

REVISION ENFERMEDAD MENINGOCÓCCICA Y VACUNAS 2012

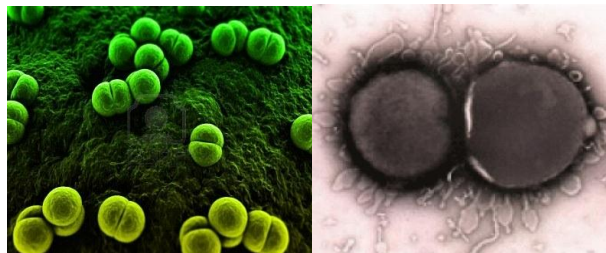
Dra. Cecilia González Caro
Pediatra Infectologa

Introducción

Una enfermedad que se cree pudo ser meningocóccica fue descrita por primera vez en el siglo 16. La descripción definitiva de la enfermedad la realizó Vieusseux en Suiza en 1805.

La bacteria fue identificada por primera vez en el LCR de un paciente por Weichselbaum en 1887. La *Neisseria meningitidis*, es un diplococo gram (-), aeróbio, lábil a temperatura ambiente.

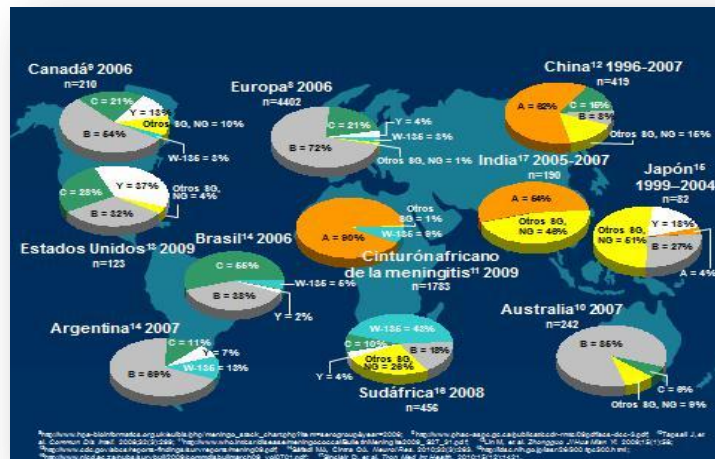
La *N. meningitidis* se clasifica en 13 serogrupos basado en la estructura del polisacárido de la cápsula. Hay otras clasificaciones basada en proteínas de membrana externa y en estructura del lipopoli(oligo)sacárido.



La OMS ha estimado que la Enfermedad Meningocóccica (EM) fue causante de 171.000 muertes a nivel mundial en el año 2000. La mayoría de las infecciones meningocóccicas invasoras son causadas por serogrupos A, B, C, X, W135 o Y. Los serogrupos A, B y C causan casi el 90% de los casos a nivel mundial, los serogrupos Y y W-135 han ido en aumento en varias regiones del mundo.

Distribución geográfica:

En Europa la mayoría de los casos son causados por el serogrupo B, en EEUU por los serogrupos B, C e Y, el serogrupo W135 es muy raro. En Latinoamérica los serogrupos B y C causan la mayoría de los casos. En Asia hay poco dato, los predominantes serían los serogrupos A o C.



Epidemiología:

Se ha descrito entre un 4 y 35% de portación nasofaríngea de *N. meningitidis* en adultos sanos. La bacteria coloniza la nasofaringe humana, en forma transitoria, intermitente o a largo plazo, y es fácilmente transmitida a contactos cercanos a través de gotitas respiratorias. La transición desde portación asintomática a enfermedad invasora depende de diversos factores, los estudios han demostrado que los aislamientos procedentes de portadores pueden ser capsulados o no capsulados, mientras los aislados de sangre y LCR son invariablemente capsulados. También se ha visto que existen diferencias en la composición genética y estructural de la cápsula de las cepas patógenas y no patógenas.

Se han descrito factores de riesgo de EM, siendo la edad un factor individual de riesgo, teniendo un riesgo mayor los lactantes especialmente, también en la adolescencia y principio de la edad adulta. La prevalencia de la enfermedad puede incrementarse frente a la presencia de factores de riesgo tales como bajo nivel socioeconómico, hacinamiento, exposición activa o pasiva a humo de tabaco, infecciones de la vía respiratoria superior.

Se han descrito además poblaciones con riesgo mayor de EM tales como internados y bases militares, personas con alteraciones inmunitarias como asplenia funcional o anatómica, déficit de properdina, deficiencia de componentes terminales de complemento, personal de laboratorio expuestos al meningococo y viajeros a regiones epidémicas o hiperendémicas como son Arabia Saudita y África Sub-sahariana.

Patogenia:

El primer paso es la adhesión a través de pili a las células del epitelio columnar no ciliado de la nasofaringe. La bacteria puede cruzar las superficies mucosas, entrar al torrente sanguíneo y producir infección sistémica. Una vez que accede al torrente sanguíneo se multiplica rápidamente, también se produce translocación a través de la barrera sangre/ meninges.

La infección por *N.meningitidis* causa una intensa respuesta inflamatoria con activación de las cascadas del complemento y coagulación. Los lipopoligosacáridos (LOS) inducen la respuesta inflamatoria celular, se produce además la secreción de citokinas (IL-6 y TNF- α), quimiokinas, partículas de oxígeno reactivo, y óxido nítrico.

Clínica de la enfermedad meningocócica:

Los síndromes clínicos de las formas invasoras son meningitis en un 50%, bacteriemia o septicemia en 30%, neumonía en 10%. La meningococcemia o septicemia es la forma clínica más grave. Otras formas de presentación como la artritis purulenta y pericarditis son menos comunes (10%).

El periodo de incubación de la EM es de 3 a 4 días, con un rango de 2 a 10 días. Las manifestaciones en los lactantes y niños pequeños son fiebre de inicio brusco, inapetencia, letargia, irritabilidad, náusea, vómitos, diarrea, fotofobia y convulsiones.

La sepsis meningocócica sin meningitis se presenta en el 5- 20% de la EM invasora, con inicio brusco de fiebre, petequias o rash purpúrico, asociado a hipotensión, shock, a veces hemorragia suprarrenal aguda y falla multiorgánica.

En cuanto a tratamiento, se sugiere inicio de terapia con Cefotaxima o Ceftriaxona o Vancomicina, una vez confirmado el diagnóstico y según sensibilidad cambiar a penicilina G. El tratamiento con Ceftriaxona tiene ventajas como la facilidad de dosificación y además es la elección cuando hay disminución de la susceptibilidad a penicilina. El uso de Cloramfenicol o Ceftriaxona en dosis única se utiliza en zonas epidémicas en África Sub-sahariana. En varios países está emergiendo resistencia alta a Penicilina.

Definición de contactos cercanos:

Los que viven en la misma casa, contactos en salas cuna, expuestos directamente a secreciones respiratorias (besos, resucitación boca a boca, intubación endotraqueal, o manejo de tubo endotraqueal), pasajeros en contacto directo con secreciones de un caso índice o los sentados directamente al lado del caso índice en viajes prolongados (duración > 8 horas).

La Rifampicina, Ciprofloxacino, y Ceftriaxona son 90% a 95% efectivos en reducir portación nasofaríngea de *N. meningitidis* y aceptados para la quimioprofilaxis. Si se usó un antibiótico distinto de Ceftriaxona para el tratamiento, el caso índice debe recibir quimioprofilaxis para erradicación de la portación nasofaríngea antes del alta.

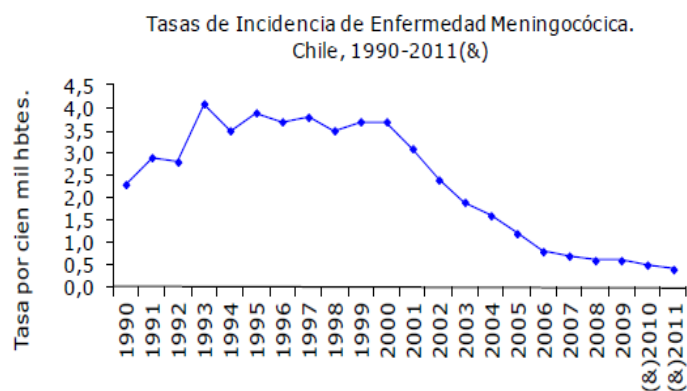
RIFAMPICINA (fármaco de elección): Adultos: 600 mg c/12 h, durante 2 días. Niños: 10 mg/kg/12 h, durante 2 días. (máx 600 mg/12 h). Niños < 1 mes: 5 mg/kg/12 h, durante 2 días.

CEFTRIAXONA: Niños: 125 mg IM o EV, 1 dosis. Adultos: 250 mg IM o EV, 1 dosis. Segura en mujeres embarazadas

CIPROFLOXACINO: Adultos dosis única de 500 mg. Contraindicada en embarazadas.

Situación actual en Chile:

Enfermedad sujeta a vigilancia universal, obligatoria e inmediata. En 1994 se produjo el resurgimiento del meningococo C, con un aumento progresivo que alcanzó cerca del 20% los años 1999 y 2002, generando brotes en las regiones VIII y XI, por lo que se implementó campaña de vacunación para su control. Desde 2001 la EM presentó una franca tendencia a la disminución, cambiando su presentación endémica a baja endemia.



Fuente: Dpto Epidemiología - MINSAL, Chile
(&) Datos provisorios

En 2011 se notificaron 74 casos EM (tasa 0,4 por 100.000 hab.), por debajo de la mediana quinquenal ($n=101$), y similar al 2010 ($N=78$). Hubo 11 fallecidos, y la letalidad fue de 15%. La confirmación de casos por parte del ISP fue del 82% del total, detectándose serogrupo B en el 49%, serogrupo W-135 en 34%, serogrupo C en el 13% y serogrupo Y en el 3%. En relación al 2010, el serogrupo W-135 desplazó al serogrupo C.

Durante 2012 y hasta la semana epidemiológica 38, se han notificado 80 casos en todo el país, cifra superior a lo observado durante el año 2011 y a la mediana quinquenal. El aumento de casos se ha producido principalmente dentro de las últimas 14 semanas.

La enfermedad afecta principalmente a los menores de edad y ha sido más frecuente en hombres. La Región de Valparaíso presenta la tasa de incidencia más alta (0,9 casos por 100.000 habitantes), seguida por la región Metropolitana. Hasta la fecha no se ha establecido algún nexo epidemiológico en las zonas más afectadas.

La distribución por serogrupos en relación a años anteriores ha cambiado, aumentando la proporción del tipo W-135 principalmente en la región Metropolitana. Además la letalidad durante este año también ha aumentado (21%).

Es probable que durante las próximas semanas, continúe este aumento de casos, así como la proporción de cuadros producidos por el serogrupo W- 135. Se sugiere mantener el refuerzo

de la vigilancia epidemiológica de la meningitis bacteriana, así como llevar a cabo todas las medidas de prevención y control de brotes.

Vacunas:

Actualmente hay disponible 2 tipos de vacunas: Polisacáridas y Conjugadas.

Basadas en los antígenos polisacáridos capsulares purificados que inducen respuesta de Ac protectores.

- Vacunas polisacáridas: respuesta no dependiente de células T, pobre inmunogenicidad en lactantes < 24 meses, pobre memoria inmunológica, revacunación cada 3-5 años.
- Vacunas conjugadas: más inmunogénicas, inducen memoria inmune, producen anticuerpos de alta afinidad e inmunidad de mucosas.

Las vacunas polisacáridas y conjugadas están licenciadas basándose en la evidencia de respuesta inmune usando actividad bactericida sérica (SBA) como equivalente inmunológico de protección. Títulos $\geq 1:4$ hSBA (humano) o $\geq 1:8$ rSBA (ratón) son aceptados como protectores contra meningococos de los serogrupos A, B o C. La correlación de títulos con protección contra enfermedad por serogrupos W o Y no ha sido adecuadamente estudiada en estudios clínicos.

Entre lactantes y niños < 5 años los títulos de Ac contra serogrupo A disminuyen sustancialmente los 3 años siguientes a 1 dosis. En adultos sanos los títulos de Ac también decrecen, pero aún se detectan después de 10 años de vacunados. La eficacia declina desde más de 90% a menos de 10% 3 años post vacunación en niños que tenían menos de 4 años cuando se vacunaron. Se describe una eficacia de 67% entre niños > de 4 años al momento de vacunarse.

Vacuna conjugada C (MenC)

En 1999 en Reino Unido (RU) se introdujo la primera vacuna conjugada contra grupo C en el PNI, un año después en España. Se produjo descenso de la enfermedad en el grupo vacunado y disminución de los portadores entre los adolescentes. En RU la vacunación del lactante a los 3 y 4 meses produce una inmunogenicidad del 66%, la que aumenta hasta 90% con esquema completo (booster a 12 o 13 meses).

Vacuna conjugada A, C, W135 e Y (MCV4)

Actualmente en EEUU están probadas 2 vacunas cuadrivalente (A, C, W-135 e Y) conjugadas, una a toxoide diftérico y la otra a CRM.

Menactra (MCV4-D), fue licenciada en 2005: contiene 4 ug de cada polisacárido capsular conjugados a 48 ug de toxoide diftérico como transportador. La administración es IM. Está aprobada para uso desde los 9 meses a los 55 años. En Chile desde 6 de septiembre también aprobada para uso desde los 9 meses.

Menveo (MCV4- CRM₁₉₇), licenciada en 2010: contiene 10 µg de liofilizado de polisacárido capsular serogrupo A conjugado a CRM₁₉₇ (MenA) y 5 µg de polisacárido capsular de los serogrupos C, Y, y W135 conjugados a CRM₁₉₇ (Toxina diftérica mutante). Es de administración IM. Esta aprobada para uso desde los 2 años a los 55 años. Aún no disponible en Chile.

La aprobación de Menactra se basó en estudios comparativos en personas de edad similar con 1 dosis de vacuna polisacárida. Una proporción similar alcanzó aumento de al menos 4 veces en SBA después de 1 dosis de MCV4 o MPSV4. Más del 98% alcanzó títulos 1:128 (predicador de protección) en ambos grupos. La aprobación de Menveo se basó en la comparación de la respuesta con Menactra. La respuesta de Menveo fue no inferior a Menactra en todos los grupos de edad estudiados (2 a 55 años).

Según estudios hasta el 2005 se creía que 1 dosis única proporcionaría protección por al menos 10 años. Desde esa fecha se ha evidenciado que los títulos de Ac decaen significativamente 3 a 5 años después de la vacunación, y se ha reportado algunos casos de EM en vacunados. ACIP recomienda revacunación a las personas con alto riesgo de EM.

Recomendación ACIP de octubre 2011:

Grupo de Riesgo	Serie Primaria	Dosis de refuerzo (Booster)
Edad entre 11 y 18 años (Todos)	1 dosis de preferencia a los 11 o 12 años	A los 16 años si dosis primaria se indicó a los 11 o 12 años Entre los 16 y 18 años si la dosis primaria fue entre los 13 y 15 años. No requiere Booster si la dosis primaria se colocó después de los 16 años
HIV	Dos dosis con intervalo de dos meses	A los 16 años si dosis primaria se indicó a los 11 o 12 años Entre los 16 y 18 años si la dosis primaria fue entre los 13 y 15 años. No requiere Booster si la dosis primaria se colocó después de los 16 años
Entre 9 y 23 meses: con déficit de complemento; brote comunitario o institucional; viajeros a áreas de riesgo (sólo Menactra)	Dos dosis, a los 9 y 12 meses	A los 3 años si se mantienen las condiciones de riesgo
Entre 2 y 55 años: con déficit de complemento o asplenia anatómica o funcional	Dos dosis con intervalo de dos meses	Cada 5 años
Entre 2 y 55 años: con exposición prolongada a riesgo.	1 dosis	Personas entre los 2 y 6 años de vida: después de 3 años Personas mayores de 7 años: después de 5 años si se mantienen las condiciones de riesgo

Efectos secundarios leves: 50% de los vacunados: dolor en el sitio inyección, eritema. Duración 1 ó 2 días. Más comunes después MCV4 que MPSV4. Pequeño porcentaje (2%) presentan fiebre leve.