

ORIGINAL

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN CATALUÑA ANTES Y DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL SEROGRUPO C (*)

Ana I Martínez (1), Angela Domínguez (2,3), Manuel Oviedo (3), Sofía Minguell (4), Josep M^a Jansà (1), Gemma Codina (5), Julio A Vazquez (6). Grupo de Trabajo sobre Enfermedad Meningocócica de Cataluña.

(1) Departamento de Salud, Generalitat de Cataluña.

(2) Departamento de Salud Pública, Universidad de Barcelona.

(3) CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

(4) Unidad de Vigilancia Epidemiológica de Tarragona, Departamento de Salud, Generalitat de Cataluña.

(5) Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Vall d' Hebron, Pg. Vall d' Hebron 119, 0803, Barcelona, España.

(6) Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Ctra. Majadahonda a Pozuelo Km.2, 28220 Majadahonda, España.

RESUMEN

Fundamentos: La enfermedad meningocócica continúa siendo un grave problema de salud pública en todo el mundo. En Cataluña, tras implementar el programa de vacunación, ha habido un descenso importante de los casos producidos por meningococo C.

Métodos: Se analizaron los casos notificados de enfermedad meningocócica entre 1997 y 2008 para determinar la evolución después de la introducción de la vacuna conjugada en Cataluña.

Resultados: La tasa de incidencia de casos por serogrupo C en menores de 6 años se redujo de 7,6 por 100000 personas/año en el período prevacunal (1997-2000) hasta 0,6 en el período postvacunal (2001-2007). En los casos por serogrupo B, la reducción fue mucho menor, de 15,4 a 11,1. En los menores de 20 años, la tasa de letalidad solo aumentó en los casos por serogrupo B (3% en el período prevacunal y 7,4% en el postvacunal). Entre 2000 y 2008, el subtipo P1.15 ha sido el más frecuentemente identificado entre los casos por serogrupo B (31%), asociado principalmente al serotipo 4 (80%), y el subtipo P1.5 (36%) asociado mayoritariamente al serotipo 2a (86%), en los casos por serogrupo C. Durante 2008, 5 casos de B:2a:P1.5, sin aparente relación entre sí fueron identificados en una misma zona geográfica, con una letalidad de 80%.

Conclusiones: Es necesario mantener una constante y exhaustiva vigilancia para conocer las cepas circulantes en cada momento y detectar precozmente posibles cambios y recombinaciones entre ellas.

Palabras clave: Infecciones meningocócicas. Epidemiología. Vacunas conjugadas.

ABSTRACT

Epidemiology of the Meningococcal Disease in Catalonia before and after Vaccination against Serogroup C

Backgrounds: Meningococcal disease remains a serious public health problem worldwide. In Catalonia, after implementing the vaccination program, there has been a significant decrease in cases caused by meningococcus C.

Methods: Reported cases of meningococcal disease between 1997 and 2008 were analyzed to determine the evolution after the introduction of a conjugated vaccine in Catalonia.

Results: In <6 years, the incidence rate of serogroup C fell from 7.6 to 0.6 per 100,000 persons/year in the periods before (1997-2000) and after (2001-2007) the introduction of the conjugate vaccine. In serogroup B, the reduction was from 15.4 to 11.1. In <20 years case-fatality-rate increased only in serogroup B (3% and 7.4%). Serosubtype P1.15 was the most frequent in serogroup B (31%), mainly associated with serotype 4 (80%), and in serogroup C subtype P1.5 (36%), with serotype 2a (86%). During 2008, 5 apparently unrelated cases of B:2a:P1.5 were identified in the same geographic area, with a case-fatality-rate of 80%.

Conclusions: Exhaustive surveillance of circulating meningococcal strains is essential.

Keywords: Meningococcal infections. Epidemiology. Vaccines, conjugate.

Correspondencia:

Ana I. Martínez Mateo

Departamento de Salud

Generalitat de Cataluña

Roc Boronat, 81-95. 08005 Barcelona

Correo electrónico: a.martinez@gencat.cat

(*) Este trabajo ha sido parcialmente financiado por CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad meningocócica (EM) continúa siendo un grave problema de salud pública en todo el mundo, con un gran impacto social y una importante morbilidad y mortalidad en todos los grupos de población. Globalmente, cada año ocasiona 500.000 casos y 50.000 defunciones. A pesar de los avances en el conocimiento de la enfermedad y sus factores condicionantes, así como en su diagnóstico y tratamiento, la enfermedad es endémica en muchos países del mundo, incluso en los más desarrollados, con tasas de ataque entre 1 y 5 por 100.000 habitantes, apareciendo ocasionalmente brotes epidémicos. La tasa de letalidad para todas las edades es del 10%, pero se eleva a casi el 25% en adolescentes. Del 11 al 19% de los pacientes presenta secuelas asociadas con la enfermedad, como hipoacusia, trastornos neurológicos, amputaciones de dedos o miembros y cicatrización cutánea^{1,2}.

Neisseria meningitidis (meningococo), el agente causal de la enfermedad, es una de las especies del género *Neisseria*, familia *Neisseriaceae*. El meningococo es una bacteria gramnegativa de pequeño tamaño (0,6-1,5 μm de diámetro), con una morfología característica, presentándose en forma de diplococos con las caras laterales adyacentes aplanadas. Las cepas de meningococo están rodeadas de una cápsula polisacárida con un papel fundamental en el proceso de invasión de la bacteria. Es extremadamente raro aislar en casos de enfermedad invasiva, cepas de meningococo no capsuladas, muy frecuentes sin embargo en la nasofaringe de portadores asintomáticos.

El reservorio del meningococo es exclusivamente humano, siendo frecuentes los portadores nasofaríngeos asintomáticos (5-15%). En Cataluña, en un estudio sobre portadores se encontró una

prevalencia total del 5,3%³. Menos del 1% de los colonizados desarrollarán enfermedad invasiva.

La transmisión es interpersonal mediante contacto directo con las secreciones respiratorias. La mayoría de los casos (97%) aparecen como consecuencia de la exposición a portadores asintomáticos y muy pocos se deben al contacto directo con enfermos⁴. La transmisión indirecta por fómites es insignificante, ya que se trata de un microorganismo muy lábil con escasa capacidad de supervivencia fuera del ser humano⁵.

El período de incubación es de 2 a 10 días, generalmente de 3 a 4. El período de transmisibilidad dura mientras el microorganismo se encuentre viable en las secreciones respiratorias; normalmente desaparece de la nasofaringe hacia las 24 horas de instaurado el tratamiento antibiótico. La susceptibilidad a la enfermedad es baja y disminuye con la edad². La mayoría de casos se presenta de forma esporádica, pero se considera que alrededor de un 5% son casos secundarios⁵.

Entre los factores que afectan a la adquisición o al pronóstico de la EM, además de los factores de virulencia del microorganismo, se incluyen edad del huésped, contacto directo con caso o portador, hacinamiento, exposición activa o pasiva al humo del tabaco⁶ y las infecciones respiratorias concomitantes⁷.

Clínicamente, la EM puede presentarse con manifestaciones de gravedad variable; en general, la infección invasiva provoca meningococemia, meningitis o ambas. La meningococemia suele tener comienzo brusco, con fiebre, escalofríos, malestar general, postración y un exantema maculoso, maculopapuloso o petequial. A menudo, la progresión de la enfermedad es rápida. En los casos fulminantes (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) puede aparecer

púrpura, coagulación intravascular diseminada, shock, coma y muerte, pese al tratamiento apropiado. Otras manifestaciones menos comunes son neumonía, bacteriemia oculta febril, conjuntivitis y meningococemia crónica.

Las tasas de incidencia, calculadas a partir de los casos de enfermedad meningocócica declarados al sistema de enfermedades de declaración obligatoria (EDO), reflejan una presencia significativa de la enfermedad en España, aunque muy inferior a la de décadas anteriores (figura 1). Las tasas de incidencia de la enfermedad observadas en Cataluña muestran un perfil totalmente asimilable al global del Estado (figura 2).

Clásicamente, sólo los serogrupos A, B y C eran responsables del 90% de casos de enfermedad invasiva. Pero en los últimos años se ha producido un aumento creciente de los serogrupos Y y W135, especialmente en ciertos países.

El serogrupo parece condicionar parte del comportamiento epidemiológico. Así, las cepas del grupo B son generalmente responsables de ondas epidémicas con periodos interepidémicos de duración variable, las de grupo C estarían más implicadas en brotes y ondas de corta duración y las de grupo A son fundamentalmente responsables de las grandes epidemias, que cíclicamente aparecen en países subsaharianos, en un área que se conoce como "cinturón africano de la meningitis", en la que se dan cada año miles de casos con una elevada mortalidad. El serogrupo B predomina en Europa, Norteamérica y Australia y el C prevalece en América del Sur, aunque ha experimentado un notable crecimiento; a principios de los 90, se observó con más frecuencia en brotes de Estados Unidos y Canadá, asociado a un nuevo clon que afectaba particularmente a jóvenes. En la provincia de Quebec la situación fue considerada lo suficientemente grave como para

justificar una campaña de vacunación sistemática de 1,6 millones de niños⁸. Diferentes países de Europa (Inglaterra, Gales, Escocia, Irlanda, Grecia y España) experimentaron un aumento de incidencia asociado al incremento del serogrupo C, que también finalizaron con la inmunización de amplios grupos poblacionales.

En España, los incrementos del serogrupo C no se presentaron de manera uniforme en todas las comunidades autónomas (CA). Globalmente, a partir de 1995, la incidencia por serogrupo C casi se triplicó con respecto al período anterior, llegando a alcanzar una tasa de 2 casos por 100.000 habitantes en 1997. Este aumento fue en gran parte debido a la emergencia del fenotipo C:2b:P1.2.5, que ese año fue responsable de la mitad de los casos. Este aumento de incidencia afectó a todas las edades, pero fue más significativo en el grupo de 5 a 19 años. La tasa de letalidad global ascendió al 7,7%⁹.

Este aumento de casos producidos por el serogrupo C hizo que la mayor parte de las CA pusieran en marcha programas de vacunación con la vacuna disponible en aquel momento, la vacuna de polisacáridos A+C. Galicia fue la primera CA en instaurar una campaña de vacunación masiva a finales de 1996. Andalucía no realizó una campaña activa aunque puso la vacuna a disposición de la población a través de los centros de salud. El resto de CA, excepto Canarias y Navarra, realizaron campañas activas y alcanzaron elevadas coberturas a partir del invierno de 1997¹⁰.

Cataluña fue una de las CA en las que también se registró este incremento en la incidencia del serogrupo C, representando los casos producidos por este serogrupo un 32% del total en 1996 y un 46% en 1997, lo cual supuso un aumento muy importante respecto a los años anteriores, en los cuales representaba aproximadamente un 20% del total¹¹. En respuesta a este problema y a la alarma social genera-

Tabla 1

Tasas de incidencia pre y posvacunales para los grupos B y C por grupos de edad. Catalunya, 1997-2007

| Grupo edad | Serogrupo B | | | Serogrupo C | | |
|--------------|-------------|-------------|--------------------|-------------|-------------|--------------------|
| | 97-00 | 01-07 | p-valor | 97-00 | 01-07 | p-valor |
| < 6 años | 15,42 | 11,08 | 0,0003 | 7,6 | 0,6 | < 0,0001 |
| 6-19 años | 2,52 | 1,44 | 0,0002 | 1,17 | 0,24 | < 0,0001 |
| ≥ 20 años | 0,48 | 0,42 | 0,3539 | 0,22 | 0,18 | 0,3234 |
| Total | 1,58 | 1,18 | < 0,0001 | 0,76 | 0,21 | < 0,0001 |

da, en 1997 se puso en marcha un programa de vacunación dirigido a la población de 18 meses a 19 años con carácter voluntario. Las coberturas de vacunación alcanzadas fueron bajas: globalmente del 54,6%, del 65,2% en niños de 18 meses a 4 años, del 77,8% en los de 5 a 9 años, del 60,8% en los de 10 a 14 años y del 31,4% en los de 15 a 19 años. El año 1998 se observó una disminución muy importante en la incidencia de casos, a causa sobre todo del serogrupo C^{12,13}.

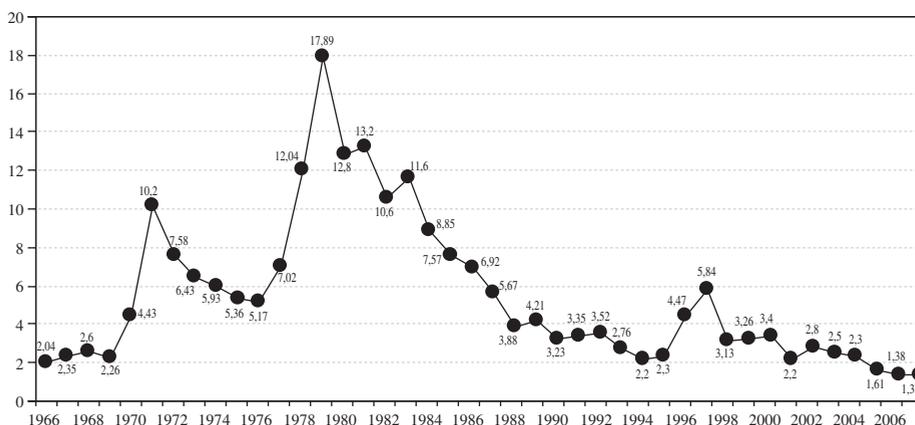
Posteriormente, el año 2000, cuando se comercializó la vacuna antimeningocócica C conjugada, teniendo en cuenta sus características y que se trata de una vacuna segu-

ra y de buena tolerancia, el Departamento de Salud la incluyó en el calendario de vacunaciones sistemáticas¹⁴. Al mismo tiempo, con el objetivo que toda la población de 18 meses a 19 años esté cubierta con esta vacuna, se diseñó un plan de vacunación masiva en 3 etapas con el fin de poder vacunar todo este sector de la población. Después de la administración de la vacuna conjugada, hubo un descenso todavía más importante de los casos producidos por meningococo C¹⁵, que ha continuado manteniéndose estable hasta la actualidad (figura 3).

El objetivo de este estudio fué conocer la incidencia, tendencia evolutiva y distribu-

Figura 1

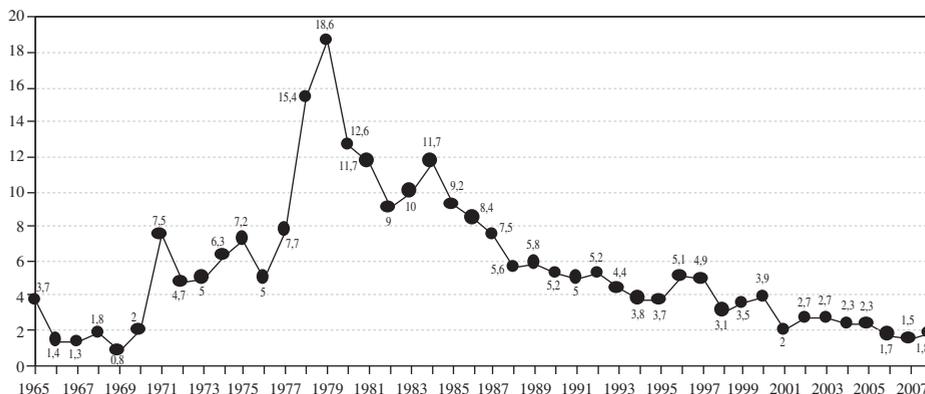
Tasas de incidencia de enfermedad meningocócica en España, 1966-2007



Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

Figura 2

Tasas de incidencia de enfermedad meningocócica en Cataluña, 1965-2008



Fuente: Subdirección General de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud Pública. Departamento de Salud.

ción de los diferentes serogrupos del meningococo en Cataluña a partir de la introducción de la vacuna conjugada, así como comparar la incidencia y la letalidad de la enfermedad entre los períodos pre y postvacunal para los diferentes grupos de edad. Se estudiaron también los serotipos y serosubtipos circulantes y la existencia de posibles recombinaciones.

MATERIAL Y MÉTODO

En Cataluña, con una población de 7.364.078 habitantes, los casos de enfermedad meningocócica han de ser obligatoriamente declarados en menos de 24 horas sin esperar confirmación. El presente estudio incluye todos los casos notificados durante los años 2001-2008 a las 9 unidades de vigilancia epidemiológica del territorio.

Para la comparación pre y postvacunal se han considerado dos períodos: anterior a la introducción de la vacuna conjugada (1997-2000) y posterior a su introducción (2001-2007). Se calcularon tasas de incidencia y letalidad para serogrupos B y C por grupos de edad (<6 años, de 6 a 19 años y \geq 20 años).

Las tasas de incidencia se calcularon de acuerdo con la población estimada de Cataluña para los años estudiados. Los RR y sus intervalos de confianza (IC) al 95% fueron calculados en base al cociente entre la tasa del período prevacunal y la del postvacunal; para los IC se asumió una distribución de Poisson. La χ^2 y el test exacto de Fisher se utilizaron para comparar las diferencias entre proporciones. La significación estadística se estableció en $\alpha = 0,05$.

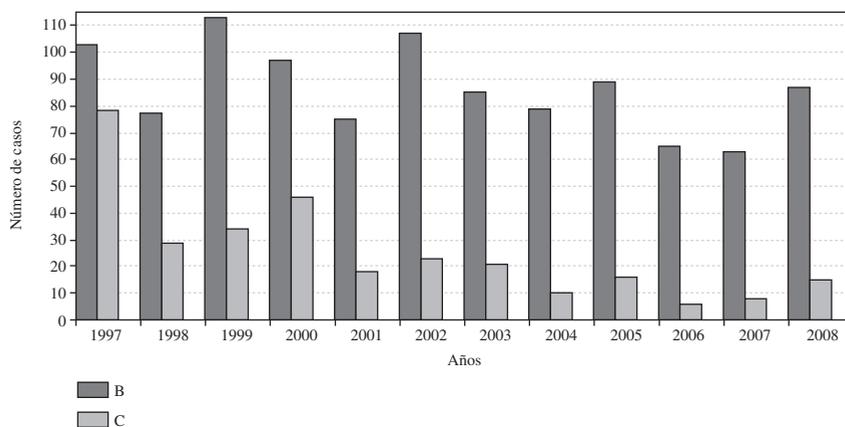
La clasificación de casos se llevó a cabo según las siguientes definiciones¹⁶:

- Caso sospechoso: Enfermedad clínicamente compatible.
- Caso confirmado: Enfermedad clínicamente compatible, confirmada por laboratorio. Caso confirmado por laboratorio: aislamiento de meningococo, identificación de DNA o detección de antígeno en un lugar normalmente estéril o en aspirado de petequias¹⁷.

Las cepas y sus posibles cambios se estudiaron a partir del año 2000; anteriormente los datos disponibles sobre serotipo y subtipo eran muy escasos y por tanto, difícilmen-

Figura 3

Casos de enfermedad meningocócica B y C. Catalunya, 1997-2008



Fuente: Subdirección de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud Pública. Departamento de Salud.

te valorables. Con la finalidad de aumentar el número de observaciones y debido a un cambio de gran interés observado durante los primeros meses del año, se incluyó el año 2008 para el estudio de las cepas. Los análisis microbiológicos, dirigidos fundamentalmente a confirmar el diagnóstico y conocer el serogrupo se practicaron en los laboratorios de microbiología de los hospitales de Cataluña donde ingresaron los casos, actuando como laboratorio de soporte el Laboratorio de Microbiología del Hospital de la Vall d'Hebron. Posteriormente las cepas o extractos de DNA se envían al Laboratorio de Referencia del Centro Nacional de Microbiología para determinar los serotipos y sub-serotipos del meningococo.

RESULTADOS

Entre 1997 y 2008, se notificaron 2059 casos en Cataluña, de los cuales 1485 se confirmaron por laboratorio; los otros 574 fueron casos sospechosos. En los confirmados, el mayor porcentaje fue por serogrupo B (70 %), seguido por C (21,1 %); en 3,2 %

de los casos se identificaron otros serogrupos (W-135 e Y). El serogrupo no pudo determinarse en 5,4 % de los casos confirmados, debido principalmente a autoaglutinación de la cepa.

En 1997-2000, un 55,4% de los casos por grupo B se produjeron en menores de 6 años, un 15,9% entre 6-19 años y un 24,1% en ≥ 20 años. Durante 2000-2007, un 55,4% de los casos se produjeron en menores de 6 años, un 15,9% entre 6-19 años y un 28,7% en ≥ 20 años. Para el grupo C, la distribución fue similar (53,5%, 23% y 23,5%, respectivamente) en 1997-2000, mientras que en 2000-2007 la distribución fue de 16,7% en menores de 6 años, 14,7% entre 6-19 años y 68,6 % en ≥ 20 años. De los 17 casos en menores de 6 años, 5 habían recibido 3 dosis de vacuna y uno 2 dosis. En los demás grupos de edad ningún caso había recibido la vacuna.

En 1997-2000, la tasa de letalidad para el serogrupo B fue de 5,4%, con un mínimo de 2,6% (1998) y un máximo de 6,2% (1999 y 2000); en 2000-2007, fue de un 7,7% con

un mínimo de 3% (2007) y un máximo de 13,1% (2002). En 1997-2000, la tasa de letalidad para el grupo C fue de 9,6%, con un mínimo de 6,4% (1997) y un máximo de 17,4% (2000). En 2000-2007, fue de 15,7%, con un mínimo de 4,3% (2002) y un máximo de 40% (2004), aunque el número absoluto de muertes era muy bajo. La tasa de letalidad en el grupo B fue de 5,4% en el período prevacunal y de 7,8% en el postvacunal. En los menores de 20 años, la tasa de letalidad para el C fue de 6,9% en el período prevacunal y de 6,3% en el postvacunal ($p=0,81$) y para el B, la tasa de letalidad fue de 3% y 7,4%, respectivamente ($p=0,026$).

Los serosubtipos detectados con mayor frecuencia fueron P1.15 (31%) en las cepas de serogrupo B, principalmente asociado con el serotipo 4 (80%) y P1.5 (36%) en las cepas de serogrupo C, vinculado principalmente con el serotipo 2a (86%). Durante 2008, 5 casos aparentemente no relacionados de B:2a:P1.5 fueron identificados en una misma zona geográfica, con una tasa de letalidad del 80%. Esta cepa no se volvió a detectar durante el resto del año.

DISCUSIÓN

Tanto en Cataluña como en el resto del Estado y muchos otros países de Europa, Norteamérica y Australia, las cepas del serogrupo B producen la mayor parte de los casos de enfermedad meningocócica, pero con frecuencia observamos cambios en la circulación de las cepas. En los 90 se produjo un importante aumento de casos por grupo C en EEUU, Canadá y diversos países europeos, entre ellos España, que llevaron a vacunar a amplios grupos poblacionales y a introducir la vacunación sistemática en muchos de ellos.

En EEUU los brotes por meningococo C eran los más frecuentes; sin embargo en 2000, en pacientes que regresaron del peregrinaje a Arabia Saudita, se asociaron al

serogrupo W-135¹⁸. Posteriormente, este tipo de aislamientos fue responsable de pequeños brotes poco comunes en algunos países europeos pero que produjeron una epidemia de gran intensidad en Burkina Fasso, con más de 12000 casos en 2002¹⁹. Un incremento del serogrupo Y ha sido observado durante la última década en EEUU, Colombia e Israel²⁰. En Turquía, un estudio durante 2005-2006, demuestra un cambio en la circulación de los serogrupos, pasando de 1 caso de enfermedad producida por una cepa del serogrupo W-135 a 59 casos durante el período de estudio; este aumento de incidencia contrasta con lo observado en el resto de Europa²¹. Estos fenómenos ponen de manifiesto la necesidad de una vigilancia de buena calidad, exhaustiva y continua que detecte posibles cambios en la circulación de las cepas y que puedan llevar a desarrollar políticas efectivas de vacunación.

La introducción en Cataluña de la vacuna conjugada frente al serogrupo C tras el aumento de casos, en gran parte debido a la emergencia del fenotipo C:2b:P1.2,5, ha conseguido una marcada disminución de la incidencia global de casos por este serogrupo en los grupos de edad objeto de vacunación. En los años posteriores a las campañas de vacunación se ha continuado manteniendo una vigilancia estrecha tanto de la evolución epidemiológica de la EM como de los efectos a largo plazo de la vacunación y se ha observado que en los últimos años ha emergido una nueva cepa, C:2a:P1.5, muy virulenta que ha desplazado a cepas anteriores y es altamente prevalente en los casos por serogrupo C¹⁰.

El meningococo tiene la capacidad para intercambiar material genético encargado de la producción de la cápsula y, por tanto, puede cambiar del serogrupo B al C, o viceversa. En España, tras la utilización de vacuna polisacárida A+C y posteriormente de vacuna C conjugada, la presión inmune producida podría dar como resultado una selec-

ción positiva de este tipo de cepas de grupo C que pasaran a expresar cápsula de grupo B. En este caso, y ya que las cepas mayoritarias son C:2a:P1.5, las resultantes serían caracterizadas como B:2a:P1.5^{22,23}. Hasta 2002 en España, simultáneamente al descenso en las cifras de incidencia global por serogrupo C, las cifras por B seguían siendo también inferiores a las esperables, lo que iba en contra del fenómeno de intercambio genético capsular²⁴. Sin embargo, el aislamiento durante los últimos años en diversas Comunidades Autónomas, durante el 2008 en Cataluña, de casos de la cepa B:2a:P1.5 que podría tener su origen en la C:2a:P1.5, sugiere que sí puede estar dándose una inversión capsular, ya que, a través de un intercambio del material genético que codifica el polisacárido de la cápsula, la cepa C habría llegado a expresarse como serogrupo B²⁵. Sin embargo, globalmente no parece que se haya producido un aumento significativo de las mismas. Es probable que el costo biológico de este tipo de modificaciones sea demasiado alto para producir nuevas variantes con altas probabilidades de supervivencia y expansión. No obstante, debe mantenerse una estrecha vigilancia de estos fenómenos para poder analizar adecuadamente el alcance de las intervenciones en Salud Pública y poder tomar decisiones en cuanto a futuras intervenciones basadas en datos científicos²².

Por otra parte, el número de casos sin confirmación microbiológica, continúa representando un porcentaje importante. Esta situación influye de forma muy negativa en el análisis de la evolución de la enfermedad y del impacto de la vacuna y debería mejorarse con una ampliación en la utilización del diagnóstico por RT-PCR. Lo mismo ocurre con el porcentaje de casos sin caracterización de serotipo y serosubtipo; es necesario conocerlos en todos los casos con la finalidad de detectar los fenómenos anteriormente descritos.

Además de las campañas vacunales y de los factores de virulencia del microorganis-

mo, otros factores pueden influir en la adquisición y evolución de la enfermedad meningocócica. Las infecciones por virus gripal han estado implicadas en el incremento de riesgo de presentar la enfermedad²⁶⁻²⁸. Más recientemente, otros autores han constatado la esporádica aparición de la enfermedad después de la varicela^{29,30}. En un estudio realizado en Cataluña con los casos B y C notificados entre 1996 y 2004, se investigó la tendencia temporal de estos serogrupos y su asociación con factores que puedan modular su incidencia, tales como epidemias gripales, varicela, vacunación frente a serogrupo C y estacionalidad. Los resultados mostraron que las epidemias gripales y el componente estacional se asociaban más estrechamente con el serogrupo B y la primera campaña de vacunación de Cataluña y también el componente estacional con el C. Los resultados del estudio no concluyen la existencia de una asociación positiva con varicela (RR=1) pero en la distribución de casos por serogrupo C se observa una segunda onda que coincide exactamente con el periodo de mayor concentración de casos de varicela; a falta de otra explicación para la segunda onda que se presenta de forma constante para el serogrupo C en las semanas de primavera, podría considerarse la posible influencia de varicela u otras enfermedades epidémicas que puedan causar una inmunosupresión transitoria en el huésped¹¹.

Otro aspecto a destacar es que la enfermedad meningocócica tiene un espectro de presentación clínica y evolutiva con una marcada variabilidad interindividual, sin que se conozcan con claridad el factor o factores que inciden sobre la misma; uno de los interrogantes en la enfermedad meningocócica es su impredecible evolución. A pesar de que los posibles factores determinantes son escasamente conocidos, parece probable que factores del huésped determinados genéticamente jueguen un importante papel en la susceptibilidad a la infección y en la variabilidad clínica y evolutiva de la

enfermedad²⁸⁻³². Es conocida desde hace tiempo la mayor predisposición a presentar enfermedad meningocócica de los pacientes con defectos congénitos en los factores terminales de la cascada del complemento³³. En el 5-10% de los pacientes que han presentado un único episodio de enfermedad meningocócica se han encontrado deficiencias en las fracciones C5-C9 del complemento, mientras que en aquellos que han presentado múltiples episodios la prevalencia de esta deficiencia era de un 30%³⁴. Sin embargo, la presencia de estos defectos congénitos explica sólo un porcentaje de pacientes con enfermedad meningocócica o con infección por bacterias encapsuladas que en muchos casos tienden a ser recidivantes.

En años recientes, se han realizado diversos estudios que han sugerido otros factores genéticos que permitan explicar esta variabilidad³⁵⁻³⁶. La presencia de variantes estructurales de «manosa-binding lectine»³⁷ y defectos en los receptores «toll-like»(TLR4) pueden jugar un papel en la susceptibilidad a la enfermedad³⁸. Otros polimorfismos parecen incrementar la gravedad, sin influir en el riesgo en la adquisición³⁹. Éstos incluyen un receptor existente en los neutrófilos para la IgG2 o IgG3, llamado Fc gamma receptor IIA (FcgammaRIIA); diversos estudios han encontrado una asociación entre polimorfismos en FcgammaRIIA-R131 y un incremento en el riesgo de formas graves⁴⁰. Polimorfismos en la familia del gen IL-1 o genotipos asociados con alta expresión de IL-10 o con producción alterada de promotor del TNF-alfa o la presencia de un alelo específico del enzima conversor de la angiotensina (ACE) se han documentado como causantes de un incremento en el riesgo de enfermedad grave⁴¹⁻⁴². Cuando existe una asociación familiar de más de uno de estos polimorfismos, el riesgo se ve aumentado considerablemente⁴³. Se ha descrito un polimorfismo situado en el promotor del gen de PAI-1, responsable de una disminución de la fibri-

nólisis fisiológica, que se ha relacionado con un mal pronóstico en las sepsis meningocócicas⁴⁴⁻⁴⁵.

La inmunogenética deberá ayudar en un futuro próximo a mejorar la comprensión de la fisiopatología de los procesos infecciosos en función de la genética del huésped. Permitirá aplicar tratamientos adaptados de forma individualizada y abrirá nuevas posibilidades terapéuticas.

AGRADECIMIENTOS

Al resto de miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedad Meningocócica de Cataluña son Àlvarez J, Alsedà M, Arias C, Artigues A, Balañà PJ, Barrabeig I, Camps N, Cardeñosa N, Carmona G, Carol M, Ciruela P, Company M, Fòllia N, Godoy P, Parrón I, Planas C, Rovira A, Sala MR, Torner N, Torra R, Torres J, (Departamento de Salud, Generalitat de Cataluña, España) y Caylà J, Rius C, Tortajada C (Agencia de Salud Pública de Barcelona, España).

Agradecemos la colaboración de los médicos declarantes y de los técnicos de las Unidades de Vigilancia Epidemiológica del Departamento de Salud y de la Agencia de Salud Pública de Barcelona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccine. In: Plotkin AS, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. pp. 399-434.
2. American Public Health Association: *Meningitis*. In *Control of Communicable Diseases Manual*. Edited by Heymann DL. Washington DC: 2004: 357-371.
3. Domínguez A, Cardeñosa N, Izquierdo C, Sánchez F, Margall N, Vázquez JA et al. Prevalence of *Neisseria meningitidis* Carriers in the School Population of Catalonia, Spain. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 425-433.

4. Stuart J. Public health management. In: Frosch M, Maiden MCJ, editors. Handbook of meningococcal disease. Weinheim: Wiley-Vch Verlag 2006; 519-31.
5. American Academy of Pediatrics: Meningococo infecciones. In Red Book Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Edited by Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. Madrid: Medica Pan Americana; 2007: 535-544.
6. Domingo P, Muñoz-Díaz E, Baraldès MA, Arilla M et al. Relevance of genetically determined host factors to the prognosis of meningococcal disease. Euro J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 634-637.
7. Moore Ps, Hierholzer J, De Witt W et al. Respiratory virases and mycoplasma as cofactors for epidemic Group A meningococcal meningitis. JAMA 1990; 264: 1271-1275.
8. De Wals P. Meningococcal C vaccines: the Canadian experience. Pediatr Infect Dis J. 2004 Dec; 23(12 Suppl): S280-4.
9. Ontañón M. La enfermedad meningocócica en España. Cambio en su patrón etiológico como problema de salud emergente. Rev Esp Salud pública, 1998; 72: 439-442.
10. Fernandez Cuesta, LM. La enfermedad meningocócica en España. ¿Es necesario modificar la pauta de vacunación? Rev Pediatr Aten Primaria. 2006; 8: 87-100.
11. Domínguez A, Muñoz P, Cardeñosa N, Martínez A and Caylà JA. The meningococcal disease study group. Time-series analysis of meningococcal disease in Catalonia. Ann Epidem 2007; 17 (9): 654-662.
12. Cardeñosa N, Domínguez A, Martínez A, Alvarez J and working group on meningococcal disease in Catalonia. Meningococcal Disease in Catalonia 1 Year after Mass Vaccination Campaign with Meningococcal Group C Polysaccharide Vaccine. Infection. 2003;31: 392-397.
13. Salleras LI, Domínguez A, Prats G, Parrón I, Muñoz P. Dramatic Decline of Serogrup C Meningococcal Disease Incidence in Catalonia (Spain) 24 Months after a Mass Vaccination Programme of Children and Young People. J Epidemiol Community Health. 2001; 55: 238-247.
14. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Decret 318/2000 de 27 de setembre, pel qual es modifica l'annex del Decret 60/1999 de 9 de març, pel qual s'estableix el calendari de vacunacions sistemàtiques. DOGC 3.242 de 10 d'octubre de 2000.
15. Salleras LI, Domínguez A, Cardeñosa N. Dramatic Decline of Serogrup C Campaign with Meningococcal C Conjugate Vaccine. Vaccine. 2003; 21: 729-733.
16. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Protocol d'actuació davant la malaltia meningocócica. 2 ed. Barcelona; 2006.
17. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Definició de cas de les malalties de declaració obligatòria. 12 ed. Barcelona; 2007: 28.
18. Lingappa JR, Al-Rabeah AM, Hajjeh R, Mustafa T, Fatani A et al. Serogroup W-135 meningococcal disease during the Hajj, 2000. Emerg Infect Dis. 2003 Jun; 9(6): 665-71.
19. Nathan N, Rose AM, Legros D, Tiendrebeogo SR et al. Meningitis serogroup W135 outbreak, Burkina Faso, 2002. Emerg Infect Dis. 2007 Jun; 13(6): 920-3.
20. Racoosin JA, Whitney CG, Conover CS, Diaz PS. Serogroup Y meningococcal disease in Chicago, 1991-1997. JAMA. 1998 Dec 23-30; 280(24): 2094-8
21. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P et al. A prospective Study of Etiology of Childhood Acute Bacterial Meningitis, Turkey. Emerging Infectious Diseases. 2008; 7 (14): 1089-1096.
22. Vázquez JA. Situación actual de la epidemiología de la enfermedad meningocócica. Vacunas 2001: 10-17.
23. Alcalà B, Arreaza I, Salcedo C, Uría MJ, De la Fuente L, Vázquez JA. Capsule switching among C:2b:P1.2.5 meningococcal epidemic strains after mass immunization campaign, Spain. Emerg Infect Dis 2002; 8: 1512-4.
24. Vázquez JA. Evaluación de la campaña de inmunización frente a meningococo de serogrupo C en España. An Esp Pediatr 2002; 57 (Supl 1): S3-6.
25. Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalà B, Salcedo C, Vázquez JA. Impacto f the meningococcal conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. Euro Surveill 2004; 9:11-15.
26. Cartwright KA, Jones DM, Smith AJ, Stuart JM, Kaczmarek EB, Palmer SR. Influenza A and meningococcal disease. Lancet 1991; 338: 554-557.
27. Young LS, LaForce FM, Head JJ, Feeley JC, Bennett JV. A simultaneous outbreak of meningococcal and influenza infections. N Engl J Med 1972; 287: 5-9.

28. Hubert B, Watier L, Garnerin P, Richardson S. Meningococcal disease and influenza-like syndrome: a new approach to an old question. *J Infect Dis*. 1992; 166: 542-545.
29. Travaglini M, Gubler J, Buhlmann U, Goetschel P. Varicella zoster virus infection complicated by *Neisseria meningitidis* bacteraemia in two children. *Eur J Pediatr*. 2001; 160: 399-403.
30. Maitland K. Temporal association of chickenpox and meningococcal disease in children: a report of three cases. *Acta Paediatr*. 2000; 89: 744-745.
31. Knight J. Polymorphisms in tumor necrosis factor and other cytokines as risks for infectious diseases and the septic shock syndrome. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 3: 427-439.
32. Domingo P, Muñoz-Díaz E, Baraldès MA, Arilla M et al. Relevance of genetically determined host factors to the prognosis of meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 979-983.
33. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 359-395.
34. Merino J, Rodríguez-Valverde V, Lamelas JA et al. Prevalence of deficits of complement components in patients with recurrent meningococcal infections. *J Infect Dis* 1983; 148:331
35. Brouwer MC, de Gans J, Heckenberg S, Zwinderman A et al. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*; 9 (1): 31-44.
36. Charpentier J, Mira JP. Rôle de l' hôte au tours des infectins bactériennes sévères. *Arch Pédiatr* 2001; 8 Suppl 4: 689-96.
37. Hibberd ML, Sumiya M, Summerfield JA et al. Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. *Meningococcal Research Group. Lancet* 1999; 353: 1049-1053.
38. Smirnova I, Mann N, Dols A et al. Assay of locus-specific genetic load implicates rare Toll-like receptor 4 mutations in meningococcal susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 6075-6080.
39. Sparling PF. A plethora of host factors that determine the outcome of meningococcal infection. *Am J Med* 2002; 112: 72-74.
40. Domingo P, Muñoz-Díaz E, Baraldès MA, Arilla M et al. Associations between Fc gamma receptor IIa polymorphisms and the risk and prognosis of meningococcal disease. *Am Jour of Med* 2002; 112: 19-25.
41. Carrol ED, Thomson AP, Jones AP, Jeffers G, Hart CA. A predominantly anti-inflammatory cytokine profile is associated with disease severity in meningococcal sepsis. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1415-9.
42. Nadel S, Newport MJ, Booy R et al. Variation in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease. *J Infect Dis* 1996; 174: 878-880.
43. Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, Elouali AH et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349: 170-3.
44. Westendorp RG, Hottenga JJ, Slagboom PE. Variation in plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and risk of meningococcal septic shock. *Lancet* 1999; 354: 561-3.
45. Menges T, Hermans PW, LAngefeld T, Boning O, Engel J et al. Plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism and prognosis of severely injured patients. *Lancet* 2001; 357: 1096-7.

