



Reporte Epidemiológico de Córdoba

Publicación independiente
Córdoba - Argentina



Número Especial

19 de diciembre de 2013

Publicación de:

Servicio de Infectología
Hospital Nuestra Señora
de la Misericordia
Ciudad de Córdoba
República Argentina

Comité Editorial

Editor Jefe

Ángel Mínguez

Editores Adjuntos

Ílide Selene De Lisa
Enrique Farías

Editores Asociados

Jorge S. Álvarez (Arg.)
Hugues Aumaitre (Fra.)
Jorge Benetucci (Arg.)
Pablo Bonvehí (Arg.)
María Belén Bouzas (Arg.)
Isabel Cassetti (Arg.)
Arnaldo Casiró (Arg.)
Ana Ceballos (Arg.)
Sergio Cimerman (Bra.)
Milagros Ferreyra (Fra.)
Salvador García Jiménez (Gua.)
Ángela Gentile (Arg.)
Ezequiel Klimovsky (Arg.)
Gabriel Levy Hara (Arg.)
Susana Lloveras (Arg.)
Gustavo Lopardo (Arg.)
Eduardo López (Arg.)
Tomás Orduna (Arg.)
Dominique Peyramond (Fra.)
Daniel Pryluka (Arg.)
Charlotte Russ (Arg.)
Horacio Salomón (Arg.)
Eduardo Savio (Uru.)
Daniel Stecher (Arg.)

Actualización en enfermedad meningocócica



Adhieren:



www.circulomedicocba.org/



www.apinfectologia.org/



www.slamviweb.org/



www.consejomedico.org.ar/



www.sadip.net/



www.said.org.ar/



Sociedad Argentina de Pediatría
www.sap.org.ar/



www.apargentina.org.ar/



Actualización en enfermedad meningocócica

19 de diciembre de 2013 – Americas Health Foundation

La enfermedad meningocócica (EM), causada por *Neisseria meningitidis*, es una de las condiciones de mayor gravedad que se observa en la niñez, con alta mortalidad. Es una enfermedad de alto impacto en la salud pública y una de las pocas infecciones que con baja incidencia causa tanta alarma comunitaria.

En el mundo, al menos 500.000 casos ocurren anualmente con una mortalidad de 10%, aunque en brotes o epidemias la tasa de mortalidad puede aumentar hasta 30%. Con la introducción en los calendarios de inmunizaciones de las vacunas contra *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae*, *N. meningitidis* en varios países se ha convertido en la causa principal de meningitis en la niñez. En los últimos años han ocurrido cambios en la epidemiología y circulación de determinados serogrupos causantes de EM, como el W135, que han impactado en América Latina, especialmente en Argentina, Brasil, Chile y Uruguay.

N. meningitidis es un diplococo gramnegativo, aerobio, no móvil, perteneciente a la familia Neisseriaceae, que se clasifica en 12 serogrupos, según la composición antigénica de los polisacáridos capsulares: A, B, C, H, I, K, L, W135, X, Y, Z y 29E. Los serogrupos A, B, C, W135 e Y, y recientemente el serogrupo X, son significativos en el humano desde el punto de vista patológico. *N. meningitidis* presenta pili, elemento esencial para la adherencia en el epitelio de la orofaringe. Además, esta bacteria alberga en la pared celular estructuras vesiculares que contienen la endotoxina, fundamental en la patogénesis de la enfermedad.

N. meningitidis puede ser clasificada en serotipos, serosubtipos e inmunotipos, según la composición antigénica proteica de la membrana externa. Actualmente los métodos moleculares genómicos disponibles, como el "multilocus sequence typing" (MLST), permiten identificar diversos complejos clonales o tipos genéticos. El MLST permite identificar los llamados linajes hiperinvasores. El MLST es usado actualmente para monitorear estos linajes como parte del estudio de los complejos clonales, transformándose así en una herramienta relevante para el conocimiento de la epidemiología global de la EM. *N. meningitidis* serogrupo W135 (ahora denominado MenW) es habitualmente asociada en el mundo con 1 a 8% de los casos de EM esporádica y con una baja tasa de portadores. Además, el W135 era considerado un patógeno de bajo potencial para causar EM invasora o brotes epidémicos mayores (habitualmente menos de 10 casos).

Durante marzo de 2000 en Arabia Saudí se informó un aumento del W135 coincidente con la participación en la peregrinación a la Meca –Hajj–, donde concurren 1,7 millones de personas (1,3 millones de personas del resto del mundo). En agosto de ese año ocurrieron más de 400 casos de W135 entre los peregrinos que retornaron a sus países y sus contactos, en 16 países (Inglaterra, Francia, Marruecos, Dinamarca, Suecia, Noruega, Estados Unidos, Indonesia, Finlandia, Bélgica, Omán, Arabia Saudí, Alemania, Países Bajos, Singapur y Kuwait) produciendo pequeños brotes epidémicos y demostrando el potencial de este serogrupo en este sentido. La cepa que produjo el brote epidémico en el año 2000 durante la peregrinación a la Meca se denominó cepa Hajj-2000. Mayer y cols. estudiaron cepas W135 provenientes de diversos países donde habían ocurrido los brotes relacionados con la peregrinación, mediante serotipificación y marcadores genéticos. Todos los brotes asociados fueron producidos por el mismo clon hipervirulento, el ST-11/complejoET-377. En América Latina también se pudo documentar la circulación de estas cepas, específicamente a través del estudio de A. P. Lemos y cols. sobre la caracterización molecular y fenotipificación de 216 cepas de W135 productoras de EM invasora en Brasil. El 73% (157cepas) de los aislados estudiados a través de MLST correspondieron a ST-11/complejo ET-37, el más prevalente, y confirmando la circulación en Brasil de este complejo relacionado con el Hajj.

N. meningitidis ha demostrado alta capacidad de evadir la respuesta inmune mediante variaciones antigénicas de la cápsula y de las proteínas de la membrana externa. Los dos elementos bacterianos fundamentales para la patogénesis de EM son la cápsula, que permite resistir la fagocitosis, y la endotoxina del meningococo, 800 veces más potente que la de los bacilos gramnegativos con altos niveles de endotoxina en sangre que causan septicemias más graves. Esta bacteria sólo infecta al hombre y es su único hospedero; no existen reservorios animales. Se transmite de persona a persona por medio de aerosolización o por contacto directo con las secreciones respiratorias o la saliva. La portación o colonización del meningococo puede ser transitoria, pero en ocasiones poco frecuentes se desarrolla una enfermedad grave sistémica que ocurre habitualmente dentro de los primeros 14 días posteriores a la colonización, y que puede evolucionar en períodos tan cortos como de un día. Los convivientes con un caso de EM, especialmente los hogareños, presentan un riesgo estimado de contagio aproximadamente 800 veces mayor que el resto de la población.

Actualmente se conoce que no todos los meningococos, independientemente de su serogrupo, tienen la capacidad de invadir y producir infección invasiva, sino que la invasividad depende del tipo de clon dentro de un mismo serogrupo. La portación está estimada en alrededor de 5 al 10% en los períodos interepidémicos pero en algunas poblaciones puede llegar a 40%, especialmente en adolescentes, la franja etaria donde se observa la mayor tasa de portación. Los niños de menos de un año de edad son los que presentan menor porcentaje de colonización, dado que la portación aumenta con la edad. Además, la portación es mayor durante brotes o epidemias.

El hacinamiento, las epidemias de virosis respiratorias (influenza, en particular), el humo (tabaco, combustión de biomasa) son los factores que favorecen la diseminación y facilitan la invasión del agente causal. También existe una relación entre las infecciones meningocócicas y el clima, que señalan un aumento de las infecciones por *N. meningitidis* en las estaciones secas con menor humedad relativa ambiente y con mayor número de partículas de polvo am-

biental, según datos del Atlas of Health and Climate publicado en noviembre 2012 por la Organización Mundial de la Salud conjuntamente con la Organización Mundial de Meteorología.

En relación al estado de portación de MenW135, estudios realizados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta, indican que podría tener un comportamiento similar al serogrupo C, complejo clonal ET 376.

En América Latina durante el año 2012 se realizaron diversos estudios de portación de *N. meningitidis*, por ejemplo en Argentina el estudio será realizado en individuos de 18 a 21 años (700 sujetos). En Brasil, J. Cassio de Moraes junto al Centro de Epidemiología del Estado de São Paulo y Campinas y el Instituto Adolfo Lutz, realizaron un estudio de portadores en 1.231 adolescentes de entre 11 y 19 años provenientes de 76 escuelas bajo la metodología de cultivo y RPC. Datos preliminares (J. Cassio de Moraes, comunicación personal) muestran una prevalencia de 8,3% de portadores de *N. meningitidis*, y 0,2% del serogrupo W.

Otro estudio de portadores realizado en São Paulo durante brotes epidémicos de serogrupo C en dos refinerías de nafta en el año 2010, demostró en uno de los brotes una tasa de portación de serogrupo C de 6,3% y del W135 de 1,6%, mientras que en el otro brote, la tasa de portación fue de 4,9% para el serogrupo C y de 0,4% para el serogrupo W135 (M. Safadi, comunicación personal).

Por otro lado las infecciones por *N. meningitidis* presentan una distribución universal; sin embargo, la incidencia de serogrupos resulta diferente según se trate de países en desarrollo o desarrollados. Asimismo, factores relacionados con el hospedero determinarán la mayor incidencia de *N. meningitidis* en pacientes con déficit inmunitario, aunque del total de las infecciones meningocócicas sólo alrededor de 5% ocurren en pacientes con factores de riesgo de infección aumentado.

La EM se presenta en forma de casos esporádicos, en brotes de magnitud variable y en forma de endemo-epidemia. Históricamente, el mayor número de casos se observa en el África subsahariana, conocida como 'el cinturón de la meningitis', que se extiende desde Senegal hasta Etiopía, dado que se observa una tasa de ataque de alrededor de 1.000 casos cada 100.000 habitantes. En estos países predomina en forma notable el serogrupo A, a diferencia de los países industrializados donde hay predominio de los serogrupos B y C. Cabe mencionar que el serogrupo B provocó brotes prolongados en países como Noruega, Nueva Zelanda, Francia y en algunas áreas como en Oregon, Estados Unidos. En América del Sur han ocurrido brotes de EM (Argentina, 1976 y 1992) causados por meningococo C y B, respectivamente. Brasil ha presentado históricamente un número importante de casos por los serogrupos B y C.

En los últimos años el serogrupo W ha provocado brotes significativos, como ya fue mencionado, en peregrinos musulmanes a La Meca, en Arabia Saudí y, desde 2002, este serogrupo ha provocado brotes en países subsaharianos en África, pequeños brotes en Argentina y recientemente en Chile.

El grupo de edad con mayor riesgo es el de lactantes de menos de un año de edad, seguido del grupo de entre 1 y 4 años de edad. En Europa, 45% de los casos informados corresponde a niños entre el primer mes de vida y los 4 años de edad. En algunos países como Estados Unidos, ocurre un segundo pico de enfermedad en los adolescentes y adultos jóvenes. En América Latina existe poca información acerca de las tasas de incidencia, formas clínicas de presentación, secuelas y distribución de serogrupos, a pesar de que la EM es de notificación obligatoria en la mayoría de los países. Esto indica que la carga de enfermedad verdadera es ampliamente subestimada en la mayoría de los países de la región. Diversos factores causan el subregistro de la EM, como por ejemplo las diferentes definiciones de casos que se utilizan para las notificaciones, las dificultades en el aislamiento de *N. meningitidis* en pacientes con antibioterapia previa, las demoras en el envío o procesamiento de las muestras o, simplemente, la carencia de métodos diagnósticos adecuados en laboratorios denominados "periféricos" en los diversos países. A todos estos factores se suman las razones propias de los sistemas nacionales de notificación, y al hecho de que en la región se dispone de un sistema de vigilancia basado únicamente en el laboratorio, lo que parcializa la información del impacto real de la EM.

En la actualidad, y desde el año 2000, los datos de EM en América Latina y el Caribe (ALC) se obtienen a través de un sistema de vigilancia de laboratorio dependiente de la Organización Panamericana de Salud (OPS) denominado SIREVA II (Sistema de Redes de Vigilancia de Agentes Bacterianos Causantes de Meningitis y Neumonías) que incluye a 20 laboratorios nacionales de referencia en los distintos países. Entre sus objetivos fundamentales se encuentra el registro de prevalencia de serogrupos, serosubtipos, resistencia antimicrobiana, identificación de linajes genéticos de *N. meningitidis*. Para el SIREVA II, el Instituto Adolfo Lutz (San Pablo, Brasil) actúa como el laboratorio regional de referencia y el Instituto de Salud Carlos III en Madrid (España), funciona como el laboratorio global de referencia. Ibarz Pavón y cols. publicaron recientemente los resultados del SIREVA II 2006-2010 y analizaron 4.735 cepas de *N. meningitidis* de ALC. La mayoría de los aislados fueron obtenidos de líquido cefalorraquídeo (71,4%), sangre (28%) y otros sitios estériles (0,6%) lo que demuestra que debido a que 80% de los aislados proviene de pacientes con meningitis, la carga de enfermedad basada en estos datos del sistema de vigilancia de laboratorio es parcial y subestimada. De los aislados de la Región del Cono Sur (Argentina, Brasil, Chile, Uruguay y Paraguay) 3.081 provenían de Brasil, 591 de Argentina y 326 de Chile. La distribución de las cepas en relación a la edad de los pacientes muestra que para Brasil los pacientes bajo un año fueron 17% de los casos, mientras que para Argentina, Chile y Uruguay un tercio de los casos correspondieron a esa franja etaria. La distribución de los serogrupos estudiados en ese período no fue homogénea en los países del Cono Sur. En Brasil, 66% perteneció al serogrupo C, 26,7% al serogrupo B, en tanto que W135 e Y fueron responsables de 5,2 y 1,9%, respectivamente, mientras que en los otros tres países, contrariamente, 66% de los casos correspondieron al serogrupo B; 7,6% a serogrupo C; 19,6% al W135 y 5,8% al

serogrupo Y. Recientemente, durante los años 2011 y 2012, se informó en Argentina, Chile y Uruguay un aumento significativo del serogrupo W135.

En nuestro país se reportan alrededor de 140 casos por año de EM, que representan 25% del total de meningitis purulentas incluyendo aquellas sin aislamiento bacteriano. Históricamente, los serogrupos predominantes fueron el B y el C desde el año 1992, como lo reportan en 2007 Chiavetta y cols. del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANLIS "Dr. Carlos Gregorio Malbrán", en un estudio sobre la distribución en serogrupos, serotipos y serosubtipos de 2.244 aislados de *N. meningitidis* obtenidos de cuadros de meningitis y/o meningococcemias durante el período 1993-2005. Durante el período 1993-1995 prevaleció el serogrupo B (66%), mientras que entre los años 1995 y 2001 prevaleció el serogrupo C (65%). A partir del año 2002 se documentó un aumento de los serogrupos W135 e Y que representaban en su conjunto 15,6% del total, mientras que hasta el año 2000 no superaban el 4,7%. En el año 2009 hubo un llamado de atención por parte de Adriana Efron y Cecilia Sorhouet del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANLIS "Dr. Carlos Gregorio Malbrán", publicado en *Journal of Clinical Microbiology*, sobre una nueva situación epidemiológica ocurrida en Argentina desde 2006. Los autores muestran que durante 2008 se observó un drástico aumento del serogrupo W135 que llegó a alcanzar el 27,7% de los aislados durante ese año, y que la mayoría de las cepas provenían de la Provincia de Buenos Aires. En 60% de los casos, la EM ocurrió en niños bajo 9 años de edad y 28% en lactantes bajo 12 meses de vida. El análisis molecular de cepas de W135 demostró pertenecer al complejo clonal ST-11 asociado a la cepa 2000 MenW135 o la llamada cepa Hajj relacionada.

Según datos del SIREVA II publicados este año, el incremento del W135 a partir de 2006 fue significativo y más aún desde el año 2009, como se demuestra en los porcentajes de prevalencia, por ejemplo en 2006 (5,8%), 2007 (12%), 2008 (24%), 2009 (41%) y 2010 (49%). En el año 2011 se notificaron al Ministerio de Salud Pública 153 casos de EM, con una prevalencia de W135 de 48%, convirtiéndolo en el serogrupo más frecuente en ese año. En el Sistema de vigilancia de la OPS (SIREVA) durante el 2012 se notificaron 173 casos de EM en Argentina siendo casi el 60% serogrupo W y el 78% de la EM ocurrió en mayores de 12 meses. Datos del Hospital General de Niños 'Dr. Ricardo Gutiérrez' refieren una significativa relación del MenW135 con artritis primarias en pediatría.

La tasa de ataque de EM es de 0,6 casos cada 100.000 habitantes por año; sin embargo en lactantes de menos de un año de edad es de 13 casos cada 100.000 habitantes por año. Los niños entre 1 y 2 años representan 4,6 casos cada 100.000 habitantes por año y, al igual que en otros países del Cono Sur, el segundo pico de incidencia se observa en adolescentes.

Para la prevención de las infecciones por *N. meningitidis* de los diversos serogrupos incluyendo el W135, se dispone de la quimioprofilaxis a través del uso de antimicrobianos y la utilización de vacunas. La prevención de la EM a través de diversas vacunas se ha desarrollado desde hace más de 40 años y se las considera la mejor herramienta para el control de la enfermedad.

Debido a los cambios epidemiológicos globales en relación a los serogrupos productores de EM, como por ejemplo el incremento del W135 e Y, se han desarrollado vacunas conjugadas tetravalentes o también denominadas cuadrivalentes. Las primeras vacunas de la década de 1970 fueron las vacunas de polisacáridos tetravalentes (A, C, W135 e Y) demostrando luego su efectividad y seguridad para evitar casos esporádicos como para el control de brotes epidémicos en niños mayores y adultos. Sin embargo, debido a la pobre respuesta de anticuerpos en lactantes, la imposibilidad de reducir o impedir la colonización nasofaríngea y por generar reacciones de hiporrespuesta de anticuerpos luego de dosis repetidas, estas vacunas sólo fueron utilizadas para la prevención de infecciones en pacientes de más de 2 años de edad con factores de riesgo.

Luego de las experiencias con las vacunas de polisacáridos conjugadas con proteínas transportadoras para *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae* en lactantes, se desarrolló en Estados Unidos la primera vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada con toxoide diftérico (A, C, W135 e Y-TD) que comenzó a utilizarse en el año 2005 (Menactra®, Sanofi Pasteur) mostró una evidente reducción de la carga de EM tras su introducción en el esquema de vacunación en adolescentes. Esta vacuna disponible en más de 60 países y con más de 60 millones de dosis distribuidas está actualmente aprobada para el uso en niños a partir de los 9 meses de vida con esquema de dos dosis e intervalo de 3 meses. Recientemente se encuentra disponible otra vacuna tetravalente cuya proteína transportadora es CRM 197 (Menveo®, Novartis) que ha demostrado adecuados títulos de anticuerpos posteriores a completar el esquema de vacunación según edad.

En vacunas antimeningocócicas tetravalentes la vacuna Menactra® fue la única que demostró a través de estudios de efectividad ser efectiva en terreno. Estudios en Estados Unidos demuestran una efectividad de entre 80 y 85%. Actualmente la vacuna se utiliza para el control del brote de Chile, donde el grupo de vacunados de 9 meses a 4 años no ha presentado casos, en tanto que en los grupos no vacunados persiste la incidencia de EM por serogrupo W135, lo que demostraría una efectividad de 100% para el grupo vacunado. Además se ha demostrado en Chile que los niños vacunados a los 9 meses con una sola dosis no tuvieron enfermedad entre los 9 y 12 meses (previo a la segunda dosis).

Riesgo de enfermedad meningocócica en viajeros

Deberá evaluarse la necesidad de indicación de vacuna antimeningocócica en los viajeros.

Los factores que ponen en riesgo a un viajero para contraer enfermedad meningocócica durante un viaje son:

- Estadía en lugares cerrados y densamente poblados, como universidades, cuarteles del ejército, campos de refugiados, residencias o albergues juveniles, locales de baile, etc.

- Visitar o residir en países donde *N. meningitidis* es hiperendémico o epidémico, con contacto prolongado con la población local ('cinturón ampliado de la meningitis en África').
- Viajeros a una zona de epidemia.
- La peregrinación a La Meca -el Hajj y el Umrah-, en Arabia Saudí u otros eventos de masa, como los Campeonatos Mundiales de Fútbol, Juegos Olímpicos, etc.

El Reporte Epidemiológico de Córdoba hace su mejor esfuerzo para verificar los informes que incluye en sus envíos, pero no garantiza la exactitud ni integridad de la información, ni de cualquier opinión basada en ella. El lector debe asumir todos los riesgos inherentes al utilizar la información incluida en estos reportes. No será responsable por errores u omisiones, ni estará sujeto a acción legal por daños o perjuicios incurridos como resultado del uso o confianza depositados en el material comunicado.

A todos aquellos cuyo interés sea el de difundir reportes breves, análisis de eventos de alguna de las estrategias de vigilancia epidemiológica o actividades de capacitación, les solicitamos nos envíen su documento para que sea considerada por el Comité Editorial su publicación en el Reporte Epidemiológico de Córdoba.

Toda aquella persona interesada en recibir este Reporte Epidemiológico de Córdoba en formato electrónico, por favor solicitarlo por correo electrónico a reporteepidemiologicocba@gmail.com, aclarando en el mismo su nombre y la institución a la que pertenece.