Enfermedad meningocócica invasora

J.A. Soult Rubio y M. Muñoz Sáez

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Muy floja y mediocre será la obra
cuyo autor no haya empleado para tejerla
fibras del corazón y hebras del cerebro.

(D. Santiago Ramón y Cajal)

Neisseria meningitidis, patógeno exclusivo del hombre, continúa siendo la causa más frecuente de sepsis y meningitis en los niños de todo el mundo. Afecta por lo general a niños previamente sanos y su morbimortalidad es importante, y llega a ser muy elevada en los países subdesarrollados[1]. Incluso en los países más desarrollados, la terapia intensiva no consigue evitar la muerte del niño o secuelas graves y permanentes en un porcentaje significativo de casos[2].

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

N. meningitidis, diplococo gramnegativo aerobio, se clasifica en 13 serogrupos distintos, según el polisacárido capsular, siendo los serogrupos A, B y C responsables del 85-90 % de los casos de infección meningocócica en el mundo y los serogrupos Y y W-135 los causantes del resto[3]. En dicho polisacárido radica su patogenicidad y antigenicidad. Su reservorio es la nasofaringe humana y se transmite de persona a persona por contacto directo a través de la vía aérea. Cuando el microorganismo llega a un individuo coloniza la nasofaringe y el sujeto queda como portador asintomático. La prevalencia de portadores sanos en la comunidad es muy variable en el tiempo y en las distintas áreas geográficas[4-7]. Un estudio realizado en nuestro medio muestra una mayor prevalencia de portadores en la adolescencia, fumadores y en condiciones de hacinamiento[8] y algunos estudios han demostrado también una mayor tasa de portadores en amigdalectomizados[9]. En ocasiones, el germen pasa a la sangre, a través de la mucosa, provocando bacteriemia y los síntomas y signos clínicos de enfermedad invasiva. Se han identificado factores de riesgo que facilitan el paso del germen a través de la mucosa orofaríngea y, por lo tanto, predisponen a padecer enfermedad meningocócica invasiva, como la exposición al humo del tabaco[10-12] o la infección respiratoria por virus *Influenza*[13-15]; también se ha relacionado la enfermedad meningocócica invasiva con el hacinamiento[16] y el bajo nivel socioeconómico[17]. La enfermedad meningocócica invasiva representa un importante problema de salud pública por su prevalencia y morbimortalidad. Desde el punto de vista epidemiológico, es un microorganismo capaz de originar enfermedad endémica y epidémica. La primera descripción de una epidemia de enfermedad meningocócica fue realizada por Gaspard Vieusseux, en Génova, en la primavera de 1805[18]. Los brotes epidémicos se describen cada 8-12 años, por lo general derivados de un mismo fenotipo[19,20], mientras que la enfermedad endémica procede de un grupo heterogéneo de serogrupos meningocócicos. En España, en el último medio siglo, se han detectado cinco brotes epidémicos. El último, iniciado en los años 1996-1997[21-24], estuvo causado por una cepa de meningococo C, fenotipo C2b:P1.2,5, a diferencia de los anteriores, que estuvieron causados por cepas de meningococo B. Este importante cambio epidemiológico se observó en todos los países europeos[25] y en España se alcanzaron elevadas tasas de incidencia, superiores a 10 casos por 100.000 habitantes en algunas regiones[26]. Este brote epidémico ha obligado a tomar medidas de prevención entre la población infantil y adolescente, medidas que aún hoy en día están en vigor y de actualidad, como se comenta en el apartado correspondiente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones meningocócicas invasivas son cuadros clínicos graves, que requieren ingreso hospitalario y que suelen presentar complicaciones en el curso de la enfermedad. Las formas clínicas más frecuentes son la meningitis y la sepsis, aunque pueden observarse otras formas, menos frecuentes, como artritis, neumonía o pericarditis[27-29]. La meningitis meningocócica es un cuadro de presentación aguda, con una tríada clínica característica:

Correspondencia: Dr. J.A. Soult Rubio.
Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío.
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: j.a.soult@terra.es

Recibido en enero de 2005.
Aceptado para su publicación en febrero de 2005.

fiebre alta, vómitos y cefaleas. En lactantes, la sintomatología es mucho más inespecífica y la infección meníngea suele manifestarse por: decaimiento, irritabilidad, llanto continuo, rechazo del alimento, etc.[30]. Puede acompañarse de petequias, estrabismo de aparición brusca u otros signos de déficit neurológico[31]. Las complicaciones y las secuelas son menos frecuentes que en otras meningitis bacterianas, como la neumocócica[32,33], aunque pueden presentarse, siendo su incidencia más elevada en los países subdesarrollados[34,35].

La sepsis es un cuadro clínico complejo, que puede presentar muy diferentes grados de intensidad; desde fiebre alta acompañada de taquicardia y taquipnea, hasta cuadros muy graves con fracaso multiorgánico o, incluso, cuadros fulminantes que pueden llevar al fallecimiento del niño en pocas horas. La sepsis se define como la respuesta inflamatoria sistémica a la infección[36], que se manifiesta por una serie de síntomas y signos clínicos: fiebre superior a 38 °C o hipotermia inferior a 36 °C, taquicardia, taquipnea y leucocitosis o leucopenia, con desviación a la izquierda en la fórmula leucocitaria. Se considera sepsis grave aquella que se acompaña de disfunción orgánica, hipoperfusión tisular o hipotensión. Mientras que la sepsis grave con hipoperfusión tisular e hipotensión mantenida, a pesar de fluidoterapia adecuada, se denomina shock séptico. Por lo tanto, las manifestaciones clínicas de la sepsis pueden ser muy variables. En la sepsis grave, la morbimortalidad es elevada y las complicaciones son muy frecuentes y pueden afectar a uno o varios sistemas orgánicos[37]. Estos pacientes pueden presentar secuelas importantes. Las más frecuentes son las secuelas estéticas y/o funcionales, secundarias a necrosis cutáneas por los trastornos de coagulación[38]. Tampoco debemos olvidar las secuelas psicológicas por el ingreso hospitalario prolongado, por la aplicación de técnicas y procedimientos cruentos, intervenciones quirúrgicas, etc.[39]. La gravedad de la enfermedad meningocócica invasiva requiere un diagnóstico precoz y un tratamiento intensivo[40].

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la enfermedad meningocócica invasiva no requiere especial habilidad por parte del clínico, en los casos de sintomatología florida. Sin embargo, en los primeros momentos de la enfermedad invasiva, cuando los síntomas y signos clínicos característicos de la enfermedad aún no se han manifestado, el diagnóstico precoz adquiere especial importancia ya que el inicio rápido de la antibioterapia y demás medidas de tratamiento mejora el pronóstico de la enfermedad. Por este motivo, en los últimos años se emplean de forma habitual técnicas que permiten determinar de forma rápida los reactantes de fase aguda o marcadores biológicos de infección bacteriana, como la proteína C reactiva y la procalcitonina[41]. La proteína C reactiva se cuantifica en suero mediante turbidimetría y se considera normal una concentración menor de 0,5 mg/dl. Valores superiores a 40 mg/dl indican riesgo de enfermedad bacteriana invasiva, con el 80 % de sensibilidad y el 79 % de especificidad[42]. La medida de la procalcitonina sérica habitualmente se realiza de forma cualitativa, mediante radioinmunoanálisis; se considera normal cuando su concentración sérica es menor de 0,1 ng/ml. Valores superiores a 0,5 ng/ml indican riesgo de enfermedad bacteriana invasiva, con una sensibilidad del 95 % y una especificidad del 89 %; concentraciones séricas superiores a 8 ng/ml se consideran de alto riesgo de enfermedad bacteriana invasiva, con el 98,9 % de sensibilidad y el 89,9 % de especificidad[43-45]. Sin embargo, estos marcadores biológicos de infección bacteriana no son específicos para la enfermedad meningocócica[46,47]; por ello, el diagnóstico microbiológico es fundamental, sobre todo para detectar los cambios y tendencias epidemiológicas, así como la aparición de nuevas resistencias a los antibióticos. Los procedimientos microbiológicos clásicos tienen especial importancia para el manejo clínico del paciente, mientras que las nuevas técnicas de microbiología molecular son fundamentales para la detección y, sobre todo, la caracterización de nuevos brotes epidémicos. Dentro de los procedimientos clásicos, la tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo es un método rápido, que precisa una concentración bacteriana mayor de 105 UFC/ml. La identificación de un diplococo gramnegativo confirma prácticamente el diagnóstico etiológico. Sin embargo, su sensibilidad es del 75 % en las infecciones por *N. meningitidis* y disminuye significativamente en caso de tratamiento antibiótico previo. En estos casos, la detección de antígenos bacterianos es un método eficaz, que permite detectar el antígeno capsular soluble de *N. meningitidis* de los serogrupos A, B, C, Y y W135, sin necesidad de bacterias viables. El cultivo es el método de diagnóstico microbiológico de referencia. El aislamiento del germen permite comprobar la sensibilidad a los distintos antibióticos, mediante el antibiograma y, por lo tanto, adecuar el tratamiento en caso de aparición de nuevas cepas con sensibilidad disminuida y/o resistencia a la antibioterapia empírica habitual. La sensibilidad disminuida a penicilina en algunas cepas meningocócicas suele ser secundaria a modificaciones en las PBP *(penicillin binding protein)*, aunque su frecuencia real en España es desconocida. En recientes estudios, en España[48] y Portugal[49], se ha observado una mayor incidencia de resistencias a penicilina entre cepas de meningococo serogrupo C. Excepcionalmente, la sensibilidad disminuida a penicilina puede tener su origen en la producción de betalactamasas de origen plasmídico[50,51]. Los cultivos también permiten la identificación del serogrupo, que es muy importante desde el punto de vista epidemiológico y sirve para detectar brotes epidémicos de la enfermedad. En el caso de *N. meningitidis*, el serogrupo está determinado por el polisacárido capsular y se obtiene mediante técnicas de aglutinación asociadas al cultivo.

Para la confirmación de brotes epidémicos de la enfermedad se precisa también la caracterización del germen, en cuanto a serotipo y serosubtipo; los serotipos y serosubtipos de *N. meningitidis* vienen determinados por las porinas de la pared celular y se identifican mediante técnicas de análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Sin embargo, la sensibilidad de los cultivos, en casos de infección invasiva por *N. meningitidis*, es del 70-85 % y disminuye de forma significativa con tratamiento antibiótico previo. Por este motivo, el diagnóstico microbiológico se ha desarrollado de forma significativa en los últimos años, en forma de nuevas técnicas de microbiología molecular[52], como las de amplificación genética, de las cuales la más empleada es la reacción en cadena de polimerasa (PCR)[53,54]. La PCR a *N. meningitidis* se basa en la amplificación del gen *ctr* de la cápsula y permite el diagnóstico en los casos con sintomatología compatible y antibioterapia previa, en los cuales se prevé que los cultivos serán negativos. En el Reino Unido, donde la PCR se realiza de forma habitual, se ha observado un incremento del rendimiento diagnóstico de enfermedad meningocócica del 56 % sobre el cultivo. Otras técnicas de microbiología molecular más sofisticadas son: la electroforesis en campo pulsado (*pulsed field gel electrophoresis,* PFGE) y la tipificación molecular (*multilocus sequence type,* MLST). La PFGE es un método muy sensible para el estudio local de brotes epidémicos, ya que mediante esta técnica se obtiene un patrón electroforético denominado pulsotipo, que es muy sensible a las mutaciones y permite caracterizar en profundidad las cepas[55]. El MLST define el clonotipo del germen y sirve para estudiar la distribución de líneas clonales hipervirulentas de *N. meningitidis* y conocer su origen, comparando los gérmenes aislados en nuestro medio con los circulantes por otras áreas del mundo[56]. El empleo de estas nuevas técnicas adquiere especial importancia ante brotes epidémicos, ya que permiten caracterizar de forma segura, no sólo el serogrupo y serotipo, sino también el pulsotipo y clonotipo, con lo cual la identificación y caracterización del germen es mucho más específica.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad meningocócica invasiva debe realizarse en el hospital, con antibioterapia por vía intravenosa y la terapia de soporte necesaria según la forma clínica de presentación de la enfermedad. La aparición, hace muchos años, de cepas de meningococo con sensibilidad disminuida a penicilina[50,57] modificó la antibioterapia empírica inicial de la enfermedad meningocócica y desde entonces se recomienda el tratamiento con cefalosporinas de tercera generación: cefotaxima (200 mg/kg/día) o ceftriaxona (100 mg/kg/día). Actualmente se recomienda el tratamiento con corticoides en las meningitis bacterianas, para reducir la respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central (SNC) y prevenir las complicaciones y/o secuelas[58,59]. Este efecto beneficioso de los corticoides sólo se ha demostrado en la meningitis por *Haemophilus influenzae B* y *Streptococcus pneumoniae*[60,61]; sin embargo, dada la fisiopatología de las meningitis bacterianas, es lógico pensar que su uso puede ser beneficioso también en los casos de meningitis por *N. meningitidis*, sobre todo en las formas graves, que se acompañan de signos de hipertensión intracraneal, ya que esa sintomatología es sinónimo de mayor respuesta inflamatoria del SNC. En caso de iniciar corticoterapia, ésta se debe realizar con dexametasona a una dosis de 0,6 mg/kg/día, repartidos en 4 dosis por vía intravenosa, administrados 30 min antes de la antibioterapia y durante 2-4 días[62]. En los casos de sepsis, además del tratamiento antimicrobiano, es fundamental la terapia de mantenimiento de las funciones de aquellos órganos vitales que pueden verse afectados en este grave cuadro clínico y esa terapia debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos pediátricos en la que sea posible realizar todas las técnicas y procedimientos necesarios en un niño en shock séptico que evoluciona hacia el fracaso multiorgánico.

Medidas de prevención

A pesar de un diagnóstico precoz y de un tratamiento inmediato e intensivo, la morbimortalidad de la enfermedad meningocócica invasiva sigue siendo elevada. Por este motivo, es de vital importancia emplear medidas de prevención. Estas medidas tienen como objetivo prevenir la enfermedad en grupos de riesgo mediante la inmunización con vacunas (prevención primaria) y erradicar los portadores sanos mediante la quimioprofilaxis (prevención secundaria).

La quimioprofilaxis está indicada en los contactos íntimos del enfermo, tanto en el domicilio como en el centro escolar[63,64] y tiene por objetivo eliminar los portadores sanos del germen, que son los transmisores de la enfermedad, evitando así los casos secundarios[65,66]. Actualmente se recomienda el uso de rifampicina en niños, en dosis oral de 10 mg/kg de peso, cada 12 h, durante 2 días y de 5 mg/kg de peso en menores de 1 mes. En adultos se emplean quinolonas, ciprofloxacino, norfloxacino o levofloxacino, en dosis única de 500 mg por vía oral. Mientras que en personas alérgicas y embarazadas se recomienda ceftriaxona, 125 mg en niños y 250 mg en adultos, en dosis única, por vía intramuscular.

Aunque la quimioprofilaxis puede ser útil, el método de prevención más eficaz, sin duda, es la inmunización de la población de riesgo mediante la vacunación[67]. Hasta hace unos años sólo se disponía de vacunas de polisacáridos, las cuales inducen una respuesta inmunitaria T-independiente, y, por lo tanto, no son eficaces en menores de 2 años de edad[68], importante grupo de riesgo de enfermedad meningocócica invasiva. En los últimos años se han realizado importantes esfuerzos para sintetizar vacunas conjugadas frente a los serogrupos de me-

ningococo más prevalentes[69], obteniéndose vacunas conjugadas frente al serogrupo C, que han demostrado ampliamente su eficacia y seguridad[70-72]. Los últimos avances corresponden a la síntesis y el desarrollo de vacunas conjugadas tetravalentes frente a los serogrupos C, A, Y y W135, que actualmente están en fases avanzadas del proceso de investigación[73]. Sin embargo, el gran reto sigue siendo una vacuna eficaz frente al serogrupo B, el más prevalente en los países desarrollados antes del brote epidémico por meningococo C y que vuelve a serlo en la actualidad, tras las campañas de vacunación frente a serogrupo C. La síntesis de una vacuna eficaz frente al serogrupo B es muy problemática, debido a que el polisacárido capsular, como base de esa vacuna, ha demostrado no poseer suficiente capacidad inmunogénica[69]. Se han desarrollado líneas de investigación basadas en el estudio de la capacidad antigénica de diferentes proteínas de la membrana externa del meningococo, que han demostrado ser inmunogénicas, pero específicas para los fenotipos de meningococo estudiados y, por lo tanto, no eficaces para la obtención de una vacuna universalmente eficaz[74,75]. La codificación del genoma de meningococo B[76] ha permitido conocer mejor su estructura y obtener un amplio "catálogo" de proteínas, a partir del cual se han seleccionado aquellas que pueden tener mayor capacidad antigénica[77]. La investigación, a partir de estas moléculas, es la gran esperanza para desarrollar una vacuna universalmente eficaz frente a meningococo B[78].

Enfermedad meningocócica invasora en España (1996-2005)

En España, tras el brote epidémico de 1996-1997, se realizaron campañas de vacunación generalizada de la población infantil en algunas regiones, en la cuales las tasas de incidencia fueron superiores a 10 casos por 100.000 habitantes. Se empleó la vacuna de polisacáridos bivalente A + C, única disponible en aquellas fechas. Esa actuación sanitaria consiguió controlar los brotes de la enfermedad en esos territorios[26,79,80]. Sin embargo, en aquellas regiones en las que no se vacunó de forma sistemática, la incidencia de enfermedad por meningococo C siguió una curva ascendente, alcanzando elevadas tasas de incidencia en los años siguientes[81]. Este aumento mantenido y progresivo en la incidencia de enfermedad, junto a la comercialización en nuestro país de la vacuna conjugada frente al meningococo C, llevó a las autoridades sanitarias a realizar campañas de vacunación generalizada de la población pediátrica, con la nueva vacuna conjugada. Estas campañas se iniciaron en el año 2000, en la mayoría de comunidades autónomas, mediante la captación activa en colegios y centros de vacunación. Se introdujo y adaptó al calendario vacunal vigente, administrándose 3 dosis, a los 2, 4 y 6 meses de edad y, además, se inmunizó a todos los niños menores de 5 años de edad, en los cuales se produce alrededor del 70 % de los casos de enfermedad meningocócica invasiva. Tras esta primera fase, las autoridades sanitarias de cada comunidad autónoma han ido adoptando diferentes esquemas de vacunación, para la población infantil y adolescente no inmunizada previamente, de forma que en la actualidad es difícil conocer con exactitud qué rango de edad está correctamente vacunado en cada área geográfica.

La eficacia de la vacuna conjugada ha quedado demostrada en nuestro medio[82], ya que desde que se iniciaron las campañas de inmunización, en el año 2000, el número de casos ha descendido espectacularmente y todos los casos registrados desde entonces han sido niños o adolescentes no vacunados, por razón de su edad, al haber quedado excluidos de las intervenciones sanitarias realizadas. Durante estos años, la falta de unanimidad de criterios de nuestras autoridades sanitarias ha llevado a una carencia de protección universal frente a meningococo C, en nuestra población infantil y adolescente. Esta situación ha dado lugar a casos graves de infección meningocócica invasiva por serogrupo C, sobre todo en adolescentes, como se comenta en una carta al editor incluida en este mismo número de Anales de Pediatría[83], además de la propia experiencia. Esos casos podrían haberse mitigado, con una adecuada actuación sanitaria, como la realizada en el Reino Unido[84], que ha llevado al control de la enfermedad invasiva meningocócica por serogrupo C en ese país[85].

Protocolos de inmunización

Desde el año 2001, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, a través de su calendario oficial, recomienda la administración de la vacuna conjugada frente a meningococo C a todos los recién nacidos, a los 2, 4 y 6 meses de edad[86]. En el calendario vacunal del año 2005[87] y basándose en los últimos datos epidemiológicos[88], se aconseja administrar una dosis de recuerdo en el segundo año de vida, con independencia de las dosis recibidas en la primovacunación, para obtener el efecto *booster* de la revacunación, efecto que se ha demostrado en diferentes estudios[89]. Asimismo, en el calendario oficial 2005, el Comité Asesor de Vacunas recomienda extender la vacunación a los adolescentes y adultos jóvenes. Sin embargo, se considera que esa recomendación debería extenderse al resto de niños que no han sido correctamente inmunizados previamente, no sólo adolescentes y adultos jóvenes; sobre todo teniendo en cuenta el caos existente en nuestro país, donde es extraordinariamente difícil conocer con exactitud qué rango de edad está correctamente vacunado en cada área geográfica. Igualmente, debería tenerse en cuenta que la inmunidad adquirida tras la administración de la vacuna conjugada frente a meningococo C está limitada en el tiempo, aunque no se conoce exactamente el período de protección. Por lo tanto, la correcta inmunización a los 2,

4 y 6 meses de edad, incluso con una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, no asegura una protección duradera hasta el final de la adolescencia. Por este motivo, deberían incluirse revacunaciones, pasado un período de tiempo prudencial, como se hace con las vacunas frente a difteria, tétanos y tos ferina.

En definitiva, la vacunación universal con la vacuna conjugada frente a *N. meningitidis* C ha demostrado ser un medio de prevención eficaz y debería administrarse a todos los niños y adolescentes que aún no están inmunizados, con pautas de vacunación que aseguren la correcta y duradera protección inmunológica. Las autoridades sanitarias, en cada comunidad autónoma, son las responsables de realizar este tipo de actuaciones sanitarias y la Asociación Española de Pediatría, a través de su Comité Asesor de Vacunas, la encargada de recomendar los protocolos de inmunización. Sin embargo, nosotros, los pediatras, también debemos considerarnos responsables de que esas pautas sean adecuadas y se lleven a cabo correctamente; debemos asumir esa responsabilidad hasta sus últimas consecuencias, instando a nuestros representantes para que adopten las pautas de vacunación más apropiadas y actúen en consecuencia. Por ello, consideramos necesario que la Asociación Española de Pediatría, máximo órgano representativo de la Pediatría Española, continue recordando a las autoridades sanitarias, a través del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, órgano permanente de comunicación entre los distintos Servicios de Salud, que es su obligación adoptar las medidas necesarias para conseguir una correcta y universal inmunización de toda la población infantil y adolescente española, sin ningún tipo de discriminación por razones geográficas. Como dijo el gran pensador romano Cicerón, en el siglo I a.C., "no basta con adquirir la sabiduría, es preciso usarla..."

Bibliografía

1. Mengistu G, Mitiku K, Teferi W. Analysis and reporting of meningococcal meningitis epidemic in north Gondar 2001-2002. Ethiop Med J. 2003;41:319-31.
2. Heyderman RS, Ben-Shlomo Y, Brennan CA, Somerset M. The incidence and mortality for meningococcal disease associated with area deprivation: An ecological study of hospital episode statistics. Arch Dis Child. 2004;89:1064-8.
3. Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:S274-9.
4. Greenfield S, Sheeche PR, Feldman HA. Meningococcal carriage in a population of normal families. J Infect Dis. 1971; 123:67-73.
5. Gold R, Goldschneider I, Lepow ML, Draper TF, Randolph M. Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in infants and childrens. J Infect Dis. 1978;137:112-21.
6. Broome CV. The carrier state: *Neisseria meningitidis*. J Antimicrob Chemother. 1986;18:25-34.
7. Yazdankhah SP, Caugant DA. *Neisseria meningitidis:* An overview of the carriage state. J Med Microbiol. 2004;53(Pt 9): 821-32.
8. Fontanals D, Van Esso D, Pons I, Pineda V, Sanfeliu I, Mariscal D, et al. Estudio de la prevalencia de portadores de *Neisseria meningitidis* en la población de Cerdanyola (Barcelona). Enferm Infecc Microbiol Clin. 1995;13:398-405.
9. Kristiansen BE, Elverland H, Hannestad K. Increased menigoccocal carrier after tonsillectomy. BMJ. 1984;288:974.
10. Pereiro I, Díez-Domingo J, Segarra L, Ballester A, Albert A, Morant A. Risk factors for invasive disease among children in Spain. J Infect. 2004;48:320-9.
11. McCall BJ, Neill AS, Young MM. Risk factors for invasive meningococcal disease in southern Queensland, 2000-2001. Intern Med J. 2004;34:464-8.
12. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. Arch Intern Med. 2004;164:2206-16.
13. Cartwright KA, Jones DM, Smith AJ, Stuart JM, Kaczmarski EB, Palmer SR. Influenza A and meningococcal disease. Lancet. 1991;338:554-7.
14. Makras P, Alexiou-Daniel S, Antoniadis A, Hatzigeorgiou D. Outbreak of meningococcal disease after an influenza B epidemic at a Hellenic Air Force recruit training center. Clin Infect Dis. 2001;33:48-50.
15. Alonso JM, Guiyoule A, Zarantonelli ML, Ramisse F, Pires R, Antignac A, et al. A model of meningococcal bacteremia after respiratory superinfection in influenza A virus-infected mice. FEMS Microbiol Lett. 2003;222:99-106.
16. Miles TA, Lewis PR, Cook L, Bruderlin KI. An outbreak of meningococcal disease in a secondary school-implications for public health practice. Commun Dis Intell. 2004;28:345-7.
17. Williams CJ, Willocks LJ, Lake IR, Hunter PR. Geographic correlation between deprivation and risk of meningococcal disease: An ecological study. BMC Public Health. 2004;4:30.
18. Vieusseux G. Memorie sur la maladi qui a regre a Geneve au primtemps de 1805. J Med Chir Pharm. 1806;11:163.
19. Grodet C, Dequin PF, Watt S, Lanotte P, De Gialluly C, Taha MK, et al. Outbreak in France of *Neisseria meningitidis* B:15:P1.12 belonging to sequence type 1403. Clin Microbiol Infect. 2004;10:845-8.
20. Skoczynska A, Konior R, Sadowy E, Piatkowska-Smietanska M, Lelek B, Gniadkowski M, et al. Identification of *Neisseria meningitidis* sequence type 66 in Poland. Clin Microbiol Infect. 2004;10:848-50.
21. Soult JA, Fernández M, Muñoz M, Barrera M, López JD, Tovaruela A. Aumento en la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C en la provincia de Sevilla. An Esp Pediatr. 1997;47:659-60.
22. Berron S, De La Fuente L, Martín E, Vázquez JA. Increasing incidence of meningococcal disease in Spain associated with a new variant of serogroup C. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998;17:85-9.
23. Domínguez A, Cardenosa N, Panella H, Orcau A, Companys M, Alseda M, et al. The case-fatality rate of meningococcal disease in Catalonia, 1990-1997. Scand J Infect Dis. 2004;36:274-9.
24. Alcala B, Arreaza L, Salcedo C, Uria MJ, De La Fuente L, Vázquez JA. Capsule switching among C:2b:P1.2,5 meningococcal epidemic strains after mass immunization campaign, Spain. Emerg Infect Dis. 2002;8:1512-4.
25. Ragunathan L, Ramsay M, Borrow R, Guiver M, Gray S, Kaczmarski EB. Clinical features, laboratory findings and management of meningococcal meningitis in England and Wales: Report of a 1997 survey. Meningococcal meningitis: 1997 survey report. J Infect. 2000;40:74-9.

26. Aboal JL, Farjas P, Zubizarreta R, Hervada X, Malvar A, Amigo M, et al. Meningococcal C disease epidemic in Galicia 1996: The decision making process. Gac Sanit. 1999;13:62-9.

27. Vienne P, Ducos M, Guiyoule A, Pires R, Giorgini D, Taha MK, et al. The role of particular strains of *Neisseria meningitidis* in meningococcal arthritis, pericarditis, and pneumonia. Clin Infect Dis. 2003;37:1639-42.

28. El Bashir H, Klaber R, El Baki A, Booy R. W135 meningococcal pericarditis: Report of two cases and review of the literature. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:969-70.

29. Barajas MV, Sánchez JM, López M, Blanco M, Bernacer M. Artritis meningocócica como presentación de enfermedad invasiva insospechada. An Pediatr (Barc). 2004;61:187-8.

30. Kirsch EA, Barton RP, Kitcahen L, Giroir BP. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococcemia: A review and recent experience. Pediatr Infect Dis. 1996;15:967-79.

31. Chin RF, Neville BG, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. Arch Dis Child. 2005;90:66-9.

32. Soult JA, Rangel C, Muñoz Sáez M, Parrilla JS, Díaz F, López JD, et al. Meningitis neumocócica: Características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas. An Esp Pediatr. 2001;55: 315-20.

33. Asensi F, Otero MC, Pérez D, Gregori P, Ortí A. Meningitis neumocócicas. An Esp Pediatr. 2001;54:188.

34. Mirza NB, Estambale BB, Wamola IA, Kariuki N, Onyono E, Kabiru P, et al. Bacterial meningitis in children admitted in hospitals within Nairobi. East Afr Med J. 1998;75:73-6.

35. Robbins JB, Schneerson R, Gotschlich EC, Mohammed I, Nasidi A, Chippaux JP, et al. Meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa: The case for mass and routine vaccination with available polysaccharide vaccines. Bull World Health Organ. 2003;81:745-50.

36. American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovate therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992;20:864-74.

37. León C, Jiménez P, Sánchez MA, Lucena F. Nuevos conceptos de sepsis y síndrome séptico. Correlato etiológico. Rev Clin Esp. 1996;196:27-32.

38. Dinh TA, Friedman J, Higuera S. Plastic surgery management in pediatric meningococcal-induced purpura fulminans. Clin Plast Surg. 2005;32:117-21.

39. Shears D, Nadel S, Gledhill J, Garralda ME. Short-term psychiatric adjustment of children and their parents following meningococcal disease. Pediatr Crit Care Med. 2005;6:39-43.

40. Festa MS, Tibby SM, Taylor D, Durward A, Habibi P, Murdoch IA. Early application of generic mortality risk scores in presumed meningococcal disease. Pediatr Crit Care Med. 2005;6:9-13.

41. Claeys R, Vinken S, Spapen H, Ver EK, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. Crit Care Med. 2002;30:757-62.

42. Marzouk O, Bestwick K, Thomson AP, Sills JA, Hart CA. Variation in serum C-reactive protein across the clinical spectrum of meningococcal disease. Acta Paediatr. 1993;82:729-33.

43. Bugden SA, Coles C, Mills GD. The potential role of procalcitonin in the emergency department management of febrile young adults during a sustained meningococcal epidemic. Emerg Med Australas. 2004;16:114-9.

44. Van der Kaay DC, De Kleijn ED, De Rijke YB, Hop WC, De Groot R, Hazelzet JA. Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. Intensive Care Med. 2002;28:1606-12.

45. Carrol ED, Newland P, Riordan FA, Thomson AP, Curtis N, Hart CA. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. Arch Dis Child. 2002;86:282-5.

46. Marc E, Menager C, Moulin F, Stos B, Chalumeau M, Guerin S, et al. Procalcitonin and viral meningitis: Reduction of unnecessary antibiotics by during and outbreak. Arch Pediatr. 2002; 9:358-64.

47. Viallon A, Pouzet V, Zeni F, Tardy B, Guyomarc'h S, Lambert C, et al. Rapid diagnosis of the type of meningitis (bacterial or viral) by the assay of serum procalcitonin. Presse Med. 2000; 29:584-8.

48. Latorre C, Gene A, Juncosa T, Muñoz C, González A. *Neisseria meningitidis:* Evolution of penicillin resistance and phenotype in a children's hospital in Barcelona, Spain. Acta Paediatr. 2000;89:661-5.

49. Canica M, Dias R, Nunes B, Carvalho L, Ferreira E. Invasive culture-confirmed *Neisseria meningitidis* in Portugal: Evaluation of serogroups in relation to different variables and antimicrobial susceptibility (2000-2001). J Med Microbiol. 2004;53: 921-5.

50. Fontanals D, Pineda V, Pons I, Rojo JC. Penicillin resistant beta-lactamase producing *Neisseria meningitidis* resistant in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1989;8:90-1.

51. Vázquez JA, Enríquez AM, Fuente AL, Berrron S, Baquero M. Isolation of a strain of beta-lactamase-producing *Neisseria meningitidis* in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996; 15:181-2.

52. Guarner J, Greer PW, Whitney A, Shieh WJ, Fischer M, White EH, et al. Pathogenesis and diagnosis of human meningococcal disease using immunohistochemical and PCR assays. Am J Clin Pathol. 2004;122:754-64.

53. Muñoz A, Palomeque C, Roca A, Gené J, Palacín A, Latorre C. Aumento de la rentabilidad diagnóstica en la enfermedad meningocócica mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa. Med Clin (Barc). 2003;120:721-4.

54. Parent I, Traore Y, Gessner BD, Antignac A, Naccro B, Njanpop BM, et al. Bacterial meningitis in Burkina Faso: Surveillance using field-based polymerase chain reaction testing. Clin Infect Dis. 2005;40:17-25.

55. Popovic T, Schmink S, Rosenstein NA, Ajello GW, Reeves MW, Plikaytis B, et al. Evaluation of pulsed-field gel electrophoresis in epidemiological investigations of meningococcal disease outbreaks caused by *Neisseria meningitidis* serogroup C. J Clin Microbiol. 2001;39:75-85.

56. Yazdankhah SP, Kriz P, Tzanakaki G, Kremastinou J, Kalmusova J, Musilek M, et al. Distribution of serogroups and genotypes among disease-associated and carried isolates of *Neisseria meningitidis* from the Czech Republic, Greece, and Norway. J Clin Microbiol. 2004;42:5146-53.

57. Campos J, Mendelman PM, Sako MU, Chaffin DO, Smith AL, Saez JA, et al. Detection of relatively penicillin-G resistant *N. meningitidis* by disck susceptibility testing. Antimicrob Agents Chemother. 1987;31:1478-82.

58. Van de Beek D, De Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids in acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2003;CD004305.

59. Feigin RD. Use of corticosteroids in bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:355-7.

60. Quagliarello VJ, Scheld WM. New perspectives on bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 1993;17:603-10.

61. Kennedy WA, Hoyt MJ, McCracken GH. The role of corticosteroid therapy in children with pneumococcal meningitis. Am J Dis Child. 1991;145:1374-8.

62. Schaad UB, Lips U, Gnehm HE, Blumberg A, Heinzer I, Wedgwood J. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. Swiss Meningitis Study Group. Lancet. 1993;342: 457-61.

63. Round A, Evans MR, Salmon RL, Hosein IK, Mukerjee AK, Smith RW, et al. Public health management of an outbreak of group C meningococcal disease in university campus residents. Eur J Public Health. 2001;11:431-6.

64. O'Donovan D, Iversen A, Trounce J, Curtis S. Outbreak of group C meningococcal infection affecting two preschool nurseries. Commun Dis Public Health. 2000;3:177-80.

65. Schwartz B, Al-Tobaiqi A, Al-Ruwais A. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampin in eradicating pharyngeal carriage of group A *Neisseria meningitidis*. Lancet. 1988;2:1239-42.

66. Pearce MC, Sheridan JW, Jones DM, Lawrence GW, Murphy DM, Massuti B, et al. Control of group C meningococcal disease in australian aboriginal children by mass rifampicin chemoprophylaxis and vaccination. Lancet. 1995;346:20-23.

67. Soult JA, Muñoz M, López-Castilla JD. Enfermedad meningocócica: nuevas estrategias de prevención. An Esp Pediatr. 2001;54:65-8.

68. De Wals P, Dionne M, Douville M, Boulianne N, Drapeau J, De Serres G. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the Province of Quebec, Canada. Bull World Health Organ. 1996;74:407-11.

69. Danzig L. Meningococcal vaccines. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23:S285-S92.

70. Richmond P, Goldblatt D, Fusco PC, Fusco JD, Heron I, Clark S, et al. Safety and inmunogenicity of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults. Vaccine. 1999;18:641-6.

71. Campagne G, Garba A, Fabre P, Schuchat A, Ryall R, Boulanger, et al. Safety and inmunogenicity of three doses of a *Neisseria meningitidis* A + C conjugate vaccine in infants from Niger. Pediatr Infect Dis J. 2000;19:144-50.

72. Richmond P, Borrow R, Miller F, Clark S, Sadler F, Foz A, et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. J Infect Dis. 1999;179: 1569-72.

73. Pichichero M, Casey J, Blatter M, Rothstein E, Ryall R, Bybel M, et al. Comparative Trial of the Safety and Immunogenicity of Quadrivalent (A, C, Y, W-135) Meningococcal Polysaccharide-Diphtheria Conjugate Vaccine Versus Quadrivalent Polysaccharide Vaccine in Two- to Ten-Year-Old Children. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:57-62.

74. O'Hallahan J, Lennon D, Oster P. The strategy to control New Zealand's epidemic of group B meningococcal disease. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:S293-8.

75. Ruggeberg JU, Pollard AJ. Polysaccharide Vaccine Drugs. 2004;6:251-66.

76. Tettelin H, Saunders NJ, Heidelberg J, Jeffries AC, Nelson KE, Eisen JA. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. Science. 2000;287:1809-15.

77. Welsch JA, Rossi R, Comanducci M, Granoff DM. Protective activity of monoclonal antibodies to genome-derived neisserial antigen 1870, a *Neisseria meningitidis* candidate vaccine. J Immunol. 2004;172:5606-15.

78. Serruto D, Adu-Bobie J, Capecchi B, Rappuoli R, Pizza M, Masignani V. Biotechnology and vaccines: Application of functional genomics to *Neisseria meningitidis* and other bacterial pathogens. J Biotechnol. 2004;113:15-32.

79. González A, García J. Effect of vaccine in meningococcal disease in Cantabria. Rev Esp Salud Publica. 1998;72:415-8.

80. Cardenosa N, Domínguez A, Martínez A, Álvarez J, Panella H, Godoy P and Working Group on Meningococcal Disease. Meningococcal disease in catalonia 1 year after mass vaccination campaign with meningococcal group C polysaccharide vaccine. Infection. 2003;31:392-7.

81. Soult JA, Muñoz M, López JD, Rodríguez A, Romero A, Tovaruela A. Continúa el aumento de incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C. ¿Debemos tomar la decisión de vacunar? An Esp Pediatr. 2000;53:75-6.

82. Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vázquez J. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: An epidemiological and microbiological decision. Euro Surveill. 2004;1:9.

83. Marco Hernández M. Razones que han motivado la campaña de vacunación 2003-2004 contra la meningitis C en Castilla-La Mancha. An Pediatr (Barc). 2005;62;381-2.

84. Public Healt Laboratory Service. Vaccination programme for group C meningocccal infection is launched. CDR Weekly. 1999;9:261-4.

85. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. Lancet. 2004;364:365-7.

86. Comité Asesor de vacunas de la AEP. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2001-2002. An Esp Pediatr. 2001;55:30-8.

87. Blanco A, Giménez F, Asensi F, Bernaola E, De Juan F, García J, et al. Calendario vacunal de la AEP 2005. Comité Asesor de Vacunas, 2005. Disponible en: http://www.aeped.es.

88. De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. JAMA. 2004;292:2491-4.

89. Leach A, Twumasi PA, Kumah S, Banya W, Jaffar S, Forrest B, et al. Induction of inmunologic memory in gambian chidren by vaccination in infancy with a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. J Infect Dis. 1997;175:200-4.