

J. Casado Flores

*An Esp Pediatr* 1997;46:221-223.

### Introducción

En los últimos meses estamos padeciendo, en amplias zonas de España, un aumento de infecciones meningocócicas, producidas por el serogrupo C, situación que podría prevenirse mediante vacunación. La infección meningocócica continúa siendo frecuente en amplias zonas del planeta y en España<sup>(1)</sup>, y su mortalidad, a pesar de la antibioterapia y de las medidas de soporte vital, es elevada. Esta depende, fundamentalmente, de la edad del paciente, mayor en los de menor edad, y del tipo de infección. La meningitis es la forma más frecuente y su mortalidad en niños menores de 5 años es superior al 5%<sup>(2,3)</sup>. La sepsis es la forma más grave, siendo su mortalidad muy alta (15-30%) y rápida, especialmente en aquellos niños que cursan con shock, coma, coagulopatía de consumo y trombocitopenia. La aparición de un cuadro purpúrico de rápida progresión, con fiebre, es una de las situaciones más temidas por los médicos clínicos, conocedores de la rápida evolución hacia el shock séptico y en ocasiones en horas hacia la muerte<sup>(4)</sup>. Existen otras formas de infección meningocócica locales, conjuntivitis, artritis, que aunque más raras, pueden evolucionar a formas sistémicas de infección.

Esta rápida evolución hacia el shock séptico, fracaso multiorgánico y muerte es el resultado de una excesiva respuesta del huésped frente a la agresión microbiológica, el lipopolisacárido de la pared bacteriana. Aunque estos mecanismos de defensa son habitualmente beneficiosos, a veces producen, por excesiva activación, un gran daño que conduce a la muerte. Existe evidencia que las citoquinas proinflamatorias son liberadas a la circulación y estimulan la actividad de distintas células, del endotelio, plaquetas, macrófagos y neutrófilos y que las citoquinas antiinflamatorias son desbordadas en su papel de modular la respuesta inflamatoria. Además, son activados los sistemas del complemento, coagulación, fibrinólisis, contacto eicosanoide y se produce y liberan productos tóxicos y radicales de oxígeno. Aunque no se conoce con exactitud la interrelación que existe entre esta compleja red de células activadas y mediadores, productos tóxicos y moduladores antiinflamatorios, es seguro que las citoquinas cumplen un papel fundamental en el desarrollo del shock, del fracaso multiorgánico y la muerte<sup>(5-7)</sup>. Una vez en marcha este complejo conglomerado, la evolución hacia el shock

### Infección meningocócica: ¿Debemos vacunar?

es casi siempre imparable, por más recursos terapéuticos que empleemos<sup>(7)</sup>.

Por ello, las medidas preventivas tienen, en la infección meningocócica, a menudo una importancia vital.

### Epidemiología

La infección meningocócica es endémica en amplias zonas del planeta, y frecuente también en países desarrollados<sup>(1)</sup>. Aunque desconocemos la incidencia real en nuestro medio, la sepsis meningocócica es la más frecuente de las sepsis no nosocomiales<sup>(4)</sup> y la meningitis meningocócica la más frecuente de las meningitis bacterianas<sup>(8,9)</sup>.

Desgraciadamente no disponemos en España de una fuente única que aglutine la realidad epidemiológica, por lo que tenemos que estimarla, a través de estudios retrospectivos de algunos hospitales españoles y de los datos aportados por el Laboratorio de Referencia de Meningococos de Majadahonda (Instituto de Salud Carlos III), procedentes de las cepas aisladas de enfermos con meningitis y/o sepsis meningocócica, así como de los datos recogidos por el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria.

Entre 1978-1987 el número de infecciones meningocócicas en España fue muy elevado, correspondiendo el 82% de ellas a niños menores de 14 años<sup>(10)</sup>. En los últimos años (1986-1994), el número de casos parece haber disminuido, situándose en tasas entre 7 y 2,55/100.000 habitantes<sup>(11)</sup>. Aunque este descenso también puede extrapolarse del número de cepas recibidas por el Laboratorio de Referencia de Meningococos de Majadahonda, el pasado año 1996, estas aumentaron significativamente<sup>(11)</sup>; Las cepas enviadas a dicho Laboratorio representan sólo 1/4 -1/5 parte de las infecciones meningocócicas recogidas por el sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria<sup>(12)</sup> y es posible que tampoco estos datos traduzcan fidedignamente los casos reales.

Aunque la infección meningocócica en España es una enfermedad objeto de vigilancia especial, con modalidad de declaración urgente, numérica e individualizada, no es seguro que los médicos y los servicios de Medicina Preventiva, comuniquen fidedignamente todos los casos a los organismos, provincias y autonomías de Sanidad, éstas, después vierten al Centro Nacional de Epidemiología, donde se realiza la vigilancia epidemiológica y análisis de la información a nivel nacional. En algunas regiones españolas existe concordancia entre los datos reales y los declarados<sup>(13)</sup>, y en otras no. El número de cepas que recibió el

Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital del Niño Jesús, Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma, Madrid

Laboratorio de Referencia de Meningococos en los últimos años procedieron en 2/3 partes de Barcelona, Madrid y Vizcaya, y sólo la 1/3 parte de las demás provincias españolas<sup>(12,14)</sup>, lo que posiblemente no traduce la realidad epidemiológica española.

Las publicaciones sobre meningitis nos permiten asegurar que la etiología meningocócica es la más frecuente en nuestro medio. En un estudio retrospectivo (1982-1992), que englobó a 82 hospitales españoles la *N. meningitidis* fue la responsable del 88% de las meningitis en la edad pediátrica<sup>(9)</sup>. En otro estudio retrospectivo más reciente, realizado en 18 hospitales de la Comunidad de Madrid, la etiología meningocócica fue también en pediatría la más frecuente<sup>(15)</sup>.

Un estudio prospectivo, multicéntrico, realizado en once hospitales españoles, evidenció que la meningitis producida por *N. meningitidis* fue también la más frecuente de los casos graves, que necesitaron ser admitidos en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos<sup>(16)</sup>.

La incidencia de otras formas de infección meningocócica es, en nuestro medio, desconocida.

### Cambios en los serogrupos meningocócicos

Hasta ahora, la prevención con vacunación de la infección meningocócica no se contemplaba en España, porque el serogrupo B, no inmunógeno, era el responsable de la casi totalidad de los casos. Pero en los últimos años estamos asistiendo a un rápido cambio en la distribución de los serogrupos, con incrementos del C. Efectivamente, de 464 cepas de *N. meningitidis* aisladas entre 1978 y 1986 en LCR y/o sangre de niños con enfermedad meningocócica, en Barcelona, solo el 7,4% correspondieron al serogrupo C<sup>(17)</sup>. En otro estudio realizado entre 1981 y 1985 en un hospital infantil de Madrid, el serogrupo C representó el 6,94%, aumentando durante los cinco años siguientes al 18,2%<sup>(8)</sup>. En el estudio retrospectivo realizado en 82 hospitales españoles, la frecuencia del serogrupo C entre 1988 y 1992 fue del 12%<sup>(9)</sup>. Dos años más tarde un estudio prospectivo realizado entre 1994-1995 en 11 Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos, el serogrupo C fue ya el responsable del 30% de los casos de meningitis por *N. meningitidis*<sup>(16)</sup>. Desde entonces la frecuencia de serogrupo C está en continuo aumento, siempre a costa del grupo B, teniendo el resto de los serogrupos una importancia mínima cifrada en 0,5-1%<sup>(13,14)</sup>. Recientemente nosotros hemos podido confirmar este alarmante incremento del serogrupo C; en el periodo comprendido entre 1993 y 1996 hemos tratado a 64 niños con enfermedad meningocócica grave, sepsis y/o meningitis, de las que 33 (51,5%) fueron por el serogrupo B y 30 (47%) por el C; el análisis de estos casos nos permitió evidenciar que durante el periodo estudiado se produjo por aumento del número de casos del C un viraje en la distribución de los serogrupos. En los últimos 12 meses del estudio de 22 casos, el serogrupo C representó el 64% de todos los *N. meningitidis* aislados<sup>(18)</sup>.

Los datos aportados por J.A. Vázquez<sup>(11,12,14)</sup> del Laboratorio de Referencia de Meningococos, correspondientes a los análisis de las cepas de *N. meningitidis* aisladas en niños y adultos, coinciden con las anteriores referencias. En el año 1993 el 28,4% de

estas cepas fueron serogrupo C, en el siguiente el 34,1%<sup>(12)</sup> y en el año 1995 el 42%<sup>(13)</sup>. Durante el pasado año 1996 el serogrupo C fue el más frecuentemente aislado, más que el B, siendo la frecuencia de los serotipos diferentes al B y C de sólo el 0,5%<sup>(11)</sup>. Estos últimos cambios en la distribución de los serogrupos tienen grandes variaciones geográficas. Comunidades con claro predominio de cepas de serogrupo C (por encima del 75%): La Rioja (93%), Galicia (88%), Extremadura (87%), Castilla-León (83%) y Asturias; Comunidades con predominio del grupo C (entre 50-75%): Madrid, País Vasco y Murcia. En el resto de las comunidades el incremento del serogrupo C no ha sido tan intenso (Baleares 45,5%, Cataluña 40%) o el Laboratorio de Referencia no recibió cepas para su análisis, lo que impidió conocer la distribución de los serogrupos meningocócicos en estas regiones<sup>(11)</sup>.

Este cambio en la distribución de los serogrupos son fundamentalmente debidos a la presencia de una cepa (serogrupo C, serotipo 2B, subtipo 2 y 5), responsable en 1995 de más del 50% de los serogrupos C<sup>(13)</sup> y en 1996 de más del 65%<sup>(14)</sup>.

### Vacuna antimeningocócica

Las más empleadas por su alta incidencia, endémica y epidémica en el mundo, son las vacunas meningocócicas A y C<sup>(1,19,20)</sup>, de las que desde hace 20 años han sido administradas varias decenas de millones de dosis. La prevención de la infección meningocócica es posible para los serogrupos A, C, Y y W135, habiéndose demostrado la eficacia y seguridad de estas vacunas, que proceden de la purificación de polisacáridos capsulares de las cepas de *N. meningitidis* correspondientes<sup>(18)</sup>.

La vacuna antimeningocócica C tiene limitaciones, la edad de administración y la duración de la protección. La inmunización es eficaz y protectora en niños mayores de 18 meses. En los menores de un año la respuesta es débil, lo que limita su empleo en este grupo, el más necesitado de protección. Algunos estudios han mostrado que la vacunación disminuye el número de portadores nasofaríngeos de *N. meningitidis* grupo C<sup>(21)</sup>, lo que mermaría el riesgo de la población, aunque otros estudios no lo han podido demostrar<sup>(22)</sup>.

La inmunización con polisacárido meningococo de los grupos A, Y y W135 son seguros e inmunógenos. No existe hasta la fecha, vacuna protectora contra infecciones por *N. meningitidis* grupo B, lo que limita enormemente la vacunación antimeningocócica, al ser este el responsable de un porcentaje muy importante de infección meningocócica en amplias zonas del planeta.

La corta duración de la protección es otro limitante de esta vacuna. Su eficacia dura entre 18 meses y 3 años<sup>(23)</sup>, recomendándose revacunaciones en las personas con alto riesgo, cada 3-5 años. Actualmente se están realizando ensayos con vacunas conjugadas para aumentar la protección de lactantes contra la infección por *N. meningitidis* serogrupo A y C, así como por serogrupo B<sup>(1)</sup>. Durante los brotes epidémicos la vacunación en masa ha conseguido la disminución brusca del número de casos nuevos<sup>(19,24)</sup>. La tolerancia de estas vacunas es buena, estando casi ausentes de efectos secundarios, excepto reacción local en

el lugar de la inoculación cefalea o fiebre de corta duración<sup>(25)</sup>.  
¿Debemos aconsejar la vacunación?

Los datos epidemiológicos actualmente disponibles no nos permiten aconsejar la vacunación masiva a los niños en todo el territorio español, pero sí en las comunidades, regiones, ciudades o áreas en donde el número de casos detectados de enfermedad meningocócica serogrupo C es elevado. En el momento actual varias regiones españolas parecen sufrir un brote epidémico de estas características. Recientemente, en Galicia, Cantabria y La Rioja, se han puesto en marcha programas de vacunación masiva contra esta infección, que pretende inmunizar a todos sus habitantes entre 18 meses y 19 años.

En las demás comunidades españolas, sólo un sistema de vigilancia epidemiológico rápido, fiable y permanente, permitirá a los responsables de la salud pública decidir cuando aconsejar la inmunización masiva. En este sistema, tienen una gran responsabilidad los hospitales y específicamente los servicios de medicina preventiva, pediatría y bacteriología, porque los pacientes son hospitalizados y la enfermedad se confirma por estudios bacteriológicos.

Para que un sistema de vigilancia en salud pública sea eficaz, tiene que haber, según el Center for Disease Control de Atlanta<sup>(26)</sup> un método riguroso y mantenido de recolección, análisis e interpretación de los datos de salud, con vigilancia activa (recopilación periódica de las notificaciones de los casos, búsqueda activa de los casos producidos) y vigilancia pasiva (notificación voluntaria de los conocedores de los casos)<sup>(27)</sup>.

Con frecuencia los pediatras asistenciales tienen que decidir con la experiencia diaria, a quién, en qué momento y en qué lugar la vacunación antimeningocócica debe aconsejarse. Sin duda está indicada en los niños, mayores de 18-24 meses, con mayor riesgo de padecer infección meningocócica, tales como ausencia anatómica o funcional del bazo, deficiencia de componentes del complemento o viajes a zonas endémicas<sup>(1)</sup>. La vacunación masiva debe aplicarse a la población con riesgo aumentado, por haberse detectado casos aislados, repetidos, o brotes epidémicos. Aunque esta decisión corresponde tomarla a los responsables de la salud pública, de acuerdo a los datos oficiales de incidencia, éstos, en ocasiones, subestiman el número de casos reales, como ha sido sugerido por algunos de los estudios multicéntricos de meningitis<sup>(9)</sup>. En estos casos los pediatras deben insistir para que todos los niños con riesgo reciban la protección adecuada. Esta, deberá realizarse dentro de un programa público de vacunación.

## Bibliografía

- 1 Riero FX, Plikaytis BD, Broome CV. Epidemiology and prevention of meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;**14**:643-657.
- 2 Baraff LJ, Lee SI, Schringer DL. Outcomes of bacterial meningitidis in children: A metaanalysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;**12**:389-394.
- 3 Feijin RD, McCracken GH, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;**11**:785-814.
- 4 Casado Flores J. Shock endotóxico. Shock meningocócico. *An Esp Pediatr* 1986;**24**:1451-1458.
- 5 Sprung CL. Definitions of sepsis. Have we reached a consensus? *Crit Care Med* 1991;**19**:849-851.
- 6 Lamy M, Deby-Dupont G. Is sepsis a mediator-inhibitor, mismatch? *Intensive Care Med* 1995;**21**:S250-257.
- 7 Casado Flores J, Mora E. Fracaso o disfunción multiorgánica. *An Esp Pediatr* 1996;**45**:563-569.
- 8 Miguel Ordaz MV, Menéndez-Rivas M, Vila S, Vázquez JA. Cambios en meningitis purulentas pediátricas. *An Esp Pediatr* 1994;**41**:329-332.
- 9 Bueno M, Baselga C. Meningitis bacteriana en la infancia. Publicaciones Pasteur-Merieux. Madrid 1994.
- 10 Sáez Nieto JA, Marcos C, Cajal J. Infección meningocócica. Revista del Laboratorio de Referencia de Meningococos. Años 1978-87. *Bol Epidemiol Sem* 1988;**18**:241-242.
- 11 Vázquez JA. Infección meningocócica. Informe del Laboratorio de Referencia de Meningococos sobre estado actual de serogrupos (Enero-Nov 1996). *Bol Epidemiol Sem* (en prensa).
- 12 Vázquez JA. Infección meningocócica. Informe del Laboratorio de Referencia de Meningococos (1993-94). *Bol Epidemiol Sem* 1995;**5**:65-80.
- 13 Ladrero MO, Martínez JF. Evaluación de la vigilancia de infección meningocócica en el sistema de enfermedades de declaración obligatoria en la comunidad autónoma de Aragón (1994). *Bol Epidemiol Sem* 1995;**3**:189-196.
- 14 Vázquez JA. Infección meningocócica. Informe del Laboratorio de Referencia de Meningococos (1995). *Bol Epidemiol Sem* 1996;**4**:37-44.
- 15 Dirección General de Prevención y Promoción de la Salud. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Meningitis bacteriana en la Comunidad de Madrid (1992-1994). *Bol Epidemiol de Madrid* 1996;**4**:3-26.
- 16 Casado Flores J, García Teresa MA, Cambra F, Pilar Orive J et al. Meningitis aguda grave en Pediatría. Estudio prospectivo multicéntrico. Libro de Ponencias. XXXI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias. Castelló 1996: p 339-342.
- 17 Sanfeliu Sala I, Juncosa T, Latorre C, Corcoy F, Duran M. *Neisseria meningitidis* con baja sensibilidad a la penicilina. *An Esp Pediatr* 1988;**29**:113-116.
- 18 Osona B, Casado Flores J, Mora E, Menéndez-Rivas M. Infección meningocócica: cambios en los serogrupos y en la sensibilidad a la penicilina. *An Esp Pediatr* 1997;**46**:233-236.
- 19 Mohamed I, Zaruba K. Control of epidemic meningococcal meningitis by mass vaccination. *Lancet* 1981;**11**:80-83.
- 20 Merlin M, Martet G, Debonne JM, Nicolas P et al. Controle en Afrique Centrale d'une épidémie de méningite a méningocoque en Afrique Centrale. *Cahiers Santé* 1996;**6**:87-95.
- 21 Gotschlich EC, Goldshneider I, Artenstein S. Human immunity to the meningococcus: V. the effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. *J Exp Med* 1969;**129**:1385-1395.
- 22 Hassan-King MKA, Wall IRA, Greenwood BM. Meningococcal carriage, meningococcal disease and vaccination. *J Infect* 1988;**16**:55-59.
- 23 Artenstein MS. Meningococcal infections: Duration of polysaccharide-vaccine-induced antibody. *Bull WHO* 1971;**45**:291-293.
- 24 Trian R, Roumiantzeff M. La vaccination anti-méningococcique. *Med Mal Infect* 1984;**14**:85-95.
- 25 Roberts JSC, Bryett KA. Incidence of reactions to meningococcal A + C vaccine among U.K. School children. *Public Health* 1988;**102**:471-476.
- 26 Center for disease control: Comprehensive plan for epidemiologic surveillance. Atlanta, Center Disease Control, August 1986, pii
- 27 Orenstein WA, Bernier RH. Vigilancia. Informar para actuar. *Clin Pediatr N Am* 1990;**3**:753-780.