



24 DE ABRIL

DÍA MUNDIAL DE LA MENINGITIS

Dra. Victoria Frantchez



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

24 DE ABRIL DÍA MUNDIAL DE LA MENINGITIS

Dra. Victoria Frantchez

Prof. Adj. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac de Medicina, UDELAR.

ACTUALIZACIÓN



24 DE ABRIL

La meningitis o inflamación de las meninges está causada por una amplia variedad de agentes infecciosos (virus, bacterias, hongos y parásitos), pero también puede ser una manifestación de enfermedades no infecciosas.

La meningitis bacteriana, sigue siendo una enfermedad relevante en todo el mundo, con distinta incidencia en diferentes regiones, pero causante de muerte y secuelas graves (como daño cerebral, pérdida auditiva y dificultades de aprendizaje).

La etiología de la meningitis bacteriana depende de la edad y de las comorbilidades, siendo los microorganismos más frecuentes por grupos etarios:¹

- **Recién nacidos:** *Streptococcus* del grupo B, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, *E. coli*.
- **Niños:** *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tipo b (Hib), *Streptococcus* del grupo B.
- **Adolescentes y adultos jóvenes:** *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*.
- **Adultos mayores:** *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, Hib, *Streptococcus* del grupo B, *L. monocytogenes*.

En nuestro país y en el resto de los países, donde se ha introducido la vacunación sistemática para *S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo b, se experimentó un importante descenso de estos microorganismos como causa de meningitis.^{2,3}

Dado que el objetivo de esta revisión es analizar las vacunas disponibles para *N. meningitidis* en Uruguay, se realizará un breve repaso sobre las características de este agente, causante de enfermedad invasiva: meningitis y sepsis (meningococemia).

GENERALIDADES

Neisseria meningitidis es un diplococo gram-negativo que se clasifica a través de su cápsula de polisacáridos en trece serogrupos. Las cepas de los serogrupos A, B, C, W e Y son las que más frecuentemente causan enfermedad sistémica y son causa de epidemias.⁴

El reservorio de la bacteria es el hombre, se transmite por contacto directo (de persona a persona) a través de gotitas de las secreciones respiratorias de fosas nasales o faringe, desde una persona infectada (enfermos o portadores sanos). La portación nasofaríngea es más frecuente en adolescentes y en personas que conviven en grupos cerrados como reclutas militares o dormitorios escolares, y oscila entre el 5 y 25% en los períodos interepidémicos. En los convivientes de un caso de enfermedad meningocócica la portación puede superar el 30%.^{4,5}

El período de incubación promedio es de 4 días, pero puede oscilar entre 2 y 10 días.

Los principales factores de riesgo para la enfermedad son: niños menores de 5 años, personas que viven en condiciones de hacinamiento, infección respiratoria viral previa, exposición a humo de tabaco, asplenia anatómica o funcional, déficit de complemento, personas con inmunodeficiencias, contacto con enfermo o portador de *N. meningitidis*, infección por VIH, personal de laboratorio que trabaja con *N. meningitidis*, viajeros (peregrinos a Hajj, grupos militares, viaje a cinturón meningococcico en África) y personas que viven en zonas

hiperendémicas o epidémicas. Sin embargo, también puede afectar a personas sanas sin estos factores de riesgo.^{4,5}

Si bien la presentación clínica es variable, puede causar enfermedad muy grave, pudiendo llevar en pocas horas a la muerte, siendo fundamental el diagnóstico oportuno y el tratamiento inmediato. Las formas clínicas más frecuentes de presentación de la enfermedad meningocócica son meningitis o meningococemia (sepsis o shock séptico) con falla multiorgánica. Esta situación es de alta mortalidad (70 a 90 % sin tratamiento y aún con tratamiento hasta 10-14 %). Alrededor de 20 % de los sobrevivientes desarrollan secuelas.^{4,5}

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la distribución del meningococo es mundial, la región más afectada es África subsahariana (cinturón de meningitis). El serogrupo A, es el más frecuente. También se describen brotes por los serogrupos C y W, y más recientemente por el serogrupo X (en África siendo muy poco frecuente en otros continentes).^{4,6}

En América Latina la incidencia de enfermedad invasiva meningocócica es de 0,3 a 4 casos por 100.000 habitantes con brotes

epidémicos a intervalos irregulares. Los serogrupos predominantes son B y C, variando su proporcionalidad en los diferentes países de la región. También en los últimos años hubo una emergencia de serogrupo W y algunos casos por serogrupo Y, sobre todo en los países del Cono Sur.⁶

En Uruguay la enfermedad meningocócica se presenta en forma de baja endemicidad, con apariciones esporádicas de conglomerados, con una tasa de incidencia de aproximadamente 0,4 casos por 100.000 habitantes. El mayor número de casos se encuentra en los menores de 5 años, en especial de 2 años. El serogrupo más frecuente es el B.⁴

El último brote epidémico registrado en nuestro país fue en 2001 en la ciudad de Santa Lucía (Canelones), causado por el serogrupo B alcanzó una tasa de incidencia de 30 casos por 100.000 habitantes. Este brote fue controlado con la vacuna polisacárida antimeningocócica B-C desarrollada por el Instituto Finlay de Cuba.⁷

La información comunicada por el Departamento de Vigilancia en Salud (DEVISA) de la División Epidemiología del Ministerio de Salud muestra que, durante 2017 se registraron 22 casos, con 3 muertes, en 2018 se registraron 27 casos con 2 muertes y en 2019 se registraron 31 casos con 4 muertes. En la tabla 1 se muestra la distribución por serogrupos.

Tabla 1- Distribución de serogrupos por año (Datos DEVISA, MSP).

Serogrupos	2017	2018	2019
A	-	-	-
B	8	10	19
C	2	2	1
W	1	4	3
Y	1	-	-
Látex A, C, Y, W135	-	2	1
No disponible	10	9	7
Total	22	27	31

VACUNAS

Las vacunas actualmente disponibles contra la enfermedad meningocócica son: vacunas polisacáridas, vacunas conjugadas y vacunas recombinantes contra meningococo B.

En Uruguay, se dispone de dos de ellas: Bexsero® (GSK), una vacuna recombinante de cuatro componentes que previene la infección por el serogrupo B y Menactra®, (Sanofi-Pasteur), una vacuna conjugada, que previene la infección por los serogrupos grupos A, C, Y y W. Ninguna de estas vacunas integra el certificado esquema de vacunación.⁸

VACUNA RECOMBINANTE CONTRA MENINGOCOCO B ⁵⁻⁶⁻⁹⁻¹³

La *vacuna tetraantigénica* frente al meningococo B (Bexsero®): está compuesta por cuatro componentes, tres proteínas obtenidas por una tecnología denominada vacu-

nología reversa que consiste en la identificación desde el genoma de la bacteria y una vesícula de proteínas de membrana externa que contiene mayoritariamente una proteína PorA.

Inmunogenicidad y eficacia

En adolescentes (a partir de 11 años de edad) y adultos, con el esquema de vacunación de dos dosis con un intervalo de uno u dos meses, un alto porcentaje de pacientes seroconvirtieron y los títulos de anticuerpos aumentaron hasta cuatro veces independientemente del estado previo a la vacunación. La eficacia clínica no se evaluó mediante ensayos clínicos, se dedujo demostrando la inducción de respuestas de anticuerpos bactericidas en suero, obteniéndose una respuesta adecuada en los distintos grupos de edad ensayados. En niños se describe una efectividad para prevenir enfermedad invasiva por *N. meningitidis* serogrupo B: 94,2%. Se desconoce la persistencia de los niveles protectores de anticuerpos a mediano y largo plazo.

Efectos adversos

En adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más frecuentes son: dolor en el lugar de inyección, malestar general y cefalea, que se resuelven dentro de los 3 a 7 días. Las reacciones adversas severas son inusuales.

En niños menores de 2 años: se describe dolor y eritema en el lugar de la inyección, fiebre e irritabilidad.

En niños mayores de 2 años y adolescentes: además del dolor en el lugar de la inyección, se describe rash cutáneo, cefaleas, artralgias, mialgias. Como reacción adversa reportada rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): se destaca la enfermedad de Kawasaki.

Indicaciones

A partir de los 2 meses de edad:

- En los casos de brotes o epidemias de enfermedad meningocócica por el serogrupo vacunal.
- Personal de salud o de laboratorio que manipulan muestras bacteriológicas.
- Personas con deficiencia de complemento C5-C9 (properdina, Factor H o factor D).
- Personas con asplenia funcional o anatómica.
- Receptores de transplante de órganos sólidos y de progenitores hematopoyéticos.
- Enfermedades hematooncológicas.
- Filtración de líquido cefalorraquídeo (por malformaciones congénitas, fractura de cráneo o procedimiento neuroquirúrgico).
- Portadores de VIH sin importar el estado inmunológico.

- Inmunodeficiencias con disregulación inmune.
- Uso de eculizumab.

Se recomienda la vacunación sistemática en países de mediana a alta endemicidad.

Dosis, vías de administración y necesidad de refuerzos

Se aplica en 2 dosis i/m. desde los 11 años separadas al menos un mes. No se ha establecido la dosis de refuerzo. En niños ver tabla 2.

Contraindicaciones y precauciones

Al igual que con otras vacunas, no deben administrarse en el caso de que el paciente sufra enfermedad febril aguda grave, infecciones menores no son motivo para aplazar la vacunación. Las vacunas conjugadas no son compatibles actualmente con la vacuna antimeningocócica B. En caso de tener que administrar ambas, se deben aplicar con 2 a 4 semanas de diferencia.

Tabla 2. Esquema de administración en lactantes y niños MSP (06/2018) ⁸.

Edad	Número de dosis	Intervalo mínimo entre dosis	Dosis de refuerzo	Número total de dosis
2 a 5 meses	3	1 mes	1 (entre los 12 y 15 meses de edad)	4
6 a 11 meses	2	2 meses	1 (entre los 12 y 24 meses de edad)	3
12 a 23 meses	2	2 meses	1 (con un intervalo entre 12 y 23 meses después de la última dosis)	3
2 a 10 años	2	2 meses	No	2
11 años y más	2	1 mes	No	2

VACUNA CONJUGADA TETRAVALENTE ⁵⁻⁶⁻¹⁴⁻¹⁷:

Vacuna antimeningocócica A, C, Y, W conjugada con toxoide diftérico (Menactra[®]): la dosis de 0,5 ml contiene 4 µg de cada polisacárido capsular conjugados con el toxoide diftérico. Aprobada para su uso a partir de los 9 meses a los 55 años de edad.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad:

Al mes de completado el esquema de vacunación, produce una respuesta de anticuerpos bactericidas séricos adecuada en el 98–100% de los casos. Además, reducen la portación nasofaríngea del meningococo y tienen efecto de inmunidad de rebaño. La efectividad a los 4 años es del 80% al 85%.

Efectos adversos:

Los más comunes son náuseas, cefalea, mareo, reacciones locales y fiebre. Las reacciones anafilácticas y otros efectos adversos graves son infrecuentes.

Indicaciones:

Iguals indicaciones que la vacuna recombinante anteriormente descrita.

Dosis, vías de administración y necesidad de refuerzos:

En niños de 9 a 23 meses de edad: dos dosis con un intervalo de al menos tres meses. En mayores de 2 años de edad, adolescentes y adultos: una dosis única. Puede requerir dosis de refuerzo a partir de los 15 años, si pasaron por lo menos 4 años de la primera dosis y mantiene la inmunodepresión.

Contraindicaciones y precauciones:

Hipersensibilidad a algunos de los componentes de la vacuna o enfermedades agudas graves, que impliquen compromiso del estado general. Se recomienda postergar la administración de la vacuna si la persona presenta fiebre de más de 38 °C, enfer-

medad aguda, trombocitopenia o cualquier alteración de la coagulación. En pacientes esplenectomizados, se debe esperar 4 semanas para administrarla si previamente recibió VCN13.



Bibliografía:

1. Mandell, G. L., Bennett, J. E., & Dolin, R. (2015). *Enfermedades infecciosas: Principios y práctica* (8 ed.). Barcelona [Dic. 2015]: Elsevier. Tunkel AR, Van de Beek D, Scheld. Meningitis aguda. Cap 84, pag: 1195-1237.
2. Pérez MC, Mota MI, Giachetto G et al. Pneumococcal Meningitis Before and After Universal Vaccination With Pneumococcal Conjugate Vaccines 7/13, Impact on Pediatric Hospitalization in Public and Nonpublic Institutions, in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Oct;36(10):1000-1001. doi: 10.1097/INF.0000000000001671.
3. Delfino Sosa M, Zabala C, Pardo L et al. *Haemophilus influenzae* type b invasive infections in children hospitalized between 2000 and 2017 in a Pediatric Reference Hospital (PRH). *Heliyon.* 2020 Mar 19;6(3):e03483. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03483. eCollection 2020 Mar.
4. Mandell, G. L., Bennett, J. E., & Dolin, R. (2015). *Enfermedades infecciosas: Principios y práctica* (8 ed.). Barcelona [Dic. 2015]: Elsevier. Apicella MA. Neisseria meningitidis. Cap 211, pag: 2742-2757.
5. Pujadas M. Informe técnico enfermedad meningocócica en Uruguay-2017. Sociedad Uruguaya de Pediatría. Dic. 2017. Disponible en: <https://www.sup.org.uy/2017/12/21/informe-tecnico-enfermedad-meningococcica-en-uruguay-2017/>
6. Savio E, Celi A, Pérez Sartori G, Vázquez H, eds. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. Asociación Panamericana de Infectología. 3o ed. Uruguay: DeDos, 2017.
7. Pérez MC, Picón T, Galazka J, Rubio I, Montano A, Ferrari A. Control de un brote epidémico de enfermedad meningocócica por N. meningitidis serogrupo B. Comité de Infectología de la Sociedad Uruguaya de Pediatría. *Rev Med Uruguay* 2004; 20: 92-101.
8. Picón T, D'Albora C, Speranza N y col. Guía Nacional de Vacunación en Situaciones Especiales. Ministerio de Salud Pública, División Epidemiología, Unidad de Inmunizaciones. Julio 2018. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-nacional-de-vacunacion-en-situaciones-especiales>
9. Editorial. Lee H. Harrison, et al. Good News and Bad News - 4CMenB Vaccine for Group B *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med.* 2020;382:376-8.
10. Original. Shamez N. Ladhani, et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med.* 2020;382:309-17.
11. Original. Helen S. Marshall, et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. *N Engl J Med.* 2020;382:318-27.
12. Decisiones clínicas. Ken Wu, et al. Choosing a Mass Immunization Program against Meningococcal B. *N Engl J Med.* 2020;382:379-82.
13. Parikh SR, Andrews NJ. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet.* 2016 Dec 3;388(10061):2775-2782.
14. Kimberlin D, Brady M, Kackson M, Long S eds. Red book: Informe 2015 del Comité sobre Enfermedades Infecciosas. 30o ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015.
15. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. The Australian Immunisation Handbook. 10^o edition. 2017. Disponible en: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home>
16. Centre for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2011; 60 (2): 1-61. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf>
17. Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2018. Disponible en: www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf



Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

Dirección: Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela",
Piso 16. Av. Italia, S/N.

Montevideo, 11600. Uruguay.

Mail: clinfec@fmed.edu.uy

Tel/Fax: (+598 2) 4876981

Twitter: @Infectologia_uy

Sitio web: www.infectologia.edu.uy