

# *NEISSERIA MENINGITIDIS*

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS



**Héctor J Abate**

Pediatra infectólogo

Jefe del Servicio de Infectología del Hospital Pediátrico Dr. H. Notti-Mza  
Profesor Titular, Cátedra Enfermedades Infecciosas, Universidad de Mendoza

# Declaración de intereses

## Dr. Héctor José Abate

---

- **Investigación clínica:** GSK, Novartis, Merck
- **Disertante:** GSK, Sanofi  
Pasteur, Novartis, Baxter
- **Intereses financieros/propiedades:** no

Paciente de sexo femenino, **10 meses de edad**

**Antecedentes:** niño sano, eutrófico, 4 días previos presentó CVAS y fiebre, controlada con ibuprofeno.

**Ingreso hospitalario:** 27/01/2014

Equimosis generalizadas de comienzo brusco y rápida evolución, temperatura 40°C, shock séptico, falla multiorgánica, CID. Ingres a UCIP con parámetros para ARM.

**Tratamiento:** antibióticos, gammaglobulina, inotrópicos, sostén

Hemocultivo: ***Neisseria meningitidis***. Coaglutinacion: **W**

**Evolución:** fallece al 5° día de internación



# La edad menor de 1 año es un factor de riesgo para la Enfermedad Meningocócica

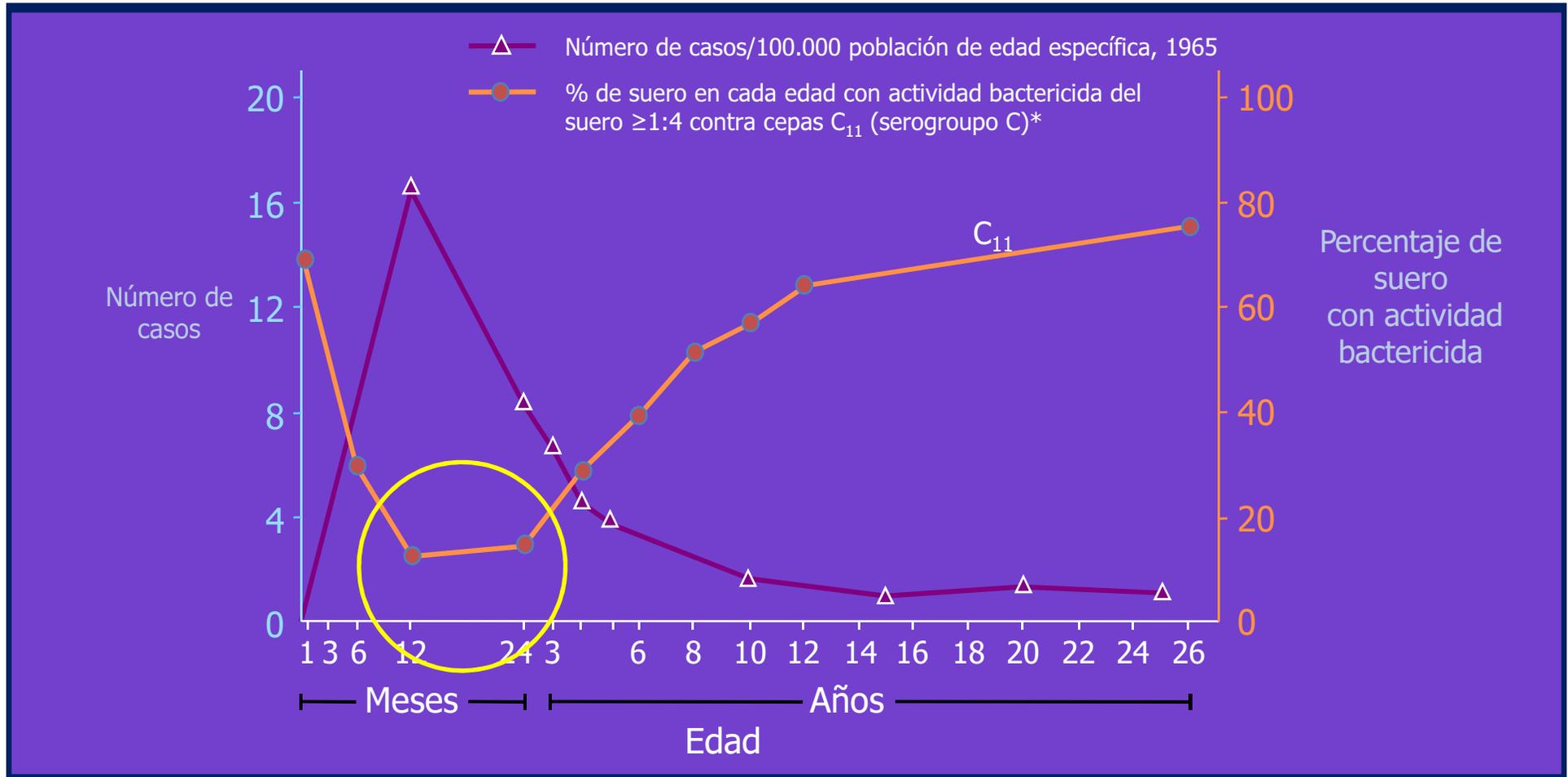
- Los lactantes permanecen susceptibles a la enfermedad por:
  - ✓ Sistema Inmune Inmaduro<sup>1</sup>
  - ✓ Reducción de los anticuerpos protectores maternos (actividad bactericida)<sup>2</sup>



**La mayoría de los casos ocurren en lactantes sanos sin factores de riesgo identificados**

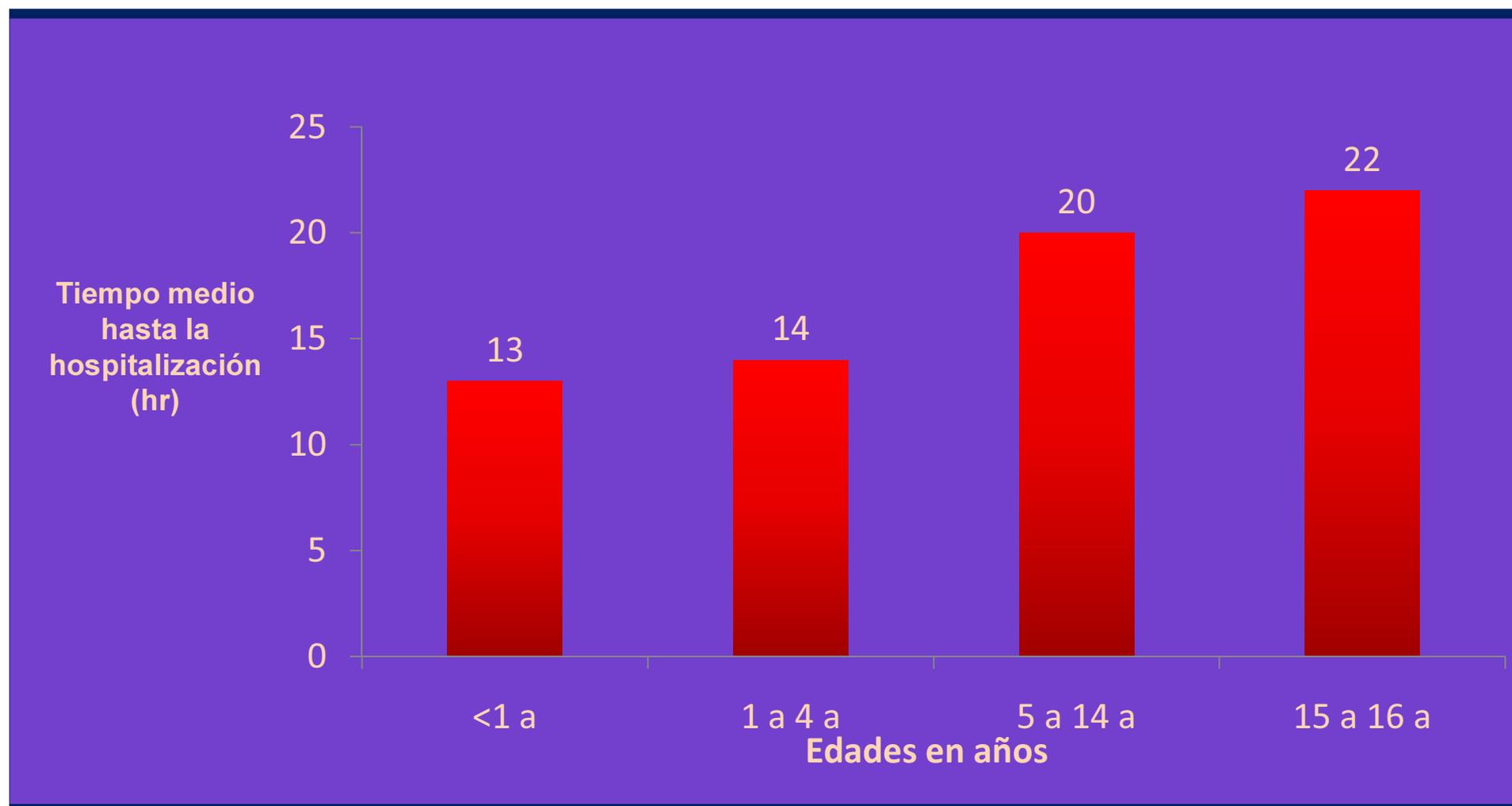
1. Rosenstein NE, et al. *N Eng J Med.* 2001;344:1378-1388; 2. Goldschneider I, et al. *J Exp Med.* 1969;129:1307-1326.

## Los lactantes permanecen susceptibles a la Enfermedad Meningocócica por el nivel reducido de Ac. maternos



\*Resultados similares fueron observados para cepas  $A_1$  (serogrupo A) y  $B_1$  (serogrupo B).  
Goldschneider I, et al. *J Exp Med.* 1969;129:1307-1326.

## Enfermedad meningocócica: tiempo entre el comienzo de los síntomas y la admisión al hospital



N=448 casos de EM. (103 niños fallecieron 23%)

Thompson MJ, et al. *Lancet*. 2006;367:397-403.

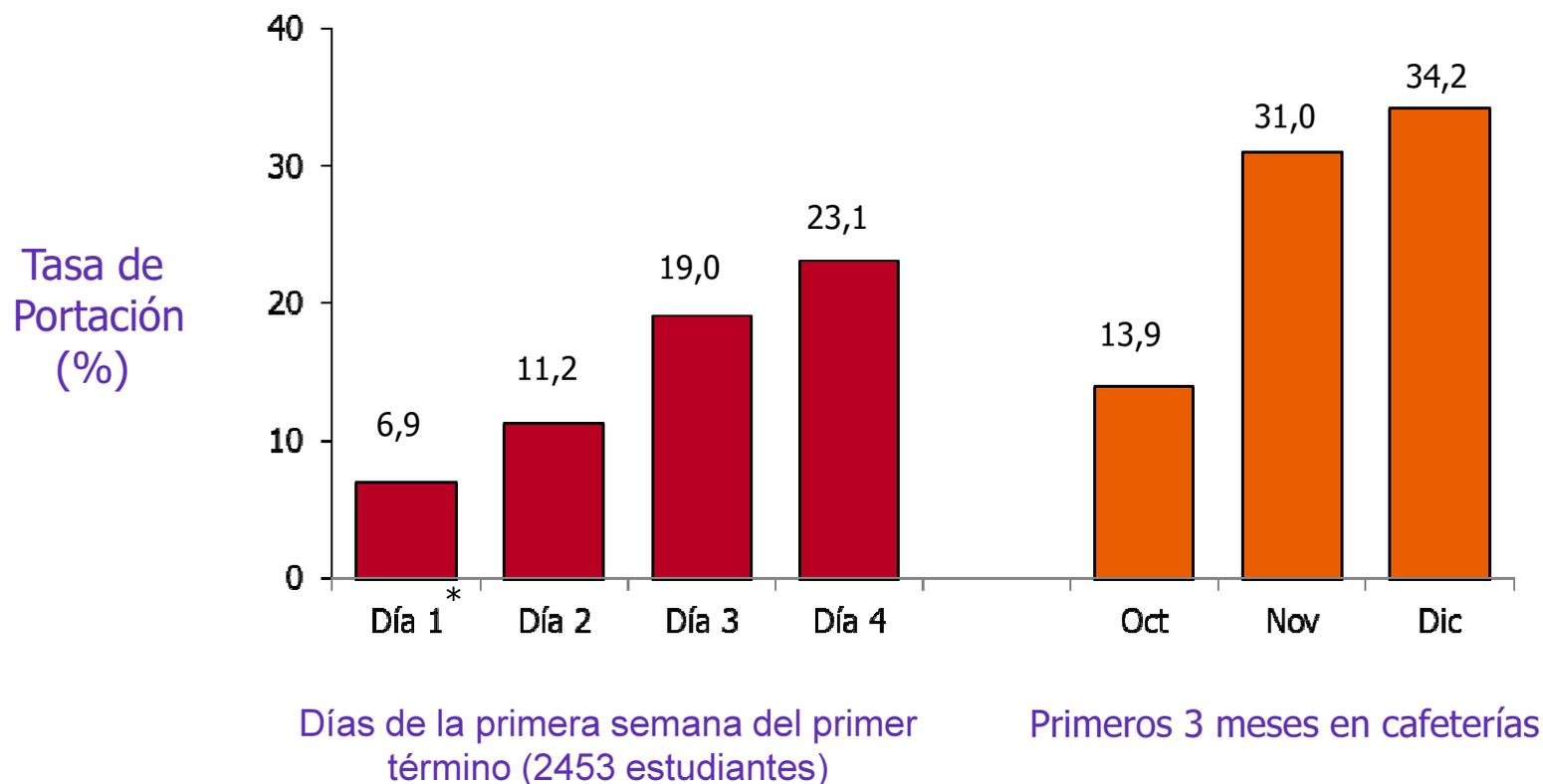
# *Neisseria meningitidis*

## Portación nasofaríngea



- La portación nasofaríngea es un pre-requisito para la enfermedad invasiva
- La portación asintomática puede permanecer un largo tiempo (5-6 meses)
- La prevalencia puede ir desde el 10 al 25% (<1% desarrollan síntomas)
- La portación es mayor en adolescentes y adultos jóvenes

## Aumento marcado de la tasa de portación entre estudiantes del primer año de la Universidad de Nottingham (Reino Unido), en ausencia brote

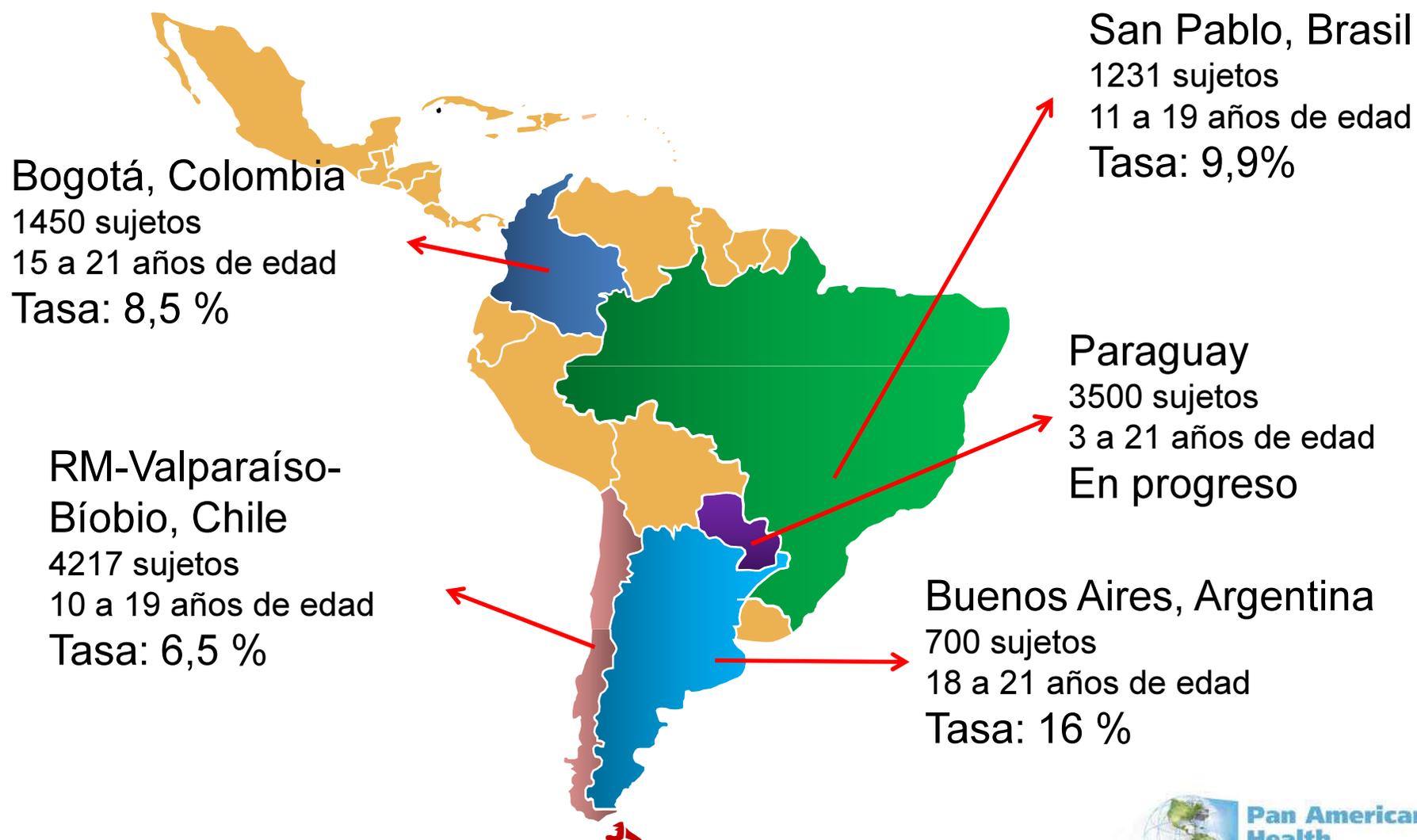


\*Número de estudiantes hisopados: Día 1=825; Día 2=669; Día 3=691; Día 4=268;

Oct=1872; Nov=542; Dic=653

Neal KR, et al. *BMJ*. 2000;320:846-849.

## Estudios de portación en América Latina



Presentación ISP, Chile - Julio 2013 - Fuente: Proyecto PAHEF e Instituto Adolfo Lutz, San Pablo, Brasil

# Secuencia de signos y síntomas de Enfermedad Meningocócica (inicio súbito y rápida progresión en lactantes)



# Enfermedad meningocócica es potencialmente fatal con importantes secuelas para los sobrevivientes

## Enfermedad de rápida evolución

Se requiere un alto índice de sospecha y una búsqueda cuidadosa de indicios de la enfermedad, especialmente en situaciones de endemividad

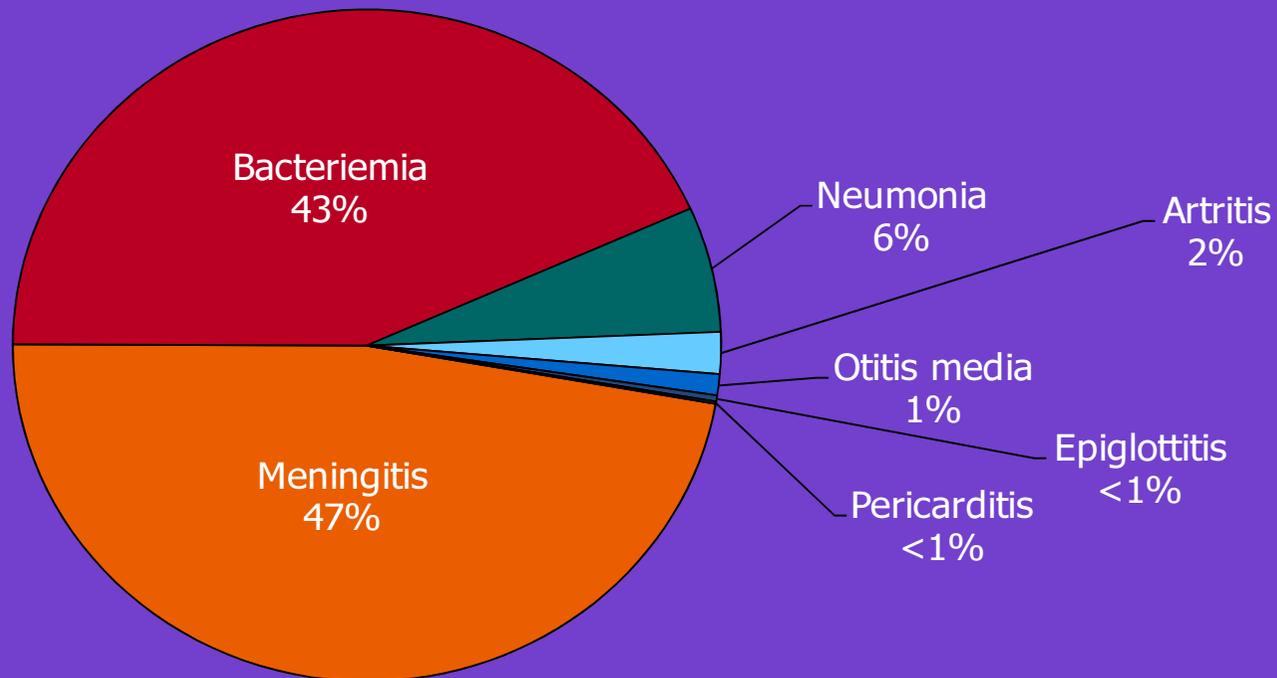


Images: Courtesy of Centers for Disease Control and Prevention.

(amputación, sordera, déficit del desarrollo neurológico)

- Impacto psicológico significativo en los sobrevivientes y padres<sup>3,4</sup>

# Formas Clínicas de presentación de la Enfermedad meningocócica Invasiva



1. Rosenstein NE, et al. *J Infect Dis.* 1999;180:1894-1901.

2. Schaffner W, et al. National Foundation for Infectious Diseases; 2004.

# Enfermedad meningocócica: Síntomas, signos y complicaciones.

## Meningitis

La bacteria está en los fluidos cerebro espinales produciendo inflamación de las meninges asociada a:<sup>1</sup>

- Cefalea
- Fiebre
- Náusea y vómito
- Fotofobia.
- Fontanela bombé
- Signos meníngeos



Puede conducir a :

- Choque e inestabilidad hemodinámica
- Daño neurológico
- Retardo en el desarrollo
- Sordera
- Epilepsia
- Muerte

## Sepsis

La bacteria está en la sangre alterando la permeabilidad capilar y produciendo mediadores inflamatorios que se asocian con:<sup>1</sup>

- Comienzo brusco
- Rash purpúrico
- Fiebre
- Escalofríos
- Malestar general.



Puede conducir a:

- Shock
- Colapso cardiovascular
- Falla multiorgánica
- Hemorragia Adrenal (Síndrome Waterhouse-Friderichsen)
- CID
- Coma
- Muerte

**El manejo de la enfermedad meningocócica es complicado por su rápida e impredecible progresión <sup>2</sup>**

1. Rosenstein NE, et al. *N Engl J Med.* 2001;344:1378-1388; 2. Stollenwerk N, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:10229-10234. Photograph of rash with kind permission of Dittmann, Meningokokken-Erkrankungen.

# Meningococemia fulminante o síndrome de Waterhouse-Friderichsen

- **Sepsis fulminante**
- **Shock**
- **Purpura fulminante**
- **Coagulación intravascular diseminada**
- **Falla cardíaca congestiva**
- **Hemorragia suprarrenal bilateral**

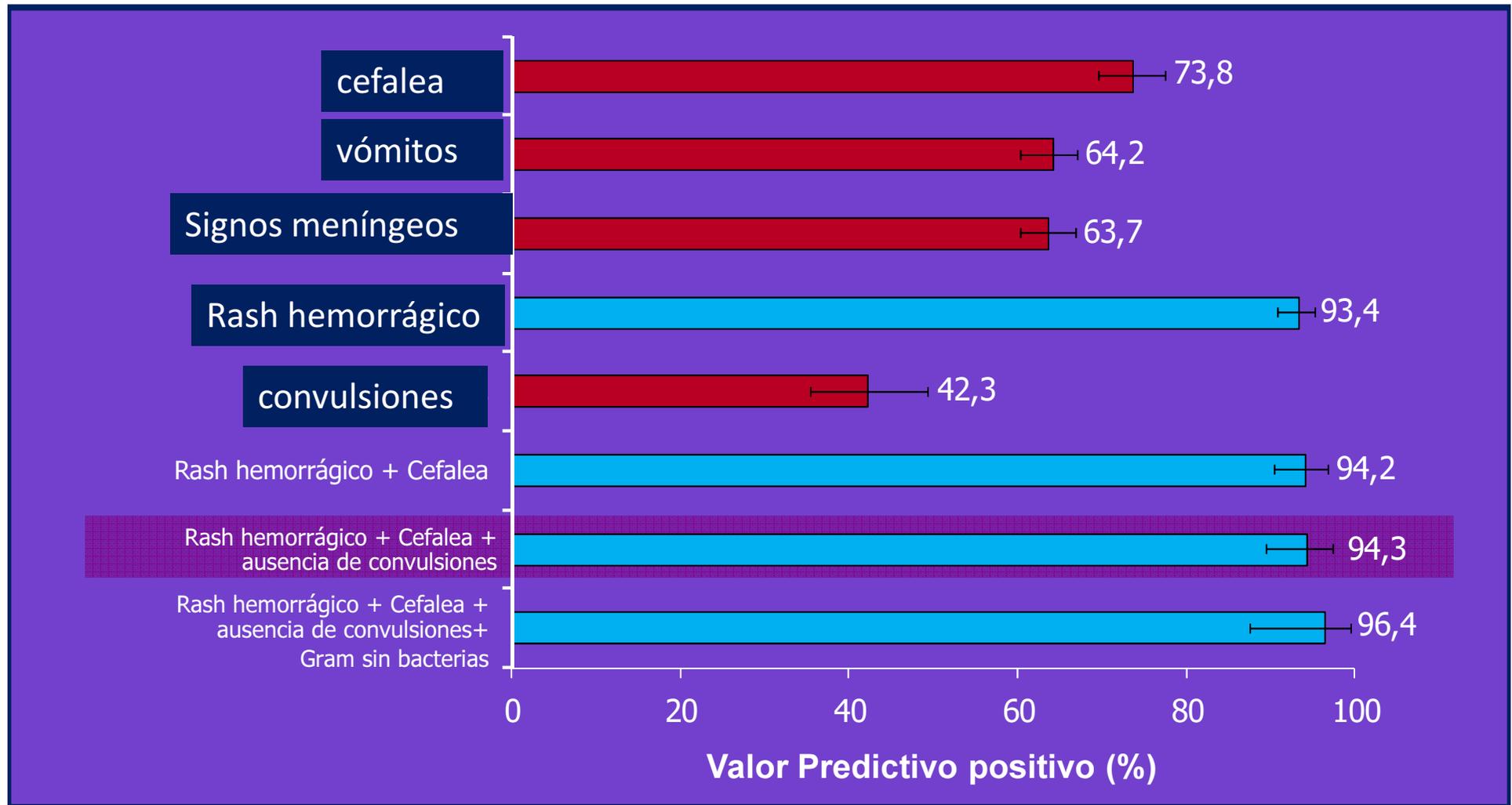


Howe WB. *Phys Sportsmed*. 1996;24:2

DeLellis RA. In: *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 1989:1253

Schoeller T, Schmutzhard E. *N Engl J Med*. 2001;34:1372

## Factores de Predicción en el diagnóstico de infección por *Neisseria meningitidis*



# Rash Hemorrágico

- Las hemorragias cutáneas pueden estar ausentes al inicio
- Al comienzo, el rash puede ser maculopapular<sup>1</sup>
- Posteriormente (24-48 hs) rash petequeial o purpúrico<sup>1</sup>
  - En la meningitis, puede ser muy suave y a veces ausente<sup>1</sup>



Rash Maculopapular con petequias<sup>4</sup>



Clásico rash petequeial/purpúrico<sup>5</sup>

1. Meningitis Research Foundation (MRF). Meningococcal meningitis and septicaemia, guidance notes; 2. Rosenstein NE, et al. *N Engl J Med* . 2001;344:1378-1388; 3. van Deuren M, et al. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:144-166; 4. MRF.  
5. MRF.

# CARGA DE ENFERMEDAD MENINGOCOCICA A TRAVES DE UNIDADES CENTINELAS EN ARGENTINA

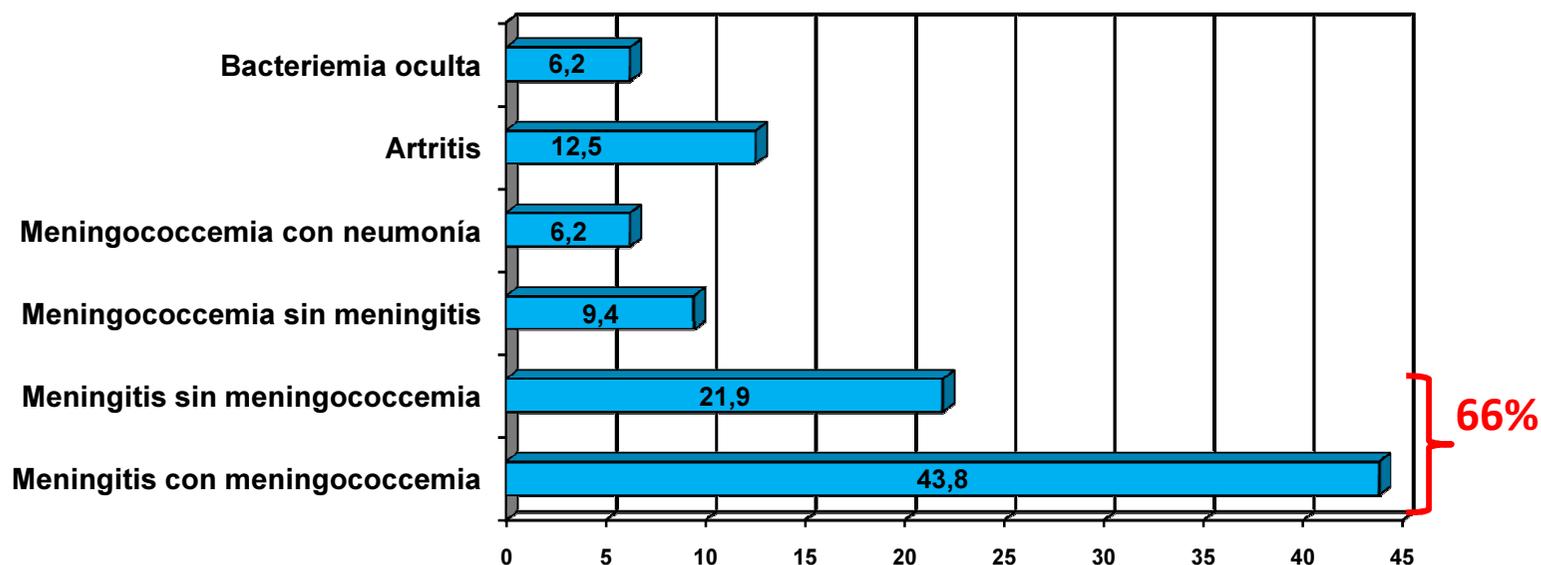
**Autores:** A. Gentile<sup>1</sup>, J. Bakir<sup>1</sup>, M.R. Agosti<sup>2</sup>, G. Ensinck<sup>3</sup>, H. Abate<sup>4</sup>, A. Gajo Gane<sup>5</sup>, A. Santillan<sup>6</sup>, A. Efron<sup>7</sup>, R. Rüttimann<sup>8</sup> y Grupo de Trabajo<sup>9</sup>.

1. Hosp. de Niños R. Gutierrez, Bs As, 2. Hosp. de Niños Sor Ludovica Htal, La Plata, 3. Hosp. de Niños Vilela, Rosario, 4. Hosp. Pediátrico Notti, Mendoza, 5. Hosp. Pediátrico J. Pablo II, Corrientes, 6. Hosp. de Niños E. Perón, Catamarca, 7. Instituto Nacional de Microbiología Malbran, Bs As, 8. Funcej, Bs As.

9. Grupo de trabajo: JCD Morales, C Vescina, Oderiz S, N Miguez, A Badano, MF Lución, M Turco, C Aguirre, N Duci, P Carrizo Herrera, P Valdez, M Regueira. C Sorhouet, L Gaita y M Moscoloni.  
Argentina

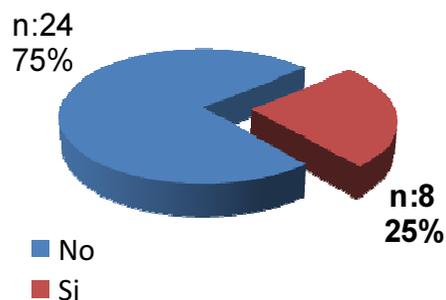
# CARGA DE ENFERMEDAD MENINGOCOCICA A TRAVES DE UNIDADES CENTINELAS EN ARGENTINA

## Manifestaciones clínicas

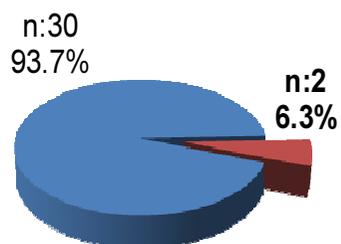


## Complicaciones

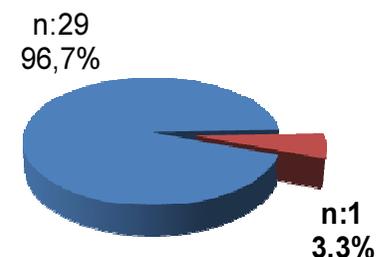
Convulsión: 3  
 Colección SD: 2  
 Necrosis piel: 2  
 Ependimitis: 1



## Letalidad

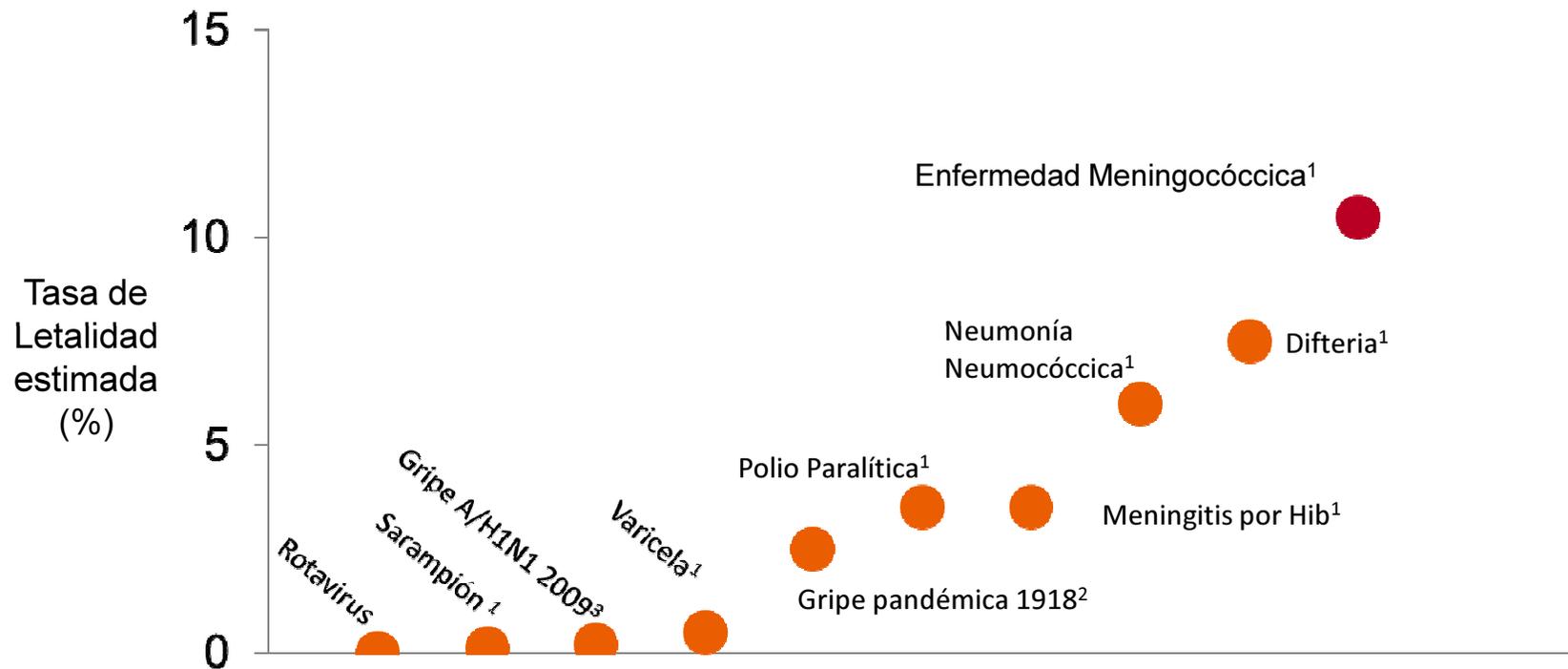


## Secuelas a los 3 meses



No se encontró asociación significativa entre edad y evolución

# Enfermedad Meningocócica se asocia con mayor letalidad en comparación con muchas otras enfermedades inmunoprevenibles



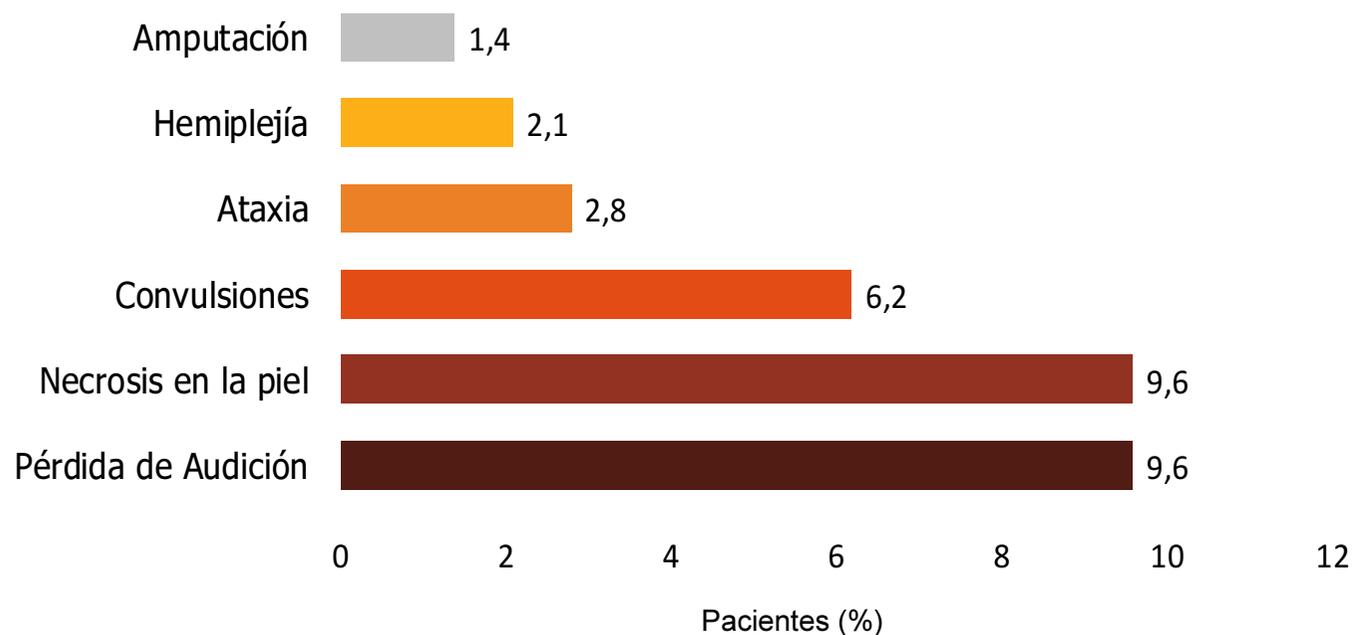
Notes: Enfermedad meningocócica y Meningitis por Hib: a pesar de un tratamiento antimicrobiano adecuado; Polio paralítica en niños; Gripe pandémica 1918 en adultos jóvenes; Varicela: en niños y adolescentes; Gripe A/H1N1 2009: en el mundo; Sarampión: US 1985-1992; Rotavirus: Población general US Hib=*Haemophilus influenzae* type b.

1. Atkinson W, et al, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 11th ed. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pink-chapters.htm>;  
2. Taubenberger JK, et al. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:15-22; 3. CIDRAP. Novel H1N1 influenza. <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/influenza/swineflu/biofacts/swinefluoverview.html>; 4. Gerba CP et al. *Wat Res*. 1996;30:2929-2940.

# Lactantes y niños pueden sufrir secuelas físicas significativas por Enfermedad Meningocócica

*De 10 Hospitales Pediátricos, Estados Unidos, 2001–2005\**

Distribución de Secuelas en Sobrevivientes de Enfermedad Meningocócica (n=146)†

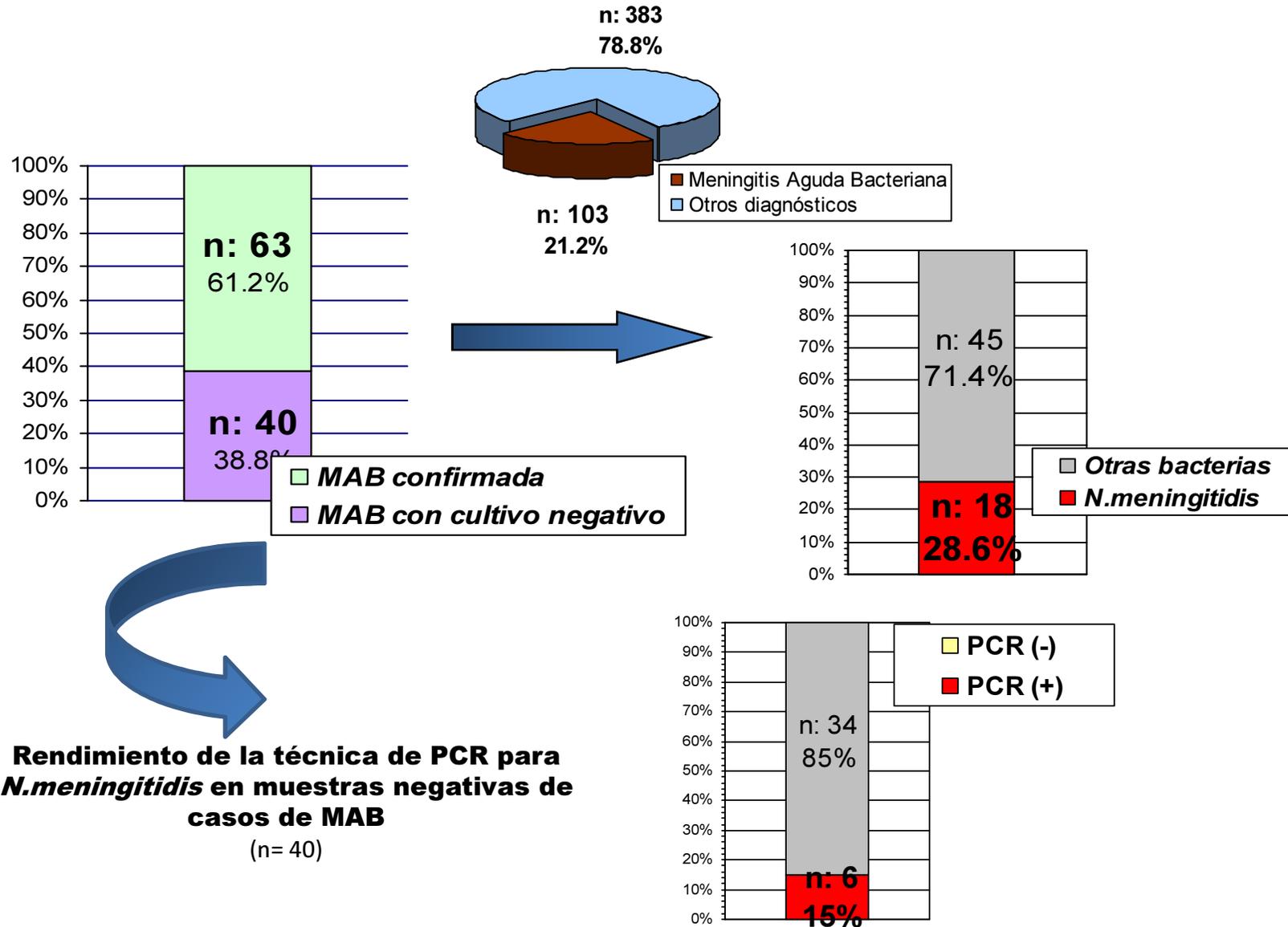


Investigadores de 10 Hospitales Pediátricos en Estados Unidos, identificaron a todos los niños desde 1° enero de 2001 hasta el 15 de marzo del 2005, que padecieron infecciones sistémicas causadas por *Neisseria meningitidis*; †n=126 <11 años de edad; n=33 ≥11 años de edad. Kaplan SL, et al. *Pediatrics*. 2006;118:e979-e984.

## Definición de caso de Enfermedad Invasiva meningocócica

- **Presunto:** Diplococos gramnegativos en cualquier líquido estéril o raspado lesión petequial.
- **Probable:** prueba antigénica positiva (PCR) para *N. meningitidis* en LCR, en ausencia de un cultivo positivo.
- **Confirmado:** aislamiento de *N. meningitidis* en un líquido estéril.

# CARGA DE ENFERMEDAD MENINGOCOCICA A TRAVES DE UNIDADES CENTINELAS EN ARGENTINA



## CARGA DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA A TRAVÉS DE UNIDADES CENTINELAS EN ARGENTINA

### Serogrupos de N. meningitidis por edad

Incidencia anual de Enfermedad Meningocócica

$32/61134 = 5.2/10^4$  pacientes hospitalizados

Serogrupo	Año (meses)  Mediana (rango)	Grupo de edad (años)				Total
		< 1 n    %	1 n    %	2 – 4 n    %	≥ 5 n    %	
<b>B</b>	33.0 (1-130)	3    30.0	2    20.0	2    20.0	3    30.0	10
<b>W</b>	11.0 (1-171)	<b>9    52.9</b>	2    11.8	3    17.6	3    17.6	17

Serogrupo C: 1 caso. En 4 muestras no se identificó serogrupo.  
No se encontró asociación significativa entre edad, serogrupos

# ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

## PREVENCIÓN



### QUIMIOPROFILAXIS

“Estrategia indiscutible ante un contacto” independiente de la decisión que se adopte frente a la indicación de vacuna

### VACUNAS

- Polisacáridas no conjugadas
- Polisacáridas conjugadas
- A partir de Vesícula de Membr. Exter. NM-B

# Indicación de quimioprofilaxis

- Contacto domiciliario, especialmente niños
- Personas que con frecuencia conviven o duermen con el enfermo (7 días previos)
- Contacto en Jardines maternas (7 días previos)
- Exposición directa a secreciones del paciente (besos, cepillos de dientes, etc) 7 días previos
- Respiración boca a boca sin protección
- Intubación endotraqueal sin protección
- Pasajero de avión sentado al lado del caso índice (vuelo de más de 8 hs.)

# No se recomienda quimioprofilaxis

- Contacto casual sin exposición directa a secreciones orales del enfermo (compañeros de escuela o trabajo)
- Contacto indirecto: contacto con el contacto de un “caso”
- Personal de salud sin exposición directa a secreciones del paciente

No se justifica cerrar escuelas o indicar profilaxis a todo el colegio

# Profilaxis de la infección meningocócica

<b>Rifampicina:</b>	<1 mes	5 mg/kg	2 dosis	2 días
	Niños	10 mg/kg	2 dosis	2 días
	Adultos	600 mg.	2 dosis	2 días

<b>Ceftriaxona :</b>	Niños	125 mg IM, única dosis
	Adultos	250 mg IM, única dosis.
	Embarazadas	250 mg IM, única dosis

**Ciprofloxacina** ( $\geq 18$  años) : 500 mg VO, única dosis

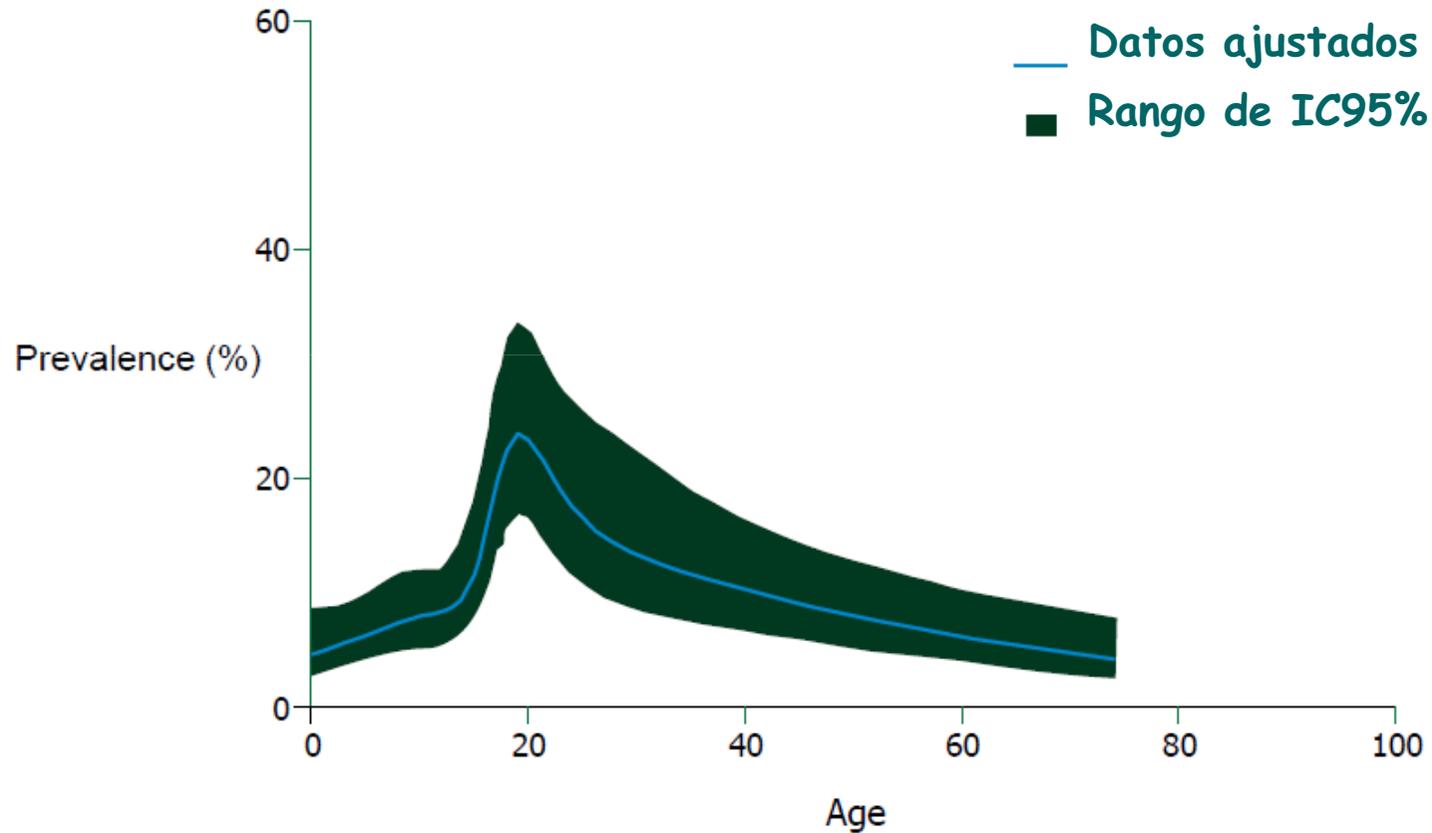
# CONCLUSIONES

- La EM es de rápida evolución, con importante morbi-mortalidad.
- Un porcentaje importante de sobrevivientes tendrá secuelas.
- La edad menor de un año es un factor de riesgo.
- La portación nasofaríngea es un pre-requisito para desarrollar la enfermedad.
- Meningitis y bacteriemia son las formas clínicas de presentación más frecuentes.
- El valor predictivo positivo más importante de EM es la presencia de rash hemorrágico.
- El empleo de PCR aumentó el rendimiento en el diagnóstico de EM.
- En Argentina, el serogrupo W predominó en menores de un año.
- Las estrategias de prevención más importantes son la quimioprofilaxis para los contactos cercanos y las vacunas.

**GRACIAS POR SU ATENCIÓN**

## Variación de la portación de *N. meningitidis* con la edad

Meta-análisis de 89 estudios, de 28 países que reportan la prevalencia de portación específica por edad



Christensen H et al. Lancet Infect Dis. 2010;10:853.

# Quimioprofilaxis Antimicrobiana

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)/American Academy of Pediatrics (AAP)			
Droga <sup>1-3</sup>	Edad	Dosis	Duración y vía de administración
<b>Rifampicina*</b>	Lactantes <1 mo	5 mg/kg cada 12 hr	2 días, oral
	Niños y adultos	10 mg/kg (max 600 mg) cada 12 hr	2 días, oral
<b>Ciprofloxacina*†</b>	Niños y adultos	20 mg/kg (max 500 mg)	Dosis única, oral
<b>Ceftriaxona</b>	Niños <15 a	125 mg	Dosis única, IM
	Adultos ≥15 a	250 mg	Dosis única, IM
<b>Azitromicina</b>	Niños y adultos	10 mg/kg (max 500 mg)	Dosis única, oral

\*No recomendada para embarazadas; †Solo si no hay resistencia a fluoroquinolona.<sup>3</sup>

# Meningoencefalitis meningocócica

RN	Lactantes	Niños mayores
<ul style="list-style-type: none"> <li>-hipoactividad</li> <li>-irritabilidad</li> <li>-sensorio fluctuante</li> <li>-rechazo del alimento</li> <li>-apnea/crisis de cianosis</li> <li>-reticulado</li> <li>- ictericia</li> <li>- fontanela bombé</li> <li>- distensión abdominal</li> <li>- hipotermia/ fiebre</li> <li>- convulsiones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-fiebre</li> <li>-irritabilidad</li> <li>-somnolencia</li> <li>-híper o hiporeflexia</li> <li>-parálisis de pares craneanos (3°,6°,7°)</li> <li>-nauseas/vómitos</li> <li>-convulsiones</li> <li>-exantema petequial</li> <li>-inestabilidad hemodinámica</li> <li>-signos meníngeos (Kernig, Brudzinski y rigidez de raquis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-fiebre</li> <li>-cefalea (fronto orbitaria)</li> <li>-vómitos</li> <li>-híper o hiporeflexia</li> <li>-parálisis de pares craneanos (3°,6°,7°)</li> <li>-dolores musculares</li> <li>-fotofobia</li> <li>-trastornos de conciencia</li> <li>-convulsiones</li> <li>-signos meníngeos (Kernig, Brudzinski y rigidez de raquis)</li> </ul>

# ***N. meningitidis*: manifestaciones clínicas**

(Wolfe y Birbara)

- **Bacteriemia sin sepsis:** ingresa por infección del tracto respiratorio superior o exantema viral. Hemocultivo positivo con bajo nivel de bacteriemia (22-325 microorganismos/ml). Puede recuperarse sin antibióticos.
- **Meningococemia sin meningitis:** paciente séptico, compromiso general, debilidad, cefalea, rash, hipotensión.

# ***N. meningitidis*: manifestaciones clínicas**

(Wolfe y Birbara)

- **Meningitis con o sin meningococemia:** fiebre, náuseas/vómitos, cefalea, mialgias, signos meníngeos, alteración del sensorio variable, reflejos tendinosos superficiales y profundos presentes, ausencia de reflejos patológicos, lesiones petequiales en conjuntiva, paladar, tronco y extremidades. Alteración del LCR
- **Manifestaciones meningoencefalítica:** profunda alteración de conciencia, signos meníngeos, alteración de reflejos osteotendinosos superficiales y profundos, reflejos patológicos, alteraciones del LCR.

# Quimioprofilaxis Antimicrobiana

- La quimioprofilaxis debe ser indicada a las personas en contacto estrecho con un paciente con EMI<sup>1,2</sup>:
  - Convivientes
  - Guarderías y Jardín de infantes
  - Trabajadores de la salud u otras personas que hayan tenido contacto con secreciones respiratorias
  - Otros, ej, viajeros en viajes de avión prolongado
- Idealmente, los antimicrobianos deben administrarse  $\leq 24$  horas (dentro 14 días) luego de la identificación del caso índice<sup>1,2</sup>

- **8- Quimioprofilaxis**

- Está indicada de rutina en contactos cercanos de pacientes con meningoencefalitis bacteriana por *Nm*. Para *Hi*, solo si entre los contactos cercanos existe niños < 4 años no vacunados o con esquema incompleto.
- 
- **Contacto cercano:** incluye un miembro de la casa/centros de cuidados diurnos/jardines de infantes/colegios/universidades/comunidades semicerradas en contacto con el paciente por más de 4 horas diarias; durante los últimos 5 días, o cualquier persona expuesta directamente a las secreciones orales del enfermo (compartir utensilios de comida o bebida, besos, estornudar o toser, realizar maniobras de reanimación sin protección, etc.)
- 
- **El personal de salud que no esté en contacto directo con secreciones orales del paciente, no requiere quimioprofilaxis.**

# Enfermedad meningocócica: secuelas

Secuelas subagudas y crónicas <sup>1,2*</sup>		
Físicas		Neurológicas/Cognitivas
❖ Pérdida de la audición/sordera	❖ Artritis	❖ Convulsiones/epilepsia
❖ Ingertos de piel/cicatrices	❖ Fallo renal	❖ Trastornos neuropsíquicos
❖ Pérdida de piel necrótica	❖ Hidrocefalia obstructiva	❖ Desordenes post estrés traumático
❖ Pérdida de miembros	❖ Alteraciones inmunológicas	❖ Déficit de aprendizaje
❖ Amputación de dedos	❖ Efusión subdural	❖ Déficit motor/ataxia
❖ Abscesos cerebrales	❖ Empiema	❖ Déficit cognitivo
❖ Trastornos en el crecimiento	❖ Endocrinopatía	❖ Hemiparesia/cuadriparesia
❖ Alteraciones óseas	❖ Infarto cerebral	❖ Trastornos pares craneanos
❖ Insuficiencia suprarrenal*	❖ Trombocis arterial o venosa	

Algunas secuelas no se hacen evidentes hasta años después de la enfermedad, mucho después de que el seguimiento de rutina ha cesado

\*Includes Waterhouse-Friderichsen syndrome, a fulminating meningococcal septicemia occurring mainly in children under 10 years of age.

1. Granoff, DM. In: Kliegman RM, et al, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th edition. Philadelphia, PA: Saunders; 2011;

2. Kaplan SL, et al. *Pediatrics*. 2006;118:e979-984.

### 1. Medidas generales:

- Controles: signos vitales, peso, balance hídrico, perímetro cefálico.
- Posición: elevar cabeza 30-40 grados (1 hs posterior a la punción lumbar)
- Oxígeno según necesidad.
- Dieta cero
- Hidratación parenteral
- Anticonvulsivantes, según necesidad.
- Dexametasona; 0.6 mg/ kg/ día cada 6 hs o 0,8 mg/kg/día cada 12 hs, EV, durante las primeras 48hs y **antes de la primera dosis de antibiótico**. Indicada en meningitis primaria bacteriana no neonatal.
- Precauciones de aislamiento según agente etiológico

### 6.2 Tratamiento antibiótico inicial:

Edad	Antibiótico
0-1 mes	Ampicilina + gentamicina
1-3 meses	Ampicilina + Cefotaxima /Ceftriaxona
> 3 meses	Ceftriaxona/Cefotaxima

# Enfermedad meningocócica



Gentileza Dr. Villena - Chile

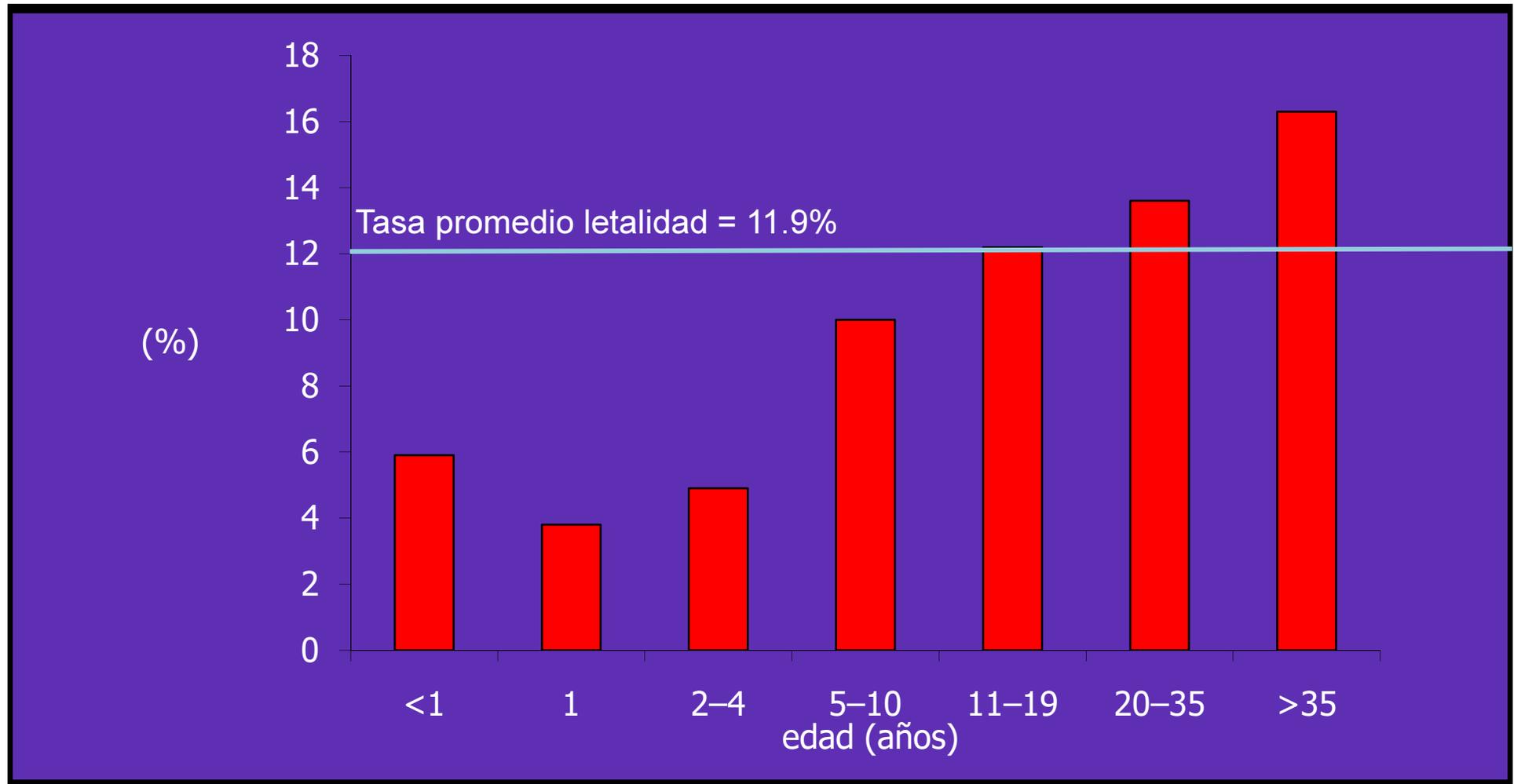


Courtesy of Centers for Disease Control and Prevention, available at <http://phil.cdc.gov/phil/home.asp>.

1. Thompson MJ, et al. *Lancet*. 2006;367:397-403; 2. Rosenstein NE, et al. *N Engl J Med*. 2001;344:1378-1388; 3. World Health Organization. Meningococcal meningitis factsheet. 2011.

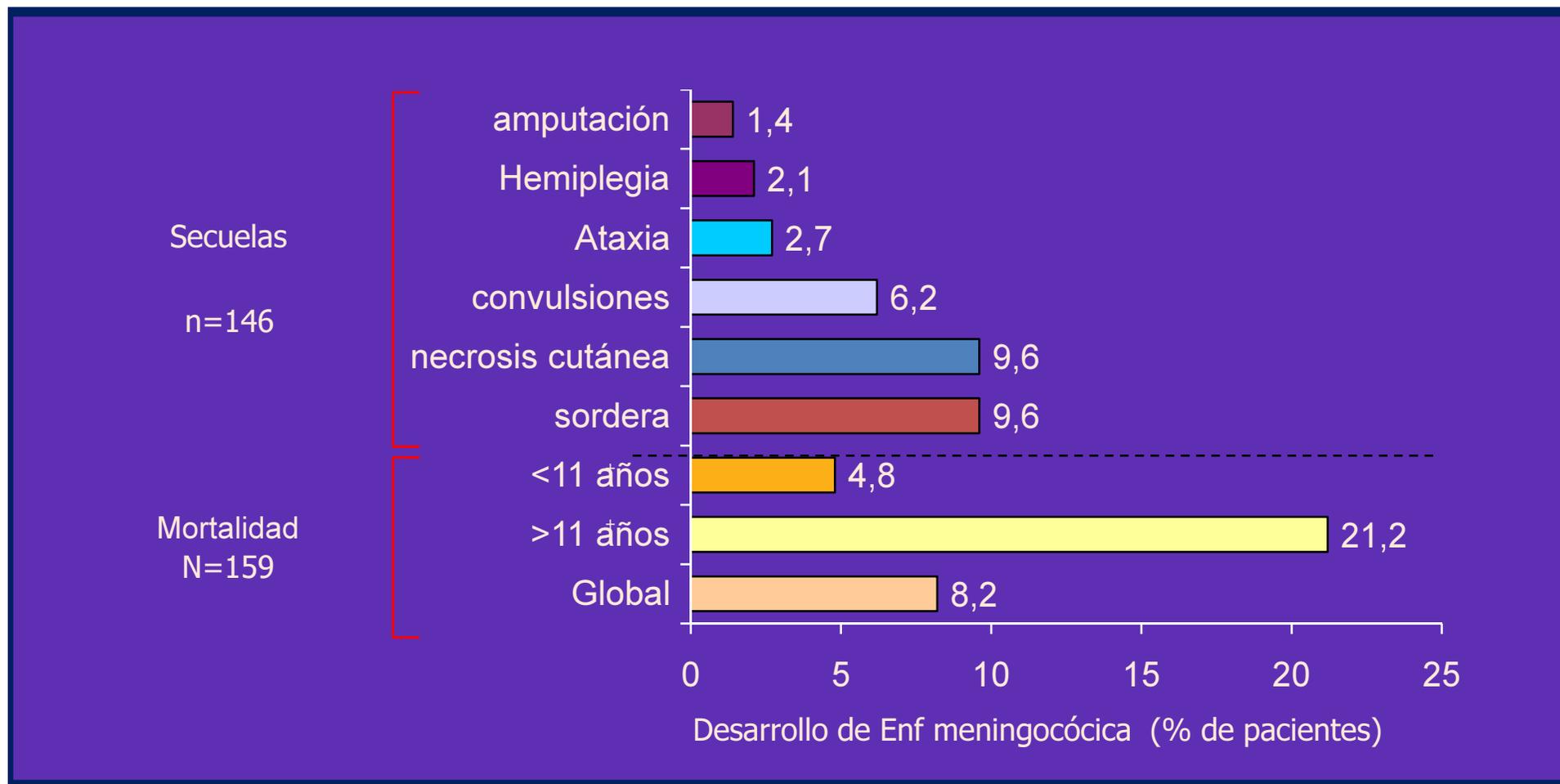
- Enfermedad temida y
- frecuentemente mortal
  
- Afecta principalmente a lactantes
  
- Es causa de meningitis y/o sepsis
  
- De rápida evolución
  
- Significativa morbi-mortalidad<sup>2,3</sup>
  
- **Amplia gama de expresión clínica**

## Riesgo de muerte por EMI de acuerdo a la edad, USA 1996–2005



# Secuelas en niños sobrevivientes de EMI

De 10 Hospitales pediátricos,\* US, 2001–2005



\*Investigators from 10 children's hospitals in the United States identified all children between January 1, 2001, through March 15, 2005, with systemic infections that were caused by *Neisseria meningitidis*.

†n=124 for <11-year-olds; n=33 for ≥11-year-olds.

Kaplan SL, et al. *Pediatrics*. 2006;118:e979-e984.

# Secuencia de signos y síntomas de la enfermedad meningocócica

Rápida evolución



Adaptado de Thompson MJ, et al. *Lancet*. 2006;367:397-403.