

# ENFERMEDAD MENINGOCOCICA

## I— EXPERIENCIA CLINICO - EPIDEMIOLOGICA

M. A. GUZMAN, G. PRADA, M. SALAZAR, B. DE GALINDO, Y. DE IZQUIERDO

Se presenta la experiencia clínica adquirida en el INAS y el HMC entre 1974 y 1978 en 17 pacientes con enfermedad meningocócica y los estudios epidemiológicos de los contactos de estos casos. De los enfermos, 13 tuvieron meningitis reconocida clínicamente y documentada por cultivos. La respuesta clínica fue excelente con penicilina cristalina 24'000.000 U. I.V., durante 10 días. Tres (3) tuvieron meningocemia aguda con coagulopatía intravascular diseminada y severo estado tóxico. De éstos, uno falleció pocas horas después de su ingreso al hospital. Los otros dos, mejoraron con anticoagulación, penicilina y esteroides hidrosolubles. Uno de los pacientes sufrió la amputación de varios dedos de las manos y de la pierna derecha por gangrena secundaria a obs-

trucción vascular. Otro presentó un cuadro febril prolongado y lesiones purpúricas en las extremidades que se interpretó como una meningocemia crónica.

El estudio epidemiológico hecho en 698 contactos demostró 95 portadores sanos, 77 pertenecientes al serotipo C de N. meningitidis y 18 al serotipo A. Todos fueron tratados con rifampicina 600 mg. diarios durante 4 días. Los estudios de identificación del germen se hicieron mediante cultivos en medio de Thayer Martin, pruebas bioquímicas y serotipificación. En algunos casos en donde no se pudo aislar N. meningitidis por medio de cultivos, se recurrió a contraímmunoelectroforesis (CIE) y en uno se practicó biopsia de piel que comprobó la presencia de polisacárido del meningococo, junto con depósitos de C'3 y trombosis de los capilares. Se plantea en la discusión el uso de la heparina y de esteroides hidrosolubles en el tratamiento del shock séptico, lo mismo que el uso de rifampicina y minociclina en el control de los portadores. El cultivo periódico de nasofaringe, la mejoría de las condiciones sanitarias y el uso de vacunas para los serotipos A y C en las poblaciones

---

Dr. Miguel A. Guzmán: Jefe del Grupo de Microbiología e Inmunología, Instituto Nacional de Salud, Profesor Asociado Facultad de Medicina, Universidad Nacional; Dr. Guillermo Prada T.: Residente III de Medicina Interna, Hospital Militar Bogotá (en rotación por el Grupo de Microbiología e Inmunología INAS); Dr. Mario Salazar N.: Epidemiólogo Grupo de Microbiología e Inmunología (INAS); Dra. Betty de Galindo: Bacterióloga Unidad de Neisseria, Grupo de Microbiología e Inmunología, Instituto Nacional de Salud; Dra. Yolanda de Izquierdo: Bacterióloga Unidad de Neisseria, Grupo de Microbiología e Inmunología, Instituto Nacional de Salud.

Solicitud de separatas al Dr. Guzmán.

**de alto riesgo puede disminuir de manera notable la incidencia de la enfermedad.**

## INTRODUCCION

La enfermedad meningocócica es una de las entidades bacterianas agudas más delicadas de manejar, en donde un diagnóstico bacteriológico rápido es imperativo para establecer una conducta salvadora (1). En el mundo esta entidad sigue teniendo una frecuencia elevada, lo cual hace que su vigilancia y control no puedan descuidarse (2, 3). En nuestro medio no existe un claro panorama a nivel médico, como tampoco en sus aspectos de laboratorio, tratamiento y control (4-6).

En el presente trabajo nos proponemos llamar la atención sobre el problema, presentar nuestra experiencia clínico-epidemiológica adquirida durante los años de 1974 a 1978 en el Instituto Nacional de Salud (INAS) y el Hospital Militar Central (HMC) y recomendar conductas de vigilancia y control en brotes epidémicos.

## MATERIAL Y METODOS

**Pacientes.** Los pacientes, 17 en total, pertenecían todos a las Fuerzas Armadas o tenían vinculación directa, como en el caso del hijo de un suboficial (Tabla 1).

**Cepas y medios de cultivo.** Las cepas en estudio se sembraron en medios selectivos de Thayer Martin y se incubaron en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 10%. Luego de 18 horas a 37°C., se examinaron los cultivos. Los crecimientos presuntivos de *Neisseria* fueron estudiados mediante la prueba de la oxidasa, y cuando ésta fue positiva se realizaron coloraciones de Gram. Las cepas compatibles con *Neisseria* se sometieron a pruebas de fermentación sobre azúcares en medio de CTA, siguiendo para ello las recomendaciones estandarizadas por el INAS, para este tipo de estudios (7).

**Serotipificación.** Cuando el patrón de fermentación demostró que se trataba de *Neisseria meningitidis*, se realizó una re- siembra a partir del medio CTA sobre el medio de Thayer Martin y se incubó a 37°C. en atmósfera de CO<sub>2</sub>. Comprobado su crecimiento se hicieron aglutinaciones en láminas con sueros polivalentes y luego monoespecíficos A, B, C y D, siguiendo para ello la técnica recomendada por el Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) (8).

**Contrainmuno-electroforesis (CIE).** En 4 casos en donde no se aisló el germen por cultivo, se realizó electroforesis de contracorriente para investigar polisacáridos C y A circulantes, sobre gel de agarosa al 3% en una cámara Elphor con una fuente de poder D.C. Shandon (9-11).

**Inmunopatología.** En un paciente se tomó una biopsia de piel, la cual se congeló en nieve carbónica-acetona. Posteriormente se hicieron cortes de criostato a 4 micras, los cuales se procesaron con sueros humanos positivos para anticuerpos anti-A y anti-C; luego de incubarse por 30' a 37°C. se lavaron en solución salina buffer y se hicieron reaccionar con sueros anti-IgG humana obtenidos de cabra y conjugada con isotiocianato de fluoresceína (ITCF). Otros cortes fueron tratados con suero anti-C'3 humano conjugado; los controles usados fueron preparaciones de piel normal y de piel del paciente tratadas con sueros negativos. Las observaciones se hicieron en un microscopio Ortho-Plan-Leitz, con iluminación incidente, combinación de filtros 3, filtro G/38 y barrera K 510. Para fotografía se usó un sistema Leitz, combiphot, película HP5-Ilford Asa 400, tiempo de exposición máxima 1 minuto, aumento de 250x.

**Estudios epidemiológicos.** Determinado el origen de los pacientes se procedió a realizar los estudios epidemiológicos de los portadores, desplazando para ello un equipo constituido por un médico epidemiólogo, una bacterióloga y una enfer-

Tabla 1. Cuadros clínicos y procedencia . . .

FECHA	PROCEDENCIA	C. CLINICO	Nº CASOS	AGENTE CAUSAL
OCTUBRE/74	BOGOTA: BATALLON PAEZ	MENINGITIS	1	<i>Neisseria meningitidis</i> . GRUPO C
DICIEMBRE/74	BOGOTA: BATALLON CABALL .	MENINGITIS	3	<i>Neisseria meningitidis</i> . GRUPO C
ENERO/75	BOGOTA: CASA FISCAL	MENINGITIS	1	<i>Neisseria meningitidis</i> . GRUPO C
ENERO/77	BOGOTA: BASE AEREA CATAM	MENINGITIS	1	<i>Neisseria meningitidis</i> . GRUPO C
NOVIEMBRE/77	MELGAR: BASE TOLEMAIDA	MENINGITIS	1	<i>Neisseria meningitidis</i> . GRUPO C
JUNIO/78	YOPAL: BASE YOPAL	MENINGITIS MENINGOCOCEMIA	3 2	<i>Neisseria meningitidis</i> . GRUPO C <i>Neisseria meningitidis</i> . GRUPO A
NOVIEMBRE/78	MELGAR: BASE TOLEMAIDA	MENINGOCOCEMIA CRONICA	1	<i>Neisseria meningitidis</i> . GRUPO A
NOVIEMBRE/78	YOPAL: BASE YOPAL	MENINGITIS MENINGOCOCEMIA* MENINGOCOCEMIA	3 1 1	<i>Neisseria meningitidis</i> . GRUPO C <i>Neisseria meningitidis</i> . GRUPO A <i>Neisseria meningitidis</i> . GRUPO C

\*Falleció a las 96 horas de instalado el cuadro.

mera auxiliar. Cada uno de los miembros de los batallones en donde se presentaron las epidemias y los contactos directos de los casos índice fueron estudiados. De cada uno se tomó una muestra nasofaríngea, la cual se sembró de inmediato sobre medio de Thayer Martin en su modalidad de medio de transporte (12), o sobre el sistema de microcultivo múltiple estandarizado por el INAS (13). Todos los cultivos y sus datos pertinentes fueron remitidos al instituto para proseguir los estudios, siguiendo procedimientos iguales a los de los casos índice y los hallados portadores fueron de inmediato informados a los Organismos Sanitarios Militares junto con las recomendaciones pertinentes.

**RESULTADOS**

Cuadro clínico. Todos los pacientes eran del sexo masculino, con edades que variaron entre los 18 y los 19 años, excepto un niño de 6 meses; procedían de diversos batallones de Bogotá, Yopal (Casanare) y Melgar (Tolima) (Tabla 1). De ellos, trece tuvieron meningitis, tres meningococemia aguda y uno la variedad crónica (Tabla 2).

La enfermedad se presentó en todos los casos de meningitis de manera súbita, con cefalea, fiebre con escalofríos, náusea y vómito. Dos tuvieron pérdida de la conciencia de instalación rápida (convulsiones); uno tuvo confusión mental y otro una crisis de agitación sicomotora (Tabla 3). El examen físico demostró signos de irritación meníngea lo mismo que alteración de la conciencia que variaba de la confusión al coma profundo en la mitad de los casos. Los demás estaban lúcidos o somnolientos. Se encontró en algunos enfermos hiper-

Tabla 2. Cuadro clínico y agente causal.

ENTIDAD	Nº CASOS	<i>Neisseria meningitidis</i>	
		GRUPO C	GRUPO A
MENINGITIS	13	13	0
MENINGOCOCEMIA	4	1	3
TOTAL	17	14	3

Tabla 3. Signos clínicos y síntomas.

SIGNOS	Nº CASOS
RIGIDEZ DE NUCA	10
KERNING Y BRUDZINSKI	10
HIPERREFLEXIA	6
PETEQUIAS	5
ESTUPOR	5
LUCIDEZ	4
COMA	3
EQUIMOSIS EXTENSAS	3
ESPASTICIDAD GENERALIZADA	2
DESHIDRATACION	2
ADENOPATIAS	1
HERPES LABIAL	1
PALIDEZ	1
SECRECION URETRAL	1
SINTOMAS	Nº CASOS
CEFALEA	12
FIEBRE	12
ESCALOFRIO	11
VOMITO	8
CONFUSION MENTAL	5
CONVULSIONES	2
AGITACION SICOMOTORA	1
PARESTESIAS EN MIEMBROS	1
MIALGIAS GENERALIZADAS	1
DOLOR ABDOMINAL	1

reflexia y espasticidad. Las petequias en la porción distal de las extremidades fueron un hallazgo frecuente (Figuras 1-3).

Los tres pacientes con meningococemia aguda tuvieron también un comienzo



Figura 1. Múltiples petequias en extremidades en un caso de meningitis meningocócica.

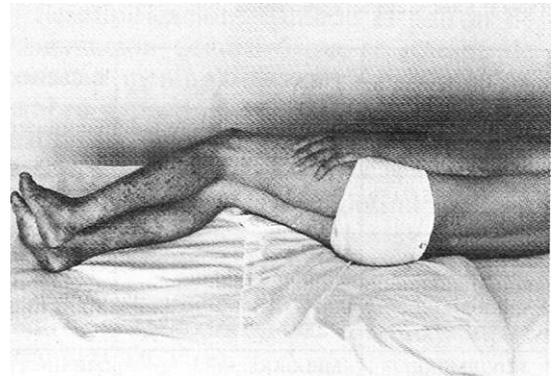


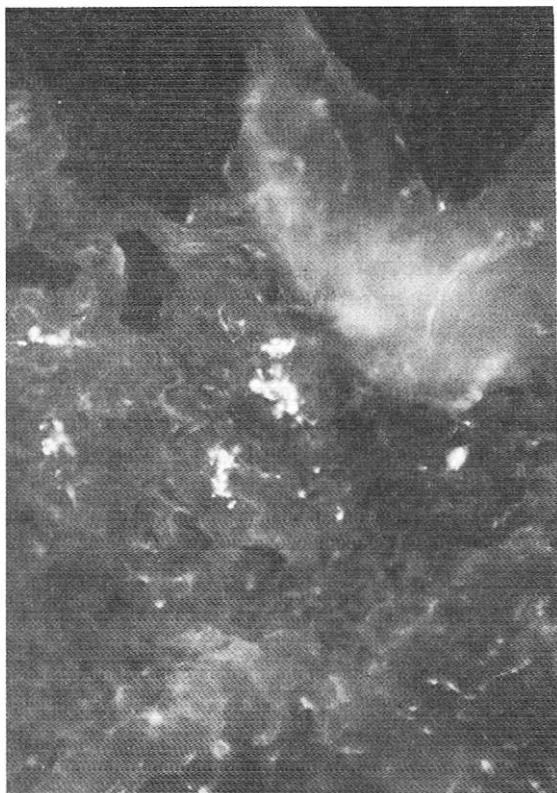
Figura 2. La foto muestra la distribución centrifuga de las petequias en un caso de meningitis meningocócica.



Figura 3. Grandes áreas equimóticas en un caso de meningococemia. Nótese el área de donde se tomó la biopsia.

repentino, con síntomas generales similares a los ya descritos, pero en pocas horas se encontraban en un severo estado tóxico acompañado de deshidratación severa y extensas lesiones equimóticas que comprometían de manera particular la porción distal de las extremidades. Uno de ellos tenía al cabo de 12 horas, a pesar de la precocidad en la iniciación del tratamiento, signos de necrosis en la porción distal de manos y pies (Figuras 4-6). Era llamativo que dos de ellos estaban lúcidos y el LCR tomado posteriormente no mostró anomalías.

Uno de los pacientes presentó un cuadro febril de 15 días de evolución sin alteraciones notorias del estado general, sin compromiso meníngeo y lesiones purpúricas en miembros inferiores, que simulaban una púrpura alérgica. La coincidencia con



**Figura 4.** Estudios de inmunofluorescencia que muestran depósitos de polisacárido C, en biopsia de piel en un caso de meningococemia. Nótese los depósitos en capilares (250x).

la epidemia de noviembre de 1978 hizo que a pesar de la negatividad de los cultivos se practicara una CIE que fue positiva para polisacárido de meningococo del grupo A, a niveles significativos para enfermedad activa (0,32  $\mu\text{g/ml.}$ ).

Laboratorio. El cuadro hemático mostró en la mayoría, severa leucocitosis con desviación a la izquierda y aumento de la VSG (Tabla 4). En los casos de meningitis se comprobó en el LCR aumento de la celularidad a expensas de los neutrófilos, glucorraquias hasta de cero y aumento en la cantidad de proteínas (Tabla 5). El extendido del LCR fue positivo sólo en dos casos, en los cuales se observaron diplococos Gram negativos, que hicieron sospechar la enfermedad. La identificación del germen se hizo en trece pacientes mediante cultivos y en cuatro por CIE. La negatividad de los cultivos en estos últimos es ex-



**Figura 5.** Meningococemia aguda. Nótese las extensas zonas de equimosis.

plicable por el tratamiento antibiótico previo. En los cuatro fue posible demostrar niveles de 0,32  $\mu\text{g/ml.}$  de anticuerpos anti-polisacáridos: en tres anti-A y en uno anti-C. Los estudios de aglutinación con sueros mono-específicos demostraron que los trece restantes pertenecían al serotipo C (Tabla 2). En un paciente se realizó cultivo-biopsia de petequia y fue negativo (Figura 3).

Evolución. Se caracterizó en los que padecían de meningitis, por una rápida respuesta al tratamiento, determinada según el caso, por mejoría del estado general, de la conciencia y de los signos neurológicos, lo mismo que por estabilización de las lesiones equimóticas y petequiales. En los enfermos de 1974 y 1975 se utilizó el antiguo esquema triconjugado: penicilina, cloranfenicol y sulfa. En las epidemias de 1977 y 1978 todos recibieron penicilina cristalina a dosis de 2'000.000 U. I. V.



Figura 6. Meningococemia aguda. Nótese las áreas de equimosis muy extensas en extremidades inferiores.

cada 2 horas y cloranfenicol 1 gr. I.V. cada 3 horas. Tan pronto se conoció el resultado del cultivo o de la CIE, se suspendió este último y se continuó con penicilina a la misma dosis hasta completar 10 días. No se presentaron complicaciones ni secuelas. De los tres pacientes con meningococemia aguda, uno falleció a las 8 horas de su ingreso al hospital y 96 horas después de iniciada la enfermedad, en shock séptico irreversible, a pesar de antibióticos, heparina, esteroides hidrosolubles y agentes inotrópicos (isoproterenol). La autopsia demostró extensas lesiones equimóticas en el tronco y las extremidades. En todas las vísceras, incluyendo pulmón, corazón, bazo, hígado, intestinos, riñones y suprarrenales se evidenció la presencia de grandes zonas de hemorragia intraparenquimatosas. Además, los riñones estaban edematosos, había lisis de la cortical en las suprarrenales y el bazo estaba aumentado de tamaño. El cerebro no mostraba alteraciones de importancia, y esto concordaba con la lucidez del paciente hasta el momento de la muerte. Los dos restantes tuvieron una evolución rápida, uno de ellos por coma prolongado (tenía meningitis asociada) y extensas lesiones necróticas en las extremidades que obligaron a la amputación de cuatro dedos en la mano

Tabla 4. Cuadro hemático.

EPIDEMIA	CASOS	HCTO.	H B.	LEU.	MIEL.	CAY.	NEU.	EOS.	MON.	LIN.	VSG
BOGOTA DIC/74	1	45	13,5	22.300	0	12	83	0	0	5	17
	2	51	15,5	16.000	0	12	81	0	1	6	10
	3	46	14,6	13.900	0	5	71	0	0	24	20
YOPAL JUNIO/78	1	40	11,2	21.100	0	0	93	0	0	7	10
	2	45	14,6	14.600	0	1	92	0	0	7	20
	3	36	10,8	25.000	2	12	81	0	0	6	50
	4	36	11,2	8.000	0	2	77	0	0	22	20
YOPAL NOV/78	1	34	11,9	34.500	2	18	74	—	—	6	25
	2	41	12,7	36.600	—	7	87	—	—	6	10
	3	41	12,3	20.600	—	9	85	—	—	6	26
	4*	39	12,3	10.400	—	1	73	—	—	26	16
	5*	20	6,1	23.900	2	36	28	2	—	28	7
MELGAR TOLEMAIDA NOV/78	1*	47	15,0	10.200	—	—	76	—	—	26	4

\* Corresponden a los casos de MENINGOCOCEMIA.

derecha y dos en la izquierda (Figura 7), además de la pierna derecha a nivel del tercio medio. En anatomía patológica se demostró gangrena seca y signos de infección y de obstrucción tanto de los vasos superficiales como de los profundos. Al tratamiento antibiótico enunciado se adicionaron esteroides hidrosolubles los dos primeros días, heparina y aspirina por sonda nasogástrica durante 10 días. Este enfermo se recuperó por completo y actualmente se encuentra en Rehabilitación para procurarle una prótesis de su pierna derecha. El tercer paciente no tenía evidencia de compromiso del SNC ni de obstrucción de los vasos profundos de sus miembros, pero sí muy extensas lesiones superficiales (Figura 8), que se ulceraron y requirieron posteriormente injertos y terapia antibiótica adicional. La biopsia de piel de este enfermo demostró un denso infiltrado linfo-histio-plasmocitario con neoformación de capilares e hiperplasia del endotelio vascular. En la inmunofluorescencia se observaron depósitos de polisacárido de meningococo del serotipo C, de C'3 y trombosis de capilares (Figuras 4, 9 y 10). Los estudios de coagulación en los tres pacientes pusieron de presente una coagulopatía intravascular diseminada (CID), con TP y TPT prolongados, tromboci-



Figura 7. Meningococemia aguda. Nótese la necrosis en falanges distales.

topenia, consumo del fibrinógeno y productos de degradación positivos.

Estudio de portadores. El primer caso de octubre de 1974 provenía del batallón Páez y se consideró esporádico. Luego se presentaron tres casos de meningitis en el Batallón de Caballería de Usaquén. Se hizo un estudio de contactos en 250 hombres y se encontraron once portadores de N. meningitidis del grupo C; correspondió por tanto a un brote epidémico. En diciembre de 1975 se presentó un nuevo caso en un

Tabla 5. Estudio inicial de LCR.

LUGAR Y FECHA	CASOS	ASPECTO	CELULAS	% NEU.	% LIN.	GLUC. mg. %	PROT. mg. %	CLOR. mg. %
BOGOTA DIC/74	1	TURBIO	5.100	9 7	3	36,3	340	6 9 0
	2	TURBIO	3.200	9 8	2	12	207	6 9 0
	3	TURBIO	24.600	9 6	4	10	287	7 1 3
YOPAL JUNIO/78	1	TURBIO	33.300	9 5	5	13	608	6 9 0
	2	TURBIO	19.000	9 3	7	0	267	6 3 3
	3	TURBIO	1.200	9 5	5	21	109	7 0 2
	4	CLARO	1	-	1	71	35	6 7 1
YOPAL NOV/78	1	TURBIO	3.000	9 5	5	7,6	251	6 8 5
	2	TURBIO	4.800	9 5	5	23	131	7 2 5
	3	TURBIO	536	9 1	9	6,6	280	-
	4*	TURBIO	700	6 9	3 1	77	40	-
	5*	NO SE HIZO						
MELGAR TOLEMAIDA NOV/78	1*	CLARO	3	-	100	67	69	-

\* Corresponden a los cuadros de MENINGOCOCEMIA.



Figura 8. Meningococemia aguda. Nótese las extensas áreas de necrosis en fase de resolución.

niño de 6 meses, hijo de un suboficial habitante en Usaqué; el estudio epidemiológico no arrojó ninguna luz sobre el origen, por cuanto ninguno de los miembros del medio familiar resultó portador. En enero de 1977 se presentó un caso aislado en la base aérea CATAM y otro en noviembre del mismo año en la base de Tolemaida, (Melgar). La encuesta epidemiológica sobre 123 contactos arrojó ocho portadores de *N. meningitidis* del grupo C. En la base de Yopal se presentaron en julio de 1978, tres pacientes con meningitis y uno con meningococemia. Se investigaron 172 contactos de los cuales 34

eran portadores: trece del grupo C y 12 del grupo A. Nuevamente, en noviembre aparecieron cinco nuevos enfermos, tres con meningitis y dos con meningococemia y la investigación sobre 153 contactos encontró 56 portadores, 45 del grupo C y 6 del grupo A (Tabla 6).

Todos los contactos positivos fueron aislados y tratados con rifampicina a dosis de 600 mg. diarios durante 4 días. Sobre el medio ambiente se establecieron medidas de control y saneamiento consistentes en ventilación, aseo general y eliminación de la aglomeración en los dormitorios. Se amplió además la ilustración sobre la naturaleza de la enfermedad.

## DISCUSION

La infección por *N. meningitidis* es un problema que sigue vigente y además de las zonas reconocidas como endémicas, ocurren ocasionales epidemias graves como la muy reciente en el Brasil con miles de casos en la población civil, causados tanto por meningococo del grupo C, como del grupo A (2). Entre nosotros a pesar de existir informes de casos clínicos tanto en el

Tabla 6. Estudio de portadores.

FECHA	ORIGEN CASO INDICE	Nº DE CONTACTOS	Nº DE PORTADORES	MICROORGANISMO
ENERO/75	BOGOTA BATALLON CABALL. BATALLON JAMAICA	250	11	<i>Neisseria meningitidis</i> . GRUPO C. 11
NOVIEMBRE/77	MELGAR BASE DE TOLEMAIDA	123	8	<i>Neisseria meningitidis</i> . GRUPO C. 7 <i>Neisseria meningitidis</i> . GRUPO A. 1
JULIO/78	YOPAL BASE DE YOPAL	172	34*	<i>Neisseria meningitidis</i> . GRUPO C. 13 <i>Neisseria meningitidis</i> . GRUPO A. 12
NOVIEMBRE/78	YOPAL BASE DE YOPAL	153	56**	<i>Neisseria meningitidis</i> . GRUPO C. 45 <i>Neisseria meningitidis</i> . GRUPO A. 6

\* 9 Cepas sin tipificar

\*\*5 Cepas sin tipificar

Ministerio de Salud, como en la literatura nacional (4-6), no conocemos estudios sobre epidemias ocurridas y no aparecen estudios bacteriológicos e inmunoseroológicos completos que dejen establecido el diagnóstico sin lugar a dudas. La información reunida por nosotros muestra un problema focalizado a hombres jóvenes de las Fuerzas Armadas, cuyo comportamiento clínico y epidemiológico corresponde a las descripciones clásicas (14, 15). El caso de Yopal ocurrido en noviembre de 1978 es muy demostrativo del fenómeno, por cuanto sobre una población confinada donde se demostró una tasa de portadores alta, indicativa de una amplia circulación de microorganismos, se recibió un contingente nuevo de 250 reclutas lo que originó una epidemia sobre esta nueva población con cinco casos, dos de ellos meningocemia y uno fatal. Los hallazgos de este estudio permiten plantear ya claros conceptos para el manejo de situaciones similares en nuestro medio. En primer lugar el médico, más aún el adscrito a organismos militares, debe estar conciente de esta eventualidad;



Figura 9. Estudios de inmunofluorescencia que muestran depósitos de C3 sobre endotelio y en un trombo en un capilar. Biopsia de piel de una meningocemia (250x).

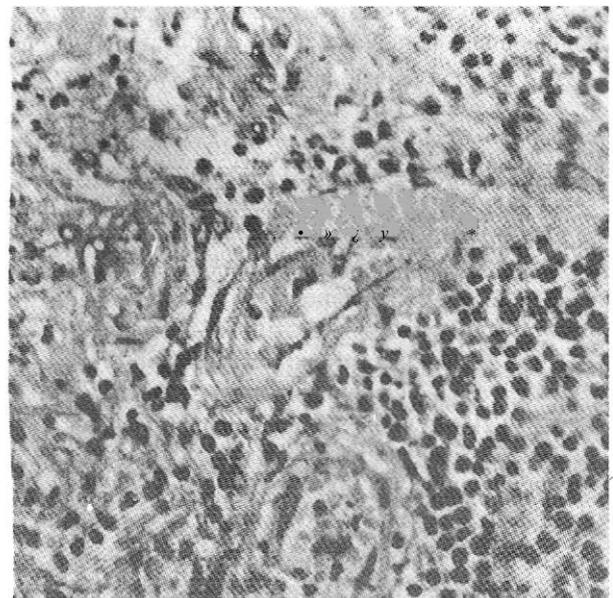
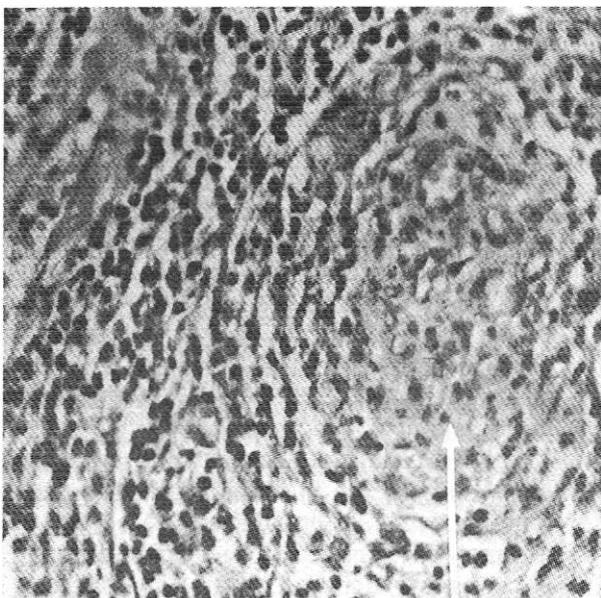


Figura 10. En medio de un denso infiltrado inflamatorio crónico, linfohistioplasmocitario, hay neoformación de capilares (flecha) e hiperplasia del endotelio.

los laboratorios deben tener personal y disponibilidad para lograr un diagnóstico oportuno y confiable y éste debe informarse obligatoriamente a los organismos sanitarios para realizar los estudios epidemiológicos correspondientes que permitan tomar las medidas necesarias de control.

Ante la presunción clínica, el estudio del LCR es ineludible para buscar el constante aumento de las proteínas, aumento muy notable de los polimorfonucleares y baja en la concentración de glucosa. El examen directo con coloración de Gram es imprescindible, siendo el hallazgo de diplococos Gram negativos intracelulares altamente presuntivo. Debe tenerse en cuenta que el número de diplococos intracelulares puede ser apenas ocasional. Con estos hallazgos debe instituirse sin demora el tratamiento, permitiendo que los cultivos sobre medio selectivo de Thayer Martin prosigan, para confirmación ulterior. La electroforesis de contracorriente para identificar el polisacárido debe hacerse sin dilación; su hallazgo en el LCR o en el suero tiene igual valor al aislamiento por cultivo y establece el diagnóstico en tiempo muy breve, tal como estas situaciones lo requieren.

El manejo terapéutico de la meningitis no complicada es simple. No parece conveniente hacer ninguna modificación al tratamiento recomendado siendo, mientras no haya contraindicación, la penicilina cristalina la droga de elección (16, 17), pues la *N. meningitidis* tiene una extraordinaria sensibilidad a este antibiótico. Una concentración de 0,1 µg/ml. es inhibitoria y es posible que concentraciones tan bajas como 0,01 µg/ml. sean suficientes. Un esquema de tratamiento para todos los casos con dosis de 2'000.000 de U.I.V. cada dos horas por un término no inferior a 10 días, asegura la recuperación total (17). En caso de pacientes hipersensibles a la penicilina, la droga alterna es el cloranfenicol. Un gramo endovenoso cada tres horas por 10

días es suficiente. Lo que sí parece no tener ningún lugar en la terapia moderna de esta entidad es la asociación penicilina, cloranfenicol, y mucho menos el viejo esquema triconjugado (14, 16, 18, 19).

La patogenia de la meningococemia no es clara todavía. Se la ha explicado como parte de un cuadro terminal caracterizado por shock, cianosis, y severa coagulación intravascular diseminada (20, 21) que tiene como hallazgos histopatológicos comunes la hemorragia suprarrenal bilateral, miocarditis focal, edema cerebral y trombosis diseminada (20). Se supone que la *N. meningitidis* libera un lipopolisacárido que en su calidad de endotoxina puede ocasionar una serie de acciones disímiles, causando lesiones endoteliales (22), con trombosis secundaria, quizás activación alterna del complemento, con fenómenos de agregación plaquetaria y leucocitaria, conduciendo finalmente a la formación de microtrombos que a nivel de los capilares pulmonares pueden llegar a producir cor pulmonale agudo (21, 23-25).

Los fenómenos equimóticos extensos conforman un cuadro similar al fenómeno de Schwartzman generalizado, con lesiones a nivel de riñón y suprarrenal y con activación del factor Hageman, generando un cuadro de coagulación intravascular diseminada (26). Estudios experimentales en conejos con meningococemia parecen demostrar que en los conejos pretratados con heparina, el fenómeno de la coagulopatía de consumo no se presenta; pero sí los fenómenos trombóticos de la microcirculación pulmonar (27). Por lo tanto, la heparina por sí sola no sería útil en estos casos, siendo deseable el uso adicional de antiagregantes plaquetarios (20, 21, 28, 29). Esto último no ha sido valorado concluyentemente en el manejo práctico de la meningococemia en el hombre. Algunos autores (30) consideran que la coagulopatía de consumo debería tratarse mediante la administración de 1.250 U. de anti-trombina III, conjuntamente con 500 U. de

heparina y la sustitución de factores deficitarios tales como plaquetas y factor VIII. Los casos aquí presentados muestran que una anticoagulación con heparina, precozmente establecida y sostenida, consigue controlar el proceso.

Tradicionalmente se ha considerado a la meningococemia como manifestación de insuficiencia suprarrenal aguda, por lo cual el uso de esteroides parecería lógico. Sin embargo, estudios bien controlados de administración de betametasona e hidrocortisona han mostrado resultados diversos y al parecer no han modificado las tasas de supervivencia. Además, la medición de esteroides en estos casos ha evidenciado valores normales y aún elevados (31, 32). No existe por tanto un concepto unánime sobre la cabida que puedan tener los glucocorticoides en el manejo clínico del shock séptico. La conducta que deba tomarse con los portadores de un universo cerrado, permanece también en discusión debido especialmente a la pobre respuesta encontrada en los medicamentos usados como profilácticos. Durante algún tiempo se recomendó el uso indiscriminado de las sulfas, pero la aparición de cepas resistentes hace que su uso esté ahora proscrito (18, 19, 33). La *N. meningitidis* tiene una gran sensibilidad a la rifampicina y dado que este antibiótico se elimina por las secreciones (34-36), se recomendó utilizarlo para erradicar el estado de portador, suministrado a dosis de 600 mg. diarios durante 4 días. Este esquema lo utilizamos en la epidemia de Yopal. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que hay ya descripciones de cepas resistentes (36, 37) y que la erradicación, en estudios recientes, se consigue sólo por un mes (38). En la actualidad se propone la minociclina a dosis de 100 mg. cada 12 horas por 3 días como la droga más efectiva (2, 37). La recomendación que el INAS hace en situaciones como la presentada en este trabajo, es estudiar la tasa de portadores de la población cerrada mediante cultivos de nasofaringe sobre medio selectivo, aislarlos y tratarlos para erradicar el estado de portador, asegurando

do dicha erradicación con controles nasofaríngeos cada mes. Si la tasa de portadores es muy alta, las condiciones sanitarias deficientes y la aparición de casos clínicos es repetitiva, está indicada la vacunación contra grupos A y C, si se conoce previamente el serotipo causal (39).

### SUMMARY

17 cases of acute meningococcal infection are presented. All cases were seen at the Military Hospital and the National Institute of Health in Bogota. 13 cases had meningitis and did well with daily doses of 24,000,000 U. of intravenous penicillin. Three cases had acute meningococemia and DIC; one died shortly after being admitted to the hospital, and two did well with IV penicillin, corticosteroids and heparin. One patient had gangrenous involvement of several fingers and the right leg, requiring amputation. One patient who had purpuric lesions in limbs and a protracted febrile illness was found to have chronic meningococemia. Epidemiologic studies done in 698 contacts, showed a total of 95 healthy carriers; 77 of them had group C meningococci, and the remaining 18 group A.

All of them received rifampin, 600 mg/d during 4 days. The bacteriological studies included cultures in specific media (Thayer-Martin), biochemical tests and serotyping. In 4 cases the culture was negative and CIE was diagnostic. One skin biopsy showed C'3 deposits, meningococcal polysaccharide and capillar thrombosis in one patient. The use of heparin and glucocorticoids in the treatment of septic shock is discussed, as well as the use of rifampin and minocycline to treat carriers. Frequent cultures of the nasopharynx, improved sanitary conditions and vaccination for serotypes A and C in the high risk populations may decrease the incidence of the disease.

## AGRADECIMIENTOS

Al Coronel Alfredo Vargas, Jefe del Grupo de Guías de Casanare, al Coronel Bacteriólogo José Miguel Contreras, Jefe de la Sanidad Militar, a los doctores Ovidio Alvarez y Nelson Piñeres de la Sanidad Militar, a la Teniente Bacterióloga Gloria Alea de Córdoba y al Director del Hospital Regional de Yopal, por la cooperación permanente prestada para este estudio; al personal del laboratorio de bacteriología del Hospital Militar; a Jaime Vega fotógrafo del INAS y a Sonia de Miranda, dibujante de la Jefatura de la Sección de Diagnóstico, Investigación y Referencia del INAS por su eficiente colaboración.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— Youmans, G. P., Paterson, P. Y. and Sommers, H. M.: The biological and clinical basis of infectious diseases, pp. 545-551, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1975.
- 2.— Oliveira-Bastos, C., Taunay, A. de E., Da Cruz-Tiriba, A. y Ayroza-Galvao, A.: Meningitis meningocócica en Sao Paulo, Brasil Informe preliminar. Bol. Of. San.Pan. 79: 54-62, 1975.
- 3.— Lapeyssonnie, L.: La meningites cerebro-spinale en Afrique. Bull. Wld. Hlth, Org. 28: supp. 1, 1963.
- 4.— Albornoz-Medina, C. y López-Viñas, E.: Meningitis purulenta en el lactante. Rev. Soc. Col. Ped. Puer. 6:13-22, 1964.
- 5.— Trujillo, H., Uribe, A., Manotas, R. y Agudelo, N.: Etiología de las meningitis bacterianas agudas durante el año de 1969 en el Hospital Infantil de Medellín. Pediatría (Col.) 11: 331-335, 1970.
- 6.— Vergara, I., Saravia, J., Toro, G., Román, G. y Navarro, L. I.: Meningitis del adulto. Revisión clínica y patológica de 400 casos. Rev. Fac. Med.37: 321-379, 1971.
- 7.— Guzmán, M. A.: Manual de procedimientos bacteriológicos para aislamiento e identificación de microorganismos del género Neisseria. Serie de manuales de microbiología médica N° 1. Instituto Nacional de Salud - Bogotá - Colombia, 1975.
- 8.— Reference Neisseria meningitidis antisera, for use in slide agglutination test. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Center for Disease Control, Bureau of Laboratories. Biological Products Division. Diagnostic Products Evaluation Branch. Atlanta. Georgia.
- 9.— Edwards, E. A.: Immunologic investigations of meningococcal disease. I. Group-specific Neisseria meningitidis. Antigens present in the serum of patients with fulminant meningococemia. J. Immunol. 106: 314-317, 1971.
- 10.— Greenwood, B. M., Whittle, H. C. and Dominici-Rajkovic, O.: Counter-current Immunoelectrophoresis in the diagnosis of meningococcal infections. Lancet 2: 519-521, 1971.
- 11.— Coonrod, J.D. and Rytel, M. W. Determination of aetiology of bacterial meningitis by counter immunoelectrophoresis. Lancet 1: 1154-1157, 1972.
- 12.— Martin, J.E. and Lester, A.: Transgrow: A medium for transport and growth of Neisseria gonorrhoeae and Neisseria meningitidis. HSMHA Health Report 86: 30-33, 1971.
- 13.— Guzmán, M. A.: Microcultivo múltiple. Desarrollo de un sistema para aislamiento de N. gonorrhoeae. En prensa. 1978.
- 14.— Wolf, R.E., Birbara, Ch. A.: Meningococcal infections at an Army training center. Am. J. Med. 44: 243-255, 1968.
- 15.— Smilack, J. D.: Group Y meningococcal disease. Twelve cases at an Army training center. Ann. Int. Med. 81: 740-745, 1974.
- 16.— Levin, S. and Painter, M.B.: The treatment of acute meningococcal infections in adults. Ann. Int. Med. 64: 1049-1056, 1966.
- 17.— Braude, A.I.: Antimicrobial drug therapy. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1976.
- 18.— Millar, J.W., Siess, E.E., Feldan, H.A., Silverman, C. and Frank, P.: In vivo and in vitro resistance to sulfadiazine in strains of Neisseria meningitidis. JAMA. 186: 139-141, 1963.
- 19.— Leedom, J.M., Juler, D., Mathies, A.W. et al.: Importance of sulfadiazine resistance in meningococcal disease in civilians. New Eng. J. Med. 273: 1395-1401, 1965.
- 20.— Dalldorf, F.G. and Jennette, Ch. J.: Fatal meningococcal septicemia. Arch. Pathol. Lab. Med. 101: 6-9, 1977.
- 21.— Winkelstein, A., Songster, C.L., Caras, T.C., Berman, H.H. and West, W.L.: Fulminant meningococemia and disseminated intravascular coagulation. Arch. Inter. Med. 124: 55-59, 1969.
- 22.— Davis, Ch. E. and Arnold, K.: Role of meningococcal endotoxin in meningococcal purpura. J. Exp. Med. 140: 159-171, 1974.
- 23.— Dalldorf, F. G., Pate, D. and Langdell, R.D.: Pulmonary capillary thrombosis in experimental pneumococcal septicemia. Arch. Pathol. 85:149-161, 1968.
- 24.— Evans, G., Lewis, A.F. and Mustard, J. F.: The role of platelet aggregation in the development of endotoxin shock. Br. J. Surg. 56: 624, 1969.
- 25.— Mac Lean, L. D., Mulligan, W. G. MacLean, A.P.H. et al.: Patterns of septic shock in man: A detailed study of 56 patients. Ann. Surg. 166: 543-558, 1967.
- 26.— Morrison, D.C. and Cochrane, Ch. G.: Direct evidence for Hageman factor (Factor XII) activation by bacterial lipopolysaccharides (endotoxins). J. Exp. Med. 140: 797-811, 1974.
- 27.— Gaskins, R.A. and Dalldorf, F.G.: Experimental meningococcal septicemia: Effect of heparin therapy. Arch. Pathol. 100: 318-324, 1976.
- 28.— Hathaway, W.E.: Heparin therapy in acute meningococemia. J. Pediatr. 82: 900-901, 1973.
- 29.— Mac Gregor, R.R., Spagnuolo, P. J. and Lentnek, A. L.: Inhibition of granulocyte adherence by ethanol, prednisone and aspirin measured with an assay system. New Eng. J. Med. 291: 642-646, 1974.
- 30.— Schipper, H. G., Kahlé, L. h., Jenkins, Ch. S. P. and Ien-Cate, J. W.: Antithrombin III transfusión, in disseminated intravascular coagulation. Lancet 1: 854-856, 1978.
- 31.— Benett, I.L., Finland, M., Hamburger, M., Kass, E. H., Lopper, M. and Waisbren, B. A.: The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infections. A double-blind study. JAMA 183, 462-465, 1963.
- 32.— Klastersky, J., Cappel, R. and De Busscher, L.: Effectiveness of betamethasone in management of severe infections. A double-blind study. New Eng. J. Med. 284:1248-1250, 1971.
- 33.— Sanders, E. and Deal, W. B.: Prevention of meningococcal infections. J. Infect. Dis. 121: 449-451, 1970.
- 34.— Deal, W. B. and Sanders, E.: Efficacy of rifampin in treatment of meningococcal carriers. New Eng. J. Med. 281: 641-645, 1969.
- 35.— Devine, L. F., Johnson, D. P., Hagerman, C. R., Pierce, W. E., Rhode, S. L. and Pekinpaugh R. O.: Rifampin Levels in serum and saliva and effect on the meningococcal carrier state. JAMA 214: 1055-1059, 1970.
- 36.— Beam, W. E., Newberg, N. R., Devine, L.F., Pierce, W.E. and Davies, J. A.: The effect of rifampin on nasopharyngeal carriage of Neisseria meningitidis in a military population. J. Infect. Dis. 124: 39-46, 1971.
- 37.— Sivonen, A., Renkonen, O. V., Weckstrom, P., Koskenvno, K., Raunio, V. and Makela, P. H.: The effect of chemoprophylactic use of rifampin carriage of Neisseria meningitidis in Army recruits in Finland. J. Infect. Dis. 137: 238-244, 1978.
- 38.— Munford, R. S., De Vasconcelos, Z. J. S., Phillips, C. J., Gelli, D. S., Gorman, G. W., Risi, J. B. and Feldman, R. A.: Eradication of carriage of Neisseria meningitidis in families: A study in Brazil. J. Infect. Dis. 129: 644-649, 1974.
- 39.— Artenstein, M. S., Gold, R., Zimmerly, J. G., Wyle, F. A., Schneider, H. and Harkins, Ch.: Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. New Eng. J. Med. 282: 417-420, 1970.