

ENFERMEDAD INVASIVA POR *NEISSERIA MENINGITIDIS*, ALERTA EPIDEMIOLÓGICA

Pedro Macuarisma Velásquez (1), Janette Laya (2), Pedro Macuarisma Lezama (3)

Recibido: 08/07/2013

Aceptado: 31/11/2013

Resumen

En países que han incorporado vacunas conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, la *Neisseria meningitidis* es el principal patógeno bacteriano causante de enfermedad invasiva. La enfermedad invasiva por meningococo se asocia con una alta tasa de letalidad. **Objetivos.** Describir una agregación inesperada de casos de enfermedad invasiva por *Neisseria meningitidis* en los Municipios Salmerón Acosta y Sucre, Estado Sucre, Venezuela. **Metodos.** Cohorte de inicio. Casos con diagnóstico definido o probable de infección por *Neisseria meningitidis*. Se registraron datos pertinentes acerca del paciente, de su enfermedad, del agente causal y del medio ambiente. Se determinó la tasa de incidencia por grupos de edad y municipio de residencia, serogrupos de *Neisseria meningitidis*, y patrón de susceptibilidad a antibióticos. **Resultados.** Entre las semanas epidemiológicas 1-41 de 2012 se detectaron 15 casos de enfermedad invasiva por meningococo en niños menores de 15 años con residencia en el Estado Sucre, Venezuela. La tasa de incidencia para los Municipios Cruz Salmerón Acosta y Sucre del Estado Sucre fue $33,7 \times 10^5$ y $6,7 \times 10^5$ niños <15 años respectivamente. La enfermedad muestra mayor dispersión en la tasa de ataque de niños de 5-14 años, agregación en espacio y tiempo así como tendencia cíclica. Los casos confirmados fueron 10 de 15, *Neisseria meningitidis* serogrupo B, 4 casos y *Neisseria meningitidis* serogrupo C, 6 casos. La letalidad observada fue 6 de 15; se observaron secuelas en un tercio de los sobrevivientes. **Conclusiones.** Se describe una frecuencia inesperada de enfermedad invasiva por *Neisseria meningitidis* en los Municipios Salmerón Acosta y Sucre, Estado Sucre, Venezuela. La información generada puede orientar el diseño de medidas de intervención y control.

Palabras clave: Infección por meningococo/epidemiología, enfermedad meningocócica invasiva, meningitis/sistema de vigilancia, infección por meningococo/prevención y control, vigilancia epidemiológica.

NEISSERIA MENINGITIDIS INVASIVE DISEASE, EPIDEMIOLOGICAL ALERT

Summary

In countries where conjugate vaccines against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* have been incorporated, *Neisseria meningitidis* is the major bacterial pathogen causing invasive disease. Invasive meningococcal disease is associated with a high mortality rate. **Objectives.** To describe unexpected aggregation of invasive meningococcal disease. **Methods.** Inception cohort: Definite or probable cases of infection with *Neisseria meningitidis*. Information about the patient and his disease, the causative agent and the environment was registered. Incidence rate by age and municipality of residence, serogroups of *Neisseria meningitidis*, and antibiotic susceptibility pattern were determined. **Results.** Between the epidemiological weeks 1-41 of 2012, 15 cases of invasive meningococcal disease in children under 15 years of age, living in the state of Sucre, Venezuela were identified. The incidence rate for Cruz Salmerón Acosta and Sucre municipalities was 33.7×10^5 and 6.7×10^5 children <15 years of age, respectively. The disease shows greater dispersion in incidence by age group, aggregation in space and time and a cyclical trend. Confirmed cases were 10 of 15, 4 cases of *Neisseria meningitidis* serogroup B and 6 cases of *Neisseria meningitidis* serogroup C. Overall mortality rate was 6 of 15; sequelae were present in one third of the survivors. **Conclusions.** This study describes an unexpected frequency of invasive meningococcal disease in the Sucre and Salmerón Acosta Municipalities, Sucre State, Venezuela. This information may be useful to guide intervention measures design.

Keywords: meningococcal infections / epidemiology, invasive meningococcal disease, meningitis surveillance system, meningococcal infections / prevention and control, epidemiological surveillance

INTRODUCCIÓN

En países que han incorporado vacunas conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, la *Neisseria meningitidis* es el principal patógeno bacteriano causante de enfermedad invasiva. La enfermedad meningocócica suele presentarse como meningitis con o sin sepsis, ocasionalmente con progresión hacia púrpura fulminante, choque séptico y muerte (1). La Enfermedad Invasiva por meningococo (EIM) afecta principalmente a niños y adolescen-

tes, se transmite de persona a persona a través de secreciones nasofaríngeas; su periodo de incubación es de 4 días (rango 2-7 días) y la transmisibilidad persiste mientras dure el estado de portador.

La incidencia de EIM varía ampliamente desde 0,1 por 100.000 en México, 2 por 100.000 en Brasil, (2) hasta cifras tan altas como 1.000 por 100.000 en el África Sub sahariana (3).

Latinoamérica y el Caribe

En Latinoamérica y el Caribe el Sistema de Redes de Vigilancia de los agentes bacterianos responsables de neumonías y meningitis (SIREVA II), 2006-2010, reportó 4.735 cepas de *Neisseria meningitidis* recibidas en los laboratorios nacionales de referencia procesadas para la identificación de especies, serogrupos y determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) a los antibióticos. En general, 70,3% de todos los aislamientos fueron totalmente susceptibles a la

- (1) Médico Residente Postgrado Pediatría y Puericultura
- (2) Especialista en Salud Pública, Epidemiología Regional
- (3) Pediatra Nefrólogo, Jefe de Emergencia Pediátrica. Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumana, Sucre, Venezuela

Primer premio Póster en XVI Jornada Oriental de Pediatría, Puerto Ordaz, junio de 2013

Autor correspondal:

Pedro Macuarisma Lezama, (414)769.8236 pmacuarisma@gmail.com

penicilina, 29,7% presentan resistencia intermedia a este antibiótico (4). Las tasas de incidencia y distribución de serogrupos difieren significativamente entre los países (5).

Distribución por grupos de edad para Latinoamérica y Caribe 2006-2010: para los menores de un <1 año, n=892 (19,0%); para el grupo de 1-4 años, n=1215 (25,8%); los de 5-14 años, n=1000 (21,3%); para el grupo de 15 años o más, n=1594 (33,9%). Entre 73-93% de los aislamientos corresponden a los serogrupos B, C, sin embargo la proporción de aislamiento del serogrupo C aumenta progresivamente desde 36,3% durante el primer año de vida hasta 70,7% en el grupo de 15-19 años.

Epidemiología de enfermedad meningocócica en Venezuela

En Venezuela, durante el período comprendido entre el 2005-2012, la tasa de incidencia de meningitis bacteriana y enfermedad meningocócica invasiva (Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-10 A39.0 - A39.9) se muestra en la figura 1 (6). La incidencia media anual de EIM muestra un paralelismo con la incidencia de meningitis bacteriana con picos cíclicos: Incidencia de 0,22 (0,17 a 0,29) x 10⁵ habitantes; 72,5% de los casos (58/80) ocurrieron en menores de 15 años con una incidencia pico en el primer año de vida y letalidad de 20,8% (7).

Desde 1999 Venezuela participa en el proyecto SIREVA II, bajo el auspicio de la Organización Panamericana de la Salud (8). En su informe sobre Venezuela 2011 destaca que el riesgo de enfermedad invasiva se relaciona inversamente con la edad, 61,5% (16/26) de los casos ocurrieron en niños <15 años [<0-1 año, 8 (30,7%); 2-4 años, 2 (7,7%); 5-14 años, 6 (23,1%)]; presentación clínica como meningitis o sepsis con una razón 4:1. Predominio en niños de 0-4 años (n=10, 62,5%) sobre el grupo de 5-14 años (n=6, 37,5%). Serogrupos de *Neisseria meningitidis* por grupos de edad, 0-1 año, serogrupo B (4/8), serogrupo Y (3/8), no agrupable (1/3); 2-4 años, C (2/2); 5-14 años, C (5/6), B (1/6).

Entre 10-20% de las cepas aisladas en niños menores de 15 años mostraron sensibilidad intermedia a penicilina (9).

Alerta epidemiológica

En Venezuela, el Boletín epidemiológico [MPPPSalud] N° 27, del 03 al 09 de julio del año 2011 reporta que el número acumulado de casos de meningitis meningocócica (A39.0) hasta la semana epidemiológica número 27 fue 3,0 veces mayor que la mediana de los años 2008-2010 (10).

La reemergencia de casos de enfermedades transmisibles cuando no se dispone de un registro continuo o cuando ocurren con agregación temporal y espacial plantea necesidades especiales al sistema de salud, así como el perfeccionamiento de los sistemas de vigilancia. El objetivo del presente estudio fue orientado a estudiar una agregación de casos de EIM en un área geográfica y tiempo determinado

MÉTODOS

El Hospital Antonio Patricio de Alcalá es un Hospital General tipo IV, de 300 camas, con unidad de cuidado intensivo y docencia universitaria de postgrado. Su departamento pediátrico ofrece 75 camas de hospitalización, unidad de cuidados neonatales y servicio de urgencias; sirve a una población estimada de 1.000.000 habitantes

Estudio de cohorte de inicio: incluye casos confirmados o probables de EIM (CIE.10, A39.0-A39.9) informados al Servicio de Epidemiología Regional, edad menor de 15 años, entre enero y diciembre del 2012, con residencia en el estado Sucre, Venezuela.

El uso de un formulario estandar permitió la recolección de datos sociodemográficos, clínica, epidemiología, laboratorio, investigación y quimioprofilaxis de contactos y condición de egreso. Las muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo o cepas bacterianas fueron enviadas al Laboratorio de Referencia Nacional (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel), para aislamiento o identificación de las cepas bacterianas y serogrupos, así como la determinación del patrón de sensibilidad a antibióticos.

DEFINICIONES

La EIM puede presentarse como meningitis con o sin sepsis y excepcionalmente como púrpura fulminante, artritis séptica, neumonía o pericarditis.

La definición epidemiológica de caso de EIM en Venezuela (11) incluye

1. Caso probable:

- Fiebre
- Uno o más de (cefalea, vómitos, rigidez cervical, erupción petequeal o equimosis, choque) y
- Detección de antígenos de *Neisseria meningitidis* a partir de fluidos normalmente estériles o Diplococos Gram negativos intracelula-

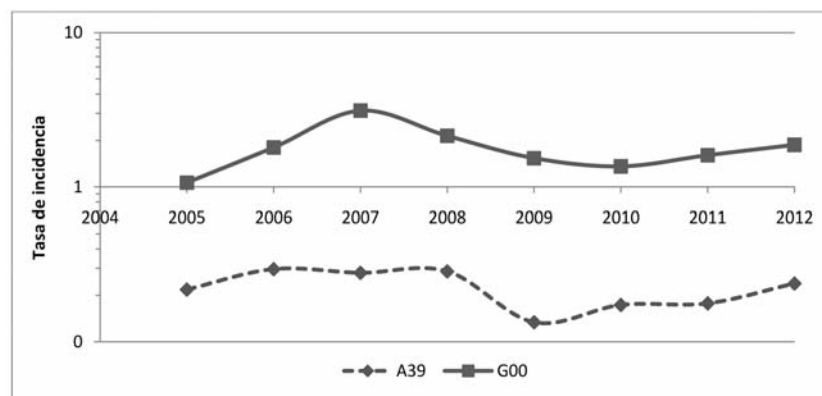


Figura 1. Tendencia de morbilidad por meningitis bacteriana (G00) y enfermedad invasiva por meningococo (A39), transformación logarítmica de la tasa de incidencia, Venezuela, 2005-2012.(6)
OR 2009-2012, 1,85; χ^2 tendencia 3,0 (0,08)

res en líquido cefalorraquídeo o sepsis fulminante

1. Caso confirmado

- Síndrome clínico compatible con enfermedad meningocócica como se describió para caso probable y
- Aislamiento de *Neisseria meningitidis* mediante cultivo a partir de fluidos normalmente estériles

Se define como brote o epidemia, “la presencia de más de 10 casos por cada 100.000 habitantes o, en grupos cerrados, a la tasa de ataque mayor de 1 por cada 1.000 habitantes con más de 3 casos en 4 semanas, a predominio de un solo genotipo de *Neisseria meningitidis* y desplazamiento de casos a grupos de edad mayores de 5 años” (11)

La clasificación clínica de casos de enfermedad meningocócica, además de meningitis meningocócica (A39.0) y meningococemia aguda (A39.2) o meningococemia no especificada (A39.4) incluye el síndrome de Waterhouse Friderichsen (A39.1), otras infecciones por meningococo (A39.8), infección meningocócica no especificada (A39.9) y púrpura fulminante (D65).

La definición de sepsis por meningococo o meningococemia se refiere a pacientes con púrpura febril y leucocitosis asociadas con manifestaciones hemorrágicas o trombóticas o choque. (11-13)

Análisis estadístico

Las variables continuas para series pequeñas y asimétricas fueron resumidas como mediana y rango intercuartil; las variables cualitativas como proporciones. Los datos sobre población corresponden a proyecciones del censo nacional de población y viviendas, Sucre 2012, con interpolación lineal y extrapolación para generar estimaciones para grupos de edad y sexo. La incidencia anual de enfermedad invasiva por meningococo fue calculada como tasa por 100.000 niños menores de 15 años de edad según municipio de residencia. La tasa de morbilidad estandarizada es la relación entre la frecuencia observada y el número de casos esperados en la población de estudio, bajo la hipótesis que la tasa de incidencia en la población de estudio es la misma que la observada en la población general.

RESULTADOS

Epidemiología descriptiva

Entre enero y octubre de 2012, se registran y denuncian 15 casos de enfermedad invasiva por meningococo en niños menores de 15 años, notificados en el Estado Sucre; 11 de estos casos se localizaron en dos de los quince municipios. La mediana de edad fue 6,1 años (rango intercuartil de 3,3-12,4 años), a predominio del sexo masculino, con una razón 2:1. La tabla 1 muestra las características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio

Presentación clínica

La figura N° 2, diagrama de Venn, muestra frecuencia y superposición de formas de presentación clínica de enfermedad invasiva por meningococo: sepsis, (4/15); sepsis con

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio

Parámetros	Resultados
Edad en años, mediana (P25-P75)	6,1 (3,3-12,4)
Masculino : Femenino	10/15: 5/15
Vacuna contra meningococo	0/15
Graffar 4-5	15/15
Hacinamiento	11/15
Latencia < 24 horas	13/15
Fiebre	15/15
Rigidez cervical	5/15
Convulsión	4/15
Púrpura	11/15
Leucocitos $\times 10^3/\text{mm}^3$, mediana (P25-P75)	21,5 (11,6-31,0)
Plaquetas $< 80 \times 10^3/\text{mm}^3$	4/6
Razón de protrombina $> 1,5$	6/9
Daño renal agudo	5/8
Mortalidad	6/15
Días de hospitalización, mediana (P25-P75)	12 (9-44)
Secuelas	3/9

Edad, recuento de leucocitos y días de hospitalización expresados como mediana (intervalo intercuartil), variables categoricas expresadas como razón de frecuencia observada entre el número de casos en que fue medida

meningitis, (7/15); meningitis (4/15). No se identificaron casos de neumonía, artritis séptica o pericarditis.

Sepsis con meningitis: Fiebre (7/7), leucocitosis o leucopenia (7/7); púrpura con coagulación intravascular diseminada (3); cefalea, rigidez cervical, convulsión o estupor y recuento de leucocitos en LCR > 100 (7/7); LCR serogrupo B, 1; serogrupo C, 4; sangre, serogrupo B, 2. Mortalidad 2, secuelas 1

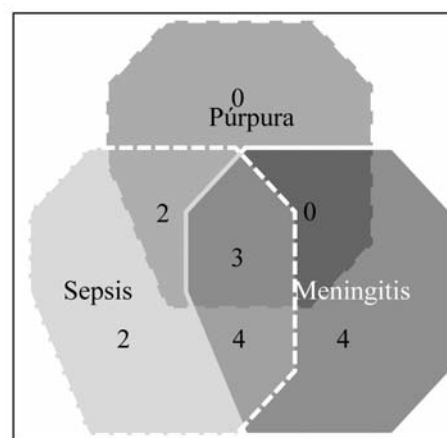


Figura 2. Formas de presentación clínica de enfermedad invasiva por *Neisseria meningitidis*

Lesiones purpúricas diseminadas, de bordes irregulares, confluentes con áreas de necrosis isquémica estuvieron presentes en 11/15 niños con enfermedad invasiva por meningococo (Figura 3); en 5 de 11 pacientes se asociaron con trombocitopenia y razón de protrobina >1,5 (púrpura fulminante)

Bacteriología

La frecuencia de los serogrupos de *Neisseria meningitidis* por grupos de edad se especifica en la Tabla 2. El diagnóstico fue confirmado mediante el aislamiento de *Neisseria meningitidis* de líquido cefalorraquídeo o sangre en 10 de 15 casos en los que se realizó el estudio. Se aisló *Neisseria meningitidis* serogrupo B en 4 niños y *Neisseria meningitidis* serogrupo C en 6 niños. El serogrupo B de *Neisseria meningitidis* fue la causa de enfermedad invasiva en 3 de 4 niños de 0-4 años y en 1 de 6 niños de 5-14 años (riesgo relativo 4,5 P = 0,24).



Figura 3. Lesiones purpúricas en paciente con Sepsis por *Neisseria meningitidis*

Tabla 2. Frecuencia de aislamiento de *Neisseria meningitidis* por grupos de edad

Grupos edad (años)	Mediana (rango) (años)	Confirmados	<i>Neisseria meningitidis</i> B		<i>Neisseria meningitidis</i> C	
			LCR	Sangre	LCR	Sangre
0-1	0,7 (0,1-1,4)	2/3	1		1	
2-4	3,6 (3,3-4,6)	2/4		2		
5-9	8,1 (6,1-8,7)	4/4	1		3	
10-14	13,1 (12,4-14,0)	2/4			1	1

Serogrupos de *Neisseria meningitidis* por grupos de edad, 0-1 año, serogrupos B (1/2), serogrupo C (1/2) 2-4 años, serogrupo B (2/4) 5-14 años, serogrupo B (1/6), serogrupo C (5/6).

Tabla 3. Lesiones purpúricas en paciente con Sepsis por *Neisseria meningitidis*

Municipios	0-4 años	5-9 años	10-14 años	Total	Población	Tasa x10 ⁵
Sucre	3	3	1	7	105.012	6,7
Cruz Salmeron Acosta	3	0	1	4	11.867	33,7
Otros Municipios	1	1	2	4	163.671	2,4
Total	7	4	4	15	280.522	5,3

Serogrupos de *Neisseria meningitidis* por grupos de edad, 0-1 año, serogrupos B (1/2), serogrupo C (1/2); 2-4 años, serogrupo B (2/4); 5-14 años, serogrupo B (1/6), serogrupo C (5/6).

Neisseria meningitis, patrón de susceptibilidad a antibióticos

El cultivo bacteriano, la determinación de serogrupos y el patrón de sensibilidad a antibióticos fueron los criterios para confirmar el diagnóstico de enfermedad meningocócica en 10 niños (serogrupo B, 4 casos; serogrupo C, 6 casos). Todos los aislamientos fueron susceptibles a Cefotaxima, Cloramfenicol, Ciprofloxacina y Rifampicina; no se informó susceptibilidad de *Neisseria meningitidis* a Penicilina.

Tasa de incidencia

La tabla 3 muestra el número de casos de enfermedad invasiva por meningococo por grupos de edad y Municipio de residencia, tasa por 100.000 en el Estado Sucre durante el año 2012. La tasa de incidencia para los Municipios Cruz Salmerón Acosta y Sucre del Estado Sucre fue 33,7 x 10⁵ y 6,7 x 10⁵ niños <15 años respectivamente; TME (IC₉₅) = 168,5 (121,9 a 225,9), p<0,001. En el presente estudio la frecuencia de enfermedad en niños de edades comprendidas entre 5-14 años fue mayor que la informada para Venezuela bajo condiciones endémicas: 8 de 15 contra 6 de 16 respectivamente (diferencia de riesgo 15,8%; χ^2 0,78; P = 0,37)

La Figura 4 muestra la distribución mensual de los casos de EIM en menores de 15 años en el estado Sucre durante el año 2012. La curva sugiere exposición intermitente, agregación temporal y variación estacional. Diez de quince casos fueron informados durante los primeros cinco meses del 2012.

Aunque la población de estudio forma parte de familias en situación de pobreza con alto índice de hacinamiento crítico, no se identificó un vínculo epidemiológico durante la semana previa al inicio de la enfermedad o historia personal de enfermedad crónica; no se realizó una investigación sistemática de factores de riesgo.

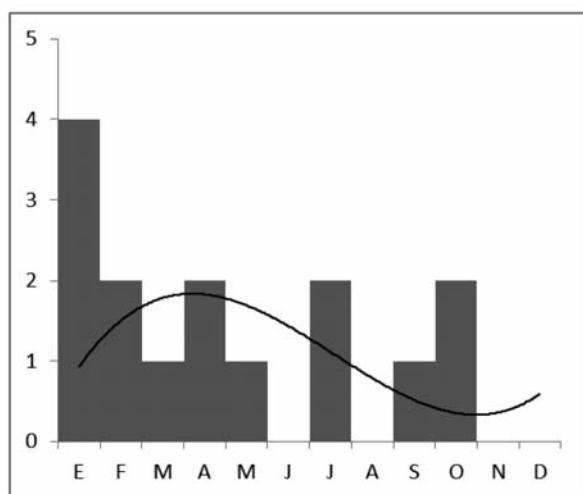


Figura 4. Frecuencia de enfermedad invasiva por meningococo serogrupos B y C en menores de 15 años, Sucre 2012

En ningún caso pudo confirmarse inmunización contra *Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis*

Pacientes, contactos y medio ambiente

Los pacientes fueron tratados en una unidad de cuidados intermedios con monitoreo de presión arterial, saturación de oxígeno, electrocardiografía y gasto urinario. Todos los casos de EIM recibieron expansión de volumen con solución salina 0,9%, terapia empírica con Cefotaxima, 300 mg/kg/día más Vancomicina, 60 mg/kg/día; hidrocortisona 25 mg/m²/dosis en niños con hiponatremia, hipoglicemia o falla de respuesta a expansión de volumen. Los niños con púrpura febril y disfunción hematológica recibieron plasma fresco congelado o concentrado plaquetario; en presencia de fenómenos trombóticos con déficit de perfusión, dos niños recibieron heparina de bajo peso molecular.

En todos los casos se realizó aislamiento respiratorio, investigación y quimioprofilaxis entre contactos y asociados. Todos los contactos cercanos durante el período de incubación (7 días antes del inicio de los síntomas, 24 horas después del inicio de un tratamiento eficaz) recibieron quimioprofilaxis con antibiótico según pautas del MPPPS.

Seis niños fallecieron. Las muertes se asociaron con sepsis grave y disfunción orgánica múltiple; con excepción de un caso, los pacientes fallecieron durante las primeras 24 horas del ingreso al Hospital. Un tercio (1/3) de los sobrevivientes presentó necrosis de piel y tejidos blandos, necrosis de segmentos distales de extremidades o amputación por necrosis isquémica.

DISCUSIÓN

Durante las semanas 1-41 de 2012 la frecuencia de enfermedad invasiva por *Neisseria meningitidis* en niños <15 años, residentes en los municipios Cruz Salmeron Acosta y Sucre, fue significativamente mayor que la frecuencia espe-

rada como lo muestra la tasa de morbilidad estandarizada e intervalo de confianza 95. El incremento en la frecuencia de EIM afectó a dos de quince municipios del Estado Sucre, mostrando una tendencia cíclica (figura 1), agregación temporal (figura 4) y espacial, y mayor dispersión en la edad de los pacientes en el Estado Sucre durante 2012 que la informada para Venezuela bajo condiciones endémicas

Todos los hogares de pacientes con enfermedad invasiva por *Neisseria meningitidis* fueron visitados por personal de Epidemiología Regional Sucre. La población de estudio fueron integrantes de familias en situación de pobreza con alto índice de hacinamiento crítico y de condiciones sanitarias inadecuadas, sin historia de inmunización contra *Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis*. Los antecedentes fueron negativos para enfermedad crónica asociada o contacto reciente con casos conocidos de enfermedad meningocócica.

Aunque el riesgo relativo de infección por serogrupo B de *Neisseria meningitidis* fue 4,5 veces mayor en niños de 0-4 años que en niños de 5-14 años, el poder de la muestra es insuficiente para una diferencia estadísticamente significativa.

El presente estudio identifica un espectro clínico más amplio de EIM que el informado para Venezuela durante el año 2011: Púrpura fulminante, síndrome clínico compatible con sepsis, púrpura con indicadores de coagulación intravascular; mortalidad.

Todos los miembros del grupo familiar y personal de salud en contacto estrecho recibieron quimioprofilaxis con ceftriaxona, o ciprofloxacina; esta medida es útil en la prevención de casos secundarios pero de poca utilidad en el control de un brote. Aunque una alta proporción de los contactos domiciliarios fueron portadores nasofaríngeos de meningococo no se realizó prueba confirmatoria de la eficacia de quimioprofilaxis

Las vacunas contra *Neisseria meningitidis* o *Streptococcus pneumoniae* no se han incorporado al programa ampliado de inmunizaciones (PAI) en Venezuela. La OMS recomienda que los países con tasas endémicas altas (>10 casos/100.000 habitantes/año) o medias (2-10 casos/100.000 habitantes/año) de EIM y los países con epidemias frecuentes deben implementar programas de vacunación contra meningococo (12). Para cada país la elección de la vacuna depende de serogrupos prevalentes de *N meningitidis* (o serosubtipo en caso de serogrupo B).

Aunque la aglutinación de látex y la determinación de ácidos nucleicos de *Neisseria meningitidis* por reacción en cadena de polimerasa son útiles en el diagnóstico, (13, 14) no estuvieron disponibles en nuestro centro. Se desconoce el impacto de un 10-20% de meningococos con sensibilidad intermedia a la penicilina en el informe de Sireva II correspondiente a Venezuela 2011. (9)

El tratamiento administrado a los pacientes del presente estudio puede considerarse ajustado al estándar de la práctica clínica (15-16). Se indicó expansión de volumen con solución salina 0,9%, elección empírica de cefotaxima - vanco-

micina ante la evidencia clínica de meningitis con o sin sepsis en niños no inmunizados contra neumococo en un entorno con circulación endémica de meningococo con sensibilidad intermedia a penicilina. Aunque no se midieron niveles séricos de cortisol o ACTH se consideró oportuna la administración de hidrocortisona en presencia de hiponatremia con o sin hipoglicemia o en casos de ausencia de respuesta a la expansión de volumen. En presencia de fenómenos trombóticos con déficit de perfusión, dos niños recibieron heparina de bajo peso molecular.

La tasa de mortalidad observada en el presente estudio fue 2 veces mayor que la tasa de mortalidad endémica para Venezuela (7), pero equivalente a la informada durante brotes recientes en Brasil (5). Entre los pacientes no sobrevivientes fueron factores comunes un curso rápidamente progresivo con alta proporción de choque y purpura fulminante.

Conclusión: Se describe una agregación focal de enfermedad invasiva por *Neisseria meningitidis* serogrupos B y C con alta frecuencia de progresión a púrpura fulminante y disfunción multiorgánica. La tendencia de EIM en Venezuela durante los años 2009-2012, la alta tasa de ataque primario en niños menores de 15 años y la tasa de mortalidad desproporcionadamente alta sugieren la necesidad de incorporar la inmunización contra *Neisseria meningitidis* al programa ampliado de inmunizaciones.

REFERENCIAS

- 1.- Hazelzet JA. Diagnosing meningococcemia as a cause of sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3 Suppl):S50-54
- 2.- Safadi MA, Cintra OA. Epidemiology of meningococcal disease in Latin America: current situation and opportunities for prevention. *Neurol Res* 2010;32:263-271.
- 3.- World health Organization. Meningococcal disease in countries of the African meningitis belt, 2012 -emerging needs and future perspectives. *Weekly epidemiological record* No. 12, 2013, 88, 129-136 [Consultado 3 julio 2013]. Disponible en URL: <http://www.who.int/wer>
- 4.- Ibarz-Pavón AB, Lemos AP, Gorla MC, Regueira M, SIREVA II Working Group, Gabastou JM. Laboratory-based surveillance of *Neisseria meningitidis* isolates from disease cases in Latin American and Caribbean countries, SIREVA II 2006-2010. *PLOS ONE* 2012;7(8): e44102. [Consultado 3 julio 2013]. Disponible en <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0044102>
- 5.- Safady MA, González Ayala S, Jäkel A, Wieffer H, Moreno C, Vyse A. The epidemiology of meningococcal disease in Latin America 1945-2010: an unpredictable and changing landscape. *Epidemiol Infect* 2013;141(3):447-458. [Consultado 6 julio 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3566594/>
- 6.- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Dirección de Epidemiología. Boletín epidemiológico semanal N° 52-53 años 2005-2012. [Consultado 23 julio 2013]. Disponible en: http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phocadownload&view=section&id=4:boletin-epidemiologico&Itemid=915
- 7.- Ministerio del Poder Popular Para la Salud. Información epidemiológica sobre morbilidad, Venezuela 2008. [Consultado 7 julio 2013]. Disponible en: http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=15:anuarios-de-morbilidad&Itemid=915
- 8.- Gabastou JM, Agudelo CI, Brandileone MCC, Castañeda E, Lemos APS, Di Fabio JL, et al. Caracterización de aislamientos invasivos de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* en América Latina y el Caribe: SIREVA II, 2000-2005. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;24(1):1-15
- 9.- Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2011: Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. Washington DC>, 2012[Consultado 2013 julio 15]. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=19210&Itemid=270
- 10.- MPPS. Boletín Epidemiológico, Semana N° 27, 03 al 09 de julio de 2011. [Consultado 15 julio 2013]; Disponible en: URL: http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=10:2011&Itemid=915
- 11.- MPPS. Dirección general de epidemiología, Dirección de vigilancia epidemiológica. Guía metodológica para vigilancia epidemiológica de enfermedad meningocócica en los establecimientos de salud. Feb 2012. [Consultado 15 julio 2013]; Disponible en: http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=22:manualesyprotocolosdevigilanciaepidemiologica&Itemid=915
- 12.- World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec* 2011; 86:521-540. [Consultado 2013 Julio 17]. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2011/wer8647/en/index.html>
- 13.- Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(3):467-492
- 14.- Nigrovic LE, Malley R, Macias CG, Kanegaye JT, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, et al. American Academy of Pediatrics, Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatr* 2008;122(4):726-730
- 15.- Theilen U, Wilson L, Wilson G, Beattie JO, Qureshi S, Simpson D. Management of invasive meningococcal disease in children and young people: summary of SIGN guidelines. *BMJ*.2008;336(7657):1367-1370
- 16.- Goldstein B, Nadel S, Peters M, Barton R, Machado F, Levy H et al. ENHANCE: results of a global open-label trial of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7(3):200-211