está descrita en personal hospitalario o militares.

2. Las complicaciones precoces son de mayor importancia, pues dependen del edema cerebral (depresión de la conciencia). Puede haber secreción inadecuada de hormona antidiurética y diabetes insípida. Asimismo está descrita la sordera meningocócica periférica e irreversible (VIII par). El niño no escucha y su presentación es al inicio del proceso infeccioso.

Otras complicaciones son por lo general inmunitarias: artritis (5%), pleuropericarditis (10%), iritisperiescleritis (2%)

SÍNTOMAS Y SIGNOS

Los neonatos y lactantes pueden tener síntomas muy sutiles, muchos solo manifiestan irritabilidad, rechazo a la alimentación letargia y/o diarrea.

Los niños mayores y adultos casi siempre tienen síntomas prominentes, que pueden incluir fiebre, cefalea, malestar, fotofobia, náuseas y vómitos y rigidez de nuca.

La alteración de la conciencia y las convulsiones usualmente ocurren más adelante en el curso de la meningitis no tratada

La evaluación de los signos vitales puede mostrar fiebre, hipotensión, hipotensión con bradicardia (debido a elevación de la presión intracraneal) o hiperventilación (debida a la acidosis metabólica)

La rigidez de nuca en la flexión o extensión cervical activa o pasiva es clásicamente causada por irritación meníngea. EL signo de Brudzinski es la flexión espontánea de las caderas y rodillas desencadenada por la flexión del cuello. El signo de Kernig es el dolor en la parte posterior del muslo desencadenado por extensión pasiva de la rodilla con la cadera mantenida en flexión.

Las convulsiones generalizadas o focales son particularmente comunes en niños con meningitis. La alteración del estado mental puede indicar infección severa en cualquier grupo etario.

Los signos neurológicos focales (hemiparesia, o defectos de los nervios craneales) son indicaciones ominosas de incremento de la presión intracraneal y/o una lesión tipo mas

La erupción petequeial o purpúrica ocurre en la meningitis meningocócica pero puede acompañar a otras infecciones bacterianas)

La meningococemia, muchas veces no se propaga a las meninges y muchas veces debe sospecharse de ella cuando los síndromes febriles no diagnosticados se acompañan de erupción petequeial o elevada leucocitosis

La infección meningocócica puede manifestarse de la siguientes formas:

- Puede quedarse limitada a la nasofaringe y pasar asintomática o solamente con síntomas locales
- Puede aparecer en forma septicémica grave, que se caracteriza por el inicio súbito, febril, con escalofríos, dolores generalizados, mal estar general, que se acompañan de exantema petequeial
- Puede aparecer MENINGITIS en la cual la infección esta localizada en las meninges

COMPLICACIONES

- Generalmente son graves y pueden dejar secuelas

Las más frecuentes son:

- Complicaciones neurológicas: parálisis, paresias hidrocefalias, abscesos cerebrales,
- Sordera parcial o completa uni o bilateral
- En el caso de la meningococemia pueden aparecer
 - Necrosis profundas con perdida de sustancia de áreas externas
 - Miocarditis o pericarditis
 - Artritis aguda generalmente en la fase aguda que evoluciona a la cura

Fig 2 Niño con enfermedad meningocócica. ⁵



(IX) EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de la enfermedad meningocócica se incrementa al final del verano y al inicio del otoño. Los índices de ataque son mayores entre los niños⁴¹ de 3 a 12 meses de edad y luego declinan entre grupos de mayor edad.

En EEUU, entre los años de 1989 y 1991 los serogrupos B y C se responsabilizaron por el 46 y 45% de los casos respectivamente. De los casos restantes y de cepas que no pudieron ser tipificadas se responsabilizaron los serogrupos W135 e Y. Datos recientes muestran que la proporción de casos por el serogrupo Y, en EEUU, está incrementándose

El serogrupo A que raramente causa enfermedad en EEUU es la causa más común en África y Asia. En EEUU y Brasil¹³ se han reportado brotes comunitarios, por el serogrupo B y C. En Perú el serogrupo B sería el más frecuente seguido del serogrupo C (Instituto Nacional de Salud, Perú)

Los reclutas han presentado altos índices de enfermedad meningocócica particularmente del Grupo C, sin embargo, desde que en 1971, se inició la vacunación de rutina con la vacuna meningocócica bivalente A/C, los altos índices de enfermedad meningocócica causados por estos serogrupos han disminuido sustancialmente. Los reclutas militares en USA ahora rutinariamente reciben la vacuna meningocócica cuadrivalente A, C, Y, W-135

FUENTE DE INFECCION Y MODO DE TRANSMISION. RESERVORIO

El ser humano es el único reservorio de la *Neisseria meningitidis* dado que este microorganismo lo afecta exclusivamente.

Los portadores y en menor proporción los enfermos, son los que constituyen la fente de infección de esta enfermedad. Los portadores sanos son las personas que presentan al microorganismo en la rinofaringe sin que esto determine alguna sintomatología. Son estos portadores los que representan el mayor riesgo como fuente de infección debido a que por cada caso enfermo pueden existir mas de un millar de portadores sanos¹²

Inmunológicamente hablando, el estado de portador, proporciona beneficio al individuo pues le sirve para adquirir inmunidad antimeningocócica. En poblaciones expuestas los niveles de anticuerpos contra el meningococo son mayores que en aquellas poblaciones que no tienen contacto con el microorganismo. Estudios de prevalencia en militares veteranos versus reclutas recién incorporados han servido para mostrar este hecho. Aproximadamente 4 a 6 meses después de eliminado el microorganismo de la rinofaringe y abandonar el estado de portador, los anticuerpos se mantienen elevados.

Los portadores pueden ser crónicos cuando la colonización es durante largos períodos de tiempo, arbitrariamente se menciona hasta más de dos años.

Se les denomina portadores transitorios cuando esta colonización se ha mantenido por días o semanas. Por otro lado los portadores intermitentes son aquellos que tienen colonizaciones repetidas en períodos breves. Se cree ¹² que este portador intermitente tiene una predisposición personal a la reinfección exógena o endógena o a nuevas exposiciones externas

Mediante el cultivo del frotis faríngeo y/o nasal se determina el estado de portador, sin embargo, corrientemente no se realiza en forma masiva. No es necesario el cultivo para determinar quien recibirá quimioprofilaxis, se necesita solamente ajustarse a la definición de contacto,

Los estudios rutinarios de prevalencia en portadores sanos no tienen un valor predictivo de epidemias. En poblaciones de áreas circunscritas, como militares o personal internado, se han realizado tales estudios debido a que ha habido convivencia de sanos con otras que estuvieron expuestos. El estado de portador influye en la disminución del número de casos. Sin embargo, debido a que la quimioprofilaxis tiene efecto durante el período de administración, el problema se mantiene debido a que los individuos con predisposición están nuevamente susceptibles al cabo de unos días.

El modo de transmisión del meningococo es por el contacto directo. En áreas endémicas (Brasil, Chile) durante el invierno y comienzos de la primavera hay predominio estacional de la enfermedad, ¹⁴ sin embargo puede presentarse en cualquier etapa del

año, si las condiciones lo permiten. Hay alternancia de períodos de baja incidencia con otros en los que hay un claro aumento de casos durante largos períodos del año (invierno-primavera). Los brotes pueden presentarse cada 4-5 años y el uso de vacunas antimeningocócicas alarga estos períodos.

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION SUSCEPTIBLE

La población más susceptible a la enfermedad meningocócica es la comprendida entre el primer y quinto año de vida. Este grupo se caracteriza por que tiene bajo nivel de anticuerpos, probablemente debido a la ausencia de antígenos previos. A través de la placenta y la leche materna se transfiere cierta protección pasiva la cual puede permanecer hasta el año de vida. Durante los tres primeros meses los niños presentan anticuerpos bactericidas por lo que la frecuencia de infección meningocócica antes de esta edad es baja.

La población susceptible entonces se caracteriza por que no tiene inmunidad frente al microorganismo, la cual proviene de la exposición de antígenos o de la convivencia con personas portadoras

La inmunidad en la población está relacionada a la IgA secretoria que confiere inmunidad local (respiratoria, digestiva), asimismo la IgG de acción bactericida y el sistema de complemento son de vital importancia.

FACTORES DE RIESGO

Una serie de condiciones médicas son de riesgo para el desarrollo de infección meningocócica.

Las personas que tengan buena inmunidad frente a la infección sólo presentarán manifestaciones leves en las vías respiratorias altas. Si esta condición inmunitaria es deficiente la infección evoluciona pudiendo llegar hasta la sepsis y/o meningitis

La enfermedad meningocócica es particularmente común entre personas que tienen deficiencia del complemento (C3,C5-C9) y muchas de estas personas experimentan múltiples episodios de infección ¹⁵

El riesgo se incrementa, también, entre los pacientes esplenectomizados quienes en general no consiguen controlar adecuadamente infecciones por bacterias encapsuladas.

La colonización o infección reciente de las fosas nasales de la orofaringe también constituyen un factor de riesgo.

Los mecanismos defensivos de la faringe, además de la integridad del epitelio y las células ciliadas del epitelio funcionan inadecuadamente ante la presencia del tabaco, por lo que la presencia de portadores es superior entre los fumadores o los que conviven con ellos, de tal manera que se convierte, en otro factor de riesgo para adquirir la enfermedad por meningococo.

Otras condiciones inmunosupresoras incrementan el riesgo de adquirir enfermedad meningocócica como infección por VIH, sin embargo los pacientes VIH positivos no tienen riesgo incrementado para el serogrupo A pero el riesgo si es mayor para los otros serogrupos

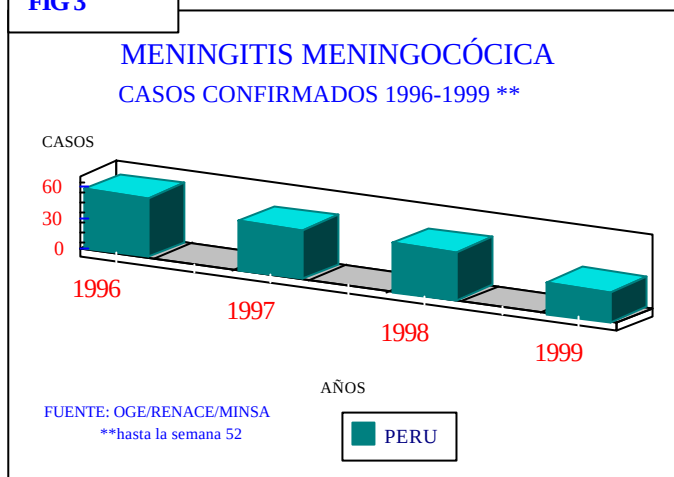
SITUACION EPIDEMIOLOGICA EN EL PAÍS

La meningitis meningocócica en el Perú no ha presentado características epidémicas desde el año 1985 en que se notificaron mas de 300 casos.

Específicamente en los últimos cuatro años la tendencia de la meningitis meningocócica se ha mantenido estable

La Oficina general de Epidemiología (OGE) durante el año 1996 registró 58 casos en todo el país que mostraban un comportamiento similar a 1997 y 1998 en que se presentaron 48 y 47 casos respectivamente. En 1999, hasta la semana 52, se han presentado 30 casos confirmados de meningitis meningocócica.

FIG 3



Los casos confirmados de meningitis meningocócica desde 1996, provienen de los departamentos de Lima y Loreto. (DISAs Lima Norte y Loreto).

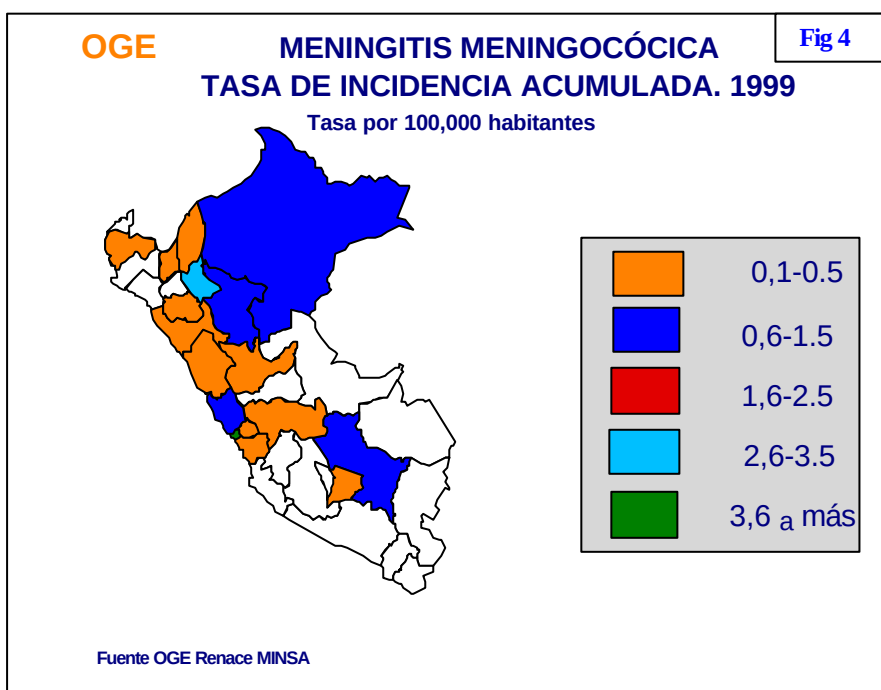


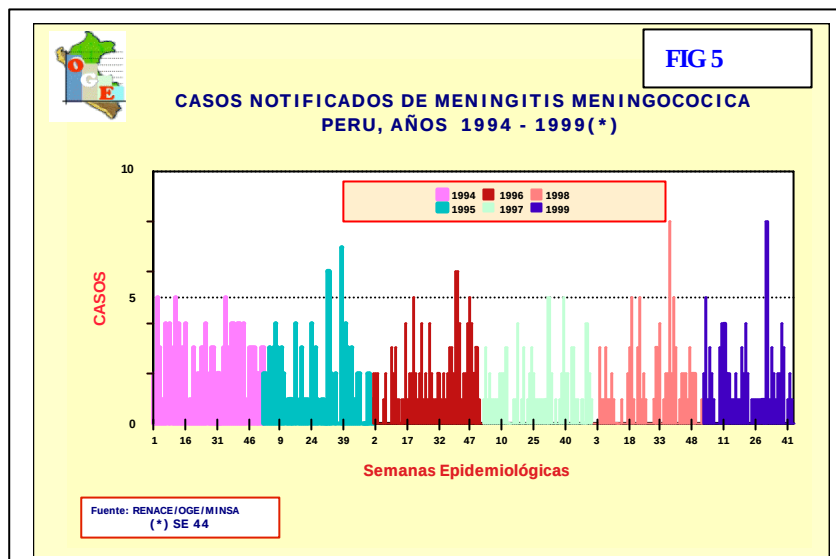
Fig 4

En los últimos tres años los casos se han mantenido entre 10-16 casos por año. Otras DISAs de donde provienen los casos son Lima Sur, Lima Este y Lima Ciudad, sin embargo los casos en estas Direcciones no fueron mas de 6 en cada año.

Otras DISAs como: Ancash, Arequipa,

Callao, Cajamarca, Cuzco, Huánuco, Huancavelica, Ica, Lambayeque, La Libertad, Luciano Castillo, Pasco y Piura han mostrado uno o dos casos, esporádicamente entre 1996 y 1999.

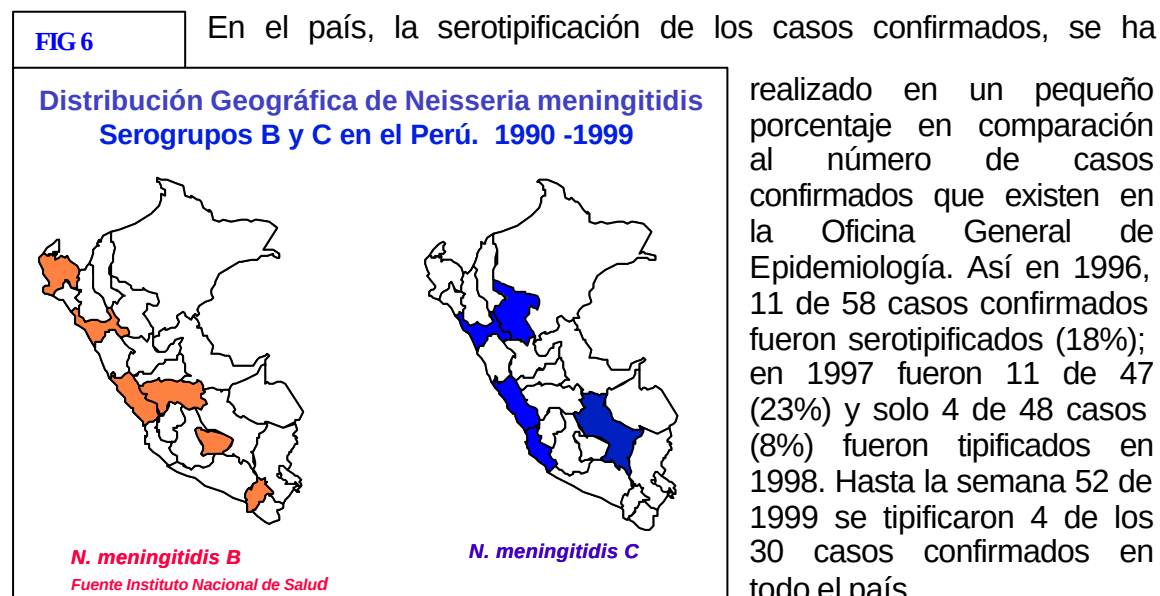
Al observar la figura 5 que resume el número de casos notificados de meningitis meningocócica en los últimos años, observamos que hay una tendencia estacional, de tal manera que el mayor número de casos se notifica entre la semana 30 y 40 de cada año.



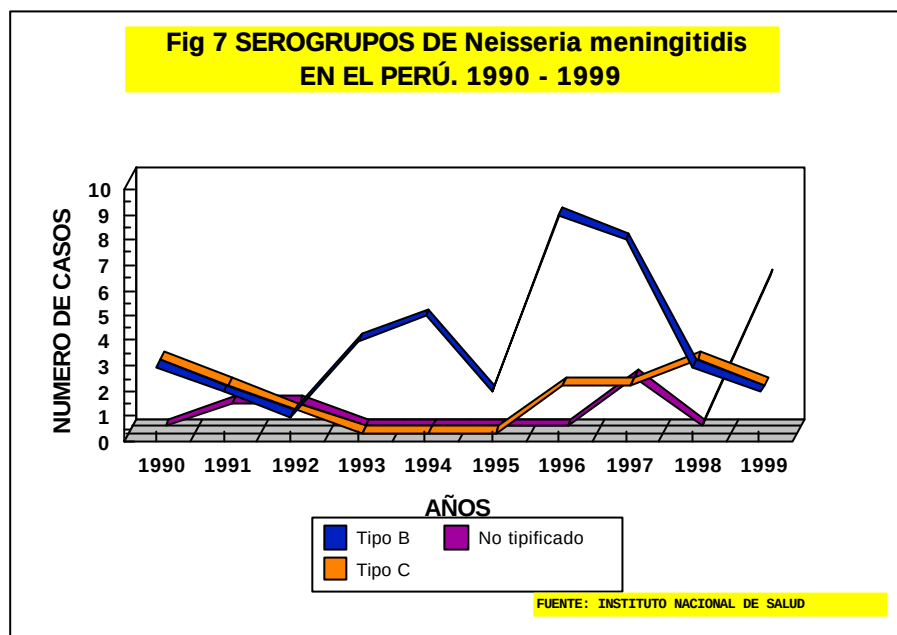
Cabe señalar que el sexo masculino y los menores de un año fueron los mas afectados.

En el Perú por la información disponible hasta el momento, en el Instituto Nacional de Salud, el serogrupo que aparentemente predomina es el B.

Desde 1990 hasta 1999 (semana 52) en el Instituto Nacional de Salud en 39 oportunidades se tipificó al meningococo del grupo B. Por el contrario el en esa misma década el meningococo C fue tipificado en 15 ocasiones y solamente en una oportunidad se tipificó una muestra de meningococo A, en 1991 (proveniente de Lima). No se conoce aún cual es el serotipo que predomina entre los portadores sanos de nuestro país



En la figura 7 se aprecia la evolución, en la última década, del tipo de serogrupo que fue tipificado en el Instituto Nacional de Salud del Perú (resultado solo de los cultivos positivos que fueron enviados al nivel central para su confirmación y serotipaje).



En los primeros años de la década de los 90 el número de casos de tipo B y C fue igual (fig 7), sin embargo a partir de 1993 el serotipo B fue predominante representando entre el 80-100% de las muestras procesadas. Esta característica ha variado, de tal manera que en 1998 y 1999 el número de casos del serogrupo C fue igual a la del serogrupo B.

Desde 1990 en los EEUU, el serogrupo C se está presentado con mayor frecuencia por lo que ya existen medidas específicas de prevención y control que incluyen el uso de vacunas¹⁶

En algunos casos que llegan al Instituto Nacional de Salud no es posible la tipificación de las cepas de meningococo.

La dificultad para la serotipificación es consecuencia de formas rugosas (formas R) que debido a sus variaciones de morfología (autólisis) no son posibles de tipificar. Por ejemplo en 1999, 10 cultivos positivos a meningococo se registraron en el Instituto Nacional de Salud de los cuales fueron tipificados 4 y en los otros 6 solo se consiguió observar formas R.

En la década de los 90 en 10 oportunidades se han presentado estos cultivos no tipificables. El mayor número de ellos se ha presentado en el año 1999 (6 casos) así como en el año 1997 (2 casos) (fig. 7)

VIII) DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO

Para el diagnóstico de la meningitis meningocócica el análisis INMEDIATO del LCR es vital lo que permitirá que el médico realice un diagnóstico precoz y certero que conlleve a una terapia apropiada y a un manejo adecuado de los aspectos de control de la meningitis meningocócica ¹⁷

Otros exámenes deben realizarse: hemocultivo, raspado de piel y cultivo de nasofaringe, dependiendo de la forma de presentación clínica y la investigación epidemiológica sin embargo la prioridad del diagnóstico está en el análisis y cultivo del LCR.

OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

De la forma como se obtienen las muestras y la rapidez con que las mismas llegan al laboratorio depende el éxito de los procedimientos bacteriológicos.

Se debe obtener la muestra por punción lumbar, venopunción o hisopado nasofaríngeo, idealmente, **antes de la administración de antibióticos**. Si ellos se han administrado debe informarse al laboratorio de ello. La muestra debe ser procesada inmediatamente en el CENTRO HOSPITALARIO local.

FLUJO DE MUESTRAS

El examen bacteriológico y el cultivo de la muestras debe ser hecho en el centro hospitalario de referencia

Este laboratorio intermedio, debe procesar las muestras inmediatamente.

Los cultivos que de acuerdo a las pruebas de identificación presuntivas orienten hacia el diagnóstico de *Neisseria meningitidis* serán remitidas al Centro Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.

La confirmación definitiva del meningococo con pruebas bioquímicas, serotipificación y susceptibilidad antibiótica de los cultivos será realizada en el Instituto Nacional de Salud.

1. Líquido cefalo raquídeo (LCR)¹⁸

Aparte de las características físicas del LCR el examen debe ser citiológico diferencial y bacterioscópico (GRAM). El cultivo del LCR es lo primordial.

Se debe obtener como mínimo **3 ml** repartidos en dos tubos o frascos estériles (2ml para el bacteriológico y 1 ml para el citoquímico)

Por la alta sensibilidad, del meningococo, a los cambios de temperatura y su corta viabilidad la muestra se debe ser procesar INMEDIATAMENTE

El examen del LCR es el examen auxiliar más importante para el diagnóstico de las meningitis El LCR circula en el espacio subaracnoideo. Es vehículo de elementos antimicrobianos que participan en la resolución de la infección y facilita la llegada a las meninges y al SNC de elementos inmunitarios sanguíneos ^{5 8 18}

- La punción lumbar es ampliamente utilizada en neurología sin embargo está contraindicada si existe:
 - Infección cutánea en el local de la punción
 - Hipertensión intracraneal descompensada
 - Shock
- Valores normales:
 La presión normal del Líquido cefalorraquídeo (LCR) es hasta 14 cm de H₂O cuando el paciente está en decúbito¹⁹

El aspecto es límpido e incoloro encontrándose normalmente hasta 5 mononucleares/ml; 40 mgs / ml de proteína y 2/3 de la glucosa sanguínea además de 120-130 meq/lit de cloruros.
 (Todos estos valores varían en la literatura que se consulta por lo que se han colocado los valores mayormente citados. Los cloruros fueron utilizados en el pasado, su uso hoy es restringido)

La turbidez se presenta cuando aparecen mas de 300 células¹⁹
 Los líquidos purulentos de las meningitis bacterianas muestran líquido turbio con presión alta y celularidad variada pero generalmente mayor de 1000 células con predominio de polimorfonucleares.²⁰ Las proteínas están encima de 100-150 mg/ml y la glucosa es menor de 30-40.²¹ Los cloruros acompañan la baja de la glucosa

Los eritrocitos normalmente no están presentes, pero aparecen en el LCR cuando hay:

 - *Accidente de punción:*
Eritrocitos aparecen íntegros
 - *Hemorragia intracraniana:*
Eritrocitos destruidos y con sobrenadante xantocrómico después de la centrifugación.

Todo los valores celulares, mencionados líneas arriba, no son absolutos puede haber predominio de linfocitos después del inicio de la antibioticoterapia, también en la fase inicial de la meningitis y en el 10% de las meningitis bacterianas²²
- Consideraciones importantes para el diagnóstico diferencial:
 Hay predominio de mononucleares en las meningitis de etiología: tuberculosa, viral, fúngica o por leptospira.
 Existe aumento de las proteínas en la meningitis tuberculosa, fúngica y por leptospirosis y puede estar elevado o ligeramente alto si la etiología es viral,
 La glucosa y los cloruros están disminuidos cuando la etiología es tuberculosa, fúngica o por leptospirosis pero están normales cuando la etiología es viral.

Inicialmente en la meningitis tuberculosa podría haber aumento de los polimorfonucleares pero generalmente a la semana siempre hay predominancia de los linfomononucleares

Los niveles de proteínas guardan relación directa con la intensidad del proceso infeccioso¹⁹. En los procesos infecciosos crónicos hay

una caída en el número de células mientras que las proteínas permanecen en concentraciones elevadas (disociación proteíno-citológica)

La concentración de los cloruros está relacionada con la osmolaridad del medio extracelular y con las alteraciones del equilibrio ácido-básico. Fueron utilizados en el pasado con mayor énfasis que en la actualidad.

Los cloruros NO TIENEN VALOR DIAGNOSTICO pero su disminución es importante en los procesos de evolución crónica, como en la neurotuberculosis

El perfil electroforético no es específico en las meningitis purulentas pero en las tuberculosas hay aumento de las gamma globulinas con disminución de la albúmina¹⁹

El aumento de eosinófilos en el LCR puede deberse a:

- a) Candida sp
- b) Ascaris Lumbricoides
- c) Virus de la coriomeningitis linfocitaria crónica
- d) Neurocisticercosis (generalmente si es mas de 10%)
- f) Patología no infecciosa: Encefalopatía post-vacinal, linfomas, esclerosis múltiple, alergias

Parámetros de normalidad del LCR en recién nacidos son diferentes

que los que se dan en adultos y niños mayores.²³

La celularidad es mayor, especialmente en la primera semana de vida extrauterina. El promedio celular es de 8 leucocitos pero pueden encontrarse hasta 32, de los cuales el 60% son de tipo polimorfonuclear; en el primer mes de vida los valores normales se encuentran entre 0 y 10 / mm³

Asimismo la concentración normal de proteínas es mayor en el recién nacido pretérmino y más aún en el recién nacido con prematuro.

Las causas fisiológicas para la alta celularidad y la concentración elevada de proteínas se desconocen²³. Es probable que, durante el parto haya mecanismos de irritación meníngea con aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica

Los niveles de glucosa sérica, son menores en los recién nacidos y se relacionan con las concentraciones mas bajas de glucosa en el LCR pudiendo corresponder al 30-40% de la glicemia (relación 0.3 a 0.4).

El aspecto del LCR puede presentarse como cristal de roca o incluso tener la imagen de agua turbia. La presencia de pigmentos biliares, eritrocitos o el aumento de células y proteínas son las causas de su modificación.

La meningitis por meningococo no es frecuente en los neonatos

Otros exámenes pueden ser hechos en el paciente con meningitis meningocócica sin embargo el LCR es el más importante.

2. Sangre

Se debe extraer 5 ml. de sangre en adultos y 2 ml. en niños.

Es necesario hacerlo al inicio de la enfermedad antes del inicio de la antibioticoterapia y cuando el paciente está febril. Idealmente el hemocultivo debe realizarse en todos los pacientes **especialmente si el paciente tiene petequias o púrpura.**

La muestra de sangre obtenida se debe inocular en un medio bifásico e incubar a 37°C. En 48 horas ya se puede conocer el resultado.

No se debe refrigerar la muestra debiendo conservarla a temperatura ambiente.

3. Hisopado Nasofaringeo

Es un examen que se realiza para la identificación de portadores.

Las muestras se obtienen con torunda estéril y deben ser colocadas en un medio de transporte (Amies, Stuart, Cary Blair). Para el cultivo se usa el medio de Thayer Martín (ver anexo)

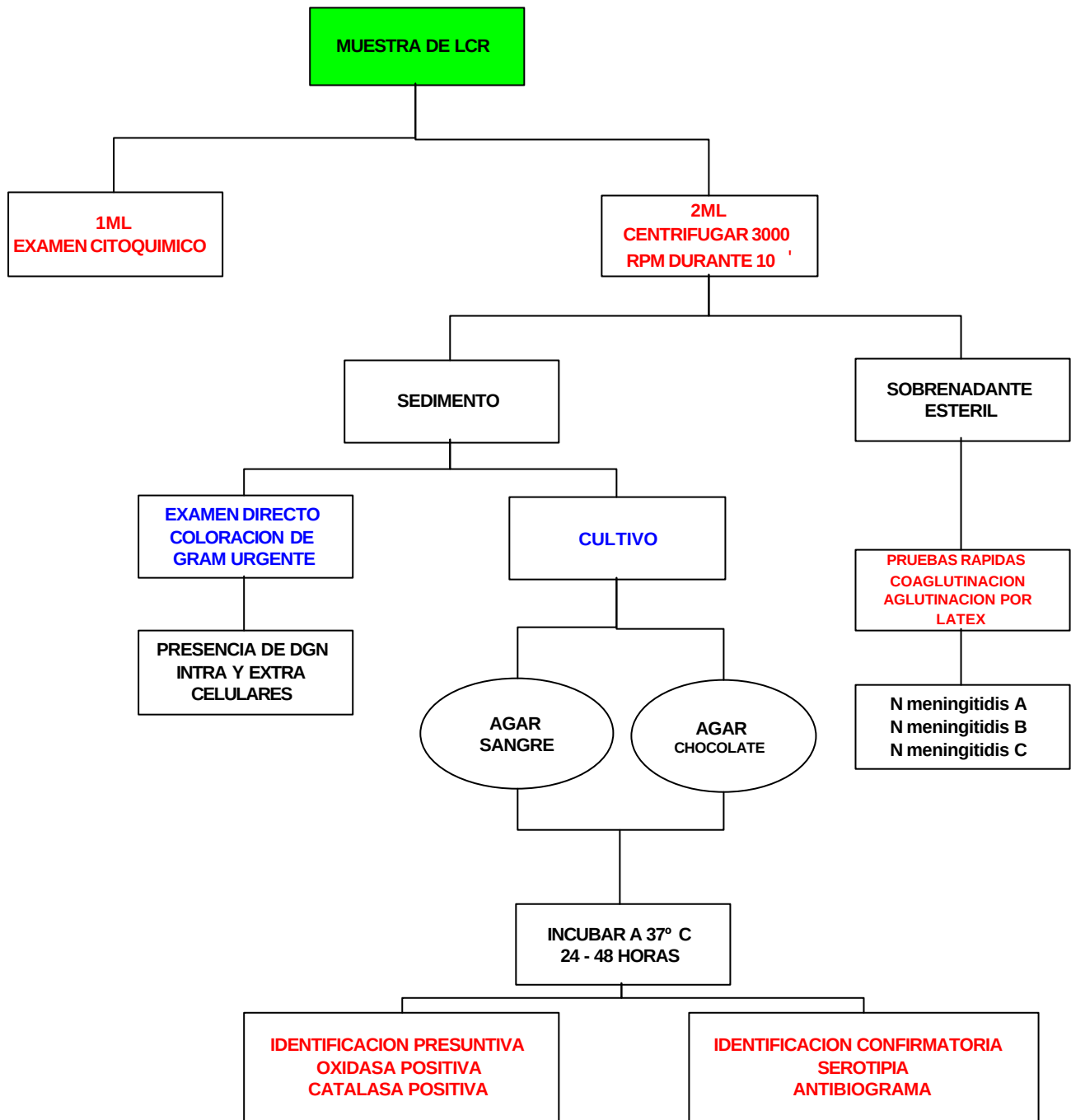
4. Piel

Cuando la meningitis está acompañada de lesiones cutáneas (púrpura-enfermedad meningocócica) en ellas puede encontrarse el agente etiológico por lo que el raspado de la lesión puede ayudar al diagnóstico.

**TABLA 1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL LCR
SEGÚN LA ETIOLOGIA INFECCIOSA**

	Bacteriana	Viral	Tuberculosa	Fúngica	Leptospirosis
Celularidad Nº de células	PMN 1,000	LM < 1,000	LM < 1,000	LM < 1,000	LM < 1,000
Proteínas	>100 mg/ml	<100 mg/ml	>100 mg/ml	>100 mg/ml	>100 mg/ml
Glucosa	< 40 mg/ml	NORMAL	< 40 mg/ml	< 40 mg/ml	< 40 mg/ml
Cloruros	< 110 mEq/l	NORMAL	< 110 mEq/l	< 110 mEq/l	< 110 mEq/l
CIE	Reactivo	No Reactivo	No Reactivo	No Reactivo	No Reactivo
Látex	Reactivo	No Reactivo	No Reactivo	No Reactivo	No Reactivo
LM: Linfomononucleares, PMN Polimorfonucleares					

FLUXOGRAMA PARA PROCESAMIENTO DE MUESTRAS



Fuente Laboratorio de Bacteriología Especial
Instituto Nacional De Salud LIMA PERU

En el caso de hisopado faríngeo:
Cultivar en Thayer Martín

USO DE PRUEBAS RÁPIDAS INMUNOLÓGICAS

Se pueden realizar pruebas rápidas para el diagnóstico de la meningitis por *Neisseria meningitidis*.

La Coaglutinación (COA) y la Aglutinación en látex (LA) han sido adaptadas para el diagnóstico rápido de antígenos solubles bacterianos en el LCR de pacientes probables de meningitis bacteriana¹⁸.

La diferencia entre la COA y la LA se basa en el uso de glóbulos rojos o látex para el desarrollo de la prueba

Estas pruebas pueden mostrar positividad aún cuando los cultivos y la tinción de Gram son negativos, principalmente en pacientes que recibieron terapia antibiótica.²⁴

Adicionalmente con los resultados de estas pruebas rápidas el médico puede iniciar tratamiento temprano de amplio espectro hasta que el cultivo sea evaluable (en 18-24 horas)

Estas pruebas pueden detectar antígenos, inclusive en sangre y orina.

En el caso de *Neisseria meningitidis* la COA y LA pueden detectar concentraciones mínimas de antígeno de hasta de 50-100 ng/ml.

Los antígenos pueden ser detectados por COA y LA en el LCR y en el suero inclusive después de 1-10 días después del inicio del tratamiento, cuando el LCR ya está estéril.²⁵

En la orina se pueden encontrar antígenos, pero aparecen falsos negativos debido a la baja concentración de los mismos, por lo que es necesario concentrar la orina por ultrafiltración.

De cualquier manera la COA y LA no consiguen detectar antígenos de meningococo en orina, lo que si ocurre con *H.Influenzae* y *S.pneumoniae*¹⁸

Existen otras pruebas como el Radioinmuno ensayo (RIE) y la contrainmunolectroforesis (CIE) ambas no se realizan en el país

La CIE es más específica pero diez veces menos sensible que la COA y LA. Necesita entre 1 a 2 horas para dar el resultado y son necesarios equipos especiales y personal entrenado.

Por otro lado COA y LA pueden dar el resultado en menor tiempo y sin requerir equipo ni personal especial. En algunos estudios la sensibilidad de estas dos pruebas ha variado según la marca del producto. En el caso de COA la sensibilidad fue de 67% (rango 50-78) en LCR y el LA estuvo en el mejor de los casos en 74% (rango 50-93). La detección en orina siempre fue nula.

En el Instituto Nacional de Salud LIMA PERU se realiza LA y COA cuando las muestras son enviadas para su procesamiento.

Todos los hospitales pueden hacer diagnóstico inmunológico mediante COA si cuentan con los reactivos necesarios

EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR EN MENINGITIS MENINGOCÓCICA

El INS se encuentra en capacidad de realizar técnicas moleculares que nos permitan identificar la biodiversidad genética de los patógenos.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es un método molecular que puede ser utilizado para el diagnóstico de la meningitis meningocócica

Ella es altamente sensible y muy específica²⁶, desde el primer día de las manifestaciones clínicas así como también puede discriminar entre los organismos contaminantes propios del ambiente que pueden ser aislados y enriquecidos por los cultivos in vitro cuando presentan características fenotípicas similares, lo que potencialmente puede confundir el diagnóstico²⁷.

La PCR sirve para el diagnóstico laboratorial temprano de la meningitis meningocócica, aún si el paciente recibió antibioticoterapia previa.¹⁸

Con la PCR también es posible distinguir las cepas bacterianas que sean resistentes a drogas así puede ser usada para el establecimiento de las distintas relaciones fenotipo-genotipo que dictaminan la regulación de los genes ligados a la virulencia de la cepa o a su resistencia frente a drogas.

Esto es un verdadero adelanto en microbiología por que las características fenotípicas del microorganismo podría variar de acuerdo al enfrentamiento del ambiente encontrado y a las adaptaciones propias de la especie

La ribotipificación, el análisis de polimorfismo de los fragmentos de restricción en electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) son técnicas que se han incluido en la genotipificación²⁷ y han sido utilizadas con el fin de determinar la existencia de cepas pertenecientes a brotes únicos o múltiples lo que es de gran utilidad para la dirección de los programas de tratamiento y vigilancia de la enfermedad²⁷

Toda esta información proporcionada por las nuevas técnicas ha sido correlacionada con las técnicas clásicas llegando a sobrepasar la cantidad de información que se obtiene gracias a ellas²⁷. Sin embargo el cultivo y la coloración de Gram continúan siendo la piedra angular en el diagnóstico de la meningitis meningocócica²⁶

Esta técnica de la biología molecular puede ser realizada en el Instituto Nacional de Salud siendo en la actualidad una línea de investigación.^c

^c Condensado del texto cortesía de la División de Biología Molecular del Instituto Nacional de Salud. Lima Perú

VIII) DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL⁴⁴

Debe ser hecho principalmente con todas las causas de meningitis o meningoencefalitis:

Meningitis Purulentas Aguda No meningocócicas

Desde el punto de vista clínico la diferencia es difícil de establecer. En la meningitis meningocócica el cuadro clínico rápidamente revela el compromiso meníngeo, resultado de la diseminación sanguínea a partir de la nasofaringe.

En las otras meningitis en general surgen en la evolución de una infección parameningea localizada en la nariz, senos nasales oído medio o mastoides, pulmones, o otros órganos

La diferenciación debe ser hecha por medio de la anamnesis detallada y exámenes bacteriológicos e inmunológicos

Meningitis tuberculosa

El cuadro clínico en general no es agudo, puede ser semejante al de las meningitis purulentas. No hay información con las pruebas cutáneas, salvo cuando estamos frente a niños pequeños. En la meningitis tuberculosa aunque haya neutrofilia de inicio en el líquido cefaloraquídeo, habitualmente existe aumento de mononucleares, el número de células esta casi siempre debajo de 500. Las proteínas están bajas, así como la glucosa y cloruros. Clínicamente son también comunes y

precoces los signos de encefalitis. La evolución clínica es lenta. Este tipo de meningitis puede también ser secundaria, siendo la fuente más común de infección el adulto con tuberculosis pulmonar activa en el medio familiar.

Meningitis serosas , asépticas o de LCR claro (viral, rickettsias, leptospiras, brucelas)

Aparte del cuadro clínico y los datos epidemiológicos el diagnóstico diferencial se hace bastante por el aspecto del LCR, generalmente limpio, la glucosa y el cloruro son normales, con ausencia de bacterias . Al inicio puede haber pleocitosis en el LCR (generalmente mononuclear, pudiendo en la fase precoz presentar polimorfonucleares) Los síndromes clínicos son generalmente menos intensos (síndrome infeccioso, hipertensión endocraneana y radicular)

Encefalitis

Principalmente la diferencia está en la presencia de alteraciones al nivel de conciencia o del comportamiento lo cual no necesariamente se presenta en la meningitis. Generalmente se acompañan de fiebre, mal estar general, a veces hay rigidez de nuca, náuseas, vómitos y convulsiones.

Raramente progresan al coma Puede haber signos de lesión de neurona superior (hiperreflexia profunda, hiporreflexia superficial, babinsky y parálisis espásticas) El LCR no necesariamente presenta aumento de las proteínas o pleocitosis linfomonocitaria. La glucosa es normal.

Fiebre purpúrica Brasileira (FPB)

No descrita en Perú.

Tienen características que pueden ser confundidas con las meningococemia, por el desarrollo de petequias o púrpura dentro de las 72 horas después del inicio de la fiebre (mayor o igual a 38,5°C). Es una enfermedad aguda descrita en niños de 3 meses a 10 años de edad. Desde el punto de vista clínico la gran diferencia es que la FPB presenta

historia de conjuntivitis, usualmente pero no necesariamente purulenta, dentro de los 15 días precedentes al inicio de la fiebre, dolor abdominal y o vómitos (no son característicos) y no hay evidencia de compromiso meníngeo. La evolución es rápida. Se ha aislado del LCR, sangre y conjuntiva el *Haemophylus aegyptis* en los brotes investigados. En el LCR se encuentran menos de 100 leucocitos, el cultivo es negativo para otras bacterias patógenas y la inmunoelectroforesis es negativa

**EN TODOS LOS CASOS MENCIONADOS EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
ESTA BASADO EN ASPECTOS CLÍNICOS Y ESTUDIO DEL LÍQUIDO
CEFALORRAQUÍDEO**

RECOMENDACIONES

- 1) La punción lumbar y el hemocultivo deben ser realizados con asepsia, siguiendo criterios técnicos
- 2) El recipiente estéril (puede ser frasco de penicilina con tapa de goma) debe estar rotulado incluyendo ficha y hora de la colecta
- 3) Los medios de cultivo se conservan en refrigeración pero en el momento del sembrado deben estar a temperatura ambiente (calentarlos a 37°C)
- 4) El agar chocolate y el agar sangre (el medio base es agar tripticasa de soya o similar) es necesario que sean hechos de sangre animal (carnero o conejo) por que la sangre humana podría tener anticuerpos que inhiban el crecimiento de las bacterias
- 5) El meningococo crece mejor en ambiente con CO₂ y humedad y estas condiciones se obtienen colocando las placas de cultivo dentro de una jarra de anaerobiosis en donde se adicionará una vela encendida y una gasa o algodón humedecido para obtener microaerofilia y humedad. Se incuba en estufa a 37°C por 18-24 horas.
- 6) La cepa deberá encaminarse al **Instituto Nacional de Salud** para la confirmación, determinación del serogrupo y evaluación de la sensibilidad antibiótica

**CENTRO NACIONAL DE LABORATORIOS EN SALUD PÚBLICA
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
Cápac Yupanqui 1400 Lima 11 teléfono 4719920 Fax 4717443
COLOCAR :
CONTIENE MATERIAL BIOLÓGICO NO REFRIGERAR**

(IX)

PROCEDIMIENTOS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA¹⁷

SISTEMA DE VIGILANCIA EN EL PAÍS

Es indispensable contar con un sistema de vigilancia sensible y que asegure que se realice la vigilancia activa. Los datos recogidos constituyen la base del Sistema Nacional de Información sobre meningitis meningocócica y de ello depende la acción oportuna

En el país la vigilancia de meningitis meningocócica se realiza en forma activa mediante la Red Nacional de Epidemiología (RENACE) en la cual están incluidas todas las Direcciones de Salud del País. Ante la presencia de un caso probable el personal de salud concomitantemente procederá a la toma de muestra y a la notificación del hecho para proceder a la búsqueda activa de casos, contactos y al tratamiento⁴¹ de los mismos(ver acciones ante la presencia de casos).

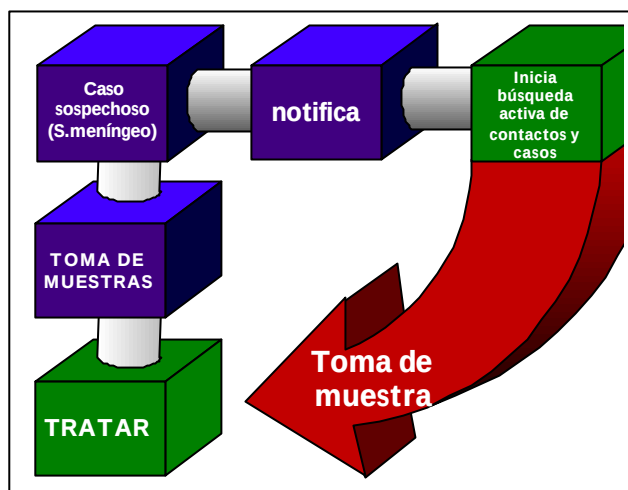


Fig 8 Flujograma para la investigación epidemiológica

OBJETIVO DE LA VIGILANCIA EN MENINGITIS MENINGOCOCICA

A) Mejorar el Sistema de Vigilancia epidemiológica para prevenir la aparición y la diseminación de brotes epidémicos

Esto llevará consecuentemente a

Formular medidas adecuadas según niveles en base a un conocimiento actualizado del comportamiento de la meningitis meningocócica.

Evaluar las medidas de control

El sistema de vigilancia estará basado en tres aspectos principales:

- A) El control de todos los casos de síndrome meníngeo para tener la seguridad que se incluyen la mayoría de los casos
- B) El seguimiento de los casos probables y su notificación, diagnóstico y tratamiento precoz.
- C) Búsqueda de contactos para iniciar la quimioprofilaxis

DEFINICION DE CASO:

CASO PROBABLE:

Paciente con síndrome meníngeo.¹¹

- | | |
|--------------------|--|
| a) fiebre | e) somnolencia |
| b) rigidez de nuca | f) convulsiones(menores de un año) |
| c) cefalea intensa | g) irritabilidad (menores de un año) |
| d) vómitos | h) abultamiento de la fontanela
(menores de un año) |

Que presenta, necesariamente, **una o más** de las siguientes características

- 1) Púrpura o erupción petequial ²⁸
- 2) Shock
- 3) Diplococos gram negativos en el Gram de LCR (ver pie de pagina d)

En los menores de un año hay dificultad para presentar rigidez de nuca

Ellos presentan compromiso de conciencia y aumento de la fontanela

Si el paciente presenta síndrome meníngeo y/o las características clínicas descritas anteriormente para los menores de un año, pero no presenta ninguno de los puntos descritos en el acápite 1) 2) o 3), el caso se asumirá como caso probable de meningitis mas no de meningitis meningocócica

Notificar e iniciar medidas de control aún sin la confirmación del caso⁴¹.

Esperar el resultado de los cultivos a fin de confirmar el caso.

- **CASO CONFIRMADO^d:**

- Caso probable **con** cultivo^{5 29 41} de LCR o sangre positivo a *Neisseria meningitidis*

El CDC de EEUU considera a Coaglutinación (o prueba de látex positiva⁴¹) de LCR positiva para *Neisseria meningitidis* como caso presuntivo, mas no confirmado. El Sistema de Vigilancia de Brasil considera la CIE o látex positivo como caso confirmado.

- En caso de brote o epidemias

Además de lo consignado anteriormente, se considerará caso confirmado a:

- Caso probable que presente **LCR con neutrofilia mas aumento de proteínas e hipoglucorraquia**
- Caso probable con nexo epidemiológico (contacto CON caso confirmado).

- **CONTACTO:**

- Quien habite en la misma vivienda que el enfermo en forma temporal o permanentemente hasta por lo menos DIEZ DIAS antes de los síntomas.
- Quien, en algún otro lugar, haya tenido contacto directo con el paciente: besos, compartir alimentos, cama, jugar en ambientes cerrados como nidos o jardines, estar juntos por mas de 6 horas, como en cuarteles, aulas, etc.¹⁷.
- El personal de salud se considerará CONTACTO si ha tenido relación muy estrecha con el paciente (intubación, manejo de tubo endotraqueal, etc.). Es imprescindible que esta relación estrecha haya sido previa al inicio del tratamiento.

- **BROTE:**

- Se considera BROTE al aumento de la incidencia HABITUAL DE CASOS para el área y período de tiempo de estudio

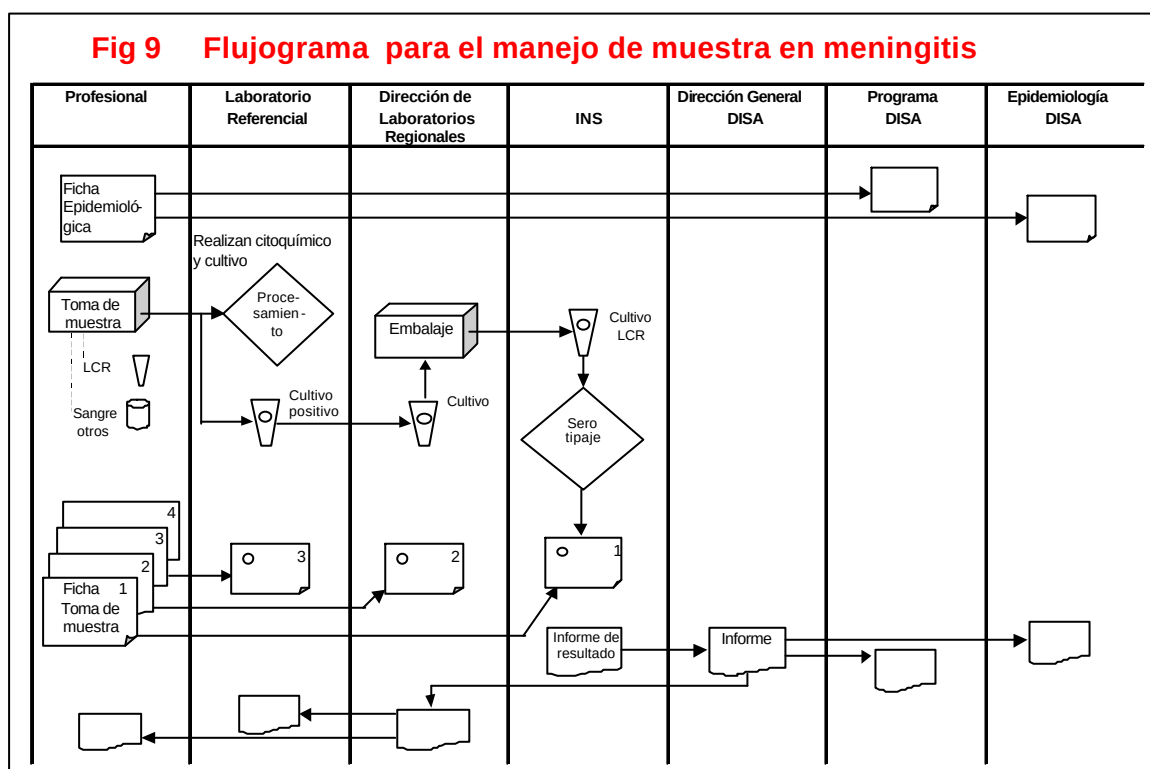
- **PORTADOR:**

- Persona asintomática en cuyas secreciones nasofaríngeas se aisló el meningococo

^d La presencia de diplococos gram negativos intra o extracelulares (gram) en el LCR no da diagnóstico confirmatorio de m. por meningococo.⁵ Por bacterioscopía se consigue el diagnóstico etiológico en el 50%⁵ a 75%¹⁸ de los casos de meningitis

MANEJO DE LAS MUESTRAS EN MENINGITIS

- La muestra principal en el caso de meningitis meningocócica es el líquido cefaloraquídeo, el cual deberá, exclusivamente, ser obtenido por el Médico tratante. La muestra debe ser remitida al laboratorio de referencia (local/regional) el cual realizará el estudio citoquímico y bacteriológico.
- El nivel local/regional debe realizar la confirmación del caso por cultivo. **TODOS los cultivos positivos a *Neisseria meningitidis*** deben ser remitidos, por el laboratorio referencial, al INS, para su confirmación, serotipificación y evaluación de la sensibilidad antibiótica.
- La ficha epidemiológica (autocopiable) utilizada por el sistema de VEA (ver anexo) debe ser remitida a la Dirección de epidemiología de la DISA y al Programa o Oficina que corresponda según la Región. (ver flujograma)



- La ficha de toma de muestra (autocopiable) debe ser remitida al laboratorio referencial y a la Dirección de laboratorios regionales (este paso depende de la Región de Salud en la que se esté realizando el flujograma) siendo la ficha original enviada al Instituto Nacional de Salud. (ver flujograma)
- El INS retroalimentará a la Dirección General de la DISA y ésta a su vez lo hará al Laboratorio Regional, Epidemiología y al Programa correspondiente. La DISA notificará a la OGE de la confirmación del caso y la serotipificación.

X) PREVENCIÓN Y CONTROL

- **Notificación inmediata verbal y por escrito, en el Registro Semanal de Enfermedades de Notificación inmediata a la autoridad de salud correspondiente (local, sub regional/ regional y central).**
- **Notificado el caso el personal de salud encargado procederá al estudio de los contactos, inmediatamente**

A. MEDIDAS DE CONTROL

ACCIONES ANTE LA PRESENCIA DE CASOS

1. Notificar inmediatamente, al nivel inmediato superior utilizando el formato de Vigilancia Epidemiológica (VEA), la ocurrencia de casos, compatibles con la definición de caso probable.
2. Vigilancia epidemiológica en el área afectada. Búsqueda activa de casos con informe diario de los mismos. ESTABLECER LA ALERTA Y VIGILANCIA EN LAS EMERGENCIAS DE LOS HOSPITALES
3. Atención médica especializada. Existen esquemas de tratamiento específicos que deben ser discutidos en hospitales generales.
4. Educación sanitaria en el personal de salud para difundir las medidas de prevención para evitar la diseminación de contactos entre ellos. Uso de mascarillas, por ejemplo. Establecer claramente las acciones de control entre el personal de salud.
5. Educación sanitaria a nivel comunal con énfasis en la difusión de acciones que disminuyan el riesgo de infección como el inicio de esquemas de profilaxis en contactos de los casos, **inutilidad de la fumigación**, características clínicas básicas y la necesidad de búsqueda de atención médica.
6. Mantener la vigilancia sobre el movimiento de contactos provenientes de áreas con casos.
7. Control de contactos
8. Coordinación entre el Sector Educación, Salud y Municipalidades para el desarrollo de acciones específicas a ser tomadas frente al probable brote.
9. Vacunación sólo con autorización de la Dirección de Salud MINSA correspondiente, la que valorará la necesidad de la misma

CONTROL AL PACIENTE

- 1) Los pacientes con meningitis meningocócica representan una fuente de infección que puede ser controlada con la reducción de contactos personales⁴ (mascarillas por ejemplo). El aislamiento (en habitación privada) del paciente solo debe

hacerse las primeras 24²⁹ 41 horas de iniciado el tratamiento

- 2) El meningococo es altamente sensible al medio ambiente por lo que la desinfección del medio ambiente es poco significativa⁴, sin embargo se debe evitar el contacto con secreciones respiratorias recién expuestas o objetos contaminados por ellas⁴¹.
- 3) La terapia endovenosa no siempre elimina el estado de portador⁴ 29. El paciente con meningitis por meningococo debe recibir quimioprofilaxis al alta.²⁹
- 4) Identificar contactos (ver definiciones en acápite VIGILANCIA):

TRATAMIENTO DE CASOS

Droga de elección:

En Perú, Penicilina G 300,000 U/Kg/día sin pasar los 20 millones de Unidades por vía endovenosa. Las dosis deben ser repartidas cada seis horas (4 veces). El tiempo de tratamiento es de 7-10 días.

La escuela norteamericana prefiere la dosis de hasta 300,000 U/Kg/día, sin embargo en la literatura chilena¹² y brasilera⁵ 29 la dosis indicada es tan alta como 500,000- 1000000 U/Kg/día

Depende de la sensibilidad local del germen. Hay reportes de resistencia³⁰

En caso de alergia o resistencia se usará Cloramfenicol 100mg/kg/día EV por 10 días^e

^e En Brasil se usó, ampicilina EV durante la epidemia con buenos resultados. No se recomienda usar sulfas debido a la posibilidad de resistencia.

El paciente DEBE SER HOSPITALIZADO PARA MANEJO ESPECIALIZADO DEL CASO Y DE LAS POSIBLES COMPLICACIONES

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

La penicilina es la droga de elección, contra el meningococo, en muchos países. Sin embargo existen otras drogas alternativas³¹ como Ampicilina, Ceftriaxona, Cefotaxima, Sulfonamidas y el Cloramfenicol, Todas ellas son eficaces dependiendo de la sensibilidad antibiótica del ambiente donde se utilicen.

RESISTENCIA. EVIDENCIAS

La disminución de la sensibilidad de *Neisseria meningitidis* frente a penicilina ha sido reportada en varios países, en Grecia y España es donde se ha mostrado tasas tan altas como 20-30%.³²

Las penicilinas sustituyeron a las sulfamidas como tratamiento de elección de la enfermedad meningocócica. Sin embargo ya en 1985, en España se documentó una población de *Neisseria meningitidis* patógenas que crecían en presencia de 0,1 ug/ml de penicilina.³³

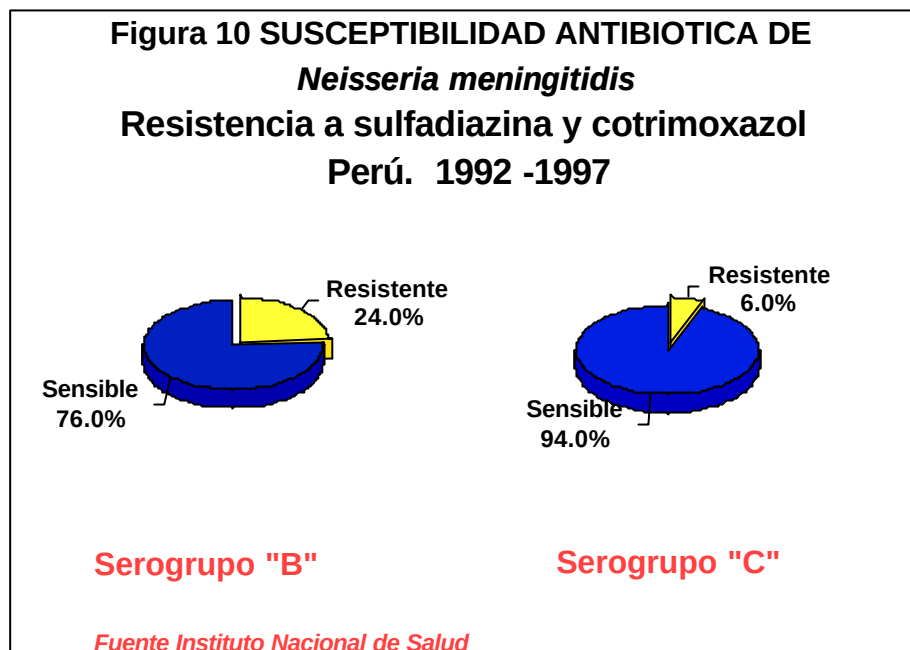
Estas cepas presentan resistencia a la penicilina debido a una disminución en la afinidad de la proteína de unión (PBP) 2 por el antibiótico.

En la actualidad ya hay evidencias de cepas resistentes en diferentes lugares. Por ejemplo en Venezuela en 1994 ha sido reportada una tasa inusualmente alta de cepas resistentes a la penicilina³⁴

Hay que vigilar los patrones de sensibilidad antibiótica para tener las medidas convenientes frente a la aparición de la resistencia

Esta es la razón por la que todas los cultivos positivos deben llegar al INS para evaluar la sensibilidad antibiótica.

En nuestro país, la meningitis meningocócica no se presenta frecuentemente. Tampoco se ha reportado resistencia a la penicilina.



Sin embargo el Instituto Nacional de Salud tiene datos de la susceptibilidad del meningococo a la sulfadiazina y al cotrimoxazol. Esta resistencia se presentó, para ambos antibióticos, en 24% de las cepas del serogrupo B y en 6% de las cepas del serogrupo C

B) MEDIDAS DE PREVENCIÓN³⁵

- Educación sanitaria a la comunidad
- Evitar el hacinamiento en las viviendas, centros de trabajo, albergues, cuarteles, cárceles y otros.

La fumigación y desinfección de ambientes no tiene sustento técnico científico.

1) QUIMIOPROFILAXIS

La quimioprofilaxis para los contactos es la línea primaria de prevención³⁶.

Está indicada para los contactos probables o confirmados³⁷ (léase definición de contactos). **DEBE APLICARSE INMEDIATAMENTE**

No es necesario el uso de cultivo nasofaríngeo para definir a quienes se les va a dar quimioprofilaxis⁴¹

La droga de elección es rifampicina¹³⁸ y se administra simultáneamente a todos los contactos

La dosis de la rifampicina en adultos es 600 mg c/12 horas por dos días. En niños (1 mes a 12 años de edad) 10 mg/kg/dosis c/12 horas siendo 600 mg la dosis máxima por toma. Si se trata de menor de un mes utilizar 5 mg/kg/dosis c/12 horas.

La quimioprofilaxis con rifampicina, también se recomienda antes del alta del paciente que fue tratado con antibióticos que no erradican la condición de portador, por ejemplo Penicilina

No usar rifampicina inmediatamente después de los alimentos, además recordar que las mujeres que usan anticonceptivos orales pueden tener disminución de la eficacia de éstos, además de colorear la orina y posiblemente las lágrimas

En gestantes no debe restringirse el uso de rifampicina, debido a que no hay pruebas de su teratogenicidad.^f

Las mujeres en estado de gestación que padecen de hanseniasis (lepra) ingieren la rifampicina durante períodos largos, a veces hasta dos años.

El uso de la quimioprofilaxis debe ser dentro de los 10 días después del inicio de los síntomas del caso, idealmente **dentro de las 24 horas**.

Después de los 10 días no tiene más valor. Debe restringirse el uso de la droga a los días indicados para evitar cepas resistentes de meningococos o de bacilos tuberculosos.

^f Brasil la usa ampliamente, desde 1980 y no hay ninguna notificación de efectos teratogénicos. Sin embargo reportes norteamericanos niegan su uso en gestantes por teratogenicidad en animales⁴⁰.

La quimioprofilaxis no asegura el efecto protector absoluto y prolongado, pero se le ha adoptado como la forma mas eficaz de

protección, disponible en la actualidad²⁹

Si no es meningitis meningocócica no está indicada la quimioprofilaxis (salvo en caso de *H. Influenzae*)

TABLA 2– ESQUEMAS DE QUIMIOPROFILAXIS CONTRA LA MENINGITIS MENINGOCÓCICA (CONTACTO)^{40 41}

DROGA	GRUPO ETÁREO	DOSIS	DURACIÓN Y RUTA DE ADMINISTRACIÓN
Rifampicina	Niños <1 mes	5 mg/kg c/ 12 hrs	2 días VO
	Niños 1 mes	10 mg/kg c/ 12 hrs	2 días VO
	Adultos	600 mg c/ 12 hrs	2 días VO
Ciprofloxacina	Adultos	500 mg	Dosis única VO
Ceftriaxona	Niños <15 años	125 mg	Dosis única IM
Ceftriaxona	Adultos	250 mg	Dosis única IM

La Ceftriaxona consiguió erradicar al 97% de los portadores en un estudio en Arabia Saudita comparada con el 75% alcanzado por la rifampicina, sin embargo hay que tomar en cuenta la creación de resistencia³⁹.

2) VACUNACIÓN⁴⁰

LA VACUNACION NO ESTÁ RECOMENDADA A LA POBLACION EN GENERAL^{41 42}.

ESTA MEDIDA SERA EVALUADA POR EL MINISTERIO DE SALUD SEGÚN LA SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA (grupo etéreo afectado⁴³, etc)

La vacunación confiere un nivel adecuado de prevención y contribuye a evitar la diseminación del meningococo entre la población, sin embargo la eficacia varía según la edad y el serogrupo con el que se trabaje.

Las vacunas son producidas de polisacárido capsular purificado.

VACUNA CONTRA EL MENINGOCOCO A

La respuesta aparece cerca de dos semanas después de la aplicación. La eficacia está en torno del 97%.⁴⁴ La duración de la inmunidad depende de la edad en la que se aplicó la vacuna y el tiempo transcurrido después de la misma. Ella va declinando a 87%, 70% y 50% en el lapso de uno a tres años respectivamente. Si fue aplicada en un niño menor de 2 años la inmunidad puede llegar a solo 8% después de 3 años de aplicada.

VACUNA CONTRA EL MENINGOCOCO C

La respuesta es menor que con la anterior. En niños menores de dos años es poco inmunogénica. En adultos puede llegar a 87%

VACUNA CONTRA EL MENINGOCOCO B

Poco inmunogénica en niños y adultos probablemente por la reacción cruzada del antígeno con el polisacárido que tiene ácido siálico el cual está en los tejidos corporales y no es inductor de anticuerpos⁴⁴

Fue desarrollada en Cuba y se aplicó en algunos estados brasileiros

VACUNA MENINGOCOCICA POLISACARIDA

- Tiene buena respuesta en niños de 2 a 12 años. Protege contra cuatro serogrupos. En menores de 2 años la respuesta es menor.
- Es la vacuna tetravalente A, C, Y, W-135 (Menomune[®] A, C, Y, W-135 de Connaught Laboratories) está en el comercio en EEUU. La dosis recomendada es 0,5 ml por vía subcutánea por una sola vez⁴¹.
- Cada dosis contiene 50ugr de polisacáridos capsulares purificados bacterianos.

Esta vacuna se comercializa en viales de una, diez y cincuenta dosis.

EFICACIA DE LA VACUNA

- La inmunogenicidad y la eficacia clínica de las vacunas para los serogrupos A y C están establecidas⁴⁵.
- El polisacárido del serogrupo A induce la formación de anticuerpos en niños tan jóvenes como de tres meses de edad aunque una respuesta

comparable con esa, entre adultos no se puede conseguir hasta los cuatro o cinco años de vida.

- El componente del serogrupo C es pobremente inmunogénico en receptores menores de 18-24 meses de edad⁴¹
- Las vacunas de los serogrupos A y C han demostrado una eficacia clínica del 85-100% **en niños mayores y adultos** y son suficientes para controlar las epidemias. Sin embargo la aplicación de las vacuna antimeningocócica B/C puede ser controversial.^{46 47}
- Los polisacáridos de los serogrupos Y y W-135 son seguros e inmunogénicos en adultos y en niños mayores de 2 años de edad aunque la protección clínica no está documentada, la vacunación con esos polisacáridos induce anticuerpos bactericidas. La producción de anticuerpos para cada uno de los cuatro polisacáridos en la vacuna cuadrivalente son serogrupo específico e independiente.

DURACIÓN DE LA EFICACIA (Inmunidad)

Después de una dosis única de vacuna contra el grupo A y C, el nivel de anticuerpos contra estos grupos se mantiene hasta por tres años luego de los cuales decrece marcadamente.

La disminución de los anticuerpos ocurre mas rápidamente en infantes y niños menores que en adultos.

La vacuna induce protección clínica, que probablemente persista en escolares y adultos por lo menos 3 años, la eficacia de la vacuna de grupo A en niños jóvenes puede decrecer marcadamente con el paso del tiempo. En un estudio de 3 años la eficacia declinó desde 90 % hasta 10% entre niños menores de 4 años al momento de la vacunación. Entre los mayores de cuatro años se observó; que la eficacia fue de 67% tres años mas tarde

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LA VACUNA MENINGOCÓCICA

No se recomienda vacunar a la población general con la tetravalente por **que su efectividad es relativa en niños MENORES de 2 años de edad (entre quienes el riesgo de enfermedad indirecta es mayor)**

Además hay una duración corta y relativa de protección. De cualquier forma la vacuna polisacárida meningocócica puede ser usada para el control de brotes por meningococo C serogrupo según el grupo etáreo.

INDICACIONES

En general la vacuna tetravalente **meningocócica está indicada a personas mayores de 2 años de edad**. Sin embargo niños con tres meses de edad pueden ser vacunados para conseguir protección por **corto tiempo** contra el meningococo del serogrupo A. (dos dosis administradas en intervalos de tres meses deben ser consideradas para niños con edades de 3-18 meses de edad)

La vacunación de rutina con la vacuna tetravalente está

recomendada solo para los grupos de riesgo como los que tienen, deficiencia del complemento, o aquellos con asplenia funcional o anatómica (esplenectomizados).

Las personas que fueron esplenectomizadas por trauma o tumores no linfoides o aquellos que tienen deficiencias del complemento hereditarias, consiguen responder adecuadamente con anticuerpos ante la exposición a la vacuna meningocócica, de cualquier manera la eficacia de esta vacunación no ha sido documentada con estudios de campo en esas personas y podrían no quedar protegidas por la vacunación⁴⁰

El personal de laboratorio, en contacto con meningococo que está en soluciones y que podría aerosolizarse debe ser considerado para usar la vacuna

VACUNACIÓN PRIMARIA

Para niños y adultos se administra 0,5 ml por vía subcutánea como dosis única. No hay problema si se administra con otras vacunas siempre y cuando se haga en otra área anatómica. Los niveles de protección usualmente aparecen después de los 7-10 días de la vacunación

REVACUNACIÓN

Está indicada para personas con alto riesgo de infección particularmente los niños que fueron vacunados con menos de cuatro años de edad y permanecen en áreas de riesgo. Aún no se ha determinado si la revacunación en niños mayores y adultos es necesaria.

Los niveles de anticuerpos declinan rápidamente entre los 2-3 años y si está indicado debe considerarse la revacunación

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Reacciones a la vacunación:

Principalmente dolor de leve a moderado y enrojecimiento en el lugar de la inyección por uno o dos días. La incidencia es moderada y nunca mayor al 40% de los vacunados. En el 2% de los niños menores vacunados pueden aparecer febrículas

VACUNACION DURANTE EL EMBARAZO

No se ha documentado efectos adversos ni en el embarazo ni en los neonatos. En esos estudios se ha documentado altos niveles de anticuerpos en la madre y en el cordón umbilical después de la vacunación. Los niveles de anticuerpos decrecen durante los primeros meses de vida pero no se ve afectada la respuesta a la vacunación meningocócica.

Esas observaciones⁴⁰ han sido confirmadas en estudios recientes con otras vacunas polisacáridas administradas en la gestación. En resumen, las indicaciones para la vacunación en el embarazo son las mismas que para la población en general.

De cualquier manera vale la pena mencionar que la VAMENGO B/C, fue contraindicada en gestantes, en un informe, de la Prefectura de Río de Janeiro, Brasil.⁴⁸

ANEXO 1

CUADRO RESUMEN⁴⁴

AGENTE ETIOLOGICO

- *Neisseria meningitidis* (meningococo) posee varios serogrupos: A, B, C, D y W 135, 29 E y varios serotipos

RESERVORIO

- El hombre. Sea paciente o agente portador sano

MODO DE TRANSMISION

- De persona a persona a través de las secreciones nasofaríngeas (es mas frecuente que esto ocurra a partir de portadores que de casos clínicos). Esta cuestionada la transmisión indirecta pues el meningococo es extremadamente sensible a las variaciones de temperatura y a la desecación. Es necesario el contacto íntimo con el portador o enfermo

PERIODO DE INCUBACION

- Varía de 2 a 10 días en promedio de 3 a 4 días

PERIODO DE TRANSMISIBILIDAD

- Persiste hasta que el meningococo desaparece de las secreciones de la nasofaringe. En general los meningococos sensibles desaparecen dentro de las 24 horas después del inicio del tratamiento específico, sin embargo el estado de portador puede durar hasta 10 meses

SUSCEPTIBILIDAD E INMUNIDAD

- La proporción de portadores en relación al número de casos es elevada siendo general la susceptibilidad a la enfermedad. La inmunidad es específica para cada serogrupo de meningococo. Se desconoce el grado y la duración de esa inmunidad. Hay ausencia de inmunidad cruzada entre los diferentes serogrupos por lo que es fundamental la identificación serológica del meningococo aislado.

ANEXO 2

A) OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

1) Líquido cefaloraquídeo.

Debe ser obtenido exclusivamente por el médico y siguiendo las normas establecidas para la punción lumbar. Colocar las muestras en frascos estériles

2) Hisopado faríngeo¹⁷

Obtener dos muestras: La primera para el cultivo y la segunda para el frotis. Debe usarse hisopos (torundas) de algodón estériles

- El paciente debe estar sentado frente a una fuente luminosa
- El hisopo debe insertarse por la boca con ayuda de luz fuerte y la lengua deprimida. Esto se hace para evitar la contaminación con la saliva y la flora normal de las mucosas. Evitar el contacto del hisopo con la lengua y los labios.
- Frotar el hisopo sobre cada área amigdalina y la faringe posterior: cualquier área con exudado también debe frotarse

Una vez obtenida la muestra colocar el hisopo en un medio de transporte (Stuart, Amies o Cary Blair)

3) Sangre

Es utilizada para el diagnóstico de meningococemia. Se debe obtener al inicio de la enfermedad con el paciente febril, **previa desinfección de la piel, de la tapa del frasco con el medio de cultivo y en presencia de un mechero prendido.** Adultos (5ml) niños (2ml). No refrigerar la muestra. Procesar inmediatamente.

Piel

El raspado de las lesiones cutáneas y su cultivo, en los casos de meningococemia pueden evidenciar el meningococo

B) PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO

1) Aislamiento

Realizar el examen macroscópico y microscópico del LCR

En el examen macroscópico debe observarse el aspecto claro, turbio sanguinolento o xantocrómico del LCR, además si hay película o no.

En el examen microscópico deberá observarse inmediatamente. Si es turbio se puede realizar sin centrifugación y en los otros casos es necesaria la centrifugación para examinar el sedimento y realizar la coloración Gram. En algunos servicios se obvia la centrifugación por temor a la contaminación. La realización del centrifugado es ideal y se realiza en tubo estéril a 3000 rpm durante 10 minutos.

- A partir de LCR, con una pipeta Pasteur o una asa bacteriológica se prepara una lámina con el espécimen para el examen en fresco.
- Se colorea con Gram que muestra a los diplococos intracelulares y/o extracelulares de los polimorfonucleares y el tamaño es variable así como la intensidad de la coloración. Cuando estamos frente a una cepa causante de meningitis por lo general están encapsuladas y pueden mostrar un halo rosado preciso alrededor de la bacteria. La resistencia de la

bacteria a la decoloración se debe a la cápsula; esto la puede hacer ver como grampositiva.

El cultivo se siembra en agar chocolate y en agar Sangre

Debe sembrarse la muestra en el agar por dispersión e incubar DE INMEDIATO a 35-37°C en atmósfera de CO₂ y humedad por lo que las placas se colocan con el medio de cultivo, dentro de una jarra de anaerobiosis con una vela encendida que en la base lleva una gasa humedecida con agua destilada. El envase debe estar bien cerrado y la vela debe apagarse.

Los cultivos se examinan a las 18- 24 horas de incubación y a las 48 horas ya puede darse el resultado como negativo o positivo.

Las colonias son grises, redondas, de convexidad baja, de superficie lisa, brillante de 1-2 mm de diámetro, borde entero.

2) Identificación presuntiva:

El meningococo es oxidasa y catalasa positivo

A) Prueba de la Oxidasa: La colonia debe cogerse con un palillo de dientes estéril y se hace un extendido el cual al entrar en contacto con la oxidasa tomará el color violeta oscuro o rosado (dependiendo del reactivo usado). Si no hay cambio de color el resultado es negativo.

B) Prueba de la Catalasa: Con el asa de siembra se coloca en contacto la colonia y peróxido de hidrógeno al 3% que burbujea indicando resultado positivo.

3) Identificación confirmatoria:

A) Pruebas bioquímicas: Se basan en la fermentación de azúcares. Se incuban colonias presuntivas por 18-24 horas y si hay cambio a la coloración amarilla se confirma el diagnóstico. El meningococo fermenta glucosa y maltosa mas no a la sacarosa y lactosa.

B) Prueba serológica.: Basada en la reacción antígeno anticuerpo específica contra la bacteria. Se coloca en contacto colonias aisladas y antisueros polivalentes y/o monovalentes específicos. La aglutinación indica reacción positiva y se identifica el serogrupo y/o serotipo.

4) Identificación rápida:

La coaglutinación permite realizar un diagnóstico rápido que puede orientar la terapia, sin esperar el cultivo

A) COAGLUTINACIÓN: Se basa en la conjugación de la proteína A de la cepa de *Staphylococcus aureus* COWAN I sensibilizada con anticuerpos específicos para *Neisseria meningitidis* A, B y C. Permite la identificación de la bacteria y/o antígenos solubles que libera la bacteria, aún cuando no esté viable. Esto se aplica al LCR y/o cultivos bacterianos.

Después de centrifugar se realiza la prueba con el sobrenadante el cual se coloca en contacto con el reactivo y si la suspensión es homogénea, la reacción es negativa; si hay aglutinación en menos de dos minutos, la reacción es positiva. Deberá realizarse pruebas de sensibilidad antimicrobiana

FICHA DE ENVÍO DE MUESTRA

Apellidos y Nombres : _____

Edad : _____

Sexo : F () M ()

Fecha de Inicio de Síntomas ____/____/____

Tratamiento Antibiótico **SI** () **NO** ()

Antibiótico _____

Nombre

Fecha de Inicio de Tratamiento : ____/____/____

TOMA DE MUESTRA

TIPO DE MUESTRA	FECHA	RESULTADO
-----------------	-------	-----------

L.Cefaloraquídeo ()

____/____/____

Sangre ()

____/____/____

Piel ()

____/____/____

Otros ()

____/____/____

Recibe Laboratorio Referencial

____/____/____

Recibe Dirección de Laboratorio

____/____/____

Recibe INS

____/____/____

Nombre y Apellidos del Responsable de Toma de Muestra

MINISTERIO DE SALUD OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA	MENINGITIS MENINGOCOCICA
FICHA DE INVESTIGACION EPIDEMIOLOGICA	
<u>SO PROBABLE:</u> <u>Paciente con síndrome meníngeo:</u> a) fiebre b) rigidez de nuca c) cefalea intensa d) irritabilidad (menores de un año) e) somnolencia f) convulsiones g) vómitos h) abultamiento de la fontanela (menores de un año) Que presenta una o más de las siguientes características 1) Púrpura o erupción petequeal 2) Shoc k 3) Diplococos gram negativos en el Gram de LCR En los menores de un año hay dificultad para presentar rigidez de nuca Si el paciente presenta síndrome meníngeo y/o las características clínicas descritas anteriormente para los menores de un año, pero no presenta ninguno de los puntos descritos en el acápite 1) 2) o 3), el caso se asumirá como caso probable de meningitis mas no de meningitis meningocócica <u>Notificar e iniciar medidas de control</u> aún sin la confirmación del caso. Esperar el resultado de los cultivos a fin de confirmar el caso.	
<u>CASO CONFIRMADO:</u> Caso probable con cultivo de LCR o sangre positivo a <i>Neisseria meningitidis</i>	
I. Fuente de Información : Ficha debe ser remitida a la Dirección de Epidemiología, Telf. 4330081 1. TIPO: Notificación de Rutina (SI) (NO) Médico _____ Enfermera _____ Técnico Sanit. _____ Otro _____ BUSQUEDA ACTIVA (SI) (NO) NOMBRE DEL INFORMANTE _____ DIRECCION DE REFERENCIA _____ ESTABLECIMIENTO DE SALUD _____	
II. DATOS DEL PACIENTE APELLIDOS Y NOMBRE _____ LOCALIDAD _____ DISTRITO _____ EDAD _____ SEXO (M) (F) OCUPACION _____ LUGAR DE TRABAJO o ESTUDIO _____ DIRECCION _____ DOMICILIO _____ PROVINCIA _____ REFERENCIA PARA UBICAR _____ SUB REGION _____	

IV. ANTECEDENTE EPIDEMIOLOGICO

1. POSIBLES FUENTES DE CONTACTO

Viajó en los 15 días antes del inicio de la enfermedad (SI) (NO) (IGN) LUGAR _____
Visitas recibidas 15 días antes del inicio de la enfermedad (SI) (NO) (IGN) PROCEDENCIA _____
Hay otro caso en la zona (SI) (NO) (IGN)
Estuvo hospitalizado 15 días antes

2. CONTACTOS EN EL DOMICILIO

a. _____
b. _____
c. _____
d. _____
e. _____
f. _____
g. _____
h. _____

3. OTROS CONTACTOS: Anotar lugar y nombre de escuela, trabajo, cuartel, etc.

a. _____
b. _____
c. _____
d. _____
e. _____
f. _____

V. MEDIDAS DE CONTROL

1. TRATAMIENTO AL CASO: PENICILINA () CLORAMFENICOL () OTRO especificar _____
2. QUIMIOPROFILAXIS DE CONTACTOS: RIFAMPICINA () CIPROFLOXACINA () OTRO especificar _____
3. EDUCACION SANITARIA _____

VI. LABORATORIO: Gram y cultivo en nivel local. Muestras de cultivo positivas, remitidas al INS:

1. LCR: (SI) (NO) RESULTADO _____
2. Lámina(gram): (SI) (NO) RESULTADO _____
3. Hemocultivo:: (SI) (NO) RESULTADO _____
4. Remitido al INS (SI) (NO) FECHA ____/____/____ SEROGRUPO: A() B() C()
5 Resistencia a antibióticos _____
6. OTRO _____ (

VII. DIAGNOSTICO DEFINITIVO:

1. CONFIRMADO _____ 2. DESCARTADO _____

VIII. INVESTIGADOR

NOMBRE _____

CARGO _____

ESTABLECIMIENTO _____

DIS/ PROV/ SUB REGION _____

FECHA ____/____/____

X) REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ¹ Apicella, M. Neisseria Meningitidis IN: Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica Mandell, G.; Gordon, R; Bennett, J, Tercera Edición pag 1691-1701
- ² Quagliarello, V. Sheld, M. Bacterial Meningitis Pathogenesis Pathophysiology and Progress New England Journal of Medicine 327 (12) 1992
- ³ Dempsey,JA; Wallace, AB; Cannon, JG: The physical map of the cromosome of a serogroup A strain of Neisseria meningitidis shows complex rearrangements relative to the cromosomes of the two mapped strains of the closely related species N.gonorrhoeae. Journal of Bacteriology 177(22) 6390-6400 1995
- ⁴ Jawetz, E; Melnick, J.;Adelnerg,E. Cocos Piógenos In Manual de Microbiología Médica Novena Edición 182-199, 1983
- ⁵ Mazza. C. Doença meningocócica IN Veronessi Doenças infecciosas y parasitárias. Editora Guanabara Sétima edicion 1987 pp 508-516.
- ⁶ Hobbein BE. Enhancement of N. Meningitidis infection on mice by addition of iron bound to transferrin Infect Immun. 1981, 341; 120-5
- ⁷ Tunkel, A; Scheld,WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. Annual Review 1993 44, 103-20
- ⁸ Bonadio, WA. The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. Pediatrics Infectious Disease Journal 1992; 11: 423-432
- ⁹ Sáez-Lorens, X. Ramilo, O. et al Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: Current concepts and therapeutic implications The Journal of Pediatrics 1990 116; 5, 671-681
- ¹⁰ Morris, J.;Schoene, W. Meningitis IN Patología Estructural y funcional Robbins, SL; Cotran RS.Editorial Interamericana. Tercera Edición 1987 pp 1343-1405
- ¹¹ Padilla, T. Fustinoni, O. Síndromes Clínicos (En esquemas) 12 Edición 1979 pp 136
- ¹² Llorens-Terol Meningocócias IN:Menengelo Pediatría. Santiago de Chile. pp 885-897
- ¹³ De Moraes S. José.; Munford, R. y cols. Epidemic Disease due to serogrup C *Neisseria meningitidis* in São Paulo, Brazil. The Journal of Infectious Diseases 129(5) 568-571. 1974
- ¹⁴ Focaccia, R. Mazza, C: y cols. Doença meningocócica: correlação clínico-bacteriológica entre os períodos epidémico-terminal e pós epidémico em São Paulo. J. Ped 46(1) 1979
- ¹⁵ Lee T.J Snyderman, R. y cols Neisseria meningitidis bacteremia in association with deficiency of the sixth component of complement Infection and Immunity 1979 24, (3) 656-660
- ¹⁶ Control and Prevention of serogroup C Meningococccal Disease: Evaluation and Management of Suspected outbreaks: Recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR February 14, 1997/46(\$\$-5) 13-21
- ¹⁷ Normas para la Vigilancia y Prevención de la Meningitis Meningocócica. Elaborado por Comisión del Ministerio de Salud DGSP, OGE, INS. Setiembre 1993

-
- ¹⁸ Gray, LD; Fedorko, DP: Laboratory diagnosis in bacterial meningitis. *Clinical Microbiology Reviews* 1992, (5) p 130-145
- ¹⁹ De Olivera Gomez, Meningitis. *Revista Brasileira de Medicina* Vol 48 Jan 1991
- ²⁰ Pires de Campos CE; Santos, NN; y cols Aspectos dos líquidos cefalorraquidianos nas meningitis bacterianas, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1994 27(2) 87-91
- ²¹ Guerra-Romero, L.; Tauber, M:G y cols Lactate and glucose concentrations in brain interstitial fluid, cerebrospinal fluid, and serum during experimental pneumococcal meningitis. *The Journal of Infectious Disease* 1992, 166: 546-50i
- ²² Lindquist L. Linne, T. y cols Value of cerebrospinal fluid analysis in the diferential diagnosis of meningitis a study in 710 patients with suspected central nervous system infection. *European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases* 7: 374-380,1988
- ²³ Gonzales,N. Saltrigeral, P. Meningitis Bacteriana IN: *Infectología Neonatal* Gonzalez, Saltrigeral, Macías. Primera Edición 1997 Editorial Trillas México, pag 50
- ²⁴ Requejo, H. Ferreira, A. Diagnóstico rápido de meningites bacterianas pelo teste de látex aglutinação LAES HAES 82:18-26,1993
- ²⁵ Thriumoorth MC. 1979 Comparison of staphylococcal coagglutination, latex agglutination and CIE for bacterial antigen detection *Journal Clinical Microbiology* 9: 28-32
- ²⁶ Kotilainen, P. Jalava, J. Meurman, O. y cols Diagnosis of meningococcal meningitis by broad-range bacterial PCR with cerebrospinal fluid *Journal of Clinical Microbiology* 36(8) 2205-2209 1998
- ²⁷ Peixuan, Z.; Xujiang, H. Li,X. Typing *Neisseria meningitidis* by analysis of restriction fragment lenght polymorphisms in the gene encoding the class 1 outer membrane protein: application to assessment of epidemics throughtout the last last 4 decades in China. *Journal de Clinical Microbiology* 33(2) 458-462 1995
- ²⁸ Langer, B. Ferreira, JM y cols Alterações da coagulação sanguínea na doença meningocócica *Rev Ass Medica Brasileira* 21(9) 1975
- ²⁹ Brasil Fundacao Nacional de Saúde. *Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Brasília 1º Edição 1999. pp 66
- ³⁰ Sáez-Nieto J:Luja, R.Berrón, J e cols. Epidemiology and molecular basis of penicilin-resistant *Neisseria Meningitidis* in Spain: A 5 year history (1985-1989) *Clinical Infectious Disease*, 14 394-402.1992
- ³¹ Gilbert, D; Moellering, R *Guide to antimicrobial therapy*. Sanford Guide 1998 18 edition
- ³² Campos, J. Meningococo resistente a penicilina: ¿Una historia de 12 años? *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Española* 15 (8) 1997
- ³³ Saéz-Nieto JA, Fontanals D y cols. Isolation of *Neisseria meningitidis* strains with increase of penicilin minimal inhibitory concentrations *Epidem Inf* 1987; 99 463-469
- ³⁴ Toro, S. Berrón, S. Y cols. Un clon de *Neisseria meningitidis* serogrupo C fue responsable en 1994 de una inusual alta tasa de cepas con resistencia moderada a penicilina en Caracas (Venezuela)
- ³⁵ Riedo, FX. Epidemiology and prevention of meningococcal disease *Pediatrics Infectious Disease Journal* 1995; 14: 643-57

-
- ³⁶ Meningococcal Disease Secondary attack rate and chemoprophylaxis in the United States, 1974. Meningococcal disease group. JAMA 235 (3)1976
- ³⁷ Finley, RA. Prophylaxis against meningococcal disease. Journal of the American Medical Association 236 (5) 1976
- ³⁸ Munford, R. y cols Erradication of carriage of Neisseria meningitidis in Families: A study in Brazil The Journal of Infectious Disease 129(6) 644-9. 1974
- ³⁹ Schwartz, B. Chemoprophylaxis for bacterial infections: Principles of and application to meningococcal infections. Reviews of Infectious diseases 13(Suppl 2) S170-3. 1991
- ⁴⁰ Control and Prevention of meningococcal disease Recommendations of the advisory. Committee on Immunization practices (ACIP) February 14, 1997/46(RR-5) 1-51
- ⁴¹ Organización Panamericana de la Salud. Manual para el control de las Enfermedades Transmisibles. Decimosexta edición. Publicación científica 564. 1997
- ⁴² Grupo de Tarefa criado pela Comissão Nacional de Meningite. Brazil. Questões relativas a eficácia/efetividade da VAMENGOC-BC: uma revisão do conhecimento existente e recomendações.
- ⁴³ Meningococcal vaccines: Poor immunogenicity in the very young Drug & ther perspect 12(7) 11-13, 1998
- ⁴⁴ Ministerio da Saúde Do Brasil Guia de Vigilância Epidemiológica. Doença Meningocócica capítulo 5.9 1999
- ⁴⁵ Veronessi, R. Fayet, MT y cols. Avaliação sorológica da eficácia de vacinas de polissacaríde capsular A e C: Correlação com imunidade, doses e dosagens. Estado imunitário prévio e ensaios sorológicos. Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo 32(5) 296-305, 1977
- ⁴⁶ Informe de la Avaliação da vacinação antimeningocócica B + C. Documento del Estado do Rio de Janeiro 1990.
- ⁴⁷ Piazza, U. De Cassia Rita Doença meningocócica no Estado de Santa Catarina- Modificações produzidas pela vacina antimeningocócica B/C Ministerio da Saúde Brasil
- ⁴⁸ Prefeitura da cidade do Rio de Janeiro Secretaria Municipal de Saúde. Informe Técnico- VAMENGOC B/C- Efeitos Colaterais