



Enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B en dos niños chilenos vacunados contra serogrupos ACWY

Rodolfo Villena y Josefa González

Facultad de Medicina, Campus Sur, Universidad de Chile. Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés.

Conflictos de interés: Josefa González no refiere. Rodolfo Villena participó como subinvestigador en el estudio de la vacuna recombinante contra meningococo B del laboratorio farmacéutico Novartis y fue asesor médico de este laboratorio entre abril de 2012 y abril de 2015.

Fuente de financiamiento: ninguno

Recibido: 9 de abril de 2016

Aceptado: 10 de noviembre de 2016

Correspondencia a: Rodolfo Villena
rodolfo.villena@redsalud.gov.cl

Meningococcal invasive disease caused by serogroup B in two Chilean children vaccinated against ACWY serogroups

Invasive meningococcal disease (IMD) by serogroup W has become predominant in Chile since 2012, prompting vaccination with conjugate ACWY. We reported two pediatric cases in patients already vaccinated, which evolved with IMD by serogroup B. This should remind us to keep the alertness with this pathology, despite the current vaccination system in Chile, emphasizing in improve our epidemiological case definition and its diagnosis.

Key words: meningococcal disease, serogroup B, meningococcal vaccine.

Palabras clave: enfermedad meningocócica, serogrupo B, vacuna meningocócica.

Introducción

La enfermedad meningocócica invasora (EMI) es una enfermedad infecciosa inmunoprevenible, con curso imprevisible, pudiendo manifestarse de forma repentina y muchas veces de carácter fatal, incluso en población previamente sana. La EMI se define como la identificación de *Neisseria meningitidis* en un sitio estéril como sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido articular, o humor vítreo, entre otros^{1,2}. Esta pesquisa puede ser por cultivo, detección de antígenos de superficie de su cápsula o mediante amplificación genética de su ADN.

La presentación clínica puede variar desde una bacteriemia oculta hasta un shock séptico por meningococemia, con o sin meningitis. A pesar de los avances obtenidos en el manejo del paciente crítico, la EMI continua siendo un problema de salud pública, dado su amplia distribución, perfil epidémico y alta tasa de secuelas y letalidad asociada³. Dentro de las teorías que explican esta situación se considera la aparición y predominio del serogrupo W observada en Chile desde 2012, con una cepa del linaje hipervirulento W:P1.5.2:ST-11, la cual contiene el alelo ID 22 para el gen fHbp, que le daría la propiedad de ser hiperinvasor⁴. Este cambio epidemiológico motivó una campaña masiva de vacunación, con vacunas conjugadas tetravalentes ACWY, acorde a las aprobaciones vigentes para ese momento, la cual se enfocó en niños entre nueve meses y cuatro años de edad, desde octubre de 2012. Posteriormente, se incorporó al programa nacional de inmunizaciones (PNI) a partir de enero de 2014, en una dosis a los 12 meses de edad, alcanzando una cobertura de 94,7% de la población objetivo⁵. El Plan de Acción W135 demostró protección directa a las cohortes vacunadas,

pero sin lograr efecto de inmunidad comunitaria. Así el número total de casos se mantuvo superior a la mediana quinquenal (133 casos) el año 2014, manteniéndose el serogrupo B como el segundo más frecuente⁶. Se presentan a continuación dos casos clínicos en pacientes vacunados contra *N. meningitidis* de los serogrupos ACW e Y que cursaron con EMI por serogrupo B y luego, se discuten las características propias de este agente, así como el panorama epidemiológico obtenido mediante la vigilancia de laboratorio de las EMI en nuestro país.

Caso clínico 1

Lactante mayor, 1 año 4 meses, sexo masculino, previamente sano. Asistía a jardín infantil hacía cuatro meses. Tenía el esquema de vacunación del PNI al día, incluyendo vacuna meningocócica conjugada con toxoide tetánico (ACWY-TT), a los 12 meses de vida. Cursando con un cuadro catarral, al cuarto día se asoció fiebre hasta 40,2 °C, decaimiento, irritabilidad y rechazo alimentario, por lo que los padres consultaron en servicio de atención primaria de urgencia (SAPU), donde se le indicó tratamiento sintomático con un antiinflamatorio no esterooidal. Al día siguiente, evolucionó con mayor compromiso del estado general y aparición de lesiones violáceas puntiformes en tórax y dorso, que se expandieron hacia las extremidades. Es llevado al Servicio de Urgencia, donde se constató febril 39,3 °C, taquicárdico 166 lpm y polipneico 43 rpm. Ingresó en malas condiciones generales, pálido, febril, con un llene capilar lento, soporoso, con petequias en tronco y extremidades, sin signos meníngeos, interpretándose como un shock



séptico. Se inició manejo con intubación orotraqueal y aporte de volumen, se obtuvieron dos hemocultivos y se inició terapia antimicrobiana empírica con ceftriaxona 100 mg/kg/día y vancomicina 60 mg/kg/día, asociado a dexametasona 0,6 mg/kg/día i.v. En los exámenes de laboratorio destacaban leucocitosis de 16.900/mm³ y PCR de 168 mg/L (valor normal < 10 mg/L), asociado a un trastorno de coagulación. Evolucionó grave, con inestabilidad hemodinámica, requiriendo aminas vasoactivas. Una vez estabilizado, se realizó una punción lumbar, 7 h post-inicio de antibacterianos, que dió salida a un LCR purulento con presión aumentada, con 8.600 leucocitos, hipoglucoorraquia de 3,9 mg/dL y proteinorraquia de 313 mg/dL; la tinción de Gram no evidenció bacterias. Evolucionó a las 48 h afebril, con hemodinamia estable y disminución de parámetros inflamatorios. Los cultivos de sangre y LCR fueron negativos. El estudio molecular del LCR (RPC) realizado en Instituto de Salud Pública (ISP) confirmó *N. meningitidis* serogrupo B. El paciente completó 10 días de terapia con ceftriaxona y fue dado de alta en buenas condiciones clínicas.

Caso clínico 2

Preescolar de 4 años 6 meses, sexo femenino, previamente sana, con calendario de vacunación PNI al día, incluyendo una dosis de vacuna conjugada ACWY-CRM₁₉₇ a los dos años durante el Plan de Acción W135. El cuadro clínico se caracterizó por tres días de coriza y fiebre hasta 38,5 °C, asociado a dolor abdominal, mialgias y epistaxis. Consultó en dos oportunidades en SAPU, donde se le indicó tratamiento sintomático con un antiinflamatorio no esterooidal. Al día siguiente aparecieron lesiones violáceas puntiformes generalizadas, por lo que es llevado al Servicio de Urgencia. Ingresó en paro cardiorespiratorio, con un exantema purpúrico generalizado. Se inició reanimación con masaje cardíaco, adrenalina e intubación orotraqueal, además de ceftriaxona 100 mg/kg y vancomicina 15 mg/kg/dosis a través de vía intraósea. Falleció a consecuencia de una fibrilación ventricular, sin respuesta a cardioversión eléctrica y dosis sucesivas de adrenalina. La sospecha diagnóstica fue una meningococcemia fulminante. Debido a su gravedad no se pudo realizar estudio de LCR. Los hemocultivos tomados durante la reanimación fueron negativos. Dada la alta sospecha de etiología meningocócica, se envió una muestra de sangre remanente para realizar RPC, la cual confirmó *N. meningitidis* serogrupo B.

Discusión

La EMI es una enfermedad considerada una de las principales causas de meningitis y sepsis en el mundo en niños

y adultos jóvenes^{1,2}. Se puede presentar de forma endémica o epidémica, pudiendo variar su incidencia desde 0,5 hasta 10-1.000 por 100.000 habitantes dependiendo del nivel de desarrollo de cada país³. A pesar de las mejoras y avances en el manejo precoz de los pacientes críticamente enfermos, la EMI posee una de las tasas de letalidad más altas entre las enfermedades inmunoprevenibles, variando en Chile desde 6,6% el 2005 hasta un 24% durante el 2015^{6,7}. Además puede dejar secuelas permanentes hasta en uno de cinco sobrevivientes, lo que implica un alto impacto social. Los seis serogrupos responsables de la mayoría de las EMI (A, B, C, Y, W y X) se distribuyen geográficamente de manera variable, dinámica e impredecible, entre las que destacan, el serogrupo Y en Europa, el X en África y el W en el Cono Sur de Latinoamérica³. En nuestro país se observó un incremento paulatinamente progresivo del serogrupo W desde el 2010, logrando significativa visibilidad durante el 2012, con predominio en los niños bajo los cinco años (46,7% del total de casos) y letalidad global de 31,7%, muy por sobre la descrita en la década anterior para el serogrupo B (10 a 15%)⁷. Esto motivó la implementación de estrategias de vacunación masiva con vacunas conjugadas tetravalentes ACWY como campaña para la población infantil entre 9 meses y cuatro años y posteriormente, desde 2014, como vacunación programática a los 12 meses de vida⁵. Ambas estrategias lograron altas coberturas, con una protección directa a la población vacunada; sin embargo, pareciera no haberse logrado un efecto de inmunidad comunitaria. Así, ha aumentado la proporción de casos en los lactantes bajo un año, donde la incidencia fue de 16,6 por 100 mil habitantes durante el 2015⁶.

Actualmente la situación actual en Chile es de baja endemia, con una incidencia de 0,7 por 100 mil habitantes, pero ha doblado a la del quinquenio anterior, principalmente en menores de un año. La letalidad alcanza 24,1% y 53% de los casos corresponde a meningococcemia. El serogrupo W dió cuenta de 57,5% y el B de 33,3% durante el 2015⁶. No se han reportado casos en sujetos vacunados, por los serogrupos incluidos en la vacuna. Sin embargo, a diferencia de neumococo, no se ha descrito el fenómeno de protección cruzada entre serogrupos de meningococo. Los dos casos presentados por serogrupo B en niños previamente vacunados contra serogrupos ACW e Y nos llaman a mantener la alerta frente a este agresivo patógeno. Dado que su comportamiento epidemiológico es variable, el predominio del serogrupo W puede ser transitorio, como ha sucedido en Argentina, donde luego de un fenómeno semejante al chileno, actualmente ambos serogrupos, B y W se reparten en forma equilibrada las etiologías de EMI en ese país.

En cuanto al estudio del LCR, la vigilancia de laboratorio incluye el envío de una muestra al ISP de todos los LCR con más de 100 leucocitos/mm³, o una muestra de



sangre de los mismos pacientes para su análisis con RPC, lo que permitió el diagnóstico del caso clínico 1, cuyos cultivos fueron negativos. Sin embargo, la vigilancia está basada en una definición epidemiológica de caso sospechoso, actualmente en revisión, orientada hacia meningitis y no hacia EMI. Esto podría explicar que el aporte al rendimiento diagnóstico que realiza la RPC en la vigilancia chilena, no supere el 15%⁶. En contraste, en Inglaterra e Italia^{8,9} las muestras de suero positivas por RPC en casos con cultivos negativos aportan más de la mitad de los diagnósticos de EMI en cada país. Estas diferencias dan señales de la magnitud del sub-diagnóstico que podríamos estar enfrentando si no ampliamos nuestra definición de caso sospechoso, incluyendo en el estudio a pacientes con shock séptico fulminante sin etiología precisada, ya que lo que predomina es la meningococemia y no la meningitis¹⁰.

La búsqueda de una vacuna ideal contra el serogrupo B llevó al desarrollo de una vacuna de cuatro componentes proteicos, utilizando vacunología reversa (Bexsero, GSK), licenciada en Chile en 2014 para niños desde los dos meses de edad, aún no comercializada en nuestro país, y otra de dos variantes de una proteína altamente conservada rLP2086 (Trumenba, Pfizer), aprobada en E.U.A para adolescentes entre 10 y 20 años. En estos momentos se encuentra en fase de desarrollo clínico una vacuna pentavalente que incluye los serogrupos ACBWY. El origen proteico de la vacuna de multi-componentes contra el serogrupo B, Bexsero, le otorgaría la capacidad teórica de cobertura hacia otros serogrupos, los que tam-

bién poseen estas proteínas estructurales, como el C y el W; sin embargo, se desconoce su comportamiento a nivel de campañas de inmunización masivas y la repercusión clínica y de portación nasofaríngea sobre estos otros serogrupos¹¹.

Por el momento debemos mantener la alerta clínica, sobretodo en casos de sepsis fulminante, no solamente en meningitis y considerar el análisis de muestras con técnicas de biología molecular en casos de sepsis sin agente conocido. Además, creemos que debiera actualizarse la definición de caso sospechoso y ampliar la cobertura de vacunación hacia grupos especiales, como son los lactantes bajo un año y los pacientes con asplenia funcional y/o anatómica, a la espera de contar con vacunas pentavalentes que nos permitan otorgar una protección más amplia para los serogrupos meningocócicos.

Resumen

La Enfermedad Meningocócica Invasora (EMI) por serogrupo W ha llegado a ser predominante en Chile desde el 2012, motivando estrategias de inmunización con vacunas conjugadas contra los serogrupos ACWY. Presentamos dos casos pediátricos de pacientes vacunados contra meningococo ACWY que evolucionaron con EMI por serogrupo B, lo que debe recordarnos la alerta y sospecha de esta patología, inclusive con el esquema de vacunación actual chileno, poniendo énfasis en mejorar nuestra definición epidemiológica de caso sospechoso para optimizar su diagnóstico.

Referencias bibliográficas

- 1.- Thompson M J, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006; 367: 397-404.
- 2.- Rosenstein N E, Perkins B A, Stephens D S, Popovic T, Hughes J M. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1378-88.
- 3.- Halperin S A, Bettinger J A, Greenwood B, Harrison L H, Jelfs J, Ladhani S N, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012; 30 Suppl. 2: B26-36.
- 4.- Barra G N, Araya P A, Fernández J O, Gabastou J M, Hormazábal J C, Seoane M, et al. Molecular characterization of invasive *Neisseria meningitidis* strains isolated in Chile during 2010-2011. *PLoS One* 2013; 8: e66006.
- 5.- Inmunizaciones PN de Decreto N° 126 EXENTO, de 2013, que dispone vacunación obligatoria contra enfermedades inmunoprevenibles de la población del país [Internet]. 2013. Disponible en: http://vacunas.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2014/06/decreto-1201.pdf, accedido el 9 de abril de 2016.
- 6.- Instituto de Salud Pública de Chile. *Neisseria meningitidis* 2011-2015. Vigilancia de Laboratorio Enfermedad Invasora 2015; 5 (10): 1-17. Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/Boletin_NeisseriaMeningitidis.pdf. Fecha de acceso: 9 de abril de 2016.
- 7.- Wilhelm J, Villena R. Historia y epidemiología del meningococo. *Rev Chil Pediatr* 2012; 83: 533-9.
- 8.- Heinsbroek E, Ladhani S, Gray S, Guiver M, Kaczmarek E, Borrow R, et al. Added value of PCR-testing for confirmation of invasive meningococcal disease in England. *J Infect* 2013; 67: 385-90.
- 9.- Azzari C, Nieddu F, Moriondo M, Indolfi G, Canessa C, Ricci S, et al. Underestimation of invasive meningococcal disease in Italy. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 469-75.
- 10.- Departamento de epidemiología DIPLAS-Subsecretaría de salud pública Canal endémico enfermedad meningocócica Chile, año 2016* Datos provisorios. 2016; 2016: 1-4. Disponible en: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/04/Informe_EM_2016_MAYO.pdf. Fecha de acceso: 13 de junio de 2016.
- 11.- Gorla M C O, Lemos A, Biolchi A, Tomei S, De Angelis G, Brandilcone M C. Impact vaccination with the Novartis meningococcal serogroup b vaccine 4CMenB (Bexsero®) on non-serogroup B disease burden in Brazil. *ESPID Poster* 0889, Dublin Ireland 2014; 32nd Annual.