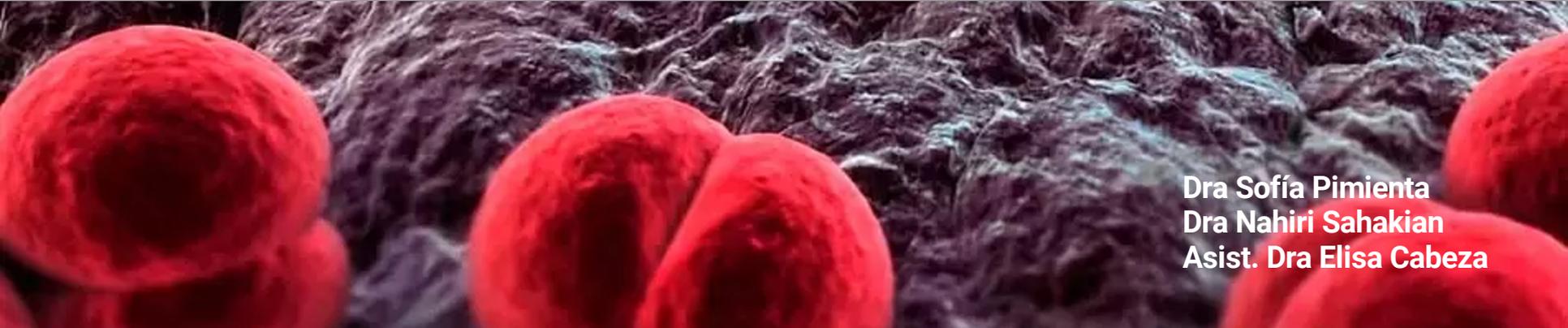




Enf. Meningocócica Invasiva



Dra Sofía Pimienta
Dra Nahiri Sahakian
Asist. Dra Elisa Cabeza

Hoja de ruta

- Microbiología
- Epidemiología y distribución geográfica
- Patogenia y transmisión
- Presentación clínica
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención (profilaxis y vacunas)
- Bibliografía

Microbiología

- Diplococo Gram-negativo encapsulado, puede encontrarse intra o extracelularmente en la sangre en polimorfonucleares.
- Son microorganismos exigentes.
- Presentan cápsula polisacárida cuya composición permite clasificar 13 serogrupos.
- Los serogrupos A, B, C, W, Y, X se asocian a enfermedad meningocócica.
- Las cepas acapsulares suelen ser avirulentas.
- Sólo infecta al ser humano; no hay reservorios animales.
- Las presentaciones clínicas más graves son la meningitis y la meningococcemia.

Distribución geográfica y epidemiología

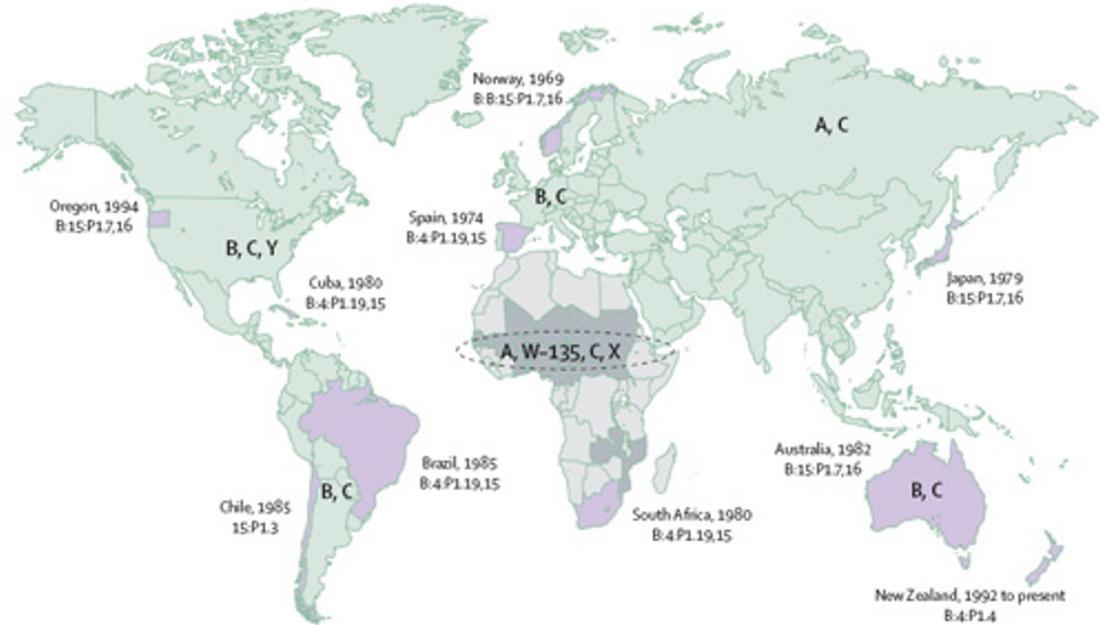
- La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) tiene distribución mundial.
- Determinados serogrupos prevalecen en determinadas regiones.
- 500 mil casos de EMI cada año en el mundo, mortalidad del 10% en países desarrollados y 20% en países en desarrollo.
- Predominantemente en menores de 1 año.
- La región subsahariana de África tiene la mayor incidencia anual.
- El serogrupo A se asocia a la máxima incidencia y a las epidemias más grandes de enfermedad meningocócica en el mundo.
- La incidencia disminuyó con la introducción de las vacunas polisacáridas en la década del 70 y más recientemente con las vacunas conjugadas.

- **En latinoamérica**

Tasa de incidencia de menos de 2 casos por cada 100 mil habitantes

Se estima 1 muerte cada 5 casos de EMI.

Los serogrupos predominantes son B y C.



- **En Uruguay**

Desde la introducción de las vacunas conjugadas contra *H. influenzae* tipo b y neumocócicas, *N. meningitidis* es el primer agente etiológico de meningitis en niños en Uruguay.

Se identifica principalmente serogrupo B, encontrándose también serogrupo C, W e Y.

Situación epidemiológica en Uruguay

- Enfermedad de notificación obligatoria, clase A.
- Debe notificarse obligatoriamente en las primeras 24hs.
- Disminución del número de casos de EM desde 2004 con una estabilidad entre los años 2012 y 2017.
- Tasa de incidencia de EM de 0,4/100.000 habitantes, con 34 casos al año entre los años 2002 y 2017.
- Comportamiento en Uruguay hasta la actualidad es de endemia baja con brotes esporádicos.

Situación epidemiológica en Uruguay

- Epidemia entre 1975 y 1976 con 1232 casos (principalmente serogrupos A y C). Control del brote con vacunación masiva en el grupo de edad de 2 a 19 años (vacuna polisacárida).
- Entre 1992 y 1996 se registró un aumento de casos por serogrupo C, por lo que se realizó nueva vacunación masiva de vacuna polisacárida AC.
- En la década de los 90 ocurrieron brotes por serogrupo C en los departamentos de Rivera y Paysandú.
- En 2001 se detecta un brote en la ciudad de Santa Lucía por serotipo B que se controló con vacunación BC a nivel local.
- En 2017 leve aumento de la tasa de incidencia, no configurando un brote.
- El 18 de marzo de 2024 el MSP comunica un aumento inusual de número de casos de enfermedad meningocócica sin configurar brote, con 9 diagnósticos (serotipos B, C y W) y 3 fallecimientos.

¿Como se define un Brote de EM?

Definición de brote por OMS:

Dos o más casos asociados epidemiológicamente entre sí. Un brote sucede por el aumento inusual del número de casos de una enfermedad más allá de lo normal. Puede tener una diseminación localizada en un espacio específico (por ejemplo, una comunidad, un pueblo, un barco, una institución cerrada) o extenderse a varios países. Puede durar unos días, varias semanas o varios años.

Definición de CDC (Centers for Disease Control) de brote epidémico de EM:

- Aumento de 3-4 veces el número de casos en comparación con el mismo período de tiempo en años anteriores.
- Duplicación de los casos de una semana a la otra por un período de 3 semanas.
- Detección de más de dos casos en una institución durante un período menor de 3 meses.
- Aumento del número de casos en pacientes de 5 años o más.
- Aumento del número de casos en recién nacidos.

Transmisión y Patogenia

- Coloniza la nasofaringe del 5-25% de la población sana en los períodos inter-epidémicos.
- La portación en nasofaringe es mayor al 30% en personas convivientes de un caso de EMI.
- La colonización suele durar meses y conduce al desarrollo de inmunidad.
- La colonización es mínima en lactantes y niños pequeños y máxima en adolescentes y poblaciones cerradas.
- La EMI se suele producir en personas que tienen contacto por primera vez con la bacteria.
- Período de incubación entre 1 y 14 días luego de la adquisición.
- Transmisión por contacto directo con secreciones respiratorias o por inhalación de gotitas.
- Se requiere contacto estrecho, directo y prolongado.

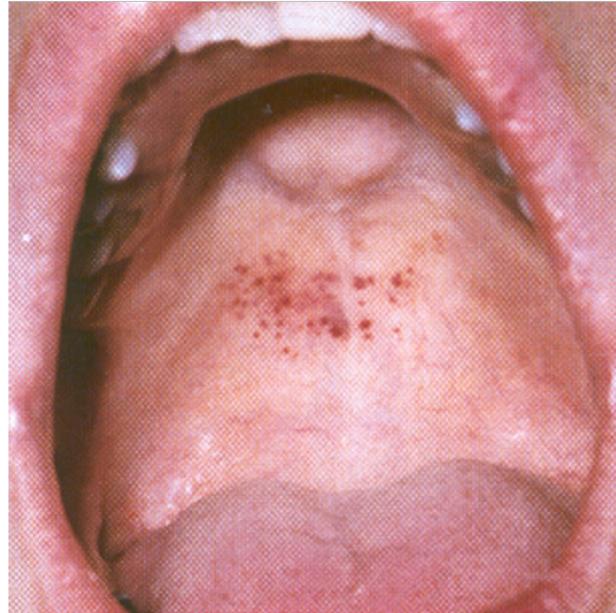
- **Los principales factores de riesgo para EMI:**

- Menores de 5 años.
- Hacinamiento / Grupos cerrados.
- Infección respiratoria viral previa.
- Exposición a humo de tabaco.
- Infección por VIH.
- Asplenia anatómica o funcional.
- Deficiencia de Anticuerpos o complemento con actividad bactericida.
- Uso de anticuerpos monoclonales: Eculizumab y Ravulizumab.

Presentación Clínica

- La EMI es de difícil diagnóstico inicialmente dado sus síntomas inespecíficos y rápida progresión a gravedad.
- Los síntomas característicos se manifiestan alrededor de 12 horas post presentación inicial, la evolución a gravedad e incluso muerte puede darse en las primeras 24 a 48 horas.
- Requiere un **ELEVADO ÍNDICE DE SOSPECHA**
- Se reconocen 4 situaciones clínicas:
 - Bacteriemia sin sepsis
 - Meningococcemia sin meningitis
 - Meningitis con o sin meningococcemia
 - Meningoencefalitis
- Frecuentemente predomina el shock con depresión de conciencia, vasoconstricción periférica máxima e hipoperfusión de las extremidades con cianosis.

- Elementos sugestivos de EMI: **LESIONES PURPÚRICAS** características y mialgias intensas.



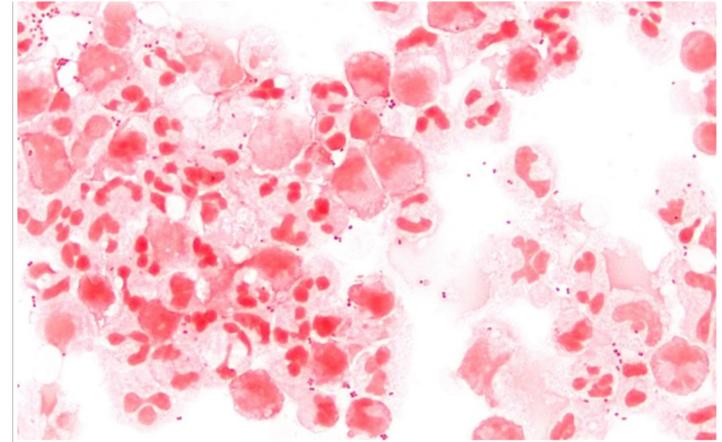
- Menos frecuentemente, *N. meningitidis* puede ocasionar artritis, neumonía, endocarditis, pericarditis, endoftalmitis, uretritis, celulitis, sinusitis, conjuntivitis y otitis media.

Complicaciones

- 20% de los sobrevivientes de EMI presentan secuelas permanentes.
- Secuela más frecuente es la hipoacusia neurosensorial.
- Otras secuelas: trastornos del lenguaje, déficit cognitivo, anomalías motoras, convulsiones, trastornos visuales o pérdida de extremidades en los casos de meningococemia

Diagnóstico

- Sospecha clínica ante presentación clínica compatible en población vulnerable.
- El diagnóstico definitivo incluye el aislamiento bacteriológico de *N. meningitidis* de un líquido corporal estéril.
- LCR y hemocultivos (HC): mayor rendimiento y más accesibles.
 - Estudios directos (Tinción de Gram)
 - Cultivos, estudio de susceptibilidad antibiótica.
 - Técnicas moleculares (cepas circulantes)
- **Análisis citológico y bioquímico de LCR:** Pleocitosis, hiperproteíorraquia, hipoglucoorraquia. Meningitis supurada.
- **Estudios complementarios:** hiperleucocitosis y aumento RFA (PCR, PCT). Elementos de disfunción orgánica.



Tratamiento

- Es una **EMERGENCIA INFECTOLÓGICA**, frente a sospecha clínica no se debe retrasar el inicio del tratamiento antibiótico.
- Terapia antibiótica debe de iniciarse en las primeras 2 horas, previa extracción de HC y punción lumbar en los que se sospeche compromiso del SNC.
- Tratamiento de Elección
 - **Ceftriaxona 2g c/12 hs iv**
 - **Penicilina G 4 millones c/4 hs iv**
 - Si alergia a Betalactámicos **Moxifloxacina 400 mg iv día**
- Si compromiso del SNC se iniciaran corticoides iv (dexametasona 0.15mg/kg iv c/6 hs) de confirmarse etiología se suspende.
- Tiempo de duración: 7 - 10 días.
- **Precauciones por gotitas hasta 24 hs posteriores de iniciado el tratamiento antibiótico adecuado.**

Profilaxis de contactos

- Los contactos cercanos del paciente con EMI tienen mayor probabilidad de ser portadores como de contraer la enfermedad en los 7 días siguientes.
- La tasa de ataque de la EMI durante los primeros 14 días es de 3,1-28,5/1000 contactos sin quimioprofilaxis (o con pauta incorrecta), frente a 0,0-0,2/1000 contactos con quimioprofilaxis correcta.
- El objetivo de la quimioprofilaxis es reducir la transmisión a individuos susceptibles no portadores en la nasofaringe y, además, eliminar el estado de portador de los recién colonizados.

Indicaciones de profilaxis

- Personas con contacto estrecho con el caso índice en los 7 días días previos a 24 hs posteriores del inicio del tratamiento ATB adecuado.
 - Prolongado ≥ 8 hs / Estrecho ≤ 1 m del caso índice.
 - Exposición directa a secreciones orales del paciente.
- Contacto en guarderías y centros de educación inicial
 - Todos los niños y el personal del aula. Si tuviesen varias aulas con actividades en común, se considerarán contactos a todos ellos.
 - Si aparece otro caso en un aula distinta, se considerarán contactos a todos los niños y al personal del centro.
- Está indicada en alumnos que asisten a la misma clase o centro de educación primaria, secundaria y universitaria, sólo si presentaron contacto estrecho.
- Si el caso índice ha sido tratado con antibióticos distintos a cefotaxima o ceftriaxona, se debe indicar profilaxis para erradicar la portación nasofaríngea.

Quimioprofilaxis

De elección:

	Edad	Dosis, VO	Duración	Observaciones
Rifampicina ²	<1 mes	5 mg/kg, c/ 12 horas	2 días	Contraindicada en mujeres gestantes y lactancia materna Precauciones ³
	>1 mes	10 mg/kg, c/12 horas (máx 600 mg/dosis)		

Alternativas⁴

	Edad	Dosis, vía	Duración	Observaciones
Ciprofloxacino	>18 años	500 mg, VO	Dosis única	Contraindicada en mujeres gestantes y lactancia materna
Ceftriaxona ⁵	<15 años	125 mg, IM	Dosis única	Contraindicada si alergia a betalactámicos De elección en mujeres gestantes y lactancia materna
	>15 años	250 mg, IM		

Vacunación

I. Vacunas polisacáridas

- Seguras y bien toleradas
- No son inmunogénicas en menores de 2 años de edad.
- No generan inmunidad de rebaño y no producen respuesta tipo booster.
- Actualmente han sido superadas y reemplazadas por las vacunas conjugadas.
- Aún se utilizan en control de brote.

II. Vacunas conjugadas

- Son inmunogénicas en niños.
- Generan un título mayor de anticuerpos que las vacunas polisacarídicas.
- Inducen células B memoria que resulta en títulos más altos de IgG.

Disponibles en Latino américa:

- **Vacuna monovalente contra meningococo C** (Brasil, incluida en esquema)
- **Vacunas tetravalentes**
 - Antimeningocócica A, C, Y, W conjugada con toxoide diftérico.
Menactra (Chile, control de brotes/ **Uruguay**).
Menveo (Argentina, incluida en esquema)
 - Antimeningocócica A, C, Y, W conjugada con toxoide tetánico (Chile, incluida en esquema)

III. Vacunas recombinantes anti meningococo B

- Las vacunas están constituidas por proteínas de membrana externa que generan anticuerpos bactericidas, dado que el polisacárido capsular del serogrupo B es un antígeno inmunogenicamente pobre.
 - La enfermedad meningocócica endémica a serogrupo B generalmente es causada por cepas genéticamente diferentes.
 - Estimulan la producción de anticuerpos bactericidas que reconocen a los antígenos vacunales los cuales se expresan de forma variada en diferentes cepas.
- **Vacuna bivalente**
- **Vacuna tetra antigénica (Bexsero, disponible en Uruguay)**

En Uruguay

En Uruguay existen 2 vacunas registradas:

- **Bexsero** (GSK) es una vacuna recombinante de 4 componentes desarrollada mediante vacunología inversa, que previene la infección por el serogrupo B de *N. meningitidis*. Aprobada para su uso a partir de los 2 meses de edad.
- **Menactra** (Sanofi-Pasteur) es una vacuna conjugada preparada a partir de polisacáridos capsulares conjugados con toxoide diftérico, que previene la infección por los grupos A, C, Y y W de *N. meningitidis*. Aprobada para su uso a partir de los 9 meses hasta los 55 años de edad.

Ninguna de estas vacunas es parte del **Certificado Esquema de Vacunación (CEV)**

Indicaciones

Menactra:	Bexsero:
<ul style="list-style-type: none">● En los casos de brotes o epidemias.● Alto riesgo de enfermedad meningocócica invasiva.● Personas que viajen a zonas endémicas o en brote.● Episodio previo de EM invasiva.	<ul style="list-style-type: none">● Brotes o epidemias por serogrupo B.● Receptores de trasplante de órganos sólidos.● Enfermedades hematooncológicas.● Fístula de líquido cefalorraquídeo● Infección por VIH independientemente de la inmunidad.
<ul style="list-style-type: none">● Personal de salud o de laboratorio que manipulan muestras bacteriológicas.● Asplenia funcional o anatómica.● Deficiencia de complemento C5-C9 (properdina, Factor H o factor D).● Trasplante de progenitores hematopoyéticos	

Vacuna anti meningococo B (Bexsero)

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 antimeningococo ACWY conjugada (Menactra)

- 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: 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, si se mantiene el riesgo.
- En pacientes esplenectomizados, si recibió VCN 13 (antineumocócica 13 valente) se debe esperar 4 semanas para administrar la antimeningocócica ACWY conjugada. .

❖ **Para la vacunación de viajeros a zonas de epidemia deben recomendarse la vacunación al menos un mes antes del viaje y se seleccionará la vacuna de acuerdo a la epidemiología del lugar donde viajará.**

Contraindicaciones y precauciones

- Hipersensibilidad a algunos de los componentes de la vacuna
- Enfermedades agudas graves, que impliquen compromiso del estado general.
- Embarazadas o mujeres en período de lactancia, si bien no se ha establecido su inocuidad, no están formalmente contraindicadas en casos de alto riesgo.
- Se recomienda postergar si existe trombocitopenia o cualquier alteración de la coagulación.

Efectos adversos

En adolescentes y adultos, las reacciones adversas más frecuentes son:

- Dolor en el lugar de inyección
- Malestar general y cefalea, que se resuelven dentro de los primeros 3 a 7 días.

Las reacciones adversas severas graves son inusuales con ambas vacunas.

Vacunas en investigación

Actualmente están en proceso de desarrollo vacunas pentavalentes ABCYW, de interés en Europa y mundo occidental, y vacunas ACYWX, de interés en África subsahariana.

Bibliografía

- Tunkel AR, van de Beek D, y Scheld WM. Meningitis aguda. Cap-89 Mandell, G. L., Bennett, J. E., & Dolin, R. (2021). Enfermedades infecciosas: Principios y práctica (10ª ed.). Barcelona: Elsevier.
- McNamara LA, Blain A. Chapter 8: Meningococcal Disease. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Centers for Disease Control and Prevention Department of Health and Human Services. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt08-mening.html>
- *Meningococo*. (2023, 16 octubre). OPS/OMS | Organización panamericana de la Salud. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/meningococo>
- INFORME TÉCNICO – ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN URUGUAY 2017. Sociedad Uruguaya de pediatría (SUP). Disponible en: <https://www.sup.org.uy/2017/12/21/informe-tecnico-enfermedad-meningococcia-en-uruguay-2017/#:~:text=La%20enfermedad%20meningococcica%20se%20presenta,el%20per%C3%ADodo%202000%2D2017.>
- Vacunaciones en los adultos. Manual práctico. Apiinfectologia.org. [citado el 22 de junio de 2024]. Disponible en: https://apiinfectologia.org/wp-content/uploads/2023/12/MANUAL_VACUNACION_API_2023_publicaciondigital.pdf
- Pirez C, Peluffo G, Barrios P, Pujadas M. Vacunas no sistemáticas. Arch Pediatr Urug 2021; 92(S1): e803
- Carbajosa Moreno H, Meningitis bacteriana (profilaxis de contactos) (v.3/2019). En Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] .Consultado el 10-04-2024. Disponible en <http://www.guia-abe.es>
- Profilaxis post exposición a meningitis. Dra. Victoria Frantchez - Profesora Adjunta de Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay. Disponible en: <https://www.infectologia.edu.uy/divulgacion-medica/novedades-y-avances/profilaxis-post-exposicion-a-meningitis>



Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas, 2024.