

Meningococemia crónica por *Neisseria meningitidis* del serogrupo A

GUERRERO VAZQUEZ, J.

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Punta de Europa. Algeciras (Cádiz).

Fecha de publicación: diciembre de 2010

INTRODUCCIÓN

La infección meningocócica manifestada como Meningitis es una entidad común en determinados países en vías de desarrollo y no infrecuente entre nosotros. Menos común pero más severa e intranquilizante es la sepsis meningocócica asociada o no a meningitis. Esta entidad puede y suele ser de presentación aguda (Sepsis meningocócica propiamente dicha) resultando mucho menos frecuente, y peor conocida y reconocida, la forma crónica para la que se reserva la denominación de Meningococemia crónica (MC).

La MC ha sido definida de diversas formas pero manteniendo la esencia de la primera definición propuesta por Dock en 1924: "Meningococemia con estado febril durante al menos una semana, sin sintomatología meníngea y cuya evolución cambia drásticamente al desarrollar el paciente meningitis". Benoit en la más extensa serie publicada hasta la actualidad (Benoit 1964) matiza: "Septicemia meningocócica sin sintomatología meníngea en la que la fiebre persiste al menos una semana antes de iniciar la antibioterapia". Más recientemente se ofrece esta otra definición; "Septicemia meningocócica de al menos una semana de duración en ausencia de manifestaciones neurológicas".

CLINICA

El estado general está habitualmente conservado (60%) hasta el punto de no hacer sospechar una septicemia y esto comporta el riesgo de que se desarrollen complicaciones severas en cualquier momento de la evolución.

Se propone una tríada clásica: fiebre, erupción cutánea y artralgias. A estos tres elementos de asocia en la mayoría de los casos cefaleas (61%).

Características de la fiebre (Estos y los próximos datos basados en la serie de Benoit con inclusión de algunos aportados por otros autores):

Presente en el 100% de la serie de Benoit (n 148 casos). Unas veces se manifiesta intermitentemente (61.9%) con períodos de apirexia de 2 a 10 días de duración, y otras de forma continua (38%). Con frecuencia se asocian escalofríos

En ocasiones adopta un patrón terciano o cuartano pero, a diferencia de la malaria, sin repetir un patrón horario.

Debe tenerse en cuenta que puede ser manifestación única durante días o incluso varias semanas y que su duración es variable con una horquilla de 1 a 40 semanas.

Características de la erupción cutánea

Está presente en más del 90% de los casos considerándose que en su origen puede residir en el depósito de Igs y C3 en las paredes vasculares.

Es de curso fugaz y con frecuencia recurrente. La tendencia a aparecer en relación con la fiebre es la circunstancia más características del exantema de la MC. En los casos intermitentes un nuevo brote febril puede ocasionar la reaparición del exantema.

Respecto al tipo de lesiones lo más común es que sea polimorfa pero se describen varios patrones:

- Pápulas eritematosas (86% de los casos).
- Exantema maculopapular (47.6%).
- Purpúrico en la mitad de los casos y, a veces, petequiral (11.9%). Figuras 1,2 y 3.
- Nodular entre el 13 y el 32% según las distintas series.
- Pustuloso: Pústulas asépticas (9%).
- Polimorfo propiamente dicho, es decir, coexistencia de todas o la mayoría de las diversas variedades descritas (27.4% de los casos).



En cuanto al número y localización, se describen pacientes en los que son escasas y dispersas, y otros en los que son numerosas. Las zonas preferentemente afectadas son el tronco y las extremidades, solo en el 37% de los pacientes se ven afectadas las palmas siendo inhabitual que se vean implicadas las mucosas.

Es interesante destacar que: "En muchos de los casos reportados las lesiones son similares a las picaduras de los insectos o son manchas rosadas", que "el prurito no es un hallazgo prominente" y que "los nódulos pueden ser dolorosos".

Características de las artralgiás

Son de naturaleza inflamatoria y origen inmunoalérgico y están presentes en la gran mayoría de los casos (70.3%).

Característicamente son intermitentes y afectan a las grandes articulaciones acompañándose de mialgias en la tercera parte de los casos (Carré et al 2005).

EPIDEMIOLOGIA

En lo referente a la edad puede considerarse que la MC es una enfermedad propia del adulto puesto que solo el 10% de los pacientes tienen menos de 18 años en la serie de Ploysangan T, Sheth AP 1996, aportando una cifra muy similar a la serie de Farron et al 1996 (10% menores de 16 años).

Sexo: 3,5/1 H/M aunque este dato no es valorable dado el sesgo de la serie más numerosa (la de Benoit 1996).

Serotipo: Cualquiera puede ser causante pero las más de las veces se trata del serogrupo B (Farron et al 1996).

Incidencia actual: Menor quizá por el uso indiscriminado de antibióticos ante sintomatología aparentemente común e intrascendente.

FISIOPATOLOGÍA

Incierta.

No hay evidencia de que el meningococo infectante sea menos virulento que otros meningococos.

En algunos casos se han descrito diversos déficit inmunitarios tales como:

- Déficit de la inmunidad humoral que derivaría de una inmunidad incompletamente establecida por escasa oportunidad de contacto con meningococos en niños y adultos jóvenes.
- Déficit de la fracción terminal del complemento.

Debe tenerse presente que los AINES, potenciales inductores de un déficit de la inmunidad celular y humoral, podrían actuar como un factor desencadenante o agravante de la infección meningocócica.

DIAGNÓSTICO

Aunque el hallazgo de la tríada clásica (fiebre prolongada, exantema y artralgiás) permite establecer una fundada sospecha diagnóstica, la confirmación definitiva es necesariamente bacteriológica.

Se establece definitivamente por el crecimiento del meningococo en el hemocultivo pero debe advertirse que si es negativo y la sospecha elevada, debe repetirse varias veces (mejor durante los periodos febriles).

Casi nunca se obtiene crecimiento bacteriano en los cultivos de las lesiones cutáneas (biopsia, aspiración) al contrario de los que sucede en los casos de Meningococemia aguda.

Tampoco son útiles los cultivos nasales o faríngeos.

Los test de antígenos en sangre u orina solo son positivos ocasionalmente.

Histológicamente se trata de una vasculitis leucocitoclástica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Fiebre reumática aguda.
- Endocarditis bacteriana subaguda.
- Púrpura de Schönlein-Henoch.
- Edema hemorrágico del lactante.
- Malaria.
- Fiebre tifoidea.
- Tuberculosis miliar.
- Brucelosis.
- Gonococemia.
- Infección por enterovirus.
- Eritema multiforme.
- Eritema nodoso.
- Sífilis secundaria.
- Fiebre de Haverhill (Eritema poliartrítico epidémico por *Streptobacillus moliniformis*).
- Rickettsiosis
- Fiebre de las Montañas Rocosas.
- Tifus murino (*Rickettsia typhi*), tifus epidémico (*R. prowazequii*).
- Enfermedad de Brill (forma leve de tifus epidémico causada por *R. prowazequii*).

TRATAMIENTO

La antibioterapia consigue la rápida defervescencia y recuperación clínica.

Se considera que la de elección es la Penicilina G intravenosa a dosis elevada.

Las alternativas a la misma sería la cefotaxima o la ceftriaxona.

La duración de la antibioterapia es diversamente estimada. Se propone de 10-14 días (López Vílchez 1999) lo que quizá sea excesivo dada la sensibilidad del germen.)

Tener presente el riesgo de los AINES si se sospecha una colagenosis (Carré 2005) y el de los corticoides si se presume una vasculitis (Harwood 2005).

Respecto a lo profilaxis de los contactos, no está bien definida en una enfermedad que generalmente evoluciona durante semanas antes de ser diagnosticada motivo por el cual se propone individualizar cada caso (Sayre 1992).

BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

1. Benoit FL. *Chronic meningococemia. Case report and review of the literature. Am J Med 1963;35:103-12.*

(n) 148 pacientes en USA.

Edad: Rango 3 meses a 63 años. Promedio 26.5 años.

Síntomas mayores:

Fiebre y escalofríos: 100% de los pacientes.

Exantema: 93.2%.

Artralgias: 70.3%.

Cefaleas: 61.5%.

Los pacientes no mostraban un estado tóxico y generalmente gozaban de buena salud antes de iniciarse el proceso.

Duración media de la enfermedad: 6-8 semanas (rango: 1 a 40 semanas)

Los síntomas tendían a ser intermitentes.

El exantema frecuentemente aparecía asociado a la fiebre pudiendo desvanecerse en los días siguientes.

La bacteriemia también puede ser intermitente (el crecimiento solía obtenerse en la 5ª muestra). A destacar la importancia pues de repetir los hemocultivos como apuntaba Isdor. En cualquier caso la calidad de las técnicas de hemocultivo actuales no son las de 1963.

Casi el 40% de los pacientes desarrollaron complicaciones locales: meningitis (15.5%), nefritis, epididimitis, conjuntivitis, iritis, retinitis y carditis. Motivo de más para haber realizado una punción lumbar (Zubimendi) y un ecocardiograma (Isdors).

En ellos la duración de la meningococemia fue mayor que en los no complicados (10.2 semanas vs 4-8 semanas).

2. Bloom DS. *Chronic meningococemia. Epidemiology, diagnosis and treatment. Calif Med 1965;103:87-90.*

Este trabajo tiene más que nada un interés histórico: el principio del fin de las sulfamidas en el tratamiento de la meningococemia aguda y crónica y el advenimiento de la penicilina. Concluye el artículo: "El tratamiento debe instituirse precozmente. El clínico debe administrar una combinación de sulfamidas y penicilina en altas dosis hasta que el resultado de la sensibilidad este disponible. Tal combinación puede

también ser el tratamiento de elección en los casos en los que el diagnóstico se realice serológicamente". Aportan 4 casos de MC pero ninguno infantil (enfermos de 43, 31, 35 y 38 años respectivamente).

3. Carré D, Domp Martin A, Sannier et al. Méningococcémie chronique. Ann Dermatol Venereol 2005 ;132 ;355-8.

Caso 1. Varón de 39 años con fiebre intermitente de hasta 40°C, artralgias difusas y simétricas, erupción maculopapulosa con centro purpúrico, dolorosas a la presión. Buen estado general. No síndrome meníngeo. Hemocultivo: meningococo del grupo B. Biopsia cutánea: vasculitis leucocitoplástica.

Caso 2. Mujer de 42 años en tratamiento con Ketoprofeno por lumbago. Fiebre nocturna recurrente, artralgias, erupción eritematosa, maculopapulosa, a veces pseudourticarial y alguna pústula. Hemocultivo: N. meningitidis del serogrupo B. Biopsia cutánea: vasculitis leucocitoclástica.

Comentarios.

Efecto indeseable de los AINES en el caso 2 ;riesgo de confundir la MC con una colagenosis!

Beja sensibilidad del hemocultivo y, por tanto, necesidad de repetirlo si el resultado es negativo. Ya se ha comentado la importancia de este proceder.

En el primer caso la antibioterapia sorprendentemente prolongada: 10 días amoxicilina (las primeras 48 horas asociada a netilmicina) seguidos por un curso de 15 días con fenoximetilpenicilina. El 2º caso, 10 días.

En caso de fuerte sospecha clínica la negatividad de los estudios bacteriológicos iniciales no debe retrasar el establecimiento de la antibioterapia.

Interesante ver las imágenes de las lesiones cutáneas así como de la histología.

4. Farron F, Cheseaux JJ, Pelet B. Méningococcémie chronique et déficit en IgA chez un adolescent. Arch Pédiatr 1996 ;3 :149-51.

Caso. Varón de 15 años con un cuadro de 6 días de fiebre y cefalea seguidas de artralgias y erupción maculopapulosa, mayor en extremidades. Escasos elementos purpúricos en la evolución ulterior. Conserva un excelente estado general sin inestabilidad hemodinámica alguna. Hemocultivo: N meningitidis serogrupo B . Biopsia cutánea: Vasculitis leucocitoclástica. Estudio inmunológico: Sistema del complemento normal pero déficit aislado de IgA. Tratamiento antibiótico (inicialmente ceftriaxona y conocido el resultado del hemocultivo y antibiograma, penicilina) siendo la evolución rápidamente favorable. No desarrolló necrosis cutánea.

Los autores realizan una revisión de los casos publicados en el periodo 1964-1994 sobre un total

de 32 publicaciones con un total acumulado de 52 pacientes con los siguientes resultados:

Edad: Todas las edades pero solo 10 pacientes menores de 16 años.

Criterios de caso diagnóstico: "Presencia de meningococo en el hemocultivo con fiebre de al menos una semana de evolución y sintomatología asociada consistente generalmente en artralgias (91%) y erupción cutánea (97% de los casos).

Serotipos involucrados. Mayoritariamente del grupo B (60% de los casos).

Lesiones cutáneas de naturaleza inmunológica: no émbolos sépticos y, por tanto, cultivos cutáneos negativos).

5. Fasano MB, Sullivan K, Ibsen L, Winkelstein JA. Chronic meningococemia in a child with a deficiency of the sixth component of complement. Pediatr Allergy Immunol 1993;4:214-6.

Presentan un caso y revisan la literatura en relación con la asociación entre la MC y el déficit de complemento. De los 8 casos todos eran varones y 6 eran niños. Dos casos de entre los ocho habían padecido previamente enfermedad meningocócica.. Los autores sugieren una asociación entre deficiencias del sistema de complemento y la MC.

6. Grouteau E, Chaminade S, Karsenty C, Chaix Y, Prère MF, Carrière JP. Chronic meningococemia: 3 cases in the immunocompetent child. Arch Pédiatr 1998;5:1232-5.

Tres casos de niños inmunocompetentes de 4, 10 y 14 años respectivamente.

Clínica característica: Fiebre recurrente, inflamación articular y exantema difuso maculopapular, centrado secundariamente por petequias.

En dos casos el diagnóstico se basó en la positividad del hemocultivo en los días 13 y 17 de la evolución respectivamente. En el 3º, en la positividad del cultivo del exudado faríngeo para N meningitidis asociada a la presencia de antígeno soluble de meningococo en sangre y orina. (Es el único caso que hemos encontrado en la presente revisión, en el que el diagnóstico tuviera esta base de evidencia. De hecho López Vilchez y W Youssef Fashen indican que "para el diagnóstico es condición sine qua non, obtener un hemocultivo positivo para N meningitidis).

La respuesta a la antibioterapia fue "dramática y curativa"

Los autores concluyen que "el curso prolongado de la enfermedad no tratada puede complicarse con una infección metastásica".

7. Harwood CA, Stevens JC, Orton D, Bull RC et al. Chronic meningococemia: a forgotten meningococcal disease. Br J Dermatol 2005;153:669-71.

Caso 1. Mujer de 51 años. Evolución 6 semanas: nódulos urticariales y placas con coloración azulada central "semejando una vasculitis...". Cefalea y malestar. Un único episodio febril (38.2°C) en la fase inicial del proceso se asoció a exacerbación del rash y las artralgias. Luego de nuevo afebril. Hemocultivo coincidiendo con la fiebre aislándose N meningitidis del serogrupo C. Tratada con ceftriaxona se consigue una rápida resolución de los síntomas. Se procede a la profilaxis familiar con RFP.

Caso 2. Mujer de 58 años. Cinco semanas con rash consistente en máculas rosas, nódulos sensibles, mialgias, artralgias migratorias, VSG 149 mm. Nuevo episodio de rash coincidiendo con la aparición de fiebre. Hemocultivo: N meningitidis serogrupo C. Tratamiento: bencilpenicilina con rápida resolución del proceso. Profilaxis a familiares con RFP.

Comentarios

La duración de los síntomas antes de llegar al diagnóstico es a menudo prolongada.

Con antibioterapia adecuada la fiebre y las artralgias remiten en 24-48 horas y el exantema en el curso de los 5 días siguientes.

Los pacientes no tratados pueden mantener la sintomatología durante meses y aunque la enfermedad suele ser autolimitada, también pueden sobrevenir complicaciones incluso fatales.

Se ha descrito deterioro clínico en pacientes tratados con esteroides por error diagnóstico (sospecha de vasculitis).

La fisiopatología es incierta: La N meningitidis está localizada inicialmente en la nasofaringe produciéndose la transición a enfermedad invasiva por disrupción de la integridad de la mucosa (vg. Infección viral intercurrente).

Los serotipos detectados, habitualmente de los serogrupos A, B y C, son similares a los hallados en las formas agudas pero menos virulentos.

Pueden existir factores predisponentes en el huésped (déficit inmunológico) pero la mayoría de los pacientes son inmunocompetentes.

La introducción de la vacunación frente a la N meningitidis del serogrupo C debe modificar la frecuencia relativa de los distintos serogrupos en la etiología del proceso. Sin embargo concluyen los autores:

"A pesar de la introducción de las vacunas frente al meningococo C, La MC debe ser considerada como posible diagnóstico ante una fiebre de origen

indeterminado asociada a exantema vasculítico y síntomas articulares"

"En este contexto clínico, incluso con múltiples hemocultivos negativos, es conveniente la administración empírica de antibióticos antes que otras modalidades terapéuticas".

Interesante ver la iconografía de las lesiones cutáneas propias de la MC.

8. Kernéis S, Mahé E, Heym B, Sivadon-Tardy V et al. Chronic meningococemia in a 16-year-old boy: a case report. Cases J 2009;7103. Published on line 2009 July 31.

Caso. Varón de 16 años con historia de 3 semanas de evolución de fiebre, vasculitis cutánea y artralgia. La fiebre inicial fue elevada (40.5°C) asociándose a escalofríos y sudoración nocturna. A la semana desarrolló una erupción. Al ingreso se mostraba afebril y con buen estado general. Las lesiones cutáneas consistían en pústulas y pápulas inflamatorias. Hemocultivo y urocultivo negativos. PCR 70 mg/L. Biopsia: vasculitis leucocitoclástica inespecífica con tinción de Gram negativa. Se procede al alta hospitalaria con paracetamol. Readmitido 48 horas más tarde por severa cefalea frontal y vómitos. En el examen físico: "agudamente enfermo, letárgico, febril (> 39°C) y con marcado meningismo". Se inicia tratamiento con ceftriaxona endovenosa y pasa a UCI donde se practica PL: 1.124 leucocitos (90% PMN), proteínas 2.14 L, glucosa 1.6 mmol/L, tinción: diplococos Gram-negativos, pero el cultivo permaneció negativo muy probablemente debido a la antibioterapia previa a la punción. El paciente se recuperó en las siguientes 48 horas y la terapia con ceftriaxona se siguió con un ciclo de 5 días de amoxicilina endovenosa. Fue dado de alta a la semana de su ingreso.

Comentarios.

El caso ilustra extraordinariamente el riesgo de complicaciones aguda en casos de MC cuando no se realiza un diagnóstico suficientemente precoz y se demora la antibioterapia.

Los autores insisten en el diagnóstico diferencial con la gonococemia.

9. Leung A, Donaldson K, Wagner KR. Case of chronic meningococemia in British Columbia. Can Med Assoc J 1985;132,821.

Caso. Niña de 15 años de edad que durante 5 semanas viene presentado un cuadro caracterizado por fiebre intermitente (máx. 39°C), decaimiento, artralgias migratorias y transitoriamente un exantema petequeal y maculopapular. Desde 24 horas antes de ingreso súbito empeoramiento con severa cefalea, fotofobia, náuseas y vómitos. En la exploración inicial: sensación

de enfermedad (pero no aguda), con estado de conciencia normal. Temperatura 38°C. Exantema eritematoso y maculopapuloso así como escasamente petequial. Exámenes complementarios: leucocitosis con neutrofilia, Cultivo de faringe negativo para meningococo. PL: líquido turbio, con 2.600 x 106 con 88% de neutrófilos, proteínas 0.81 g/L, glucosa 2 mmol/l (glucemia simultánea 2 mmol/L), tinción de Gram negativa, cultivo del LCR: N meningitidis serogrupo B. Tratamiento: Cloranfenicol por alergia a la penicilina. Excelente respuesta. Los contactos fueron tratados preventivamente con RFP.

Comentarios: No se realizó hemocultivo antes de su ingreso (por lo que se ve tampoco una vez ingresada) pero basan el diagnóstico en la definición de MC propuesta por Dock en 1924: "Meningococemia con estado febril durante al menos una semana, sin sintomatología meníngea cuya evolución cambia drásticamente al desarrollar el paciente meningitis". Concluyen que la bacteriemia es a menudo difícil de demostrar y pueden ser necesarios varios hemocultivos antes de conseguir aislar al meningococo.

10. López Vélchez M^a A, Youssef Fasheh W. Meningococemia crónica: presentación de un caso clínico y revisión de literatura. An Esp Pediatr 1999;51:191-2.

Caso. Varón de 9 meses con síndrome febril de 7 días de evolución acompañado de exantema desde el 2º día de la enfermedad: maculopápulas alguna con un punto central más oscuro pero sin petequias. (No se refiere que presentara artralgias). Hemocultivo: N meningitidis serogrupo B. Se inicia antibioterapia (cefotaxima endovenosa) una vez conocido este resultado con excelente respuesta. Biopsia: Vasculitis leucocitoclástica.

Comentarios.

Se ha reducido la frecuencia de la enfermedad debido al uso extendido de antibióticos para tratamiento de síndrome febriles no catalogados y la efectividad de las vacunas.

Para el diagnóstico es condición sine qua non el crecimiento de N. meningitidis en el Hemocultivo. Necesidad de repetirlo en caso de negatividad y elevada sospecha.

Duración del tratamiento antibiótico de 10 a 14 días. Unanimidad: "se ha de administrar antibiótico en cuanto se sepa el resultado del hemocultivo". Entendemos que en caso de elevada sospecha puede ser imprudente la espera dado el riesgo de complicaciones severas (Carré 2005). Esto es especialmente importante en caso de tratamiento previo con corticoides como sucedía en nuestro caso (Carré 2005, Harwood 2005) Nosotros iniciamos antibioterapia cautelando una vez extraídos los hemocultivos iniciales.

11. Nielsen HE, Koch C, Mansa B, Magnussen P, Bergmann OJ. Complement and immunoglobulin studies in 15 cases of chronic meningococemia: properdin deficiency and hypogammaglobulinemia. Scand J Infect Dis 1990;22:31-6.

Se trata de un estudio investigación sobre el sistema inmune de 15 casos de MC en una fase en la que la enfermedad ya había sido superada.

Resultados:

Un paciente tenía un déficit completo de properdina.

La concentración media de IgG fue significativamente baja en este grupo de pacientes mientras que eran normales los niveles de IgA, IgM y subclases de IgG. Dos individuos tenían sin embargo bajos niveles de IgG2 e IgG4.

Concluyen: La deficiencia de properdina y los reducidos niveles plasmáticos de de IgG pueden predisponer a la MC pero la mayoría de los pacientes con esta enfermedad tiene normal el sistema inmune humoral.

12. Ploysangam T, Sheth AP. Chronic meningococemia in childhood: case report and review of the literature. Pediatr Dermatol 1996;13:483-7.

Caso Varón de 17 meses, inmunocompetente, con historia de 4 meses de evolución caracterizada por episodios recurrentes de fiebre y exantema polimorfo: lesiones eritematosas y purpúricas, pápulas, con tras y pústulas con centro necrótico. Hemocultivo: N meningitidis del serogrupo C. Biopsia cutánea: Vasculitis leucocitoclástica. Tratamiento. Ceftriaxona con excelente respuesta. La iconografía es muy similar a la del paciente que nosotros presentamos y la figura 4 muestra la típica imagen histológica de vasculitis leucocitoclástica por si a alguno os interesa.

13. Roux M, Sire S, Lalande V et al. Recurrent fever and skin eruption revealing chronic meningococemia. Rev Med Interne 2010;31:445-8.

Caso. Varón de 35 años que desde 15 días antes presente fiebre y exantema maculopapular en ausencia de meningismo o manifestaciones de sepsis. Hemocultivo: N meningitidis con buena respuesta a la antibioterapia.

Entre las conclusiones merece destacarse la referencia a que el diagnóstico clínico se base en la triada clásica (fiebre recurrente, rash cutáneo y artralgia) y su posible confusión con las vasculitis sistémicas pues "la inadecuada prescripción de los corticoides puede ser muy peligrosa. Aprovechamos para recordar que nuestro caso había sido tratado extrahospitalariamente con esteroides orales y que, a veces, el exantema puede ser de apariencia urticarial.

14. Sayre JW. Index of suspicion. Chronic meningococemia. *Pediatr Rev* 1992;13:269-70.

Caso. Varón de 13 años con fiebre moderada, erupción macular en miembros y dorso de los pies pero sin sensación de enfermedad grave. Evolutivamente desarrolló un exantema truncal y algunas petequias. En el día 16 se añaden múltiples artralgias.

Comentarios

Fiebre recurrente vespertina con aparición ulterior de los otros signos y síntomas.

Los hemocultivos debe realizarse preferentemente durante los episodios febriles y es necesario repetirlos en caso negativo.

El protocolo de profilaxis de los contactos no está bien establecido lo que se justifica si se tiene presente que la enfermedad suele evolucionar durante semanas antes de realizarse el diagnóstico. Por tanto, a criterio del autor, "debe individualizarse".