

III INFECCIONES POR NEISERIAS

DR. MATTHEW H. SAMORE

DR. ADOLF W. KARCHMER

El género *Neisseria* incluye dos especies que con frecuencia son patógenas para el hombre: el meningococo (*N. meningitidis*) y el gonococo (*N. gonorrhoeae*). Varias especies, característicamente no patógenas, se encuentran como saprófitas en las vías aéreas superiores: las no cromógenas *N. lactamica*, *N. mucosa* y *N. sicca*, y las cromógenas *N. flavescens* y *N. subflava*. *Moraxella catarrhalis*, antes clasificada como *N. catarrhalis* y *Branhamella catarrhalis*, se conoce en la actualidad como causa de enfermedad en ciertos pacientes [ver adelante, Otras especies de Neisérias].

La enfermedad por meningococo, que ocurre en forma endémica o epidémica, es consecuencia de la diseminación hematógena del microorganismo a partir de la nasofaringe posterior; sus principales manifestaciones son la septicemia aguda y la meningitis purulenta. Otras formas de enfermedad causadas por *N. meningitidis* son la pericarditis, endocarditis, artritis séptica, neumonitis, sinusitis, endoftalmitis, conjuntivitis y un síndrome poco común de septicemia intermitente crónica.

Neisseria meningitidis

DEFINICION

N. meningitidis es un diplococo aeróbico gram negativo con requerimientos complejos de crecimiento. El método de aglutinación por medio de anticuerpos contra los antígenos capsulares separa los meningococos en por lo menos 13 serogrupos, siendo los principales A, B, C, D, X, Y, Z, W-135 y 29E (también conocido como Z'). Los serogrupos se dividen a su vez en serotipos y subtipos por medio de anticuerpos monoclonales dirigidos contra diferentes clases de proteínas subcapsulares de membrana. Las grandes epidemias se asocian con el serogrupo A, y las epidemias menores, la enfermedad endémica y la esporádica se asocian con los grupos A, B, C, Y y W-135.

INCIDENCIA

Un estudio realizado en 1995 encontró que la tasa de enfermedad meningocócica invasiva en Estados Unidos era de 1.3 por 100,000 habitantes, y que no había cambiado desde 1986.¹ Los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de los EUA (CDC) han reportado que la frecuencia de brotes en la comunidad de enfermedad meningocócica por el serogrupo C en los Estados Unidos aumentó en los

años 90, lo que causó un mayor uso de vacuna meningocócica para controlar estas epidemias.²

EPIDEMIOLOGIA

El reservorio natural del meningococo es la nasofaringe posterior humana. El estado de portador asintomático del organismo en la nasofaringe es de gran importancia para la transmisión entre los individuos. La mayoría de los pacientes con enfermedad meningocócica no tienen antecedente de contacto con otros individuos sintomáticos. El microorganismo se disemina por vía aérea, transportado en gotas relativamente grandes de secreciones contaminadas de las vías respiratorias superiores. El contacto físico estrecho y el hacinamiento en poblaciones cerradas, como los grupos de militares y reclutas, se relacionan con diseminación más eficaz del microorganismo. Los meningococos pueden cultivarse de la nasofaringe del 2 al 15 por ciento de los individuos sanos durante periodos no epidémicos, estos casos de portadores sanos pueden aumentar hasta un rango de 20 a 40 por ciento entre los contactos cercanos de personas con enfermedad meningocócica. En poblaciones cerradas los índices de portadores pueden llegar al 75 por ciento o más. La incidencia de enfermedad meningocócica es mayor en las etapas tardías del invierno y la primavera, que corresponden al pico estacional de la influenza y de otras infecciones de las vías respiratorias superiores. Respecto a la edad, la incidencia específica es mayor para los lactantes menores de un año, seguidos por los niños de 1 a 4 años. La menor incidencia ocurre entre los individuos de 20 años en adelante. Durante las epidemias meningocócicas con frecuencia se observa un cambio en la incidencia hacia niños mayores de 5 años y adultos jóvenes.¹ Los centros militares crean un ambiente que alberga e incrementa la incidencia de la enfermedad meningocócica.

Se piensa que son los adultos los que introducen el meningococo en el núcleo familiar, desencadenando la transmisión intrafamiliar. Por lo general, los niños pequeños y recién nacidos son los últimos en ser colonizados. En los casos tanto endémicos como epidémicos, tanto la frecuencia de portador en la nasofaringe como el riesgo de enfermedad meningocócica son mayores para los contactos intradomiciliarios de un paciente que para la población en general.³⁻⁶ Sin profilaxis la prevalencia de enfermedad meningocócica secundaria en los contactos intradomiciliarios varía de 4 a 7 casos por 1,000 contactos.^{5,7} El riesgo de enfermedad secundaria en contactos domiciliarios puede ser mayor si el caso índice corresponde a un niño y no a un adulto.³ El riesgo de enfermedad secundaria es mayor durante la primera semana después del diagnóstico del caso índice. Sin embargo, en un estudio se identificaron casos de enfermedad meningocócica secundaria hasta 9 meses después del caso primario.⁸

Existen cada vez más evidencias de que los patógenos de las vías respiratorias superiores actúan como cofactores para el desarrollo de enfermedad meningocócica. Por ejemplo, esta asociación es apoyada por el hecho de que el pico estacional de la enfermedad meningocócica corresponde al de la influenza y de otras infecciones de las vías respiratorias superiores. Además, se ha observado una relación temporal entre las epidemias de influenza y los incrementos en la enfermedad meningocócica.⁹ En varios estudios controlados, la infección por virus de la influenza u otros patógenos de las vías respiratorias superiores se asoció en forma significativa con la enfermedad meningocócica.¹⁰⁻¹² Entre los niños la exposición pasiva a humo del tabaco en el hogar se ha identificado también como un factor de riesgo para enfermedad

meningocócica.¹³

PATOGENIA

Para que *N. meningitidis* cause infección sistémica debe unirse al epitelio de la mucosa, evitar los mecanismos locales de defensa, penetrar en la barrera mucosa y sobrevivir en el espacio intravascular. Las proyecciones digitales de superficie llamados pili permiten a los meningococos unirse a las células epiteliales no ciliadas.¹⁴ Al igual que otras bacterias patógenas, los meningococos secretan proteasas que rompen la IgA, destruyendo así uno de los principales mecanismos de defensa de la mucosa.¹⁵ La endocitosis y el transporte intracelular de las vacuolas que contienen a los meningococos permiten el paso de estos organismos a la submucosa.¹⁴ Para sobrevivir y multiplicarse en el espacio intravascular los meningococos deben evitar los mecanismos inmunológicos de defensa inespecíficos y específicos, humorales y mediados por complemento.

La inmunidad correlaciona con la presencia de anticuerpos bactericidas en el suero, y el porcentaje de ataque específico para la edad de la enfermedad meningocócica se relaciona con la presencia de anticuerpos específicos contra grupos. Entre los grupos militares el riesgo de enfermedad meningocócica es mayor si no existe actividad bactericida contra la cepa patógena prevalente.¹⁶ La inmunidad natural se inicia y aumenta por la colonización de la nasofaringe con meningococo. Entre los niños susceptibles, la colonización de los meningococos avirulentos y de otras especies de *Neisseria* causa una respuesta inmunológica que tiene reacción cruzada con las cepas virulentas.¹⁷ Entre los adolescentes y adultos, la presencia de anticuerpos bactericidas contra meningococos patógenos se reforza y aumenta por la presencia esporádica en la nasofaringe de cepas agrupables y no agrupables avirulentas.^{11,18}

La actividad bactericida del sistema del complemento es importante para prevenir las infecciones primarias y recurrentes por *Neisseria* invasivas. Los individuos con deficiencias hereditarias de las fracciones terminales del complemento (i.e., deficiencia de C5, C6, C7, C8 o C9) desarrollan anticuerpos contra los meningococos, pero no tienen actividad bactericida dependiente del complemento. Aunque parecen sanos, estas personas son especialmente susceptibles a la enfermedad invasiva por *Neisseria*, con porcentajes de infección meningocócica que son entre 1,400 y 10,000 veces más frecuentes que en la población general.¹⁹ Alrededor del 50 por ciento de los individuos con deficiencia en las fracciones terminales del complemento tienen por lo menos un episodio de infección meningocócica, y 20 a 25 por ciento tienen más de un episodio. Las deficiencias de las fracciones tempranas del complemento (i.e., C1, C2, C3 o C4) se asocian en forma menos específica con la infección meningocócica, aunque también son más frecuentes otras infecciones causadas por bacterias encapsuladas. Además, estos pacientes tienen una mayor frecuencia de trastornos reumatológicos, como lupus eritematoso generalizado. La deficiencia heredada ligada al X de la properdina (un componente de la vía alterna del complemento) se ha asociado con mayor riesgo de infección meningocócica. Los pacientes adolescentes o adultos con infección meningocócica deben ser estudiados en busca de deficiencias del complemento, también deberá investigarse esta posibilidad en los enfermos con infección por serotipos poco habituales (como X, Y, Z o 29 E). El procedimiento estándar incluye el estudio de la actividad hemolítica total del

complemento en el suero del individuo.^{19,20} Si se sospecha una deficiencia hereditaria también deberá estudiarse a los familiares.

CUADRO CLINICO

Meningococemia

La infección meningocócica de la nasofaringe posterior tiene un curso asintomático o, cuando mucho, se manifiesta por un cuadro muy leve de inflamación de las vías respiratorias altas. Cuando a partir de la nasofaringe los meningococos invaden el torrente circulatorio, causan bacteremia, septicemia e infección localizada en uno o más órganos o sistemas, sobre todo en las meninges.

La severidad de la meningococemia va desde una enfermedad febril moderada y transitoria, hasta una enfermedad fulminante aguda, mortal en pocas horas. En ocasiones puede comportarse como una enfermedad crónica indolente que persiste de una semana a varios meses. Sin embargo, los síndromes meningocócicos no son entidades definidas, sino que constituyen un espectro continuo con considerable sobreposición de signos y síntomas.

La meningococemia se presenta con mayor frecuencia como una enfermedad febril aguda, relativamente leve. Se inicia con la aparición súbita de fiebre, calosfríos que pueden ser intensos, náusea, malestar, mialgias y artralgias. Sólo en raras ocasiones la enfermedad no progresa más allá de este punto; los síntomas se resuelven de manera espontánea y los hemocultivos tomados al inicio de la enfermedad habrán ya aislado el meningococo, indicando retrospectivamente una bacteremia transitoria. Lo más usual es que los pacientes experimenten una enfermedad progresiva con fiebre "en agujas", taquicardia, taquipnea, hipotensión moderada, toxemia y postración intensas. El exantema, que ocurre en el 75 por ciento de los pacientes, es la alteración que más destaca en el examen físico [ver figura 1]. Sin embargo, este exantema puede ser sutil y debe buscársele intencionada y repetidamente en la fase temprana de la enfermedad. En un principio se observan lesiones maculares, eritematosas, no pruriginosas, que desaparecen con la presión y miden de 2 a 15 mm de diámetro, en el tronco y las extremidades. Después aparece una erupción petenquial y pruriginosa, las petequias se localizan más a menudo en el tronco y las extremidades inferiores, pero pueden encontrarse en otras zonas, incluyendo las superficies mucosas. Pueden fundirse para formar hemorragias intracutáneas mayores, de color rojo-purpúreo que ocasionalmente se ulceran. Con la excepción de la recurrencia esporádica de esplenomegalia, el resto de las alteraciones que surgen en el examen físico tienen relación con sitios metastáticos de infección.

Figura 1
Erupción meningocócica

Meningococemia fulminante La meningococemia fulminante aguda (síndrome de Waterhouse-Friedericksen) ocurre en el 10 por ciento de los casos; es una enfermedad rápidamente progresiva y generalizada que produce colapso vasomotor y choque. Son graves las manifestaciones de toxemia. Las lesiones purpúricas de piel y mucosas crecen con rapidez y pueden aparecer extensas hemorragias intracutáneas. El choque puede acompañarse de insuficiencia cardíaca congestiva y deterioro del gasto cardíaco causado por miocarditis, que se ha encontrado en el examen histopatológico del 70 por ciento de los pacientes con meningococemia mortal.²¹ Con frecuencia ocurre coagulación intravascular diseminada, con diátesis hemorrágica subsecuente. En otros casos se produce la formación de trombos arteriales, que pueden causar gangrena de las extremidades y, finalmente, requerir amputación de alguna porción de la extremidad.

También puede desarrollarse insuficiencia renal oligúrica aguda y hemorragia suprarrenal, aunque la hemorragia suprarrenal bilateral no es la principal causa de estado de choque en los pacientes con meningococemia fulminante.

Meningococemia crónica La meningococemia crónica es la menos común de las infecciones bacterémicas por meningococos. Se caracteriza por fiebre, cefalea, exantema y dolores articulares que aparecen esporádicamente o persisten por varios días o semanas.²² En contraste con la septicemia meningocócica aguda, este síndrome induce una relación peculiar entre el huésped y el parásito que permite al primero tolerar la septicemia recurrente e intermitente. Los microorganismos aislados de estos pacientes son los mismos que los cultivados de pacientes con otras infecciones meningocócicas. Este dato sugiere que la meningococemia crónica es el resultado de una modificación de la susceptibilidad o la respuesta del huésped para el meningococo. La fiebre y los calosfríos se inician súbitamente, pero remiten y siguen un curso intermitente en el 60 por ciento de los casos. Los pacientes se sienten bien durante los periodos afebriles, pero después de los episodios febriles recurrentes, la fiebre puede volverse continua, y la enfermedad más tóxica. En el 90 por ciento de los casos aparecen gran cantidad de lesiones cutáneas durante los episodios febriles; las más frecuentes son las lesiones eritematosas maculopapulares, de 2 a 15 mm de diámetro (47 por ciento), pero se han descrito petequias (12 por ciento) y lesiones nodulares eritematosas, dolorosas y con un centro postular gris-azul (13 por ciento). Las lesiones nodulares eritematosas son muy similares a las que acompañan a la gonococcemia. En dos tercios de los casos ocurren artralgias migratorias con episodios aislados de artritis. Si el diagnóstico no se ha establecido y el tratamiento no se ha iniciado, pueden ocurrir, como complicaciones finales de la bacteremia, infecciones localizadas, tales como meningitis, endocarditis o artritis. La fase temprana de la bacteremia meningocócica responde muy bien a los antibióticos; por ello, es deseable establecer este diagnóstico antes de que ocurran infecciones localizadas que compliquen el cuadro.

Meningitis

La meningitis meningocócica es la más frecuente de las infecciones localizadas por meningococos, y ocurre más frecuentemente en niños menores de 5 años de edad. Debido a la reducción dramática en la

incidencia de *Hemophilus influenzae* tipo b atribuible a la inmunización con vacunas conjugadas contra este organismo, *N. meningitidis* es ahora más común que *H. influenzae* tipo b como causa de meningitis bacteriana tanto en niños como en adultos. Por lo tanto, el meningococo ocupa el segundo lugar (sólo después del neumococo) entre los agentes causales de meningitis purulenta aguda.¹ En los Estados Unidos, en 1995, la tasa de mortalidad global asociada con meningitis por meningococo fue del 3 por ciento. En el 20 a 40 por ciento de las infecciones meningocócicas la presentación clínica es como un cuadro único de meningitis purulenta aguda; no obstante, lo más frecuente es que la infección meníngea coexista con meningococemia. En este último caso los síntomas iniciales pueden ser los de la meningococemia, seguidos por rigidez de nuca, dolor dorsal, cefalea intensa, confusión, letargo y otros síntomas y signos de inflamación meníngea.

En algunos pacientes predominan los signos clínicos de infección, mientras que en otros la meningococemia es fulminante y la meningitis es menos franca. En raros casos el paciente tiene fiebre, calosfríos, cefalea y síntomas de bacteremia que gradualmente evolucionan, en varios días, hasta la meningitis clínica. En tales pacientes, el líquido cefalorraquídeo obtenido el primer día de los síntomas inespecíficos, contiene evidencia escasa o nula de inflamación; sin embargo, el cultivo revelará meningococos. En ocasiones se ha observado irritación meníngea acompañada de exantema petequeal y purpúrico en casos de endocarditis aguda por *Staphylococcus aureus*; sólo en raros casos se le encuentra acompañando a la meningitis por neumococos o estreptococos. Si bien la asociación de estas lesiones cutáneas con un cuadro de meningitis aguda sugiere el diagnóstico clínico de infección meningocócica, tal asociación puede también ocurrir, como se mencionó antes, en los casos de infección severa por *H. influenzae* en niños pequeños.²³ Así, en los niños pequeños deberá iniciarse el tratamiento antes de confirmar el diagnóstico, con un esquema de antimicrobianos eficaz tanto contra meningococos como contra *H. influenzae*.

Otros síndromes

Algunas veces se observa un cuadro de meningoencefalitis, caracterizado por coma, convulsiones y alteración de los reflejos profundos y de otros tipos. Los pacientes con meningitis y meningococemia, particularmente los adultos, tienen episodios más frecuentes y severos de miocarditis que los pacientes con meningitis aislada. La disfunción cardíaca, en especial la insuficiencia congestiva, contribuye en forma importante a la mortalidad en estos pacientes.

Otras infecciones meningocócicas supurativas incluyen endocarditis, pleuritis, endoftalmitis, peritonitis, artritis y pericarditis. La pericarditis purulenta aguda aparece como una infección primaria, o existe en relación con meningococemia, en el 2 por ciento de los pacientes con enfermedad meningocócica. La pericarditis purulenta se desarrolla en etapas tempranas de la evolución de una enfermedad meningocócica y frecuentemente produce taponamiento. Algunos pocos pacientes han desarrollado pericarditis constrictiva subaguda que requirió pericardiectomía. Se han informado casos raros de pericarditis meningocócica primaria, en los que una pleuritis simultánea dio lugar a que se hiciera un diagnóstico inicial erróneo de pleuropericarditis viral.^{24,25} Los hallazgos clínicos que orientan a pensar en

una etiología bacteriana incluyen curso febril hético, descompensación cardiaca progresiva y cuenta elevada de leucocitos polimorfonucleares en sangre periférica y en los derrames pleural y pericárdico.

La endocarditis meningocócica subaguda es difícil de distinguir de la meningococemia crónica; de hecho, se ha encontrado endocarditis en la necropsia de casos mortales de meningococemia crónica.²² La endocarditis meningocócica aguda pudiera ser sugerida por el desarrollo de disfunción valvular acompañando a la meningococemia aguda. Por fortuna, tanto la endocarditis meningocócica aguda como la subaguda son enfermedades muy raras.

La infección articular de la enfermedad meningocócica incluye a la artritis piógena aguda primaria y a la artritis mono o poliarticular relacionada con meningococemia. El líquido sinovial de las articulaciones infectadas es el característico de una artritis piógena.

La neumonía meningocócica se contrae por inhalación. Los síntomas son principalmente respiratorios, evolucionan de manera gradual, y no son característicos.^{26,27} En el 20 por ciento de los pacientes ocurre dolor pleurítico y discreto derrame pleural, es muy raro que exista empiema franco. Radiológicamente, se demuestra un infiltrado bronconeumónico alveolar en parches en el 80 por ciento de los pacientes; el resto tiene consolidación lobar. La bacteremia es poco común, ocurriendo en el 15 por ciento de los pacientes; además, el síndrome meningocócico rara vez se observa en este grupo. El examen del esputo, teñido con tinción de Gram, podrá revelar los leucocitos polimorfonucleares conteniendo los meningococos característicos; sin embargo, es difícil la confirmación bacteriológica por cultivo del esputo, dada la competencia ejercida por la flora de las vías aéreas superiores. Es más probable que se obtenga el diagnóstico si se realiza cultivo de las secreciones obtenidas por aspiración transtraqueal.

Aunque la infección anogenital por *N. meningitidis* es poco frecuente, parece ser que su incidencia está aumentando tanto en homosexuales como en heterosexuales. Se cree que estas infecciones se adquieren por actividad sexual oral-genital y oral-anal y su frecuencia es mayor en homosexuales masculinos, habiéndose identificado meningococos en el canal anal en el 2 por ciento de este grupo de individuos.^{28,29} Los meningococos que infectan las vías urogenitales y el canal anal causan un espectro clínico similar al que producen los gonococos: uretritis, epididimitis, cervicitis y enfermedad inflamatoria pélvica. La infección anal puede dar origen a proctitis, pero es habitual que no se acompañe de síntomas definidos. No se conoce la historia natural de la infección anogenital por meningococos, pero esta enfermedad deberá ser tratada con un régimen similar al de la infección gonocócica análoga.²⁸ Cuando ocurre una infección anogenital meningocócica en una pareja, ello no necesariamente implica el contacto sexual con un tercer individuo.

N. meningitidis es una causa poco frecuente de conjuntivitis purulenta, con un cuadro clínico semejante al de la conjuntivitis gonocócica. Los pacientes deben ser tratados con antibióticos tópicos y sistémicos porque existe riesgo significativo de enfermedad meningocócica invasiva.³⁰

Reacciones inflamatorias

Poliartritis y pericarditis Durante la convalecencia de una infección meningocócica puede desarrollarse poliserositis inflamatoria, vasculitis cutánea y epiescleritis. Las más comunes de estas condiciones no supurativas son la artritis poliarticular y la pericarditis. Estas reacciones pueden hacerse clínicamente evidentes después de 5 o 6 días de tratamiento con antibióticos, una vez que se ha controlado la infección,^{31,32} y se asocian a menudo con una exacerbación moderada de la fiebre y dolor local. El líquido obtenido de la zona de inflamación suele ser sanguinolento, pero puede ser purulento; invariablemente será estéril y con la tinción de Gram no se encontrarán microorganismos. La inflamación pericárdica pleural o sinovial ocurre como fenómeno aislado, aunque en ocasiones coexisten; pueden acompañarse de lesiones cutáneas de vasculitis, bulosas y nodulares. Estas complicaciones no responden a la antibioticoterapia, pero se resuelven después de iniciar el tratamiento con salicilatos, indometacina o esteroides. Deben evacuarse los derrames articulares persistentes o los derrames pericárdicos con repercusión hemodinámica. Sólo en raras ocasiones ocurre un daño importante y persistente de la articulación o del pericardio. Estas reacciones inflamatorias se han atribuido a respuestas inmunes del huésped.

DIAGNOSTICO

El recuento de leucocitos periféricos suele encontrarse elevado, llegando en ocasiones hasta 40,000/mm³; además, existe un incremento de las formas en banda. En la meningitis las alteraciones del líquido cefalorraquídeo son típicas de las que acompañan a las meningitis piógenas, aumento de la presión y concentración de proteínas, disminución de la concentración de glucosa, frecuentemente por debajo de 35 mg/dl y pleocitosis de 100 a varios miles de células por mm³, que son, casi en su totalidad, leucocitos polimorfonucleares. Algunas veces el líquido cefalorraquídeo obtenido en las primeras etapas de la meningitis mostrará poca evidencia de inflamación, aunque se podrá identificar al meningococo cuando se le someta a cultivo. Los líquidos de derrame, tales como el sinovial y pericárdico, son característicamente muy purulentos, con más de 50,000 neutrófilos/mm³. La concentración de glucosa se encontrará reducida y las proteínas aumentadas.

En la meningocemia los estudios de coagulación (i.e., disminución de plaquetas y aumento en los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina) reflejan grados variables de coagulación intravascular diseminada. Al empeorar la coagulopatía, en especial si existe sangrado activo, se presentará hipofibrinogenemia, fragmentación de eritrocitos, tiempo de trombina prolongado y títulos elevados de productos de degradación de la fibrina.

En ausencia de tratamiento antibiótico previo los meningococos pueden identificarse con facilidad de los cultivos de sangre o líquido cefalorraquídeo y, con frecuencia, de los líquidos purulentos de un derrame sinovial o pericárdico. Además, las lesiones cutáneas recientes de la meningocemia pueden contener al microorganismo. La tinción de Gram de cepillado de piel en el caso de erupción meningocócica muestra diplococos gram negativos hasta en el 80 por ciento de los casos.³³ La identificación de los meningococos a partir de muestras que contienen grandes cantidades de flora bacteriana normal se facilita con el uso

del medio de Thayer-Martin, que contiene vacomicina, polimixina y nistatina. Este medio puede inhibir patógenos diferentes a *Neisseria*, por lo que no debe emplearse para cultivar productos que de ordinario son estériles (v.gr., líquido cefalorraquídeo, pericárdico o sinovial). En el 50 a 70 por ciento de los pacientes con meningitis meningocócica el examen inmediato del líquido cefalorraquídeo revelará los microorganismos. De manera semejante, pueden observarse los diplococos gram negativos en los frotis de los líquidos sinovial y pericárdico, de aspirados de lesiones cutáneas y de la sangre de pacientes con meningococemia. Puede realizarse el diagnóstico etiológico usando inmunolectroforesis de contracorriente o aglutinación por latex para detectar antígenos meningocócicos específicos en el líquido o suero infectado.²⁴ La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) ha resultado un método sensible para detectar a los meningococos en el líquido cefalorraquídeo y la sangre^{34,35} y ha mostrado ser útil para establecer el diagnóstico en pacientes sometidos a tratamiento antibiótico y con cultivos negativos.³⁶

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Entre las enfermedades por considerar en el diagnóstico diferencial se encuentran los exantemas virales, particularmente la infección por ecovirus tipo 9, las enfermedades por rickettsias, tales como la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, el tifo epidémico y la enfermedad de Brill-Zinsser, infecciones por *Streptobacillus moniliformis* y *Spirillum minus*, gonococemia, septicemia por *H. influenzae* del tipo b, fiebre tifoidea, endocarditis aguda por *S. aureus*, los síndromes vasculíticos, tales como la poliarteritis nodosa, el síndrome de Churgg-Strauss y la púrpura anafilactoide (Henoch-Schönlein) y el síndrome del choque tóxico por exotoxina de *S. aureus*. En sus manifestaciones iniciales el síndrome de choque tóxico no puede diferenciarse fácilmente de la meningococemia. Por lo anterior, podrá requerirse un tratamiento antimicrobiano que sea eficaz tanto para el *S. aureus* como para los meningococos, mientras se establece el diagnóstico.

Las consideraciones epidemiológicas, como un viaje y la exposición a insectos vectores, los hallazgos clínicos y los datos de laboratorio, permitirán finalmente diferenciar entre la infección meningocócica y las enfermedades ya mencionadas. Si no se encuentran los datos característicos de la septicemia meningocócica, la meningitis o cualquier otra infección localizada por meningococos no podrán diferenciarse, sin la ayuda del laboratorio, de las infecciones por otras bacterias. El aislamiento del meningococo en la nasofaringe no indica, por sí mismo, enfermedad meningocócica.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección meningocócica debe iniciarse en cuanto se sospeche la enfermedad. El esquema estándar para adultos con meningococemia o meningitis consiste en penicilina G en dosis altas, 24 millones de unidades/día, administradas por vía intravenosa cada 2 horas. El tratamiento para los niños es el mismo que el de los adultos, pero la dosis es de 250,000 unidades/kg/día. También es eficaz la ampicilina intravenosa en dosis de 200 a 400 mg/día.

Hasta hace poco los meningococos tenían una sensibilidad uniforme a la penicilina, con concentraciones

inhibitorias mínimas (CIM) de 0.06 µg o menos. Por desgracia, parecen estar aumentando en frecuencia las cepas de meningococos menos sensibles a penicilina, y se han reportado meningococos con cierta resistencia en Inglaterra, España, Sudáfrica, Canadá, Grecia, Argentina y los Estados Unidos.³⁷ La CIM de penicilina para estas cepas varía de 0.1 a 1.0 µg/ml. Una investigación de los CDC de 100 cepas de meningococo aisladas en Estados Unidos en 1991 encontró que tres eran relativamente resistentes a la penicilina (CIM = 0.125 µg/ml).³⁸ Un estudio posterior de cepas recolectadas entre 1992 y 1995 demostró una prevalencia de CIM de penicilina aumentada de 7.6 por ciento. En 1995 el 23 por ciento de las cepas de meningococos aisladas en España era relativamente resistente a la penicilina.³⁹

El mecanismo de resistencia a la penicilina parece explicarse por una proteína fijadora de penicilina (PFP-2) alterada, que es codificada por el material genético transferido de cepas no patógenas de *Neisseria*.³⁷ La concentración máxima de penicilina en el líquido cefalorraquídeo es de 0.8 µg/ml, que es cercana a la CIM de las cepas resistentes. Sin embargo, se ha usado penicilina con éxito en pacientes con meningitis causada por meningococos relativamente resistentes, excepto en un caso en el que se emplearon dosis subóptimas del antibiótico.⁴⁰ Se reportó otro caso de un niño que desarrolló meningitis por meningococos a los 4 días de tratamiento con penicilina para una meningococemia y cuya cepa demostró ser relativamente resistente a la penicilina.⁴¹ Debido a los datos recientes sobre la prevalencia de la resistencia relativa a la penicilina, debe evaluarse de rutina la sensibilidad del meningococo en sangre y LCR. Esto puede lograrse enviando el meningococo aislado a un laboratorio de referencia.

Los antibióticos alternativos preferidos son el cloranfenicol y las cefalosporinas de tercera generación por su actividad confiable contra los meningococos, incluyendo cepas relativamente resistentes a la penicilina, y por su capacidad para penetrar en el líquido cefalorraquídeo. La mayoría de los especialistas consideran que la combinación de ceftriaxona o cefotaxima y vancomicina es el esquema antibiótico empírico de elección para pacientes con meningitis bacteriana para los que el tratamiento debe ser eficaz también contra *H. influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* sensible y resistente a penicilina.⁴² El cloranfenicol es eficaz para la infección meningocócica, pero su toxicidad hematológica es una limitante. Este agente debe usarse sobre todo en pacientes con hipersensibilidad anafiláctica a la penicilina. La dosis eficaz de ceftriaxona es de 100 mg/kg/día en niños y 4 g/día en adultos; el medicamento se administra por vía intravenosa en dosis divididas cada 12 horas. El cloranfenicol se administra por vía intravenosa en dosis de 100 mg/kg/día (adultos y niños) en dosis divididas cada 6 horas, con un máximo de 4 g/día. Siempre que sea posible, el cloranfenicol debe evitarse en neonatos por su mayor toxicidad y metabolismo errático en este grupo de pacientes. Otra alternativa, recién estudiada, es el uso de una fluoroquinolona. Un estudio sobre meningitis meningocócica realizado en Nigeria encontró que la trovafloxacin tuvo eficacia equivalente a la ceftriaxona, con una tasa de curación del 90 por ciento.⁴³ Sin embargo, el uso de fluoroquinolonas para el tratamiento de la enfermedad meningocócica invasiva debe considerarse aún en fase de investigación.

La pericarditis purulenta, la artritis y otras infecciones localizadas pueden ser tratadas con los esquemas empleados para la meningitis, aunque pueden ser suficientes dosis más bajas cuando la concentración dentro del líquido cefalorraquídeo no constituye una preocupación (penicilina G, 10 millones de

unidades/día, ceftriaxona, 2 g/día, y cloranfenicol, 2 g/día). La neumonía meningocócica primaria sin bacteremia puede tratarse con penicilina G procaínica en dosis de 600,000 unidades por vía intramuscular cada 8 a 12 horas. Debido a la frecuencia de la resistencia a sulfonamidas entre los meningococos, estos medicamentos no deben emplearse a menos de que se demuestre que la cepa aislada es sensible. Las cefalosporinas de primera y segunda generación tienen poca penetración en el líquido cefalorraquídeo, por lo que no son agentes óptimos para tratar la enfermedad meningocócica por la alta frecuencia de infección meníngea.

El antibiótico seleccionado debe continuarse por un periodo de 5 a 7 días después de que ha cedido la fiebre. El curso mínimo del tratamiento es de 7 días. En las infecciones muy complicadas es conveniente dar esquemas de tratamiento más prolongados; sin embargo, la persistencia de la fiebre no justifica la prolongación del tratamiento cuando existe el síndrome de poliserositis por mecanismo inmunológico.

Además de los antibióticos se requieren medidas de sostén. El estado de coma y la insuficiencia respiratoria requieren intubación endotraqueal y asistencia ventilatoria, además de manejo de las secreciones. Es frecuente que exista deshidratación e hipovolemia. En los pacientes con meningitis el tratamiento de los líquidos demanda la atención no sólo de la presión venosa central (PVC) y de la presión arterial, sino que además exige cuidado del edema cerebral. Cuando existe edema cerebral e hipertensión intracraneal, es adecuado restringir los líquidos (especialmente el agua libre) de 1,200 a 1,500 ml/día para los adultos. El edema cerebral también requiere tratamiento con manitol, dexametasona, o ambos.⁴⁴

La coagulación intravascular diseminada que se manifieste sólo por alteraciones de laboratorio no requiere tratamiento específico. La coagulopatía moderada puede revertirse si se trata la infección y se mantiene la presión arterial. El tratamiento de la coagulación intravascular diseminada se analiza en otra parte de la obra.

No está indicado administrar dosis de remplazo de esteroides a menos de que exista evidencia de hipoadrenalismo. Las dosis farmacológicas masivas de esteroides no tiene valor en el choque séptico, pero la administración pronta de dexametasona puede reducir la incidencia de secuelas neurológicas o audiológicas por la meningitis bacteriana.^{45,46} El efecto benéfico de los esteroides se ha demostrado en forma más concluyente en la meningitis secundaria a infección por *H. influenzae*, y no es claro si este beneficio también existe en la meningitis meningocócica. Se ha sugerido el uso de plasmaféresis para los pacientes con septicemia meningocócica fulminante con base en la reducción observada en la mortalidad en pacientes tratados al comparar con la mortalidad histórica en sujetos controles.⁴⁷ Sin embargo, los datos sobre el uso de este procedimiento son limitados y no es claro el mecanismo por el que se provoca beneficio. Los tratamientos diseñados para neutralizar la endotoxina, para bloquear los mediadores inflamatorios del huésped o para revertir la coagulopatía⁴⁸ son motivo actual de intensas investigaciones, pero los beneficios de estos agentes no se han demostrado.

Los antibióticos aunados a las medidas intensivas de sostén producen una tasa de supervivencia de 85 a

95 por ciento. La supervivencia es menor en los niños menores de 2 años de edad, entre los adultos mayores de 40 años y entre los pacientes con meningococemia, sobre todo cuando ésta se acompaña de choque y leucopenia. Si la infección aguda se trata con éxito y no surgen problemas intercurrentes graves, son raras las secuelas de la enfermedad por meningococo, incluyendo a la meningitis. Aunque se observan crisis convulsivas, parálisis de nervios craneales y otras deficiencias neurológicas focales durante las fases tempranas de la meningitis, éstas generalmente se resuelven. Algunas veces persiste el daño a los nervios craneales, más comúnmente a la porción auditiva del octavo par. Las complicaciones tardías, tales como la hidrocefalia comunicante, la tromboflebitis de los senos duros y los derrames subdurales son raras, pero deben sospecharse cuando persistan la obnubilación y el coma, o cuando estos datos aparezcan después de iniciar el tratamiento. Es muy poco usual la aparición de insuficiencia suprarrenal crónica secundaria a hemorragia suprarrenal bilateral.

PREVENCIÓN

La prevención de la diseminación es uno de los principales objetivos del tratamiento de la infección meningocócica. Debe restringirse la exposición a los pacientes infectados y administrar quimioprofilaxis a los contactos cercanos. Se ha informado de infecciones nosocomiales transmitidas de pacientes con neumonía meningocócica, por contacto directo o por vía aérea.⁴⁹ En consecuencia, debe aislarse a los pacientes con estas infecciones y observar precauciones respiratorias hasta que se haya administrado tratamiento antimicrobiano eficaz durante 24 horas. Se aconseja la administración rápida de quimioprofilaxis para los contactos caseros, personal y compañeros de guardería, y otros contactos estrechos del paciente con enfermedad meningocócica.⁵⁰ Se encuentra un mayor índice de portadores entre los miembros de la familia que entre otros contactos. Además, el riesgo de sufrir la infección es 500 a 1,000 veces mayor para estos individuos que para la población en general. El personal médico no necesita recibir profilaxis de rutina a menos de que haya realizado procedimientos en un paciente infectado que requieran de contacto estrecho, como intubación, aspiración o reanimación boca a boca. La infección meningocócica adquirida en el laboratorio es muy rara (sólo se han notificado 7 casos).⁵¹ El personal del laboratorio debe seguir las prácticas estándar de control de infecciones en forma cuidadosa al manejar las muestras clínicas. Son poco frecuentes los brotes de enfermedad meningocócica en las escuelas y prisiones.^{11,12,52} Estos pueden facilitarse por el contacto estrecho entre los estudiantes, como en los salones hacinados o autobuses escolares, o por epidemias concomitantes de infecciones virales respiratorias. Debido a que la diseminación del meningococo en las escuelas no es frecuente, no se recomienda la profilaxis de rutina a menos que exista una epidemia. Los CDC publicaron recientemente normas para evaluar y tratar las posibles epidemias causadas por el serogrupo C.⁵³

No se requiere efectuar cultivos de reconocimiento, ya que es necesario administrar quimioprofilaxis a todos los contactos cercanos. El tratamiento con antibióticos para la enfermedad meningocócica elimina rápidamente a *N. meningitidis* de las vías respiratorias superiores; sin embargo, con frecuencia pueden encontrarse meningococos similares a los de la infección original en la faringe poco después de completar el tratamiento.⁵⁴ Por lo tanto, el paciente que sufrió la enfermedad debe también recibir quimioprofilaxis antes de ingresarse del hospital, reduciendo así el peligro de introducir el

microorganismo en la población susceptible. Este enfoque no es necesario si el paciente es tratado con cefalosporinas de tercera generación porque estos antibióticos eliminan también el estado de portador faríngeo.

Los antibióticos que erradican a los meningococos susceptibles que colonizan la faringe incluyen sulfadicina, rifampicina, minociclina, ceftriaxona y ciprofloxacina. En la actualidad se recomienda para la profilaxis el uso de rifampicina, que es 80 a 90 por ciento eficaz para eliminar el estado de portador faríngeo. No debe usarse rifampicina si el organismo que causó el caso índice es resistente a este antibiótico. La prevalencia estimada actual de estas cepas es de alrededor del 2 por ciento. La ciprofloxacina, la ofloxacina y la ceftriaxona son buenas alternativas a la rifampicina.^{55,56} La ceftriaxona tiene la ventaja de no estar contraindicada durante el embarazo. La ciprofloxacina no ha sido autorizada para emplearse en niños. La sulfadiazina no se acepta ya para profilaxis de rutina porque la prevalencia de resistencia a las sulfonamidas es de alrededor del 60 por ciento. La minociclina causa toxicidad vestibular importante durante la quimioprofilaxis y, como otras tetraciclinas, puede ser tóxica para los niños y el tejido fetal.

Los esquemas de quimioprofilaxis para la enfermedad meningocócica son los siguientes: Rifampicina, por vía oral en 4 dosis cada 12 horas. Para los adultos, cada dosis es de 600 mg y para los niños de 10 mg/kg para los de 1 a 12 años y de 5 mg/kg para los menores de 1 año. La ciprofloxacina es eficaz cuando se administra por tiempo breve (500 mg por vía oral cada 12 horas durante 5 días)⁵⁷ o como una sola dosis oral (500 a 750 mg). La ceftriaxona se administra como una inyección intramuscular, 250 mg para los adultos y 125 mg para los niños menores de 12 años.

Se han desarrollado vacunas de polisacáridos para la prevención de enfermedades meningocócicas causadas por las cepas de los grupos A, C, Y y W-135. En general, estas vacunas no son adecuadamente inmunogénicas o protectoras para los niños menores de 18 meses de edad; sin embargo, son eficaces en niños mayores y adultos, y pueden utilizarse para el control de epidemias.⁵⁸ En forma semejante a las vacunas de conjugados de *H. influenzae* tipo b, se han construido vacunas de conjugados polisacárido-proteico de meningococo que en la actualidad se prueban en estudios de eficacia.⁵⁹

No se recomienda la vacunación universal contra la enfermedad meningocócica.⁵⁸ Sin embargo, la vacuna meningocócica se administra de rutina a los reclutas militares y se recomienda para las personas que viajan a la región sub-Sahara del África u otras áreas con alta incidencia de enfermedad meningocócica. Se han instituido campañas de vacunación en respuesta a epidemias de enfermedad meningocócica por serogrupo C. Los pacientes sometidos a esplenectomía por traumatismo o tumores no linfoides o los que tienen asplenia funcional tienen respuestas aceptables de anticuerpos contra meningococos al ser vacunados, y deben ser inmunizados por su alto riesgo de septicemia meningocócica grave.⁶⁰ Los individuos con deficiencias del complemento deben vacunarse también, aunque la eficacia de los anticuerpos específicos inducidos por la vacuna en estos pacientes no se ha establecido aún.¹⁹ El *American College of Health Association* ha emitido la recomendación de que las preparatorias y universidades ofrezcan en forma rutinaria la vacuna antimeningocócica a los estudiantes, incluso en

ausencia de una epidemia. Los CDC no apoyan esta estrategia por la baja incidencia de enfermedad meningocócica entre los estudiantes de preparatoria (< 1.3 por 100,000).⁶¹ La resolución definitiva de esta controversia puede requerir de estudios epidemiológicos adicionales y de la disponibilidad de vacunas de conjugados de polisacáridos.

El serogrupo polisacárido B es mal inmunógeno, por lo que la vacuna con éste será ineficaz. Se han desarrollado vacunas para el grupo B de meningococos que emplean proteínas externas de la membrana como los componentes antigénicos. Los estudios clínicos realizados en Brasil y Noruega sugieren que estas vacunas tienen una eficacia moderada para prevenir la infección en niños mayores.^{62,63} Sin embargo, ninguna de las vacunas del grupo B ha sido autorizada aún. Una limitación de las vacunas compuestas por proteínas de la membrana exterior es la falta de respuesta inmune cruzada a los diferentes serotipos o subtipos de los meningococos del grupo B. Se intenta la elaboración de nuevas vacunas con mejor inmunogenicidad incorporando variantes de las proteínas de la membrana exterior o modificando el polisacárido del grupo B.⁶⁴

Otras especies de *Neisseria*

Las así llamadas cepas "no patógenas" de *Neisseria* (*N. lactamica*, *N. mucosa*, *N. flavescens* y *N. subflava*) son comensales comunes de las vías respiratorias altas, pero en ocasiones causan infecciones potencialmente mortales.^{65,66} Se han informado cuadros de meningitis, clínicamente indistinguibles de los secundarios a *N. meningitidis*, por todas estas especies, en particular *N. subflava* y *N. mucosa*. También se han atribuido cuadros de endocarditis a las especies no patógenas, sobre todo a *N. sicca*, *N. mucosa* y *N. subflava*. La endocarditis suele tomar la forma de una enfermedad subaguda en pacientes con enfermedad valvular o cardiopatía congénita previa; no obstante, algunas veces la presentación es más aguda. Los hallazgos clínicos no pueden diferenciar esta enfermedad de la endocarditis causada por otras bacterias. También se ha informado que las cepas no patógenas de *Neisseria* pueden dar origen a septicemias sin infección focal productora. Se han observado exantemas cutáneos petequiales o purpúricos, y varios pacientes han sufrido síndromes sépticos fulminantes.

M. catarrhalis también ha sido causa de infecciones que ponen en peligro la vida, incluyendo meningitis, endocarditis y septicemia. Sin embargo, este microorganismo infecta con mayor frecuencia los senos paranasales, el oído medio y las vías respiratorias inferiores. *M. catarrhalis* es la tercera causa en importancia de otitis media en niños (aislada en 8 a 19 por ciento de los casos).⁶⁷ También se le ha encontrado como causa de bronconeumonía y bronquitis en adultos con enfermedad pulmonar crónica.⁶⁸

Por lo general, las infecciones por especies no patógenas de *Neisseria* pueden tratarse eficazmente con penicilina, si bien algunas cepas son resistentes a ella. Al menos 40 por ciento de las cepas de *M. catarrhalis* producen β -lactamasa, siendo así resistentes a la penicilina y ampicilina.⁶⁷⁻⁷⁰ Por ello, cuando se sospeche una infección por *M. catarrhalis*, o cuando se haya demostrado resistencia a la penicilina, deberá considerarse el empleo de cefalosporinas de segunda o tercera generación, trimetoprim con

sulfametoxazol, eritromicina, tetraciclina, o una combinación de amoxicilina y ácido clavulánico.^{69,70} Debe considerarse la sensibilidad a los antibióticos de la cepa productora de la infección para establecer el tratamiento.

Bibliografía

1. Robinson K, Wenger JD, et al: Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 337:970, 1997
2. Jackson LA, Schuchat A, Reeves MW, et al: Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States: an emerging threat. JAMA 273:383, 1995 [PMID 7823383]
3. Munford RS, Taunay A de E, de Morais JS, et al: Spread of meningococcal infection within households. Lancet 1:1275, 1974 [PMID 4134961]
4. Analysis of endemic meningococcal disease by serogroup and evaluation of chemoprophylaxis. Meningococcal Disease Surveillance Group. J Infect Dis 134:201, 1976
5. Meningococcal disease: secondary attack rate and chemoprophylaxis in the United States, 1974. Meningococcal Disease Surveillance Group. JAMA 235:261, 1976
6. Greenfield S, Feldman HA: Familial carriers and meningococcal meningitis. N Engl J Med 277:497, 1967
7. DeWals P, Hertoghe L, Borlee-Grimee I, et al: Meningococcal disease in Belgium: secondary attack rate among household, day-care nursery, and pre-elementary school contacts. J Infect 3(suppl 1):53, 1981
8. Cooke RPD, Riordan T, Jones DM, et al: Secondary cases of meningococcal infection among close family and household contacts in England and Wales, 1984-7. BMJ 298:555, 1989
9. Hubert B, Watier L, Garnerin P, et al: Meningococcal disease and influenza-like syndrome: a new approach to an old question. J Infect Dis 166:542, 1992 [PMID 1500737]
10. Moore PS, Hierholzer J, DeWitt W, et al: Respiratory viruses and *Mycoplasma* as cofactors for epidemic group A meningococcal meningitis. JAMA 264:1271, 1990 [PMID 2117679]
11. Morrow HW, Slaten DD, Reingold AL, et al: Risk factors associated with a school-related outbreak of serogroup C meningococcal disease. Pediatr Infect Dis J 9:394, 1990 [PMID 2114607]

12. Harrison LH, Armstrong CW, Jenkins SR, et al: A cluster of meningococcal disease on a school bus following epidemic influenza. Arch Intern Med 151:1005, 1991 [PMID 2025124]
13. Fischer M, Hedberg K, Cardoso P, et al: Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. Pediatr Infect Dis J 16:979, 1997 [PMID 9380476]
14. Stephens DS, Farley MM: Pathogenic events during infection of the human nasopharynx with *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae*. Rev Infect Dis 13:22, 1991
15. Lomholt H, Poulsen K, Caugant DA, et al: Molecular polymorphism and epidemiology of *Neisseria meningitidis* immunoglobulin A1 proteases. Proc Natl Acad Sci USA 89:2120, 1992
16. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS: Human immunity to the meningococcus: I. The role of humoral antibodies. J Exp Med 129:1307, 1969
17. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS: Human immunity to the meningococcus: II. Development of natural immunity. J Exp Med 129:1327, 1969
18. Reller LB, MacGregor RR, Beaty HN: Bactericidal antibody after colonization with *Neisseria meningitidis*. J Infect Dis 127:56, 1973 [PMID 4630238]
19. Figueroa JE, Densen P: Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev 4:359, 1991 [PMID 1889047]
20. Ellison RT III, Kohler PF, Curd JG, et al: Prevalence of congenital or acquired complement deficiency in patients with sporadic meningococcal disease. N Engl J Med 308:913, 1983
21. Hardman JM, Earle KM: Myocarditis in 200 fatal meningococcal infections. Arch Pathol 87:318, 1969 [PMID 4974826]
22. Benoit FL: Chronic meningococcemia: case report and review of the literature. Am J Med 35:103, 1963
23. Jacobs RF, Hsi S, Wilson CB, et al: Apparent meningococcemia: clinical features of disease due to *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis*. Pediatrics 72:469, 1983
24. Simon HB, Tarr PI, Hutter AM Jr, et al: Primary meningococcal pericarditis: diagnosis by countercurrent immunoelectrophoresis. JAMA 235:278, 1976 [PMID 811823]
25. Chow AW, Culver B, Yoshikawa TT, et al: Primary meningococcal pericarditis presenting with tamponade. Chest 67:611, 1975 [PMID 805035]

26. Irwin RS, Woelk WK, Coudon WL III: Primary meningococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 82:493, 1975 [PMID 164144]
27. Koppes GM, Ellenbogen C, Gebhart RJ: Group Y meningococcal disease in United States Air Force recruits. *Am J Med* 62:661, 1977 [PMID 404877]
28. Judson FN, Ehret JM, Eickhoff TC: Anogenital infection with *Neisseria meningitidis* in homosexual men. *meningitidis J Infect Dis* 137:458, 1978
29. Janda WM, Bohnhoff M, Morello JA, et al: Prevalence and site-pathogen studies of *Neisseria meningitidis* and *N. gonorrhoeae* in homosexual men. *JAMA* 244:2060, 1980
30. Barquet N, Gasser I, Domingo P, et al: Primary meningococcal conjunctivitis: report of 21 patients and review. *Rev Infect Dis* 12:838, 1990 [PMID 2237127]
31. Whittle HC, Abdullahi MT, Fakunle FA, et al: Allergic complications of meningococcal disease: I. Clinical aspects. *Br Med J* 2:733, 1973
32. Morse JR, Oretsky MI, Hudson JA: Pericarditis as a complication of meningococcal meningitis. *Ann Intern Med* 74:212, 1971 [PMID 4993503]
33. Taylor MR, Keane CT, Periappuram M: Skin scraping is a useful investigation in meningococcal disease. *BMJ* 314:831, 1997
34. Ni H, Knight AI, Cartwright K, et al: Polymerase chain reaction for diagnosis of meningococcal disease. *J. Clin Microbiol* 340:1432, 1992
35. Newcombe J, Cartwright K, Palmer WH, et al: PCR of peripheral blood for diagnosis of meningococcal disease. *J. Clin Microbiol* 34:1637, 1996
36. Radstrom P, Backman A, Qian N, et al: Detection of bacterial DNA in cerebrospinal fluid by an assay for simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and streptococci using a seminested PRC strategy. *J. Clin Microbiol* 32:2738, 1994 [PMID 7852565]
37. Saez-Nieto JA, Lujan R, Berron S, et al: Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Spain: a 5-year history (1985-1989). *Clin Infect Dis* 14:394, 1992 [PMID 1554823]
38. Jackson LA, Tenover FC, Baker C, et al: Prevalence of *Neisseria meningitidis* relatively resistant to penicillin in the United States, 1991. *J Infect Dis* 169:438, 1994

39. Nieto JAS, Vazquez JA: Moderate resistance to penicillin in *Neisseria meningitidis* Microbiologia SEM 13:337, 1997
40. Turner PC, Southern KW, Spencer NJB, et al: Treatment failure in meningococcal meningitis (letter). Lancet 335:732, 1990 [PMID 1969093]
41. Casado-Flores J, Osona B, Domingo P, et al: Meningococcal meningitis during penicillin therapy for meningococemia. Clin Infect Dis 25:1479, 1997 [PMID 9431405]
42. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Pediatrics 99:289, 1997
43. Hopkins S, Williams D, Dunne M, et al: A randomized controlled trial of oral or intravenous trovafloxacin versus ceftriaxone in the treatment of epidemic meningococcal meningitis. Programs and Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, September 15-18, 1996 (abstract No. LB21), American Society for Microbiology, Washington, DC
44. Wilson FE, Morse SR: Therapy of acute meningococcal infections: early volume expansion and prophylactic low dose heparin. Am J Med Sci 264:445, 1972 [PMID 4631175]
45. Odio CM, Faingezicht I, Paris M, et al: The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. N Engl J Med 324:1525, 1991
46. Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, et al: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. Lancet 342:457, 1993 [PMID 8102428]
47. Van Deuren M, Santman FW, van Dalen R, et al: Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. Clin Infect Dis 15:424, 1992 [PMID 1520788]
48. mith OP, White B, Vaughan D, et al: Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura Sfulminans. Lancet 350:1590, 1997 [PMID 9393338]
49. Rose HD, Lenz IE, Sheth NK: Meningococcal pneumonia: a source of nosocomial infection. Arch Intern Med 141:575, 1981 [PMID 6784686]
50. McCormick JB, Bennett JV: Public health considerations in the management of meningococcal disease. Ann Intern Med 83:883, 1975 [PMID 1106287]
51. Laboratory acquired meningococemia-California and Massachusetts. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 40:46, 1991

52. Feigin RD, Baker CJ, Herwaldt LA, et al: Epidemic meningococcal disease in an elementary-school classroom. *N Engl J Med* 307:1255, 1982 [PMID 6813733]
53. Control and prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks. Advisor Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46(RR-5):13, 1997
54. Abramson JS, Spika JS: Persistence of *Neisseria meningitidis* in the upper respiratory tract after intravenous antibiotic therapy for systemic meningococcal disease. *J Infect Dis* 151:370, 1985 [PMID 3918127]
55. Cuevas LE, Kazembe P, Mughogho GK, et al: Eradication of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in children and adults in rural Africa: a comparison of ciprofloxacin and rifampicin. *J Infect Dis* 171:728, 1995 [PMID 7876629]
56. Gilja OH, Halstensen A, Digranes A, et al: Use of single-dose ofloxacin to eradicate tonsillopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 37:2024, 1993
57. Pugsley MP, Dworzack DL, Horowitz EA, et al: Efficacy of ciprofloxacin in the treatment of nasopharyngeal carriers of *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 156:211, 1987
58. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Meningococcal vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 34:255, 1985
59. Lieberman JM, Chiu SS, Wong VK, et al: Safety and immunogenicity of a serogroups A/C *Neisseria meningitidis* oligosaccharide-protein conjugate vaccine in young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 275:1499, 1996 [PMID 8622225]
60. Ruben FL, Hankins WA, Zeigler Z, et al: Antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccine in adults without a spleen. *Am J Med* 76:115, 1984 [PMID 6419602]
61. Jackson LA, Schuchat A, Gorsky RD, et al: Should college students be vaccinated against meningococcal disease? A cost-benefit analysis. *Am J Public Health* 85:843, 1995
62. Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, et al: Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 338:1093, 1991 [PMID 1682541]
63. De Moraes JC, Perkins BA, Camargo MC, et al: Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sio Paulo, Brazil. *Lancet* 340:1074, 1992 [PMID 1357461]
64. Romero JD, Outschoorn IM: Current status of meningococcal group B vaccine candidates: capsular or noncapsular? *Clin Microbiol Rev* 7:559, 1994

65. Johnson AP: The pathogenic potential of commensal species of *Neisseria*. J Clin Pathol 36:213, 1983
66. Feder HM Jr, Garibaldi RA: The significance of nongonococcal nonmeningococcal *Neisseria* isolated from blood cultures. Rev Infect Dis 6:181, 1984 [PMID 6374834]
67. Kovatch AL, Wald ER, Michaels RH: b-Lactamase-producing *Branhamella catarrhalis* causing otitis media in children. J Pediatr 102:261, 1983 [PMID 6600498]
68. Hager H, Verghese A, Alvarez S, et al: *Branhamella catarrhalis* respiratory infections. Rev Infect Dis 9:1140, 1987 [PMID 3122301]
69. Stobberingh EE, Davies BI, van Boven CPA: *Branhamella catarrhalis*: antibiotic sensitivities and b-lactamases. J Antimicrob Chemother 13:55, 1984 [PMID 6607919]
70. Doern GV, Siebers KG, Hallick LM, et al: Antibiotic susceptibility of beta-lactamase-producing strains of *Branhamella (Neisseria) catarrhalis*. Antimicrob Agents Chemother 17:24, 1980 [PMID 6766292]

Figuras



Figura 1 Erupción meningocócica El brazo de un paciente con meningococemia y meningitis muestra petequias abundantes, algunas de las cuales coalescen para formar lesiones purpúricas y hemorrágicas intracutáneas.