

Profilaxis de la enfermedad meningocócica

José Uberos Fernández
Editor Boletín de la SPAO

Editorial

En diversos estudios europeos se ha comprobado que la proporción de casos secundarios en convivientes cercanos a un caso índice de enfermedad meningocócica invasiva oscila entre el 3-16%. Los estudios observacionales han demostrado que la quimioprofilaxis de convivientes puede erradicar *N. meningitidis* de la nasofaringe y reducir los casos de enfermedad meningocócica invasiva entre convivientes. Existen menos datos sobre los índices de transmisión asintomática de *N. meningitidis* entre convivientes de un caso índice. El Centro Europeo para Prevención y Control de Enfermedades ha desarrollado una guía de manejo de los contactos de pacientes con enfermedad meningocócica invasiva. Algunos autores (1), recogen las evidencias existentes sobre la utilidad de la quimioprofilaxis frente a *N. meningitidis*. Este estudio no identifica la existencia de evidencias directas de la efectividad de la quimioprofilaxis en contactos de enfermedad meningocócica invasiva. Este estudio muestra que los contactos escolares y preescolares de un caso índice en los que la quimioprofilaxis no fue recomendada muestran un incremento significativo del riesgo de enfermedad meningocócica invasiva, aunque este riesgo es considerablemente menor que para los contactos familiares.

A través de otros estudios se ha comprobado que los contactos domésticos de un caso índice de enfermedad invasiva tienen un riesgo aumentado de desarrollar infección sistémica y que este riesgo se mantiene elevado durante la primera semana

postexposición, para disminuir luego rápidamente. La quimioprofilaxis antibiótica se ha mostrado eficaz en el control del riesgo de infección sistémica tras contacto con un caso de enfermedad diseminada, riesgo que va a depender de las características de la cepa, del ambiente y del huésped. El antibiótico habitualmente utilizado en quimioprofilaxis frente a *N. meningitidis* es la rifampicina a dosis de 10 mg/Kg, dos dosis al día durante 2 días; sin embargo en gestantes o pacientes con enfermedad hepática la ceftriaxona puede ser de elección, dosis intramuscular única de 250 mg o 125 mg en menores de 2 años. El ciprofloxacino es también recomendado por algunos autores, aunque sus indicaciones en pediatría son limitadas. Tras profilaxis la recolonización por *N. meningitidis* puede ocurrir.

A. Fraser y cols. (2), evalúan la efectividad del tratamiento quimioprofiláctico antibiótico en la erradicación de *N. meningitidis* de la nasofaringe. Penicilina, ciprofloxacino, rifampicina y minociclina son efectivos para erradicar *N. meningitidis* de nasofaringe hasta 1 semana después de recibir profilaxis; sin embargo, tras un periodo de 1-2 semanas, solo rifampicina y ciprofloxacino se mostraron efectivos para erradicar *N. meningitidis* de nasofaringe. Tras 4 semanas sólo la rifampicina se mostró eficaz. Ningún estudio comparó ceftriaxona con placebo; sin embargo en las comparaciones entre rifampicina y ceftriaxona o ceftriaxona y ciprofloxacino, la ceftriaxona se mostró mas efectiva tras

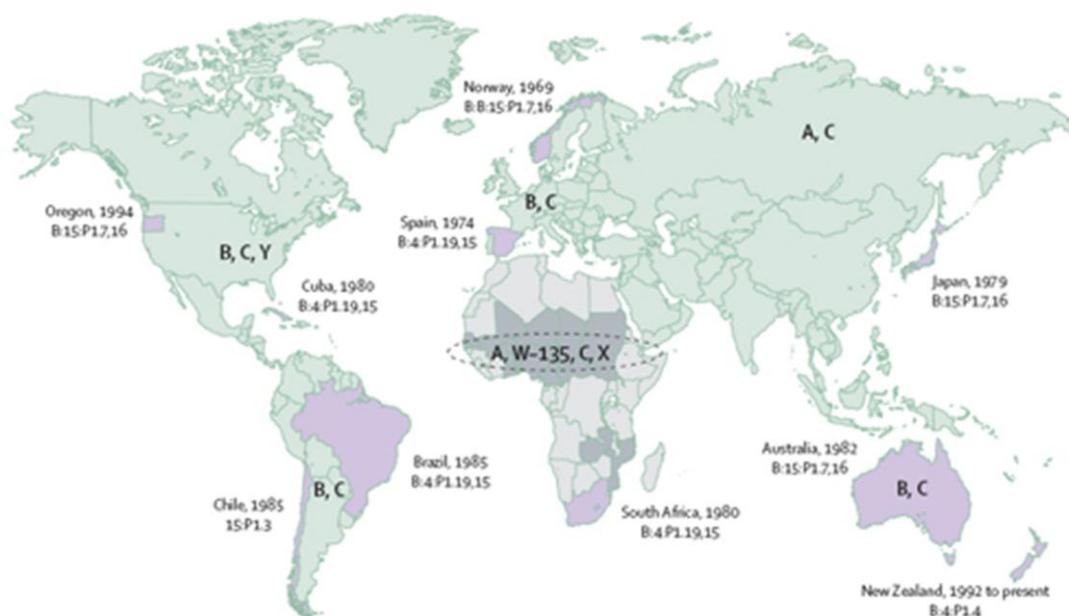


Figura 1. Distribución mundial de los diferentes serogrupos de *N. meningitidis* (4).

1-2 semanas para erradicar *N. meningitidis* de la nasofaringe.

N. meningitidis es un diplococo Gram negativo que forma parte de la flora comensal de la nasofaringe de humanos, pero que igualmente puede originar infecciones sistémicas graves. Es una bacteria que puede ser tanto capsulada como no capsulada que contiene 2.1-2.2 millones de bases en su genoma en aproximadamente 2000 genes. *N. meningitidis* pertenece a la familia de las Neisseria, integrada por 13 serogrupos en base a la estructura polisacárida de la cápsula, aunque tan solo 6 serogrupos originan enfermedad de forma mas o menos constante en humanos (A, B, C, W-135, X, Y). Diversos autores han comprobado que la transferencia horizontal de genes entre diferentes especies de bacterias puede ser fundamental en la virulencia de *N. meningitidis*. La mayoría de los componentes de la membrana de la bacteria están ligados a su virulencia (polisacáridos relacionados con la cápsula y el serogrupo, proteínas de la membrana relacionadas con el serotipo, lipooligosacáridos relacionados con el inmunotipo).

N. meningitidis continua siendo una de las causas mas frecuentes de sepsis fulminante y meningitis en niños entre los 2 y los 18 años. *N. meningitidis* puede detectarse en la nasofaringe de individuos no enfermos en hasta el 25 % de la población. Su transmisión se realiza por las secreciones respiratorias.

La emergencia de epidemias de *N. meningitidis* en determinadas partes del mundo se relaciona con la posibilidad de modificar o expresar los serogrupos de la cápsula de la bacteria. La cápsula de la bacteria esta implicada en la colonización de la bacteria, protegen a la bacteria de la desecación, opsonización, fagocitosis y lisis mediada por complemento. Los anticuerpos dirigidos contra la cápsula están implicados en la inmunidad frente a la enfermedad meningocócica y son la estrategia utilizada que persiguen las vacunas conjugadas antimeningocócicas.

La expresión de la cápsula de la bacteria puede variar in vivo, así determinadas cepas de *N. meningitidis* definidas como no grupables, pueden

recuperar la expresión de la cápsula en contacto con el huésped. Los *pili* de la bacteria y las proteínas de la membrana del meningococo son esenciales en la adherencia de la bacteria a las superficies epiteliales; en la expresión de estas proteínas se ha comprobado que la presencia de hierro tiene un papel fundamental. Determinados factores relacionados con el equilibrio de óxido reducción y estrés oxidativo del huésped pueden influir en la mayor o menor colonización de *N. meningitidis* en epitelios. Alguno de estos aspectos tuvimos ocasión de comprobarlos (3) al estudiar el riesgo de portador de *N. meningitidis* ligado al estrés oxidativo de portadores sanos de *N. meningitidis*.

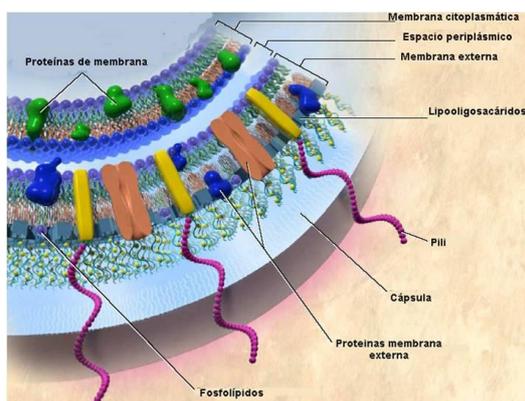


Figura 2. Estructura de *N. meningitidis*.

La enfermedad meningocócica puede variar su incidencia desde pocos casos a más de 1000 por cada 100.000 habitantes-año. El serogrupo A se relaciona con la mayoría de los brotes epidémicos, sobre todo en los países subsaharianos. A partir de la segunda guerra mundial el serogrupo A se hace frecuente en los países industrializados donde origina periódicamente brotes de enfermedad. El serogrupo B se asocia a menos brotes de enfermedad, aunque persiste en situación de endemia en la mayoría de los países industrializados. El serogrupo C se ha relacionado con brotes locales de enfermedad con mayor

proporción de enfermedad invasiva en adolescentes y adultos jóvenes (4).

La adquisición del meningococo se realiza a través del contacto estrecho con secreciones de vías respiratorias de un portador, el tamaño del inóculo para que se realice una transmisión efectiva se desconoce. *N. meningitidis* se adhiere a la superficie epitelial de la nasofaringe donde puede ser fagocitado por células del sistema epitelial fagocítico, permanecer como comensal o invadir la barrera epitelial y originar enfermedad meningocócica. El estado de portador confiere inmunidad frente a *N. meningitidis*, cuando ocurre enfermedad meningocócica esta se origina 10-14 días después de su adquisición. *N. meningitidis* coloniza entre 8-25% de los sujetos sanos, la duración del estado de portador varía entre varios días a varios meses y depende de factores propios del huésped, entre los que cabría señalar el estrés oxidativo del huésped, edad, tratamientos antibióticos, tabaquismo y vacunaciones. Algunos meningococos como el serogrupo C (ST-11) son altamente transmisibles, pero raramente originan estado de portador de larga duración. Durante los brotes epidémicos el estado de portador de la población puede ser superior al 10%. La lesión de la mucosa nasofaríngea después de infecciones de tipo vírico puede favorecer tanto la permanencia del estado de portador meningocócico como la enfermedad sistémica. La ausencia de anticuerpos bactericidas es uno de los factores más importantes para el desarrollo de enfermedad sistémica, que también se ha relacionado con la ausencia de factores de la vía común de activación del complemento (C5-C9). Los lipooligosacáridos son moléculas que activan células del sistema inmune, su presencia como la de todas las endotoxinas supone el fraccionamiento de la bacteria. El receptor de los lipooligosacáridos sobre las células del sistema inmune son tres tipos de moléculas: CD-14, TLR-4 y

proteínas de diferenciación mieloide 2 (MD-2). Como resultado de las altas concentraciones de endotoxinas en plasma se produce la excesiva activación del sistema de coagulación y fibrinólisis, resultando en un proceso de coagulación intravascular diseminado. En los pacientes con septicemia meningocócica fulminante las concentraciones de anticoagulantes naturales, incluyendo antitrombina y proteína C son bajas. La antitrombina inactiva algunos pasos de la cascada de coagulación; por su parte la proteína C inactiva los factores Va y VIIIa. La fibrinólisis se activa por la liberación del factor tisular de activación del plasminógeno, proceso que es inhibido por el factor inhibidor del plasminógeno, ambos productos se liberan en cantidades aumentadas en pacientes con sepsis meningocócica. El sistema kaliceina-kinina también está activado, dando lugar a la producción de bradicinina que contribuye a la producción de óxido nítrico y la vasodilatación capilar, origen de la hipotensión del shock meningocócico.

La presentación clínica de la infección meningocócica incluye la presencia de fiebre y dolor muscular con cefalea y vómitos. En el 25% de los casos se puede observar desde el comienzo un rash maculopapular no petequeal que puede ser confundido con un exantema viral, pero que evoluciona rápidamente a un exantema petequeal purpúrico. En algunos casos la manifestación inicial es de meningitis, en otros se instaura de forma rápida una sepsis fulminante con choque. Al existir bacteriemia durante esta primera fase se activan tanto el sistema de complemento, como la respuesta inflamatoria, el sistema de coagulación y la fibrinólisis; la activación simultánea de estos elementos conduce al desarrollo de un fallo multiorgánico. A pesar del tratamiento antibiótico, la mortalidad del shock séptico oscila entre el 4 y el 40%. Aunque la mortalidad es alta, no lo es menos la morbilidad, se

considera que en hasta un 20% de los casos pueden persistir secuelas.

El diagnóstico definitivo de enfermedad meningocócica se establece por cultivo de sangre, LCR u otros tejidos o exudados en los casos de afección focal. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede ser utilizada en algunos laboratorios para detectar la infección. Puede existir leucopenia en el 21% de los pacientes y trombopenia en el 15% con aumento de los reactantes de fase aguda.

Se ha comprobado que determinados individuos tienen mayor dificultad para limitar la diseminación de la infección y en consecuencia presentan con más facilidad enfermedad meningocócica. Así, determinadas inmunodeficiencias, defectos de los factores de complemento C3 y C5-C9, asplenia, deficiencia de lectina con afinidad a manosa. Otros factores de riesgo incluyen bajo nivel socioeconómico, aglomeraciones humanas y tabaquismo activo o pasivo.

La primera vacuna disponible frente a meningococo consistió en una vacuna tetravalente frente a los polisacáridos de la cápsula A, C, Y W135 (5). El serogrupo B no se incluyó en la vacuna por ser poco inmunógeno. Entre las limitaciones de esta vacuna se citan la ausencia de respuestas duraderas, la ausencia de respuesta inmunitaria dependiente de células T y la ausencia de inmunogenicidad en niños de menos de 2 años de edad. En niños de menos de 5 años de edad, los anticuerpos frente a los grupos A y C disminuyen sustancialmente a los 3 años después de la vacunación. Además, múltiples dosis de una vacuna con polisacáridos capsulares puede originar una hiporrespuesta.

En la actualidad esta disponible además, la vacuna del serogrupo C de *N. meningitidis* conjugada con un transportador proteico que contiene

varios epitopos de células T. La introducción de la vacunación sistemática en la población ha originado una disminución del 66% de los portadores faríngeos asintomáticos de meningococo C. Desde 2005 esta disponible en USA la vacuna conjugada tetravalente (Menactra®), que incorpora los 4 serogrupos clásicos de la vacuna frente a polisacáridos de la cápsula: A, C, Y, W135.

Las tres recomendaciones actuales para vacunación con Menactra incluyen:

- Vacunación de rutina en preadolescentes (11-12 años).
- Antes de la entrada en la Universidad si no estaba previamente vacunado.
- Otras colectividades en el rango de edad de 11 a 55 años.

Se ha comprobado que los contactos domésticos de un caso índice de enfermedad invasiva tienen un riesgo aumentado de desarrollar infección sistémica y que este riesgo se mantiene elevado durante la primera semana postexposición, para disminuir luego rápidamente. La quimioprofilaxis antibiótica se ha mostrado eficaz en el control del riesgo de infección sistémica tras contacto con un caso de enfermedad diseminada, riesgo que va a depender de las características de la cepa, del ambiente y del huésped. Las recomendaciones actuales sobre control de la enfermedad meningocócica pueden consultarse en National Electronic Telecommunications System for Surveillance CDC. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2000. El antibiótico habitualmente utilizado en quimioprofilaxis frente a *N. meningitidis* es la rifampicina a dosis de 10 mg/Kg, dos dosis al día durante 2 días; sin embargo en gestantes o pacientes con enfermedad hepática la ceftriaxona puede ser de elección, dosis IM única de 250 mg o 125

mg en menores de 2 años. El ciprofloxacino es también recomendado por algunos autores, aunque sus indicaciones en pediatría son limitadas. Tras profilaxis la recolonización por *N. meningitidis* puede ocurrir.

A. Fraser y cols. (2), evalúan la efectividad del tratamiento quimioprofiláctico antibiótico en la erradicación de *N. meningitidis* de la nasofaringe. Penicilina, ciprofloxacino, rifampicina y minociclina son efectivos para erradicar *N. meningitidis* de nasofaringe hasta 1 semana después de recibir profilaxis; sin embargo, tras un periodo de 1-2 semanas, solo rifampicina y ciprofloxacino se mostraron efectivos para erradicar *N. meningitidis* de nasofaringe. Tras 4 semanas sólo la rifampicina se mostró eficaz. Ningún estudio comparó ceftriaxona con placebo; sin embargo en las comparaciones entre rifampicina y ceftriaxona o ceftriaxona y ciprofloxacino, la ceftriaxona se mostró mas efectiva tras 1-2 semanas para erradicar *N. meningitidis* de la nasofaringe.

REFERENCIAS

1. Hellenbrand W, Hanquet G, Heuberger S, Nielsen S, Stefanoff P, Stuart JM. What is the evidence for giving chemoprophylaxis to children or students attending the same preschool, school or college as a case of meningococcal disease? *Epidemiol Infect* 2011 Aug 11;1-11.
2. Fraser A, Gafer-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Prophylactic use of antibiotics for prevention of meningococcal infections: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005 Mar;24(3):172-81.
3. Uberos J, Molina-Carballo A, Galdo-Munoz G, Munoz-Hoyos A. Total antioxidant capacity of plasma in

asymptomatic carrier state of *Neisseria meningitidis*. *Epidemiol Infect* 2007 Nov 17;135(5):857-60.

4. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 2007 Jun 30;369(9580):2196-210.

5. Woodard JL, Berman DM. Prevention of meningococcal disease. *Fetal Pediatr Pathol* 2006 Nov;25(6):311-9.