

**EUSKO JAURLARITZA**



**GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA

DEPARTAMENTO DE SALUD

# **ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA**

JUNCAL ARTIEDA

UNIDAD DE EPIDEMIOLOGÍA DE GIPUZKOA

BILBAO, 12 DE DICIEMBRE DE 2015

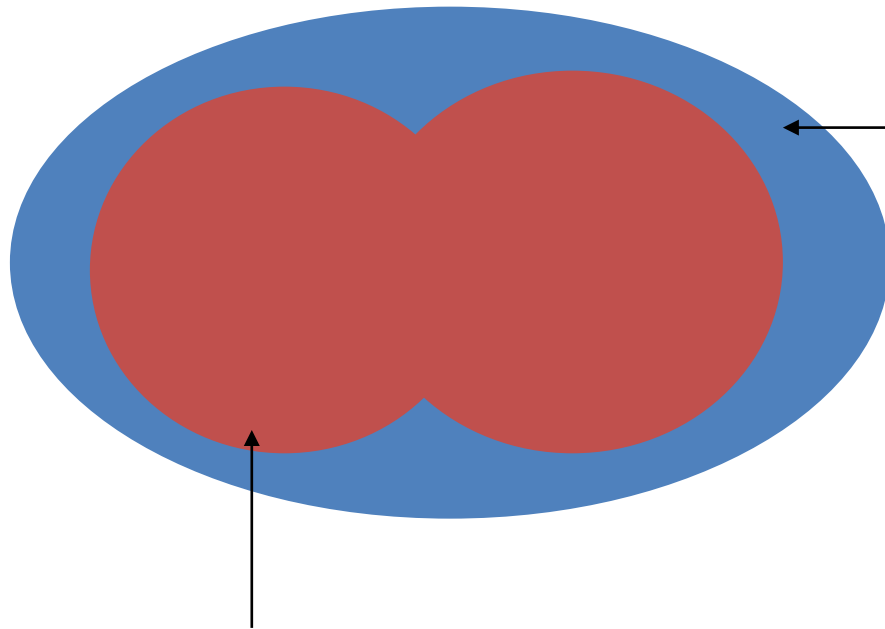
Colaboradores: Lorea Alvarez y Mikel Basterretxea

# INTRODUCCIÓN

- La enfermedad meningocócica es una infección grave y potencialmente mortal
- Se refiere una letalidad de 10%-15% con 12-19% de secuelas.
- Mayor incidencia de la enfermedad: 6 meses-2 años de vida
- La quimioprofilaxis evita casos secundarios, pero estos representan <3% del total, por consiguiente:

**la inmunización es el único medio para prevenir esta enfermedad**

# Meningococo: diplococo Gram(-) capsulado



Cápsula (oligosacárido)

Serogrupos: A, B, C, W, Y, X, Z

Pared celular: OMP (outer-membrane protein)

Porinas

Proteína 1 (PorA): **Subtipos**

Proteínas 2,3 (PorB): **Tipos**

Otras proteínas

NhhA, NadA, FHbp: **Antígenos presentes en vacuna**

Serogrupo **Tipo** Subtipo

Serogrupo	Tipo	Subtipo
B	4	P1.15
B	15	P1.7,16

# CARACTERIZACIÓN MICROBIOLÓGICA DE LOS MENINGOCOCOS

- **Serogrupo:** tipado de la cápsula (técnica de latex o molecular)
- **Tipo, subtipo, secuenciotipo (ST), ...** (métodos moleculares)
- La clasificación de meningococos en tipos y subtipos se realiza en función de las porinas (proteínas de la pared externa)
- Los secuenciotipos (STs) se realizan mediante MLST (secuenciación de 9 alelos) y se clasifican en: ST11, ST32, ST8, ST41/44, ....
- Según su ST se incluye en uno u otro complejos clonal

# VACUNAS ANTIMENINGOCÓCICAS

En el año 2000 se introdujo en el calendario infantil de la CAPV la vacuna conjugada frente al polisacárido meningococo del serogrupo C.

- Componentes de la vacuna “Meningitec”:

Polisacárido del grupo C de *Neisseria meningitidis* (cepa 11) (10 microgramos) conjugado con proteínas CRM<sub>197</sub> de *Corynebacterium diphtheriae* (15 microgramos) y absorbido en fosfatos de aluminio (0.125 mgr de Al<sup>3+</sup>).

- Componentes de la vacuna “Bexsero”

Proteínas de la membrana externa: Porina [PorA P1.4]

Otras proteínas: FHbp

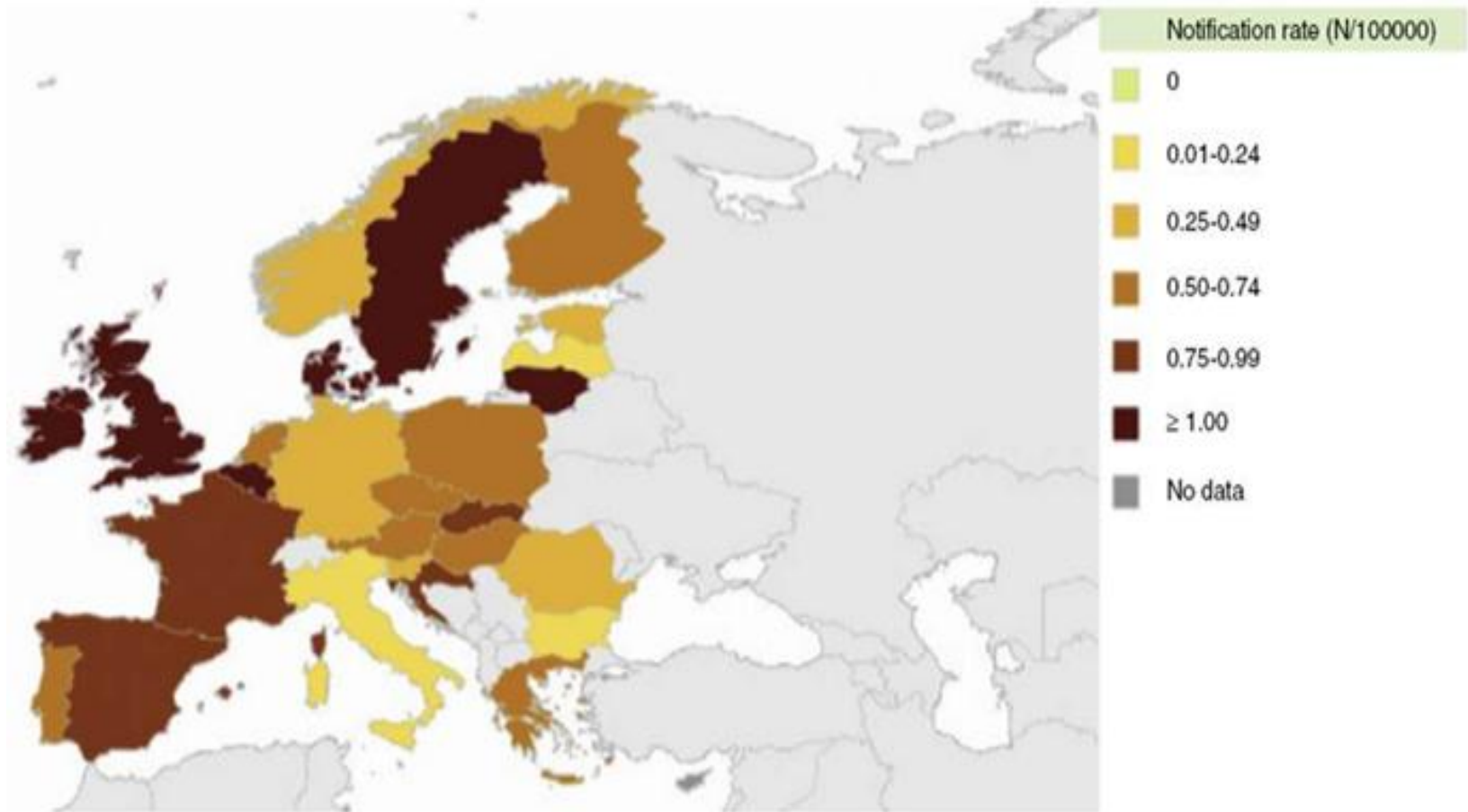
Nhba

NadA

# DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS SEROGRUPOS

- **Serogrupo A:** brotes epidémicos cíclicos en África
  - **Serogrupos B y C:** endemia usual en países industrializados (mayoría en Europa y continente americano)
  - El **W** (antes W-135) produce brotes epidémicos ocasionales (África) o excepcional situación endémica (actualmente moderada endemia en Argentina)
  - El **serogrupo Y** anteriormente muy infrecuente, ahora es mas prevalente que el C en poblaciones vacunadas frente a este serogrupo C
- El **serogrupo X y Z** son raros, habitualmente asociados a inmunodeprimidos (anti-TNF)

# INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN EUROPA EN 2012



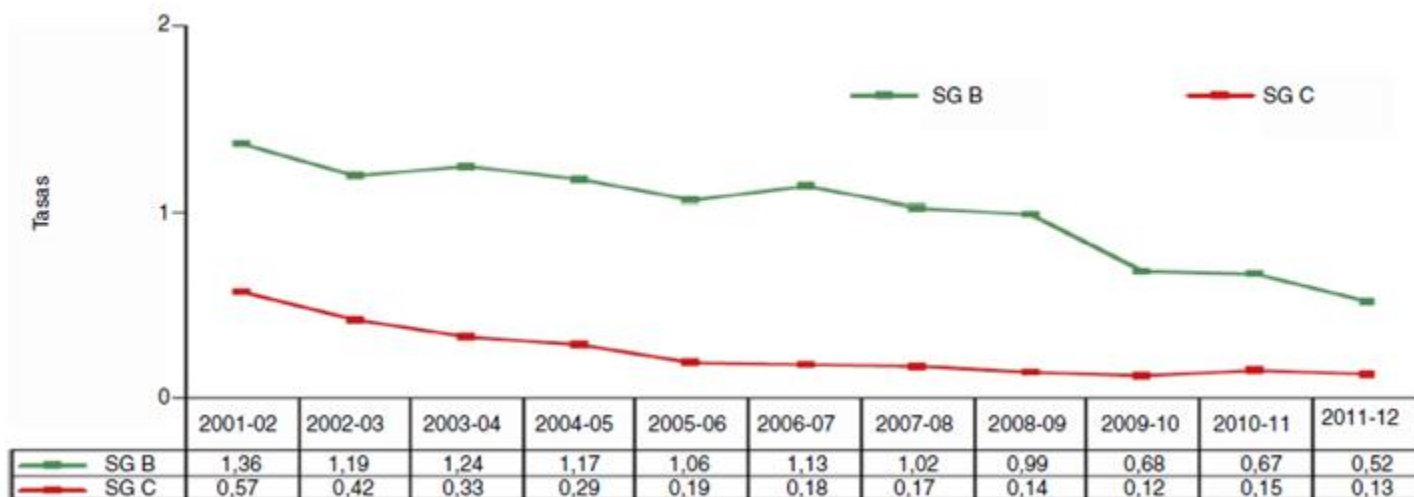
Fuente: Datos del European Centre for Disease Prevention and Control

**Table 3. Number and notification rate (per 100 000 population) of confirmed IMD cases by year and country, EU/EEA, 2008–12 Country**

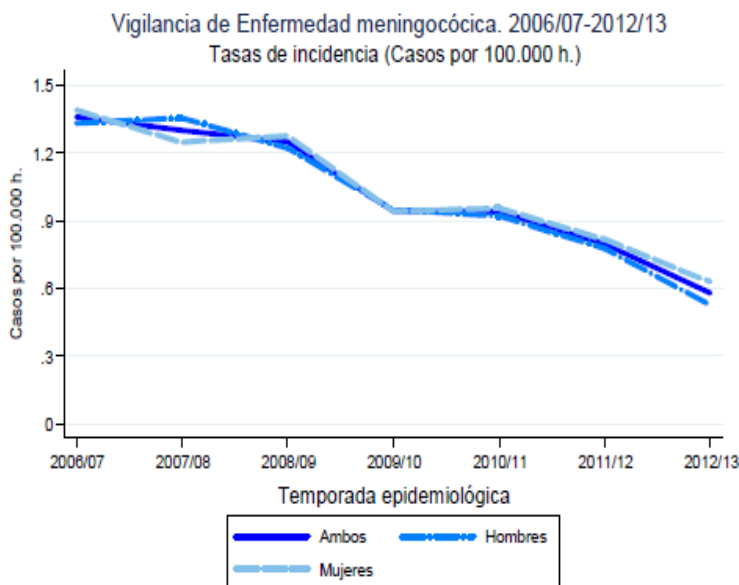
País	2008		2009		2010		2011		2012	
	Casos	Tasa	Casos	tasa	Casos	Tasa	Casos	Tasa	Casos	Tasa
Austria	84	1.01	89	1.07	85	1.01	49	0.58	56	0.67
Belgium	110	1.03	104	0.97	96	0.89	111	1.01	115	1.04
Bulgaria*	20	0.27	16	0.21	8	0.11	13	0.18	8	0.11
Cyprus^	2	-	1	-	1	-	1	-	6	-
Czech Republic	82	0.79	80	0.77	60	0.57	63	0.60	59	0.56
Denmark	63	1.15	71	1.29	66	1.19	72	1.29	56	1.00
Estonia	6	0.45	5	0.37	2	0.15	7	0.52	6	0.45
Finland	28	0.53	33	0.62	34	0.64	34	0.63	33	0.61
France	657	1.03	606	0.94	511	0.79	563	0.87	550	0.84
Germany	451	0.55	493	0.60	384	0.47	370	0.45	354	0.43
Greece	78	0.70	77	0.68	55	0.49	52	0.47	59	0.53
Hungary	30	0.30	37	0.37	37	0.38	67	0.68	51	0.52
Ireland	152	3.45	134	3.01	98	2.19	89	1.95	60	1.31
Italy	178	0.30	181	0.30	150	0.25	152	0.25	136	0.22
Latvia	7	0.32	4	0.18	5	0.24	2	0.10	4	0.20
Lithuania	48	1.49	39	1.23	48	1.53	42	1.38	53	1.76
Luxembourg	2	0.41	3	0.61	1	0.20	2	0.39	3	0.57
Malta	3	0.74	5	1.22	2	0.48	6	1.45	3	0.72
Netherlands	162	0.99	150	0.91	143	0.86	106	0.64	109	0.65
Poland	321	0.84	301	0.79	228	0.60	282	0.73	238	0.62
Portugal	60	0.58	65	0.63	79	0.76	77	0.74	69	0.65
Romania	104	0.51	102	0.50	52	0.26	68	0.34	71	0.35
Slovakia	48	0.89	39	0.72	37	0.69	21	0.39	31	0.57
Slovenia	24	1.19	15	0.74	9	0.44	13	0.63	9	0.44
Spain#	590	1.29	533	1.15	404	0.87	431	0.92	335	0.72
Sweden	49	0.53	65	0.70	67	0.72	68	0.72	103	1.09
United Kingdom	1 355	2.22	1190	1.93	1 008	1.62	1 036	1.66	862	1.37
~										
<b>EU total</b>	<b>4 714</b>	<b>0.95</b>	<b>4 438</b>	<b>0.89</b>	<b>3 670</b>	<b>0.74</b>	<b>3 797</b>	<b>0.76</b>	<b>3 439</b>	<b>0.69</b>
Iceland	2	0.63	5	1.57	2	0.63	2	0.63	-	-
Norway	36	0.76	44	0.92	39	0.80	37	0.75	24	0.48
<b>Total</b>	<b>4 752</b>	<b>0.95</b>	<b>4 487</b>	<b>0.89</b>	<b>3 711</b>	<b>0,74</b>	<b>3 836</b>	<b>0.76</b>	<b>3463</b>	<b>0,68</b>



# EVOLUCIÓN DE LAS TASAS DE INCIDENCIA EN EUROPA DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA POR SEROGRUPO B Y C

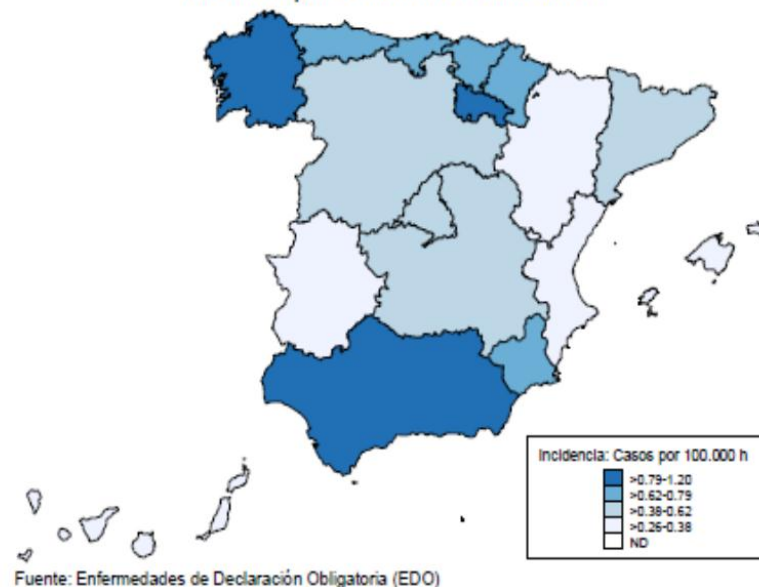


# INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN ESPAÑA



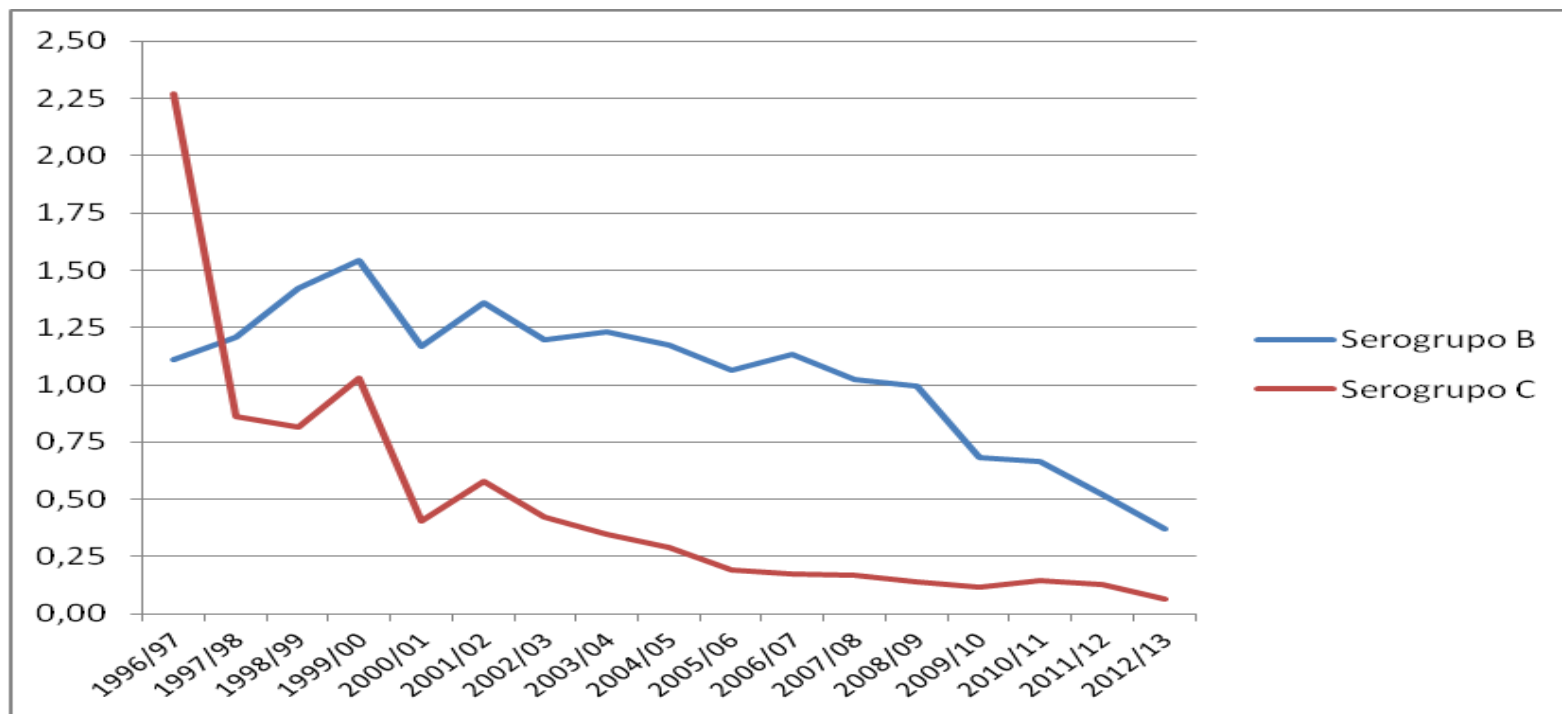
Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)

Vigilancia de Enf. meningocócica. Temporada 2012/13  
Incidencia por Comunidades Autónomas



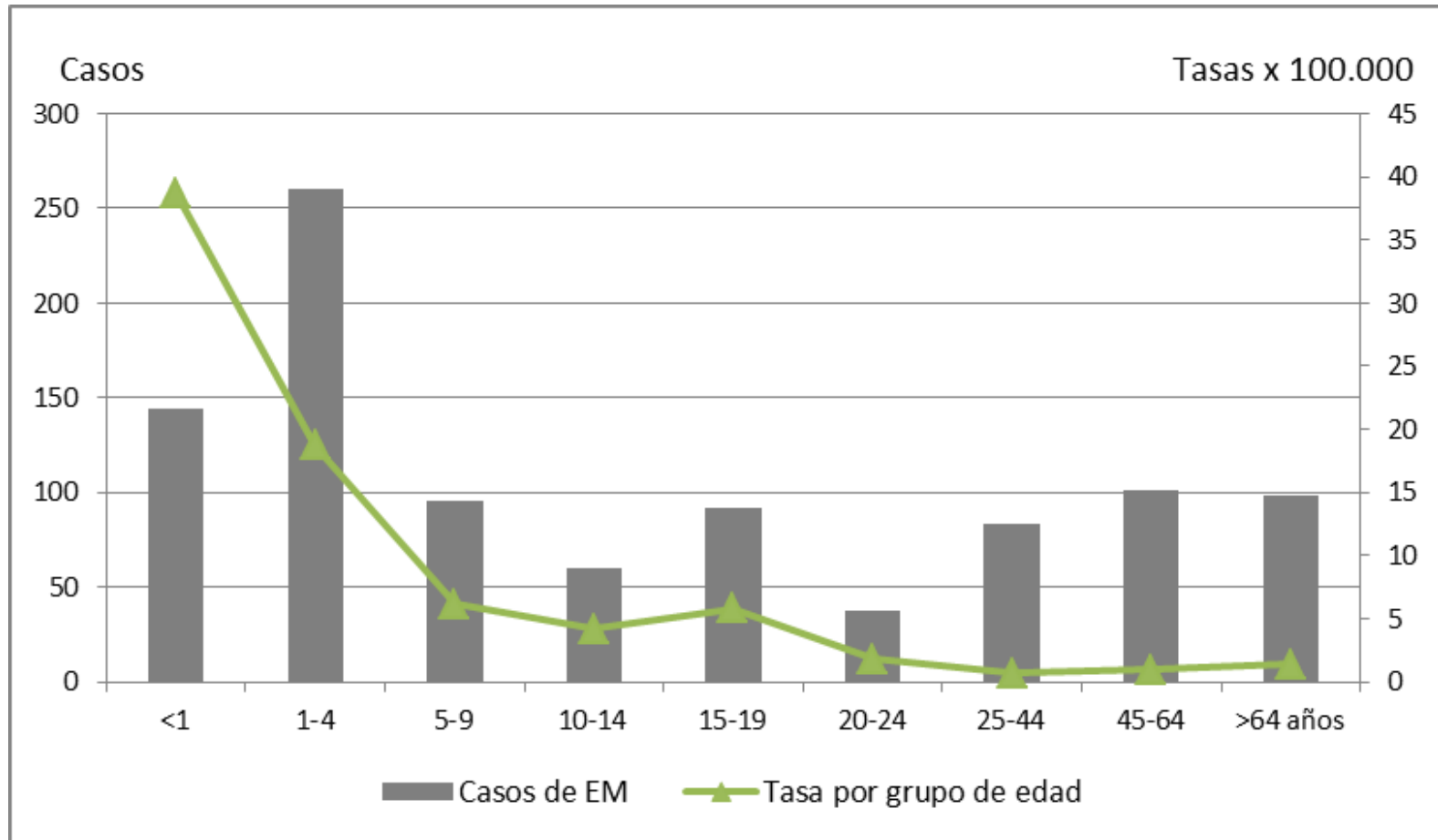
En la temporada 2012-2013 se notificaron 348 casos (tasa  $0,59 \times 10^5$ ) y 193 (71 %) pertenecían la serogrupo B. La letalidad para el total de casos fue de 10,7%.

# EVOLUCIÓN DE LAS TASAS DE LA EM PARA LOS SEROGRUPOS B Y C EN ESPAÑA

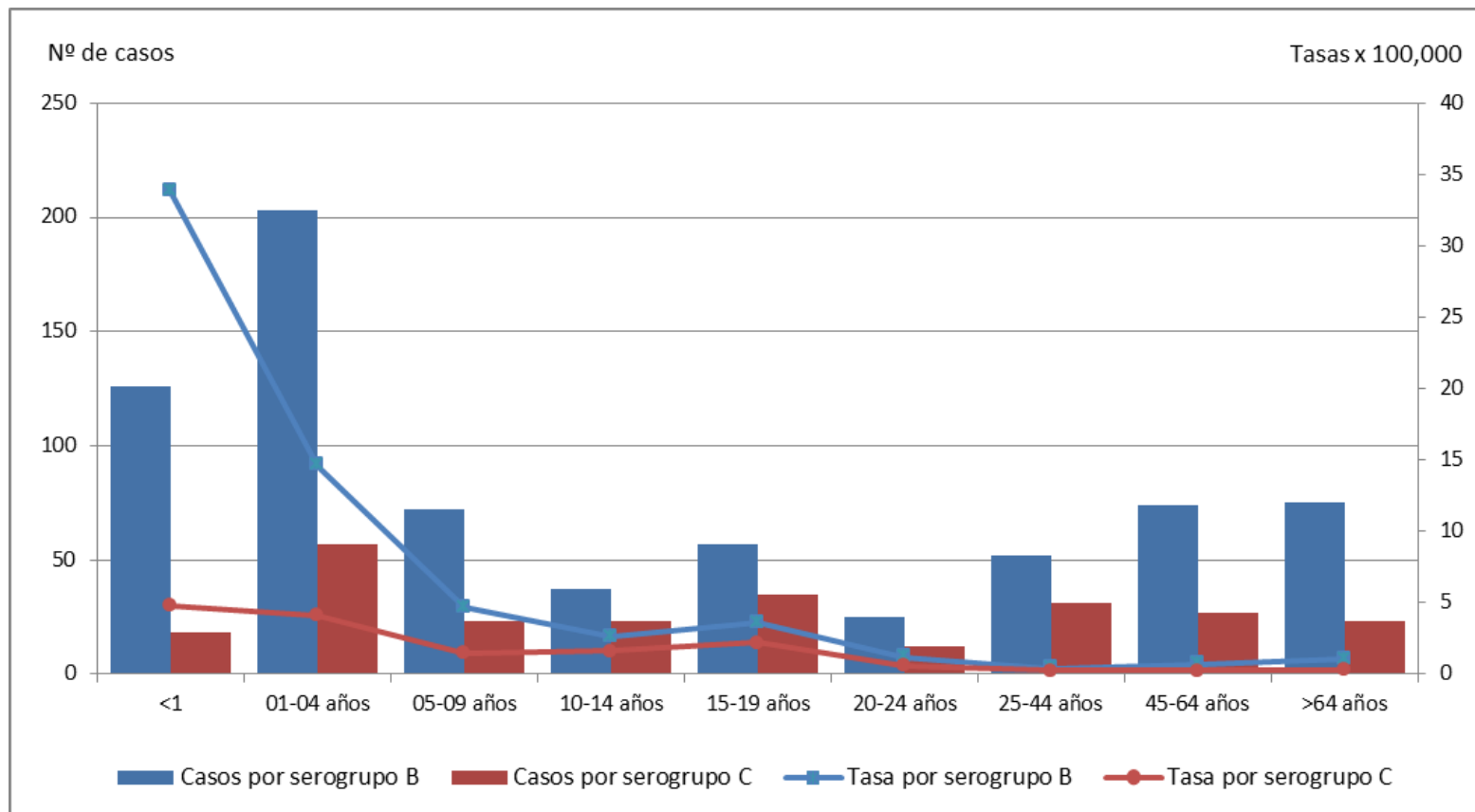


La disminución de la incidencia de EM causada por serogrupo C se debe a la incorporación de la vacuna conjugada en el año 2000. Mientras, que el descenso de la EM por serogrupo B se asocia a cambios cíclicos que afectan a la evolución de la enfermedad a largo plazo.

# ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA POR GRUPO DE EDAD CAPV, PERIODO 1996-2015

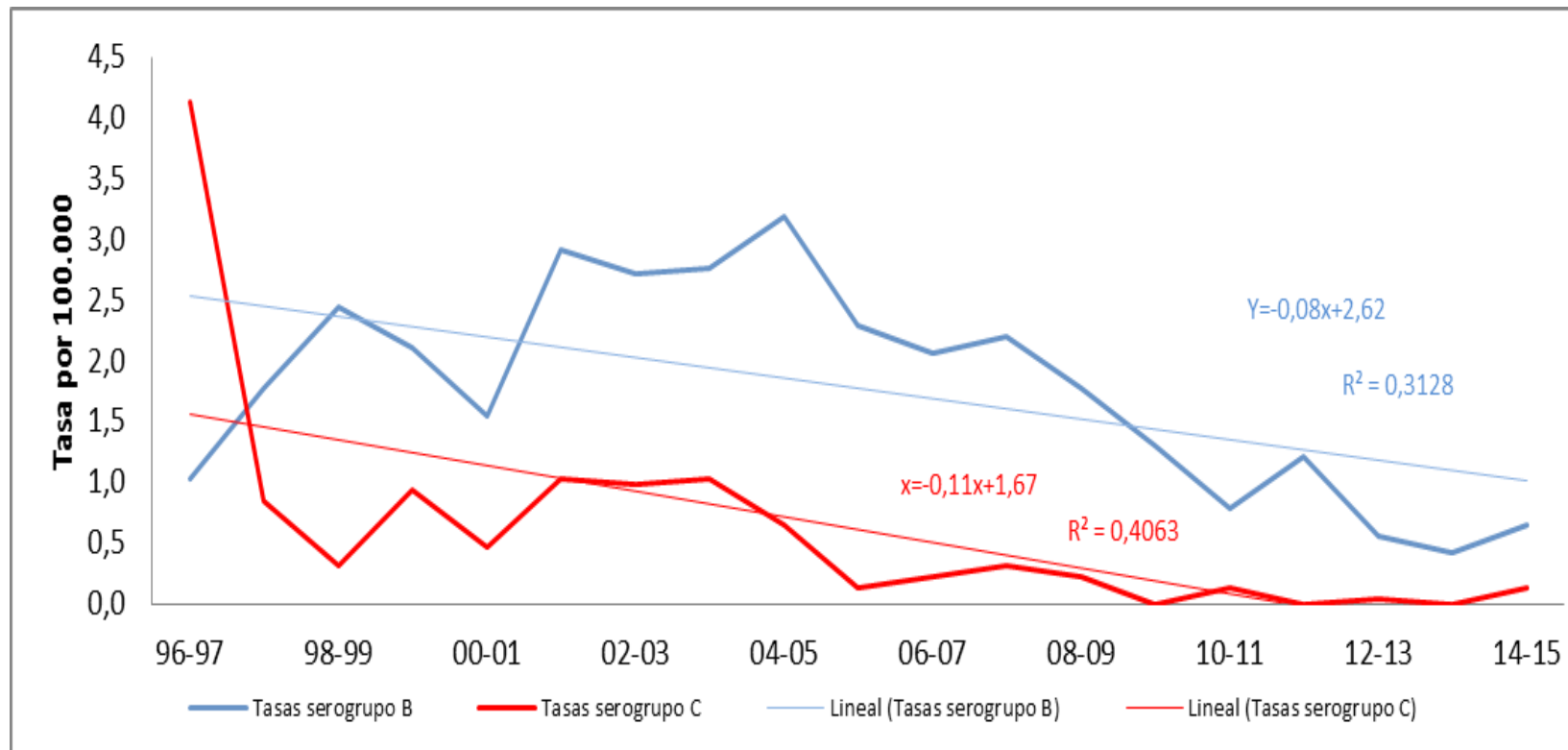


# Nº DE CASOS Y TASAS DE EM POR SEROGRUPOS B Y C. CAPV, PERIODO 1996-2015

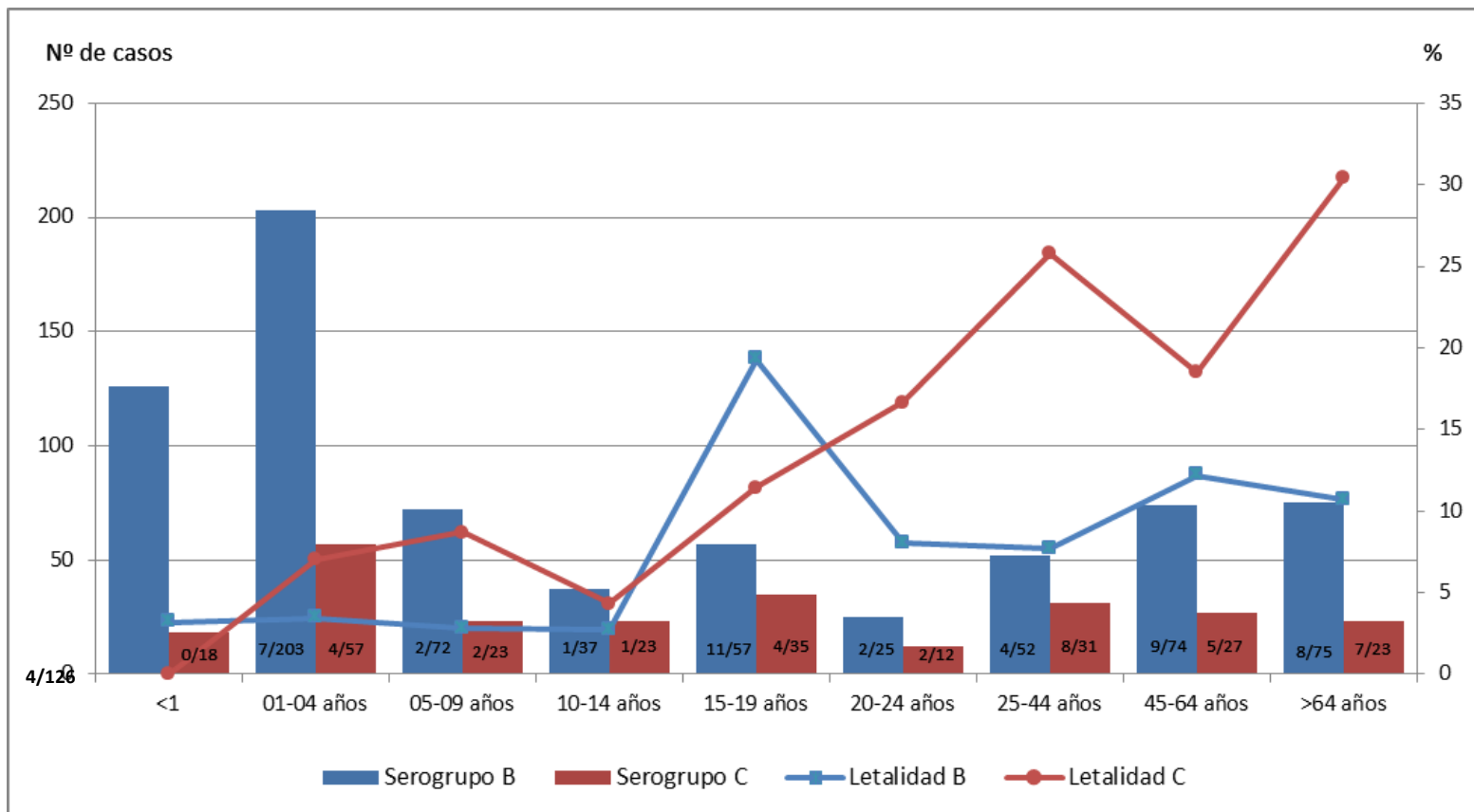


<i>N. meningitidis</i>	Totales	< 15 años
Serogrupo B	721	448
Serogrupo C	249	121

# EVOLUCIÓN DE LAS TASAS DE LA EM PARA LOS SEROGRUPOS B Y C EN CAPV

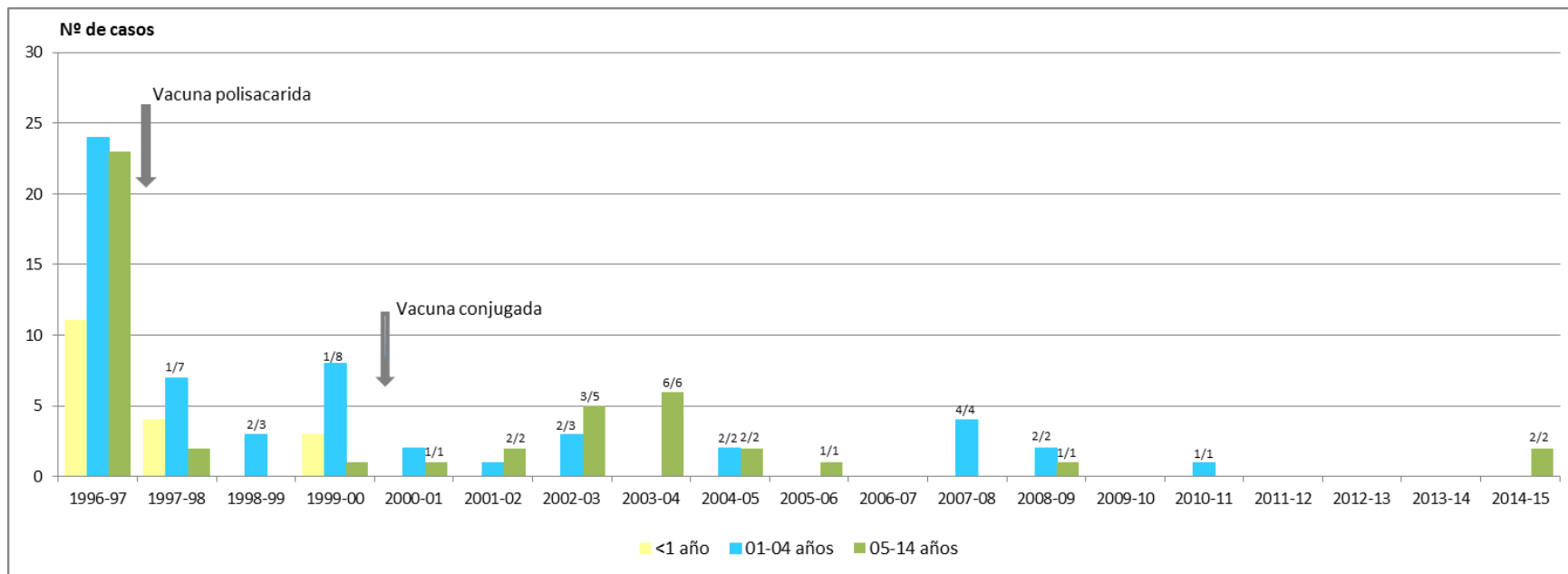


# LETALIDAD DE EM POR SEROGRUPOS B Y C. CAPV, PERIODO 1996-2015



<i>N. meningitidis</i>	Casos totales	< 15 años	Fallecidos	< 15 años
Serogrupo B	721	448	48	14
Serogrupo C	249	121	33	7

# CASOS DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA POR SEROGRUPO C EN VACUNADOS. CAPV, PERIODO 1996-2015



Grupo-edad	Casos	vacunados con polisacarida	vacunados conjugada	vacunados con ambas	No consta vacunación	Totales vacunados
<1	18	0	0	0	0	0
01-04 años	57	4	11	0	0	15
05-14 años	46	10	6	1	1	18



# CADENA EPIDEMIOLÓGICA

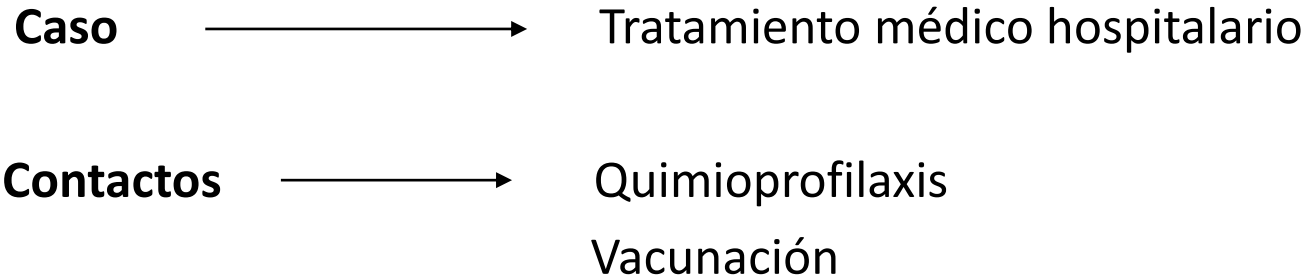
- El reservorio es humano y la principal fuente de propagación la orofaringe.
- Un 10% de la población es portadora y en poblaciones cerradas se acerca al 100%.
- El estado de portador constituye un proceso inmunizante.
- Periodo de incubación: 3-4 días (rango de 1 a 10).
- La enfermedad únicamente ocurre de forma esporádica e impredecible.
- Existe una susceptibilidad individual.

# VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD

## Definición de caso

- **Criterio clínico:** la EM puede presentarse como meningitis y/o meningococemia que puede progresar rápidamente a púrpura fulminante, shock y muerte. Las formas meníngeas suelen tener un comienzo brusco con fiebre, cefalea intensa, vómitos, rigidez de nuca y eventualmente petequias
- **Criterio de laboratorio:** al menos uno de los cuatro siguientes:
  - Aislamiento de *N. meningitidis* en un sitio normalmente estéril o en el aspirado de petequias
  - Detección del ácido nucleico de *N. meningitidis* en un sitio normalmente estéril o en el aspirado de petequias.
  - Detección de antígeno de *N. meningitidis* en LCR.
  - Visualización de diplococos Gram negativos en LCR.
- **Criterio epidemiológico :** Persona que ha tenido contacto con un caso confirmado por laboratorio

# MEDIDAS ANTE UN CASO Y SUS CONTACTOS



El objetivo de la QP es reducir el riesgo de adquirir la EM erradicando el estado de portador en el grupo de contactos.

La eficacia de rifampicina vs placebo es del 77% (IC95%:70-83%) después de 1 semana y del 75% (IC:95%:62-84) después de 4 semanas.

# VACUNACIÓN DE CONTACTOS

Es conveniente vacunar con la vacuna conjugada antimeningocócica A, C, W135 e Y a todos los contactos no vacunados.

En relación a la vacuna frente a MenB en los siguiente supuestos:

- Personas con **deficiencia de properdina** o con deficiencias de **factores terminales del complemento** (incluyendo las que reciben o van a recibir eculizumab).
- Personas con **asplenia o disfunción esplénica grave (anemia de células falciformes)** y en aquellos con resección quirúrgica programada.
- En otras situaciones de **brotes o hiperendemia** se seguirán las recomendaciones que establezca la Dirección de S. Pública y Adicciones.

Estas recomendaciones han sido dadas por la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones Nacional y el Departamento de Salud del Gobierno Vasco.

# EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR

**Table 2.** Number and percentage of invasive isolates with genes encoding proteins targeted by the Bexsero vaccine according to the isolated clonal complexes (CC). Gipuzkoa, (Basque Country, northern Spain).

Clonal complexes	years							
	2008–2009		2010–2011		2012–2013		Total 2008–2013	
cc213	5/8	62.5%	0/1	0%	1/5	20%	6/14	42.9%
cc269	1/4	25%	1/4	25%	0/4	0%	2/12	16.7%
cc11	7/7	100%	2/3	66.7%	-	-	9/10	90%
cc60	2/2	100%	4/4	100%	3/3	100%	9/9	100%
cc32/ET-5	3/3	100%	1/1	100%	2/2	100%	6/6	100%
cc41/44	2/2	100%	3/3	100%	1/1	50%	6/6	100%
cc461	1/2	50%	-	-	0/2	0%	1/4	25%
Other cc <sup>a</sup> or singletons	5/8	62.5%	2/7	28.6%	3/6	50%	10/21	47.6%
<b>Total isolates</b>	<b>26/36</b>	<b>72.2%</b>	<b>13/23</b>	<b>56.5%</b>	<b>10/23</b>	<b>43.5%</b>	<b>49/82</b>	<b>59.8%</b>

<sup>a</sup>cc103 (n=3); cc35 (N=2); cc162 (N=2); cc167 (N=2); cc174 (N=2); cc750 (N=2); cc22 (N=1); cc1117 (N=1); singletons (N=6).

doi:10.1371/journal.pone.0116024.t002

**Citation:** Pérez-Trallero E, Esnal O, Marimón JM (2014) Progressive Decrease in the Potential Usefulness of Meningococcal Serogroup B Vaccine (4CMenB, Bexsero<sup>®</sup>) in Gipuzkoa, Northern Spain. PLoS ONE 9(12): e116024. doi:10.1371/journal.pone.0116024

# CONCLUSIONES

- La prevención primaria de la EM es esencial para el control de la misma teniendo en cuenta su morbi-mortalidad.
- La llegada de una nueva generación de vacunas conjugadas polivalentes, vacunas de antígenos proteicos, y próximamente mixtas, obliga a adaptar las estrategias de vacunación en función del escenario epidemiológico y los recursos disponibles.
- Tanto para la toma de decisiones como su seguimiento posterior, será esencial mantener un eficiente sistema de vigilancia, que permita detectar precozmente cualquier cambio en la incidencia de la enfermedad y establecer los ajustes necesarios en las estrategias de prevención y control.



**MILA ESKER**