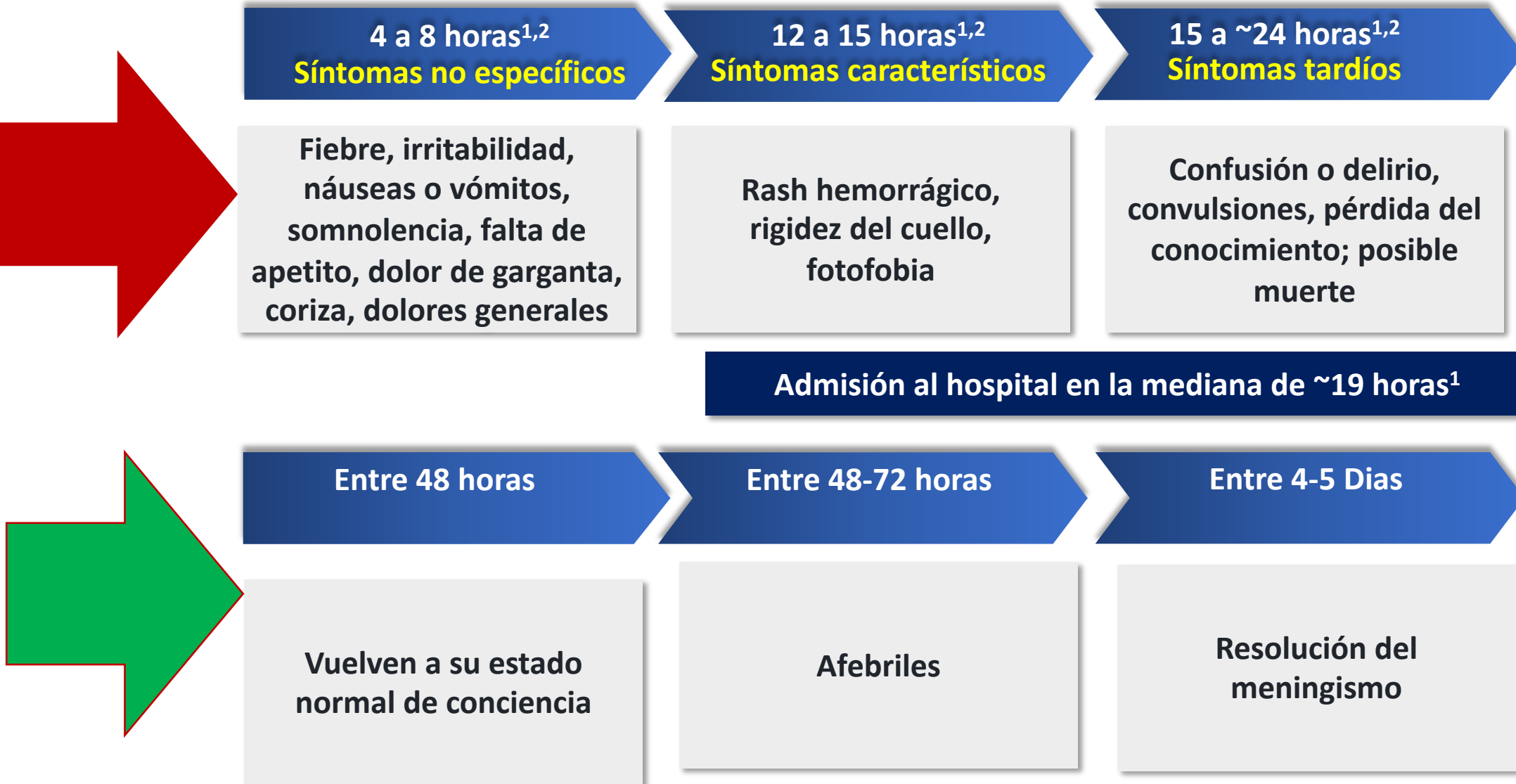


Módulo 3.
Seguimiento del paciente
con enfermedad
meningocócica: diagnóstico
de complicaciones y
secuelas.

Dres. Mónica Pujadas – Andrés Alarcón



Evolución General: Enfermedad Meningococcica



¹Thompson MJ, et al. *Lancet*. 2006;367:397; ²Branco RG, et al. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2 suppl):S46.

Primer Día



Después de 2 días



Evolución General: Exanthema

- Distribución acral es sospechoso para el diagnóstico de enfermedad meningocócica
- Del 20% al 30% de los niños pueden no tener exantema en la presentación clínica
- La erupción maculopapular sola se presenta en el 10% a el 13% de pacientes
- Petequia en 55% y púrpura en 38% de pacientes

Red Book® 2021, 2021

CDC

Kaplan S, Schutze G, Leake J, et al. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics*. 2006;118:e979-e984

Pregunta

- A. ¿Cuál de las siguientes es la causa infecciosa más frecuente de una presentación inicial de fiebre con petequias en las extremidades en infantes?:
- a. Influenza
 - b. Mononucleosis
 - c. Enterovirus
 - d. Enfermedad meningocócica
 - e. Citomegalovirus

Evolución General: Exantema

Primer Día
Penicilina IV



Día 1-2
Penicilina IV



Después de 2 días
Penicilina IV



• Courtesy of Paul Wehrle, MD

Copyright © 2021 American Academy of Pediatrics.
All rights reserved.

Evolución Complicada: Exantema

Primer Día



Día 2-4



Día 2-10



Copyright © 2021 American Academy of Pediatrics.
All rights reserved.

Complicaciones

- Se pueden dividir en:
 - Complicaciones tempranas (ocurren en las primeras 24 horas y suelen ser causa inmediata de mortalidad)
 - Complicaciones tardías (usualmente reconocidas después de varios días a varias semanas)



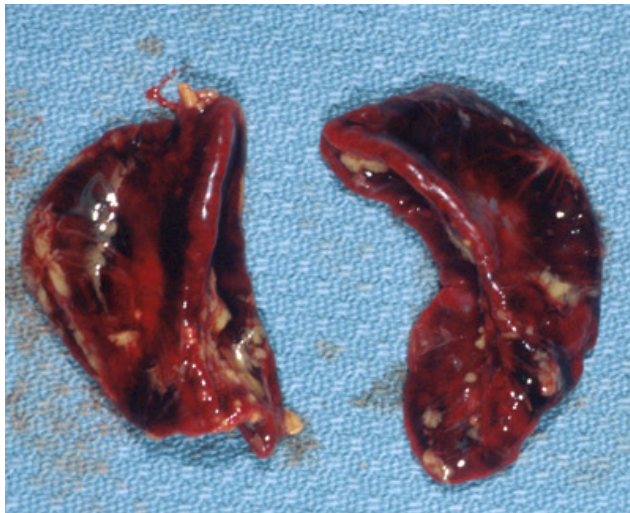
Courtesy of Neal Halsey, MD

Copyright © 2021 American Academy of Pediatrics.
All rights reserved.

Complicaciones

■ Complicaciones tempranas:

- Edema Cerebral, Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SSIHA), convulsiones, pérdida auditiva neurosensorial, Hemiparesia
- Shock séptico, Coagulación intravascular diseminada, Insuficiencia suprarrenal aguda primaria (Síndrome de Waterhouse-Friderichsen), Trombosis séptica, Isquemia de extremidades
- Miocarditis/pericarditis/endocarditis/endoftalmitis, Artritis



Courtesy of Dimitris P. Agamanolis, MD



Complicaciones

- **Complicaciones Tardías:**

- Efusión subdural, empiema subdural, hidrocefalos, daño cerebral con discapacidad intelectual, hemiplejía, cicatrización, amputaciones
- **Síndrome inflamatorio post infeccioso**
 - Miocarditis/pericarditis/endocarditis/endoftalmitis, Artritis



Red Book® 2021, 2021

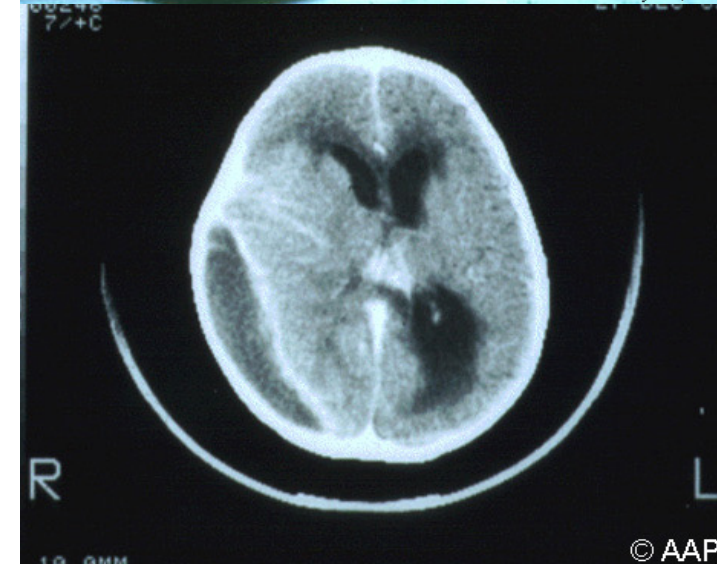
Copyright © 2021 American Academy of Pediatrics.
All rights reserved.

Complicaciones de la Meningitis:

- Tempranas:
 - Edema cerebral, parálisis de nervios craneales
 - Convulsiones
- Tardías:
 - Efusión subdural o empiema: **después de 8 días**
 - Trombosis vascular: **después de la segunda semana**
 - Infartos cerebrales:
 - **Se puede ver mas temprano (hipotensión)**
 - Hidrocéfalos: **después de 3 a 4 semanas**
 - Daño cerebral con discapacidad intelectual
 - Hemiplejia



© Martin Myers, MD



© AAP

Evolución: Enfermedad Meningocócica

Niño con 2 años de edad: presenta con enfermedad meningocócica aguda, purpura fulminante y choque séptico



Courtesy of George Nankervis, MD

Copyright © 2021 American Academy of Pediatrics.
All rights reserved.

- Aunque algunos bebés eliminan la meningococcemia sin antibióticos



Dos tercios de los casos no tratados progresan a meningitis meningocócica, purpura fulminante u otras complicaciones ¹

Red Book® 2021, 2021

¹Wang V, Malley R, Fleisher G, et al. Antibiotic treatment of children with unsuspected meningococcal disease. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:556–560.

Evolución: Neumonía Meningocócica

- La neumonía meningocócica primaria: observada comúnmente en poblaciones militares
 - Población afectada tiende a ser mayor de 10 años de edad
 - Serotipos W, Y, y Z son los mas comunes
- Neumonía meningocócica ocurre en conjunto con meningococemia o meningitis: 8%-15% de casos (usualmente serotipos B o C)
- Obstáculos para el diagnostico:
 - Solo 15% tienen bacteriemia
 - Dificultad de diferencial colonización vs. Enfermedad

Evolución: Neumonía Meningocócica

- Neumonía primaria: Se presenta gradualmente
 - **Examen físico:** Fiebre y estertores se presentan en la mayoría de pacientes
 - 80% tienen faringitis
 - **Radiografía:** neumonía basal con infiltrados alveolares difusos
 - Mas de un lóbulo esta afectado en 40% de casos
 - 25% tienen efusiones plurales
 - **Evolución:** Afebril con el inicio de antibióticos en **3 días en 93% de los pacientes**¹



Courtesy of Edgar O. Ledbetter, MD, FAAP

Copyright © 2021 American Academy of Pediatrics.
All rights reserved.

Red Book® 2021, 2021

¹Koppes G, Ellenbogen E, Gebhart R. Group Y meningococcal disease in United States Air Force recruits
Am J Med. 1977;62:661-666.

A close-up photograph of a child's eye, showing significant redness and swelling of the conjunctiva, characteristic of conjunctivitis. The eye is green, and the surrounding skin is pink and irritated. The image is partially obscured by a blue banner at the top right.

Evolución: Conjuntivitis meningocócica primaria

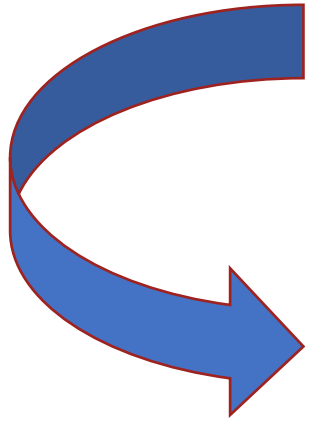
- Barquet y colegas:
 - Repaso de casos: 84 casos en 9 neonatos, 55 niños, y 20 adultos
 - 44% de subtipo B
 - Complicaciones:
 - 13% mortalidad por enfermedad sistémica en pacientes con conjuntivitis meningocócica primaria
 - Enfermedad sistémica ocurrió 3 a 96 horas del inicio de conjuntivitis
 - Factores de riesgo: Uso inicial de antibióticos tópicos
 - 19 mas probabilidad de desarrollar enfermedad sistémica (Tópica vs terapia sistémica (31.7% vs. 2.4%; P=0.001)

Red Book® 2021, 2021

Copyright Martin G. Myers, MD

Barquet N, Gasser I, Domingo P, et al. Primary meningococcal conjunctivitis: report of 21 patients and review. *Rev Infect Dis.* 1990;12:838-847

Evolución: Síndrome Inflamatorio Post infeccioso



10% Casos



© AAP

Mínimo 4 días después
de Enfermedad
Meningocócica

- Común: Fiebre, artritis, vasculitis cutánea
- Menos común:
 - Escleritis, iritis, conjuntivitis, Pericarditis, poliserositis



Resuelven espontáneamente

Evolución (Arthritis)

Presentación	Evolución	Secuelas
Artritis		
Primera forma	Empieza los primeros días	Daño articular 1.5%
Segunda forma	3-7 días después del inicio de meningococemia	



Greenwood B, Whittle H. The pathogenesis of meningococcal arthritis. In: Dumonde D, Path M, eds. *Infection and Immunology in Rheumatic Diseases*. Philadelphia: Lippincott; 1976:119-127.

Schein A. Articular manifestations of meningococcal infections. *Arch Intern Med*. 1938;62:963-978.

Lehman TJ, Bernstein B, Hanson V, et al. Meningococcal infection complicating systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 1981;99:94-96.

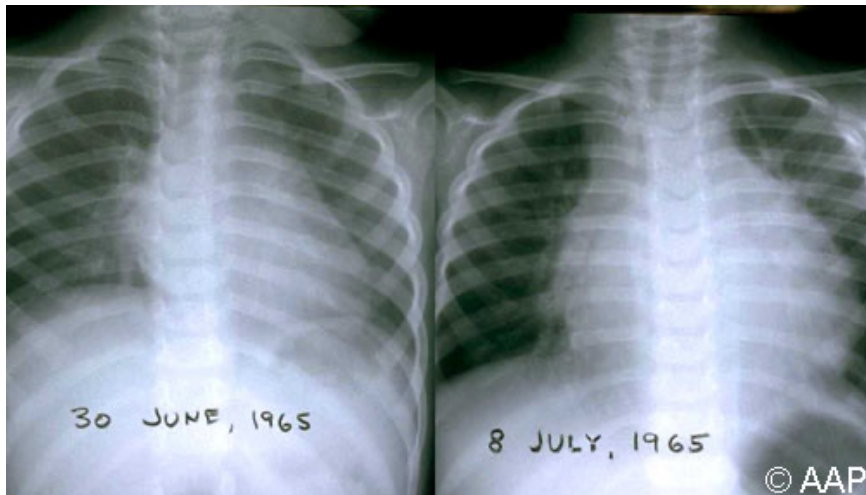
Red Book® 2021, 2021

Copyright © 2021 American Academy of Pediatrics.

All rights reserved.

Evolución: Pericarditis y Miocarditis

Presentación	Evolución	Secuelas
Pericarditis	4-7 días después del inicio de meningococcemia	Compresión pericardial
Miocarditis	Observado en 78% de autopsias, probablemente sigue la misma evolución de enfermedad fulminante	Bloqueo del nodo AV → muerte súbita



Copyright © 2021 American Academy of Pediatrics.
All rights reserved.

Red Book® 2021, 2021

Dixon LM, Sanford HS. Meningococcal pericarditis in the antibiotic era. *Mil Med.* 1971;136:433-438
Morse J, Oretsky M, Hudson J. Pericarditis as a complication of meningococcal meningitis. *Ann Intern Med.* 1971;74:212-217
Hardman J. Fatal meningococcal infections: the changing pathologic picture in the '60s. *Mil Med.* 1968;133:951-964.
Robboy S. Atrioventricular node inflammation: mechanism of sudden death in protracted meningococcemia. *N Engl J Med.* 1972;286:1091-1093.

Evolución (Enfermedad Meningocócica Crónica)

Presentación	Evolución	Secuelas
Episodios recurrentes de fiebre, exantema, artralgia o artritis y cefalea asociado con bacteriemia	Semanas a meses y el paciente esta bien entre presentaciones: confunde con fiebres periódicas, fiebre reumática aguda, endocarditis bacteriano Diagnostico: Difícil de establecer por que los hemocultivos son positivos durante el periodo de fiebre.	40% desarrollan complicaciones: <ul style="list-style-type: none">• 15% meningitis• Otros: carditis, iritis, conjuntivitis

PRESENTACION RARA DE INFECCION MENINGOCOCICA

Secuelas en general

- Ocurren en hasta el **20%** de los sobrevivientes (tomando en cuenta una tasa de mortalidad de 10-15%)
 - Mas secuelas en meningitis (alta probabilidad de sobrevivir)
 - Función de la virulencia del organismo, capacidad del sistema inmune en contención del organismo, o ambas ^{1,2 3}
 - Las tasas de secuelas neurológicas **graves y moderadas después de 5 años son más bajas después** de la meningitis causada por *N. meningitidis* (**2,9% y 6,5%**, respectivamente) ⁴
 - Meningitis por *H. influenzae* (**3.4% and 7.3%**, respectivamente) ⁴
 - Meningitis por *S. pneumoniae* (**9.7% y 13.9%**, respectivamente) ⁴

¹ Cartwright KA, Jones DM, Smith AJ, et al. Influenza A and meningococcal disease. *Lancet*. 1991;338:554-557

² Rosenstein NE, Perkins BA. Update on *Haemophilus influenzae* serotype B and meningococcal vaccines. *Pediatr Clin North Am*. 2000;47:337-352, vi.

³ Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga T, et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet*. 1997;349:170-173

⁴ Bedford H, de Louvois J, Halket S, et al. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. *BMJ* 2001;323:533-536

Table 7. Percentage of Bacterial Meningitis Sequelae and Case-Fatality by Etiologic Agent

Etiologic agent	Sequelae (%)				Case-fatality (%)
	Deafness	Mental retardation	Spasticity/paresis	Convulsions	
<i>H. influenzae</i>	10	6	5	6	3-6
<i>N. meningitidis</i>	6	2	2	6	8-15
<i>S. pneumoniae</i>	28	17	12	14	10-30

Source: Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*, 1993;12:392.

Fuente: OPS

Secuelas Neurológicas

- Daño neurológico: 7-10% de pacientes con meningitis meningocócica ¹
 - Parálisis de los nervios craneales VI, VII, y VIII (3% adultos)³
 - Pérdida auditiva unilateral o bilateral en 2%-15%
 - Pérdida drástica en 2% de los afectados con necesidad de implantes cocleares en 0.4% ²
 - Trastornos del neurodesarrollo: 10%-20%
 - Problemas de comportamiento, psicosocial, dificultad de aprendizaje, déficits de memoria, convulsiones
 - Deterioro cognitivo en 28% de adultos ³

¹ Edmond K, Clark A, Korczak VS, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:317–328

² Douglas SA, Sanli H, Gibson WP. Meningitis resulting in hearing loss and labyrinthitis ossificans—does the causative organism matter? *Cochlear Implants Int.* 2008;9:90–96.

³ Campsall PA, Laupland KB, Niven DJ. Severe meningococcal infection: a review of epidemiology, diagnosis, and management. *Crit Care Clin.* 2013;29(3):393-409.

Secuela

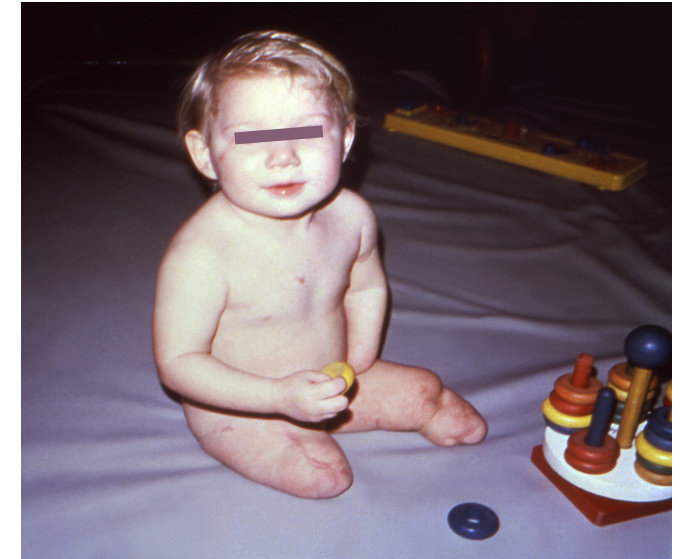
Gangrena



Gangrena



Amputación



Courtesy of Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Library

En suma

**Enfermedad meningocócica
enfermedad grave**

**Se asocia con complicaciones
tempranas y tardías asociadas a
una morbilidad significativa a corto
y largo plazo**

Secuelas:

- **Ocurren en hasta el 20% de los sobrevivientes.**
- **Secuela más común es la pérdida auditiva neurosensorial**

**La meningitis es la forma más
común de la enfermedad
invasora y se asocia a una
erupción petequiral en dos
tercios de pacientes.**

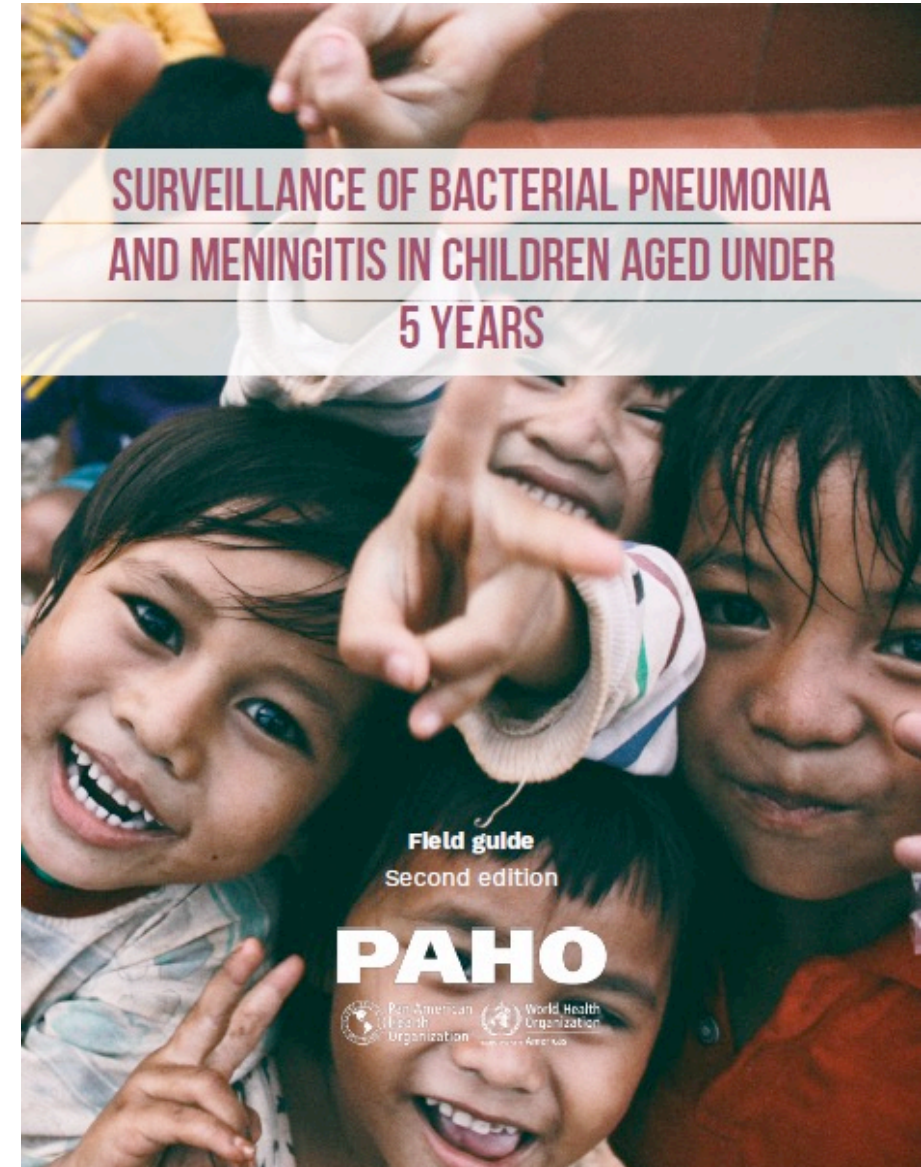
**Estudios muestran una tasa de
mortalidad desde el 25%-50% en
pacientes que desarrollaron
púrpura fulminante.**



Módulo 3.

Quimioprofilaxis a Contactos.

Dres. Mónica Pujadas – Andrés Alarcón



Los Pirales Interrelacionados Para Derrotar a la Meningitis

Quimioprofilaxis

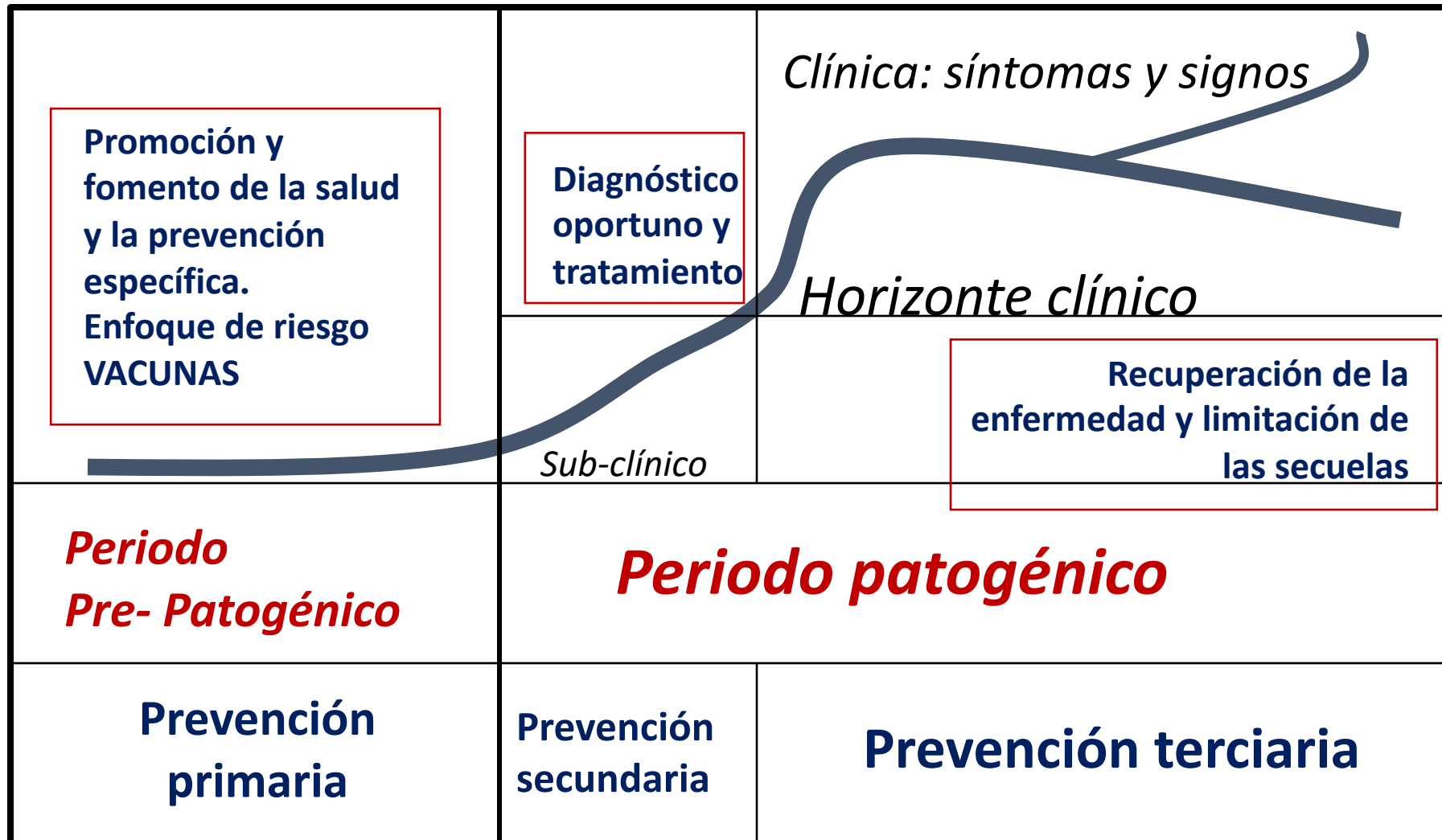


- Interrumpe la transmisión de Meningococo a contactos (Riesgo de adquirir enfermedad meningocócica es **500-800** veces mayor en contactos de los convivientes)

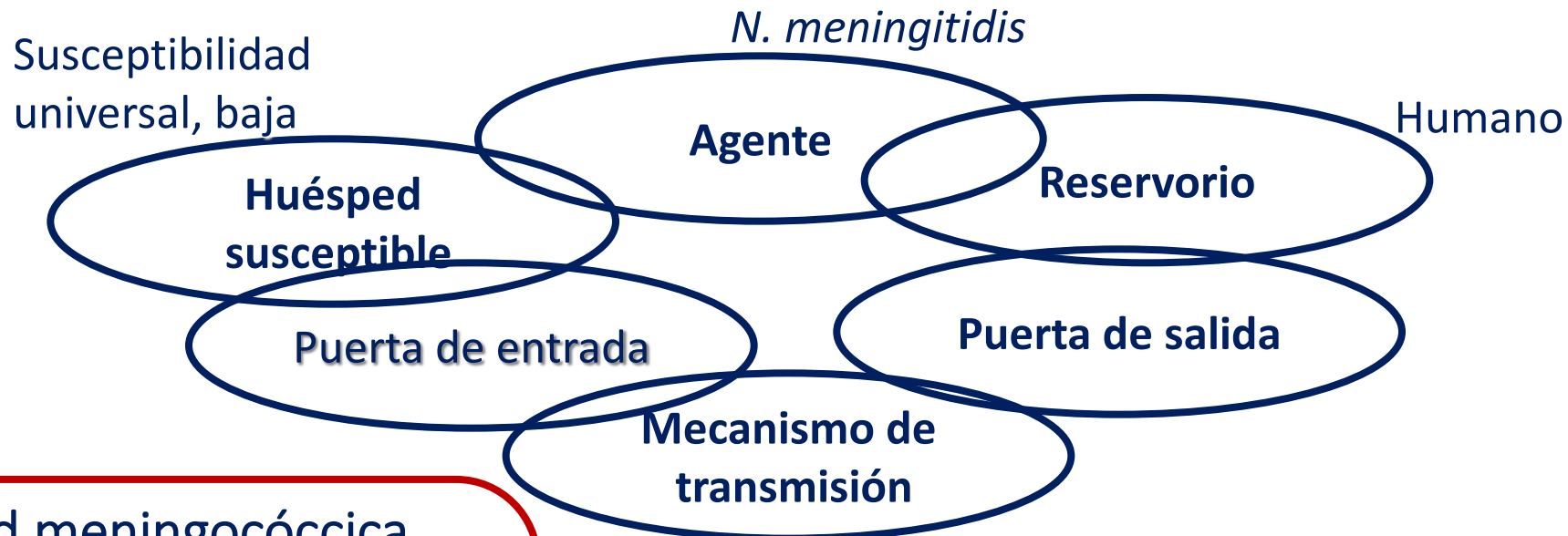


Fuente: OPS

Estrategias integradas para la prevención de meningitis bacteriana y enfermedad meningocócica



Infección por *N. meningitidis* : enfermedad meningocócica



Susceptibilidad universal, baja

N. meningitidis

Humano

Agente

Reservorio

Huésped susceptible

Puerta de entrada

Puerta de salida

Mecanismo de transmisión

Enfermedad meningocócica

Formas de presentación clínica:

meningitis (meningoencefalitis)

enfermedad invasiva

(**meningococemia**, shock séptico)

otras

Contacto directo

(enfermos o portadores asintomáticos)

Fuente: OPS

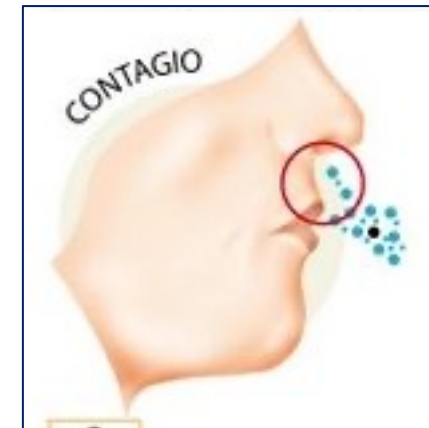
Mecanismos de transmisión

Contacto directo (de persona a persona) a través de gotitas de las secreciones respiratorias de fosas nasales o faringe, desde una persona infectada.

La **propagación** se ve **facilitada** por el **contacto estrecho** y prolongado (besos, estornudos, tos, dormitorios colectivos, vajillas y cubiertos compartidos) con una persona infectada.

Período de incubación:
4 días
(2 a 10 días)

El período de transmisibilidad persiste hasta que los meningococos vivos desaparecen de la boca y la nariz. Los meningococos suelen desaparecer de la nasofaringe 24 hs después de iniciado tratamiento con antimicrobianos a los cuales sean sensibles y que alcancen concentraciones adecuadas en el sitio de acción



Definiciones para la Vigilancia : enfermedad de notificación obligatoria



Portador: persona asintomática en cuyas secreciones nasofaríngeas se aísla *Neisseria meningitidis*.



Contacto: Persona con alguna de las siguientes condiciones

- ✓ Que viva en el domicilio del enfermo o haya pernoctado en la misma habitación en los 7 días que preceden al inicio de la enfermedad.
- ✓ Persona que haya tenido contactos próximos y repetidos en los últimos 7 días durante más de 4 horas consecutivas al día.
- ✓ Pasajeros sentados directamente al lado de un caso índice durante un viaje en avión en vuelo de más de 8 horas
- ✓ Persona que haya tenido contacto directo con las secreciones nasofaríngeas del enfermo en los 7 días previos a su hospitalización hasta 24 horas después de iniciado el tratamiento antibiótico.
- ✓ En las guarderías y centros pre-escolares:
- ✓ Todos los niños y personal del aula en la que ha concurrido el enfermo en los 7 días que preceden al inicio de la enfermedad.

Definiciones para la Vigilancia : enfermedad de notificación obligatoria

→ Contacto

En centros educativos (educación 1ª y 2ª)

- ✓ Personas que comparten el mismo banco de clase y los asientos contiguos al mismo en los 7 días que preceden al inicio de la enfermedad



En personal de salud

- ✓ El personal de salud se considerará contacto si ha tenido relación estrecha con el paciente (intubación OT, manejo sobre vía aérea, contacto con secreciones respiratorias) sin utilizar medidas de barrera, previo a las 24 h. de iniciado de tratamiento.



Quimioprofilaxis como método de control



Período de transmisibilidad

- Persiste hasta que los meningococos desaparecen de las secreciones de la nariz y de la boca



Quimioprofilaxis a contactos cercanos

- Los meningococos suelen desaparecer de la nasofaringe en el lapso de 24 horas siguientes al inicio del tratamiento con antimicrobianos a los que sean sensibles y que alcancen concentraciones importantes en las secreciones bucofaríngeas

Riesgo de enfermedad en los contactos de personas con enfermedad meningocócica invasora

Alto riesgo: se recomienda quimioprofilaxis (contactos cercanos)

- Contacto domiciliario, sobre todo niños menores de 2 años
- Contacto en la guardería infantil o el jardín de infantes en cualquier momento durante 7 días previos a la aparición de la enfermedad
- Exposición directa a las secreciones del paciente índice por besos, cepillo de dientes o cubiertos compartidos, o signos de contacto social estrecho, en cualquier momento durante 7 días previos a la aparición de la enfermedad.
- Reanimación boca a boca sin protección, la intubación endotraqueal en cualquier momento durante 7 días previos a la aparición de la enfermedad o dentro de las 24 horas de iniciado el tratamiento antimicrobiano eficaz
- Dormir con frecuencia en el mismo domicilio que el paciente índice durante los 7 días previos a la aparición de la enfermedad
- Pasajeros sentados justo al lado del caso índice durante vuelos aéreos que duran más de 8 horas

Bajo riesgo

- Contacto casual: sin exposición directa a las secreciones bucales del paciente índice (p. ej., escuela o trabajo)
- Contacto indirecto: el único contacto es con un contacto de alto riesgo, sin contacto directo con el paciente índice
- Personal sanitario sin exposición directa a las secreciones bucales del paciente

En brote o grupo

- La quimioprofilaxis a quienes no son de alto riesgo se administrará solo después de consultar con las autoridades sanitarias locales.

Pregunta

Un adolescente de 11 años es hospitalizado con enfermedad meningocócica en shock séptico severo cual inicialmente requiere reanimación boca a boca en la sala de emergencias sin protección por un estudiante de medicina. Actualmente a recibido ceftriaxona por 48 horas y tiene deterioro respiratorio. La residente de turno le hace una intubación endotraqueal sin mascara de protección.

?Cual de los siguientes contactos requiere profilaxis?

- A. Estudiante de medicina que le hizo reanimación respiratoria boca a boca.
- B. La residente que le hizo una intubación endotraqueal sin mascara.
- C. Compañeros que se sientan al lado de el en la escuela.
- D. Medico de turno que le hizo el examen físico en la sala de emergencias
- E. Conductor del Taxi al cuarto de emergencias

Regímenes de Quimioprofilaxis a los Contactos de Alto Riesgo

Antibiótico y Edad (incluye niños y adultos)	Dosis y vía de administración	Duración
Rifampicina ^a		
<1mes	5 mg/k, vía oral fraccionado cada 12 hs	2 días
>=1mes	10 mg/k, (máximo 600 mg), vía oral fraccionado cada 12 hs	2 días
Ceftriaxona		
<15 años	125 mg intramuscular	Única dosis
>=15 años	250 mg intramuscular	Única dosis
Ciprofloxacina ^{a, b}		
>= 1 mes	20 mg/k, (máximo 500 mg)	Única dosis
Azithromicina	10 mg/k, (máximo 500 mg)	Única dosis

Fuente: American Academy of Pediatrics. Meningococcal Infections. In: Kimberly DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd ed.: American Academy of Pediatrics; 2021:519-532.

Pregunta

Una mujer embarazada de 20 semanas de gestión con un historial de anafilaxis severo a penicilina y cefalosporinas. En las ultimas 10 horas su hijo de 3 años, cual vive en casa con la familia, fue diagnosticado con meningitis meningocócico.

?Cual de los siguientes antibióticos de quimioprofilaxis esta indicado para la madre?

- A. *Ceftriaxona*
- B. *Ciprofloxacina*
- C. *Rifampicina*
- D. *Cefotaxima*
- E. *Azitromicina*

Pregunta

Un adolescente de 13 años presenta a la sala de urgencias con fiebre, faringitis, y contacto cercano con su novia que fue diagnosticada con enfermedad meningocócica hace 6 días. Él está clínicamente estable y en el examen físico el único hallazgo pertinente es eritema de su garganta. Un cultivo faríngeo y hemocultivo se obtienen y se da de alta a casa con amoxicilina. Su cultura faríngea y hemocultivo están positivos en 36 horas con *N. meningitidis* y el paciente sigue con un cuadro febril.

?Cual de los siguientes contactos requiere profilaxis?

- A. Ninguno de sus contactos requiere quimioprofilaxis.
- B. Hermano que vive con el de 5 años que usualmente comparten cubiertos.
- C. Pasajeros sentados al lado de el en un vuelo de 7 horas hace 4 días.
- D. Médico que lo atendió en la sala de emergencias sin exposición directa a las secreciones del paciente.
- E. Compañeros que se sientan al lado de el en la escuela.

Imunoprofilaxis durante el tratamiento con eculizumab

El uso de eculizumab y ravulizumab (inhibidores de C5) :

- **SE ASOCIA CON UN AUMENTO DE INCIDENCIA DE APROXIMADAMENTE 2,000 VECES MAYOR QUE LA POBLACIÓN EN GENERAL PARA LA ENFERMEDAD**
- **PARA REDUCIR EL POSIBLE RIESGO DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA:**
 - **DEBEN RECIBIR VACUNAS MEN-ACWY Y MENB**
 - **SE DEBE CONSIDERAR EL USO DE PROFILAXIS ANTIMICROBIANA DURANTE EL TRATAMIENTO CON ESTOS AGENTES Y HASTA QUE SE RESTABLEZCA LA INMUNOCOMPETENCIA**

En suma

Quimioprofilaxis posexposición:

- Esencial para derrotar la meningitis

Repasar las indicaciones para Quimioprofilaxis posexposición a contactos cercanos tomando en cuenta el periodo de transmibilidad.

Quimioprofilaxis posexposición se debe dar idealmente en las primeras 24 horas después de contacto y máximo 2 semanas después del contacto.

Enfermedad Meningocócica
a contactos cercanos
se puede prevenir

Antimicrobianos para quimioprofilaxis incluyen ceftriaxona, rifampicina, ciprofloxacina.

Azitromicina no se recomienda sistemáticamente pero se ha recomendado cuando hay resistencia sostenida a la ciprofloxacina en una comunidad

