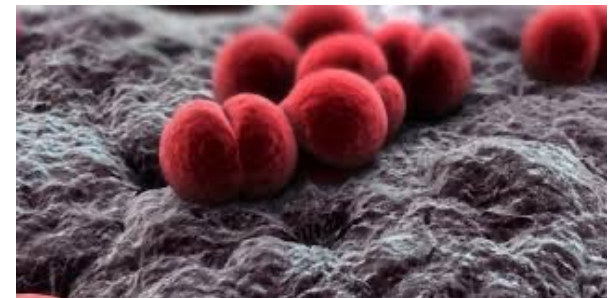




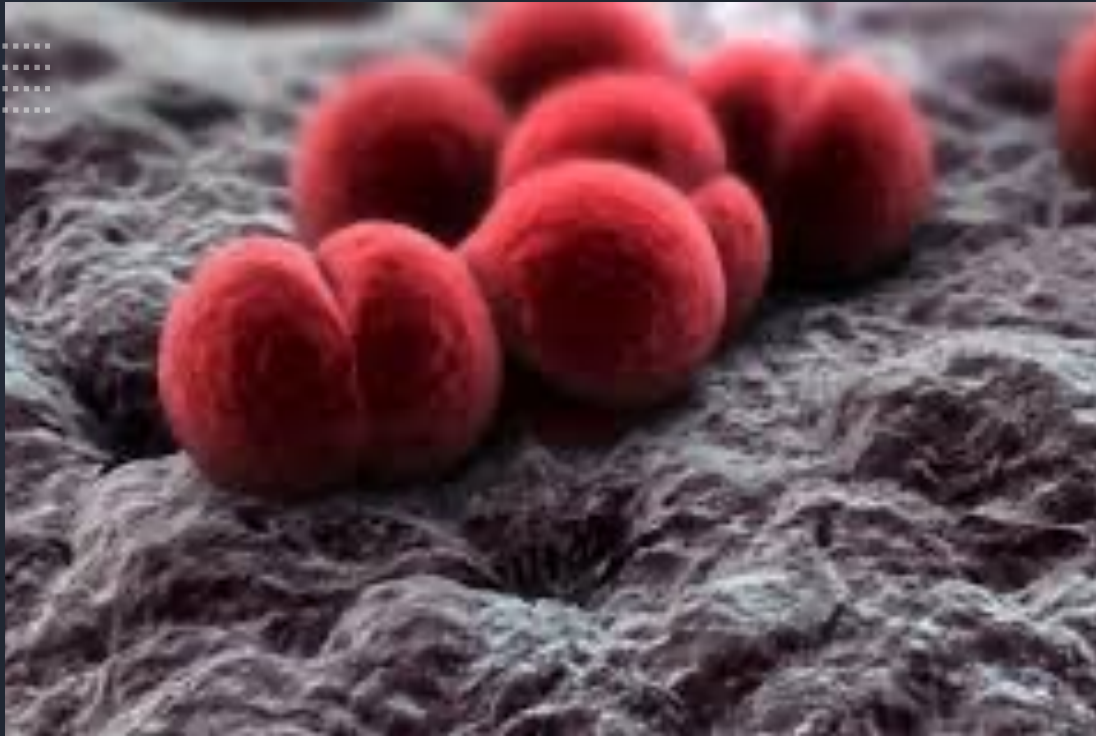
Actualización sobre las meningitis bacterianas. Diagnóstico, vigilancia y tratamiento

Programa Especial de Resistencia a los Antimicrobianos (RAM), CDE, OPS, Washington D.C.
Unidad de Inmunización integral de la familia, FPL, OPS Washington D.C.
INCIENSA, Centro Colaborador de la OMS Sobre Vigilancia De RAM

Agosto 2021



Contenido

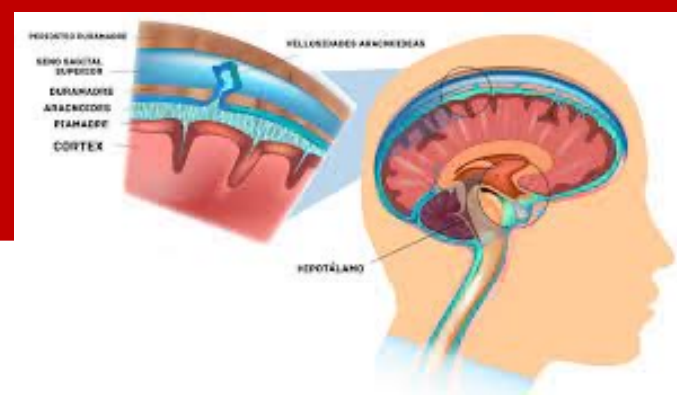


- ✓ Definiciones y conceptos generales meningitis bacteriana y enfermedad meningocócica
- ✓ Epidemiología de la meningitis y de la enfermedad meningocócica
- ✓ Manifestaciones clínicas
- ✓ Diagnóstico
- ✓ Tratamiento
- ✓ Evolución y seguimiento
- ✓ Estrategias de prevención en meningitis y enfermedad meningocócica

Módulo 1

Meningitis bacteriana.
Definición, Diagnóstico, y Epidemiología con
enfoque en *N. meningitidis*

Conceptos generales



Meningitis bacteriana

- Enfermedad caracterizada por la inflamación de las meninges (en ocasiones meninges y encéfalo) provocada por invasión bacteriana del sistema nervioso central (SNC)
- Enfermedad grave y potencialmente mortal (pocas horas).
- La mayoría de las personas se recupera de la meningitis. Sin embargo, la infección puede tener como consecuencia discapacidades permanentes (como daño cerebral, pérdida auditiva y dificultades de aprendizaje).

Meningitis bacteriana. Agentes causales

Recién nacidos

Streptococcus del grupo B, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*,
E. coli

Adolescentes y adultos jóvenes

N. meningitidis, *S. pneumoniae*

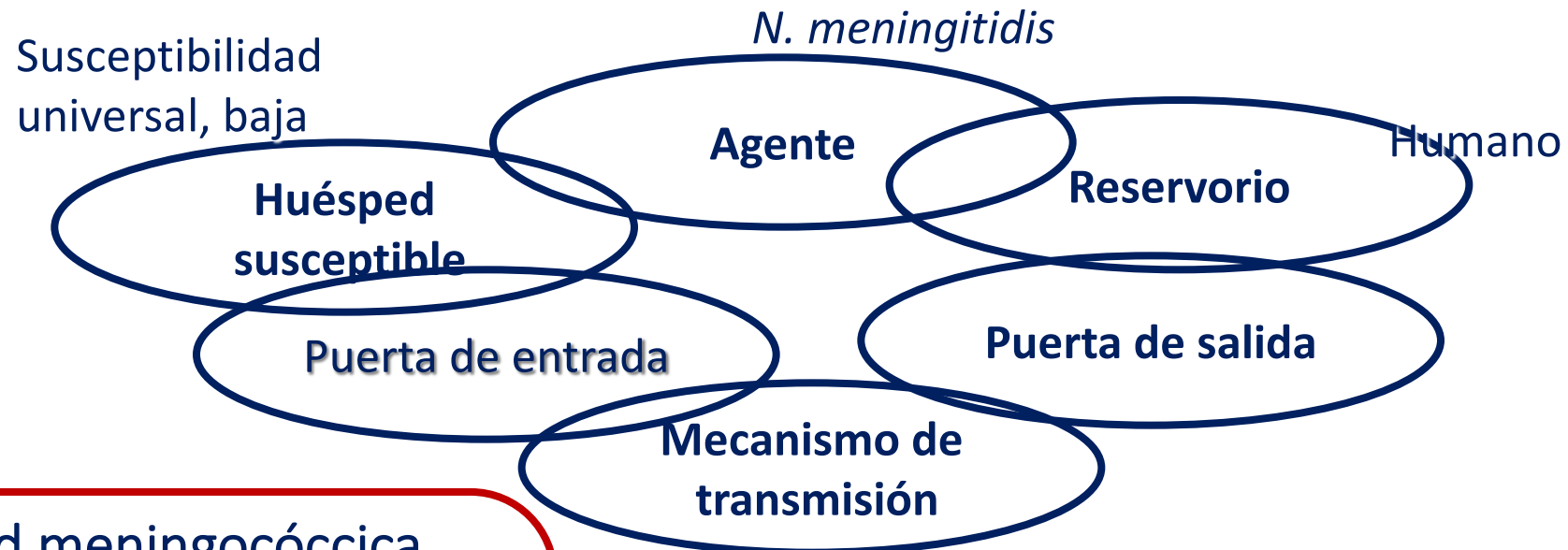
Lactantes/niños

S. pneumoniae, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tipo b
(Hib), *Streptococcus* del grupo B

Adultos mayores

S. pneumoniae,
N. meningitidis, Hib, *Streptococcus*
del grupo B, *L. monocytogenes*

Infección por *N. meningitidis* : enfermedad meningocócica



Enfermedad meningocócica

Formas de presentación clínica:

meningitis (meningoencefalitis)

enfermedad invasiva

(**meningococemia**, shock séptico)

otras

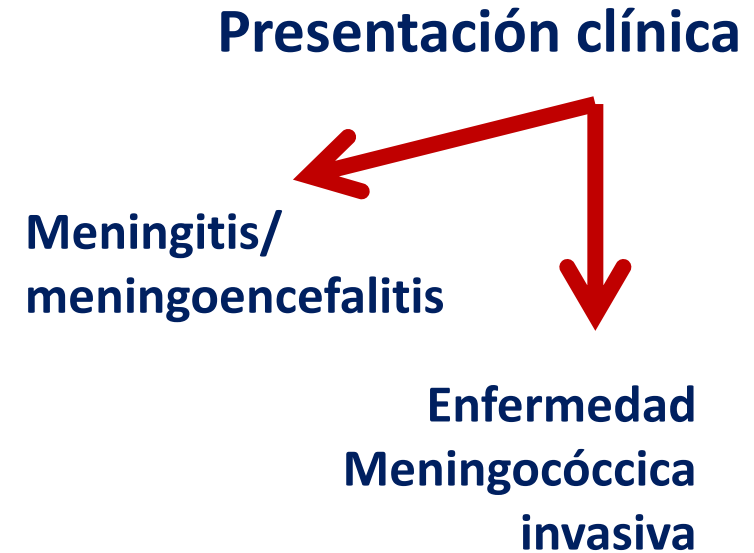
Contacto directo

(enfermos o portadores
asintomáticos)

Fuente: OPS

Enfermedad Meningocócica

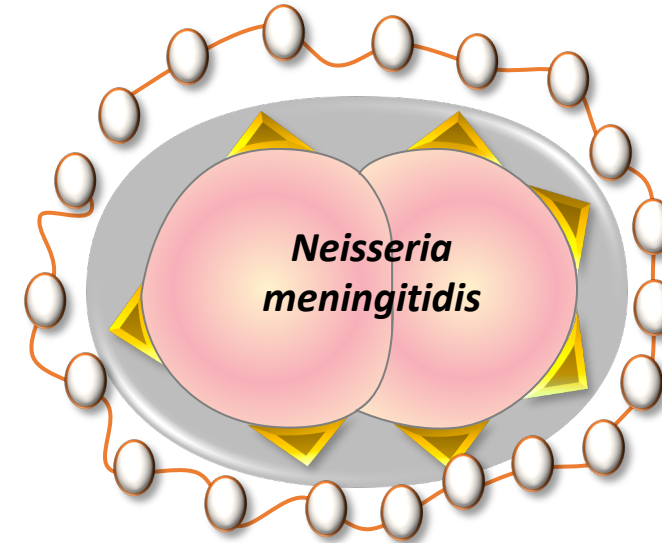
- ✓ **Bacteriemia sin sepsis:** presencia de bacteria en sangre, con síntomas leves (de la esfera respiratoria o exantema) sin elementos de sepsis
- ✓ **Meningococemia sin meningitis:** sepsis grave o shock séptico, sin evidencia de meningitis. Evoluciona rápidamente a falla multiorgánica, es de altísima mortalidad (70 a 90 % sin tratamiento y aún con tratamiento hasta 10 % - Alrededor de 20 % de los sobrevivientes desarrollan secuelas)³
- ✓ **Meningitis con o sin meningococemia:** predominio de síntomas y signos meníngeos y alteraciones compatibles del LCR con o sin bacteriemia confirmada
- ✓ **Meningoencefalitis:** síntomas y signos meníngeos y alteraciones de la conciencia y/o elementos de compromiso del Sistema Nervioso Central con alteraciones compatibles del LCR



El agente

Neisseria meningitidis - meningococo

- Diplococos rodeadas por una cápsula de polisacáridos⁶
 - La estructura de los polisacáridos determina el serogrupo (SG) del patógeno⁶
 - Seis (A, B, C, Y, X y W*) de los 12 SG conocidos son los responsables de la mayoría de las infecciones por meningococos en todo el mundo^{7,8}

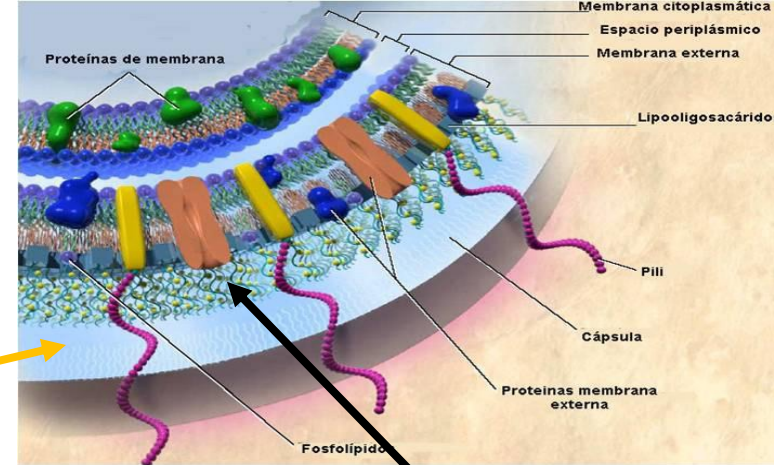


Cápsula de polisacáridos^{6,9}

⁶Pollard AJ. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. 2012;capítulo 143; ⁷Harrison LH. *Clin Infect Dis*. 2010;50(Suppl 2);S37. ⁸<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>; ⁹Imagen adaptada de Criss AK. *Nat Rev Microbiology*. 2012;10(3):178; ¹¹Harrison OB. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(4):566.

Tipificación

Neisseria meningitidis



✓ **Serogrupo:** capsula polisacaridica : **12 grupos**

- A, B, C, H, I, K, L,W, X, Y, Z y E

Los mas frecuentes: **A, B, C, Y, W**

✓ **Serotipo:** Proteina de membrana externa clase II/ III o

Porina B. **17 serotipos**

✓ **Serosubtipo:** Proteina de membrana externa clase I o

Porina A. **16 serosubtipos**

✓ **Inmunotipos:** Lipooligosacáridos. 12 inmunotipos

✓ **Clasificación genética.** Técnicas de multilocus enzima electroforesis.

Ejemplo: B: 4: P1. 15-19: L 3,7,9. Complejo E T-5

Mecanismos de transmisión

Contacto directo (de persona a persona) a través de gotitas de las secreciones respiratorias de fosas nasales o faringe, desde una persona infectada.

La **propagación** se ve **facilitada** por el **contacto estrecho** y prolongado (besos, estornudos, tos, dormitorios colectivos, vajillas y cubiertos compartidos) con una persona infectada.

Período de incubación:
4 días
(2 a 10 días)

El período de transmisibilidad persiste hasta que los meningococos vivos desaparecen de la boca y la nariz. Los meningococos suelen desaparecer de la nasofaringe 24 hs después de iniciado tratamiento con antimicrobianos a los cuales sean sensibles y que alcancen concentraciones adecuadas en el sitio de acción



Meningitis aguda bacteriana

- **Caso sospechoso:** persona con fiebre y cefalea y al menos uno de los siguientes signos o síntomas: vómitos, signos de irritación meníngea, depresión de conciencia, convulsiones o petequias. En niños menores de 1 año los síntomas y signos clásicos de fiebre, cefalea y rigidez de nuca, pueden estar ausentes o ser difíciles de detectar. Los lactantes pueden presentar elementos de depresión neuropsíquica, irritabilidad, rechazo del alimento vómitos y abombamiento de fontanela.
- **Caso confirmado:** todo caso de meningitis en el que se haya identificado agente; o por nexo epidemiológico con un caso confirmado para algún agente.
- **Caso de meningitis bacteriana sin especificar agente:** todo cuadro compatible con la definición de caso sospechoso que presenta un LCR con las siguientes características:
 - turbidez
 - leucocitos aumentados ($> 10/\text{mm}^3$)
 - elevación de proteínas ($> 40 \text{ mg/dl}$)
 - disminución de la glucosa ($< 40 \text{ mg/dl}$ o relación menor a 0,5 entre glucorraquia y glicemia, en la que no fue posible la detección del agente.



Enfermedad meningocócica

- **Caso sospechoso:** persona con fiebre y al menos uno de los siguientes signos o síntomas: erupción cutánea petequiral o purpúrica, vómitos, signos de irritación meníngea, alteración de la vigilia. En niños menores de 1 año los síntomas y signos clásicos de fiebre, cefalea y rigidez de nuca, pueden estar ausentes o ser difíciles de detectar. Los lactantes pueden presentar elementos de depresión neuropsíquica, irritabilidad, rechazo del alimento, vómitos y abombamiento de fontanela.
- **Caso de confirmado:** todo caso sospechoso en el que se haya identificado *Neisseria meningitidis*; o por nexos epidemiológicos con un caso confirmado

Definiciones para la Vigilancia : enfermedad de notificación obligatoria



Portador: persona asintomática en cuyas secreciones nasofaríngeas se aísla *Neisseria meningitidis*.



Contacto: Persona con alguna de las siguientes condiciones

- ✓ Que viva en el domicilio del enfermo o haya pernoctado en la misma habitación en los 7 días que preceden al inicio de la enfermedad.
- ✓ Persona que haya tenido contactos próximos y repetidos en los últimos 7 días durante más de 4 horas consecutivas al día.
- ✓ Pasajeros sentados directamente al lado de un caso índice durante un viaje en avión en vuelo de más de 8 horas
- ✓ Persona que haya tenido contacto directo con las secreciones nasofaríngeas del enfermo en los 7 días previos a su hospitalización hasta 24 horas después de iniciado el tratamiento antibiótico.
- ✓ En las guarderías y centros pre-escolares:
- ✓ Todos los niños y personal del aula en la que ha concurrido el enfermo en los 7 días que preceden al inicio de la enfermedad.

Definiciones para la Vigilancia : enfermedad de notificación obligatoria

→ Contacto

En centros educativos (educación 1ª y 2ª)

- ✓ Personas que comparten el mismo banco de clase y los asientos contiguos al mismo en los 7 días que preceden al inicio de la enfermedad



En personal de salud

- ✓ El personal de salud se considerará contacto si ha tenido relación estrecha con el paciente (intubación OT, manejo sobre vía aérea, contacto con secreciones respiratorias) sin utilizar medidas de barrera, previo a las 24 h. de iniciado de tratamiento.



Portación & infección

- 5 a 25% de la población es portadora de *Neisseria meningitidis*,
- Varía con la edad
- La tasa de portadores puede ser más elevada en situaciones epidémicas, y en especial en adolescentes.

Hay personas que son portadoras faríngeas de la bacteria, que a veces, por razones no totalmente esclarecidas, puede superar las defensas del organismo y propagarse al SNC a través del torrente sanguíneo.

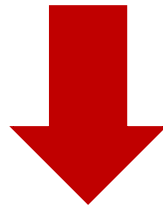
Mayor portación adolescentes

Mayor enfermedad Niños pequeños

Epidemiología de la infección por *N. meningitidis*

- Presentación en la población: endémica (endemia baja) 0.1–0.2 casos por 100,000

¿Cómo se define **epidemia** en enfermedad meningocócica?



Condición epidémica:
inaceptable incidencia
que requiere medidas de control de emergencia
(WHO, 1998)



Enfermedad meningocócica en el mundo

- ✓ **Incidencia anual: 500,000 casos**
- ✓ **50,000 muertes**
- ✓ **Presentación en la población: endémica (endemia baja) 0.1–0.2 casos por 100,000**
- ✓ **Las tasas de incidencia pueden sobrepasar el 1% cuando ocurren epidemias**
- ✓ **Mayor riesgo: menores de 2 años de edad**
- ✓ **Mayores tasas de portación: adolescentes**
- ✓ **Mayor incidencia en invierno y primavera**
- ✓ **Leve predominancia en el sexo masculino**



EM en el mundo


- **Europa, Australia y Nueva Zelanda:** la incidencia de la EM presenta un rango entre 0.2 a 14 casos por 100.000 hab: mayoría de los casos por el serogrupo B
- **Américas: 0.3 a 4 casos por 100.000 hab.:**
 - EUA: mayoría de los casos B, C e Y
 - América Latina: mayoría de los casos B y C
 - Emergencia y Epidemias de W
- **Asia: A y C**

La epidemiología global de los serogrupos meningocócicos es dinámica e impredecible

Presentación en la población

Epidemia en regiones hiperendémicas

- Incidencia de 15 casos por 100.000 por semana en el promedio de 2 semanas consecutivas



Hiperendemia: presencia continua de una enfermedad en una zona geográfica con detección permanente de casos en forma significativa pero con transmisión intensa y persistente

Epidemiología de la infección por *N. meningitidis*

➔ NO EXISTE un punto de corte claro entre tasas de endemia y epidemia

➔ Determinación de la situación requiere de

- Vigilancia epidemiológica
- Análisis de laboratorio (serogrupo, serotipo, serosubtipo, inmunotipo)





Definiciones OMS

Nivel de endemividad	Alta	Moderada	Baja
Tasa por 100.000 habitantes	>10 casos	2 – 10 casos	< 2 casos

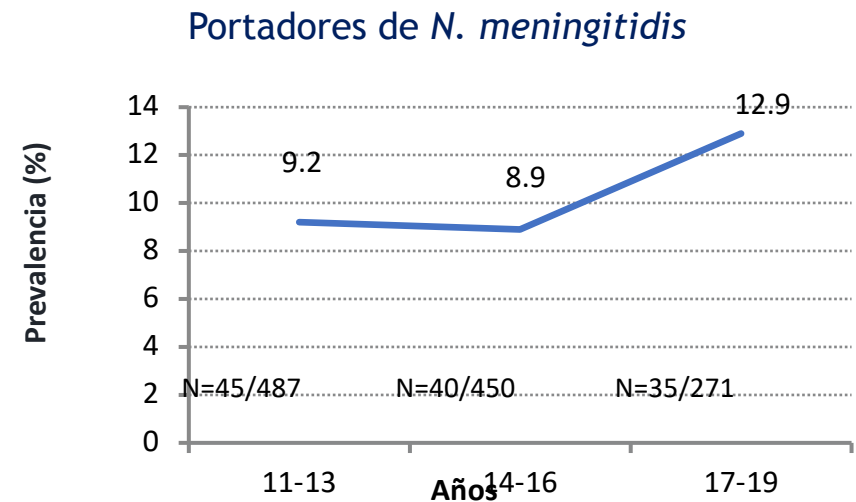
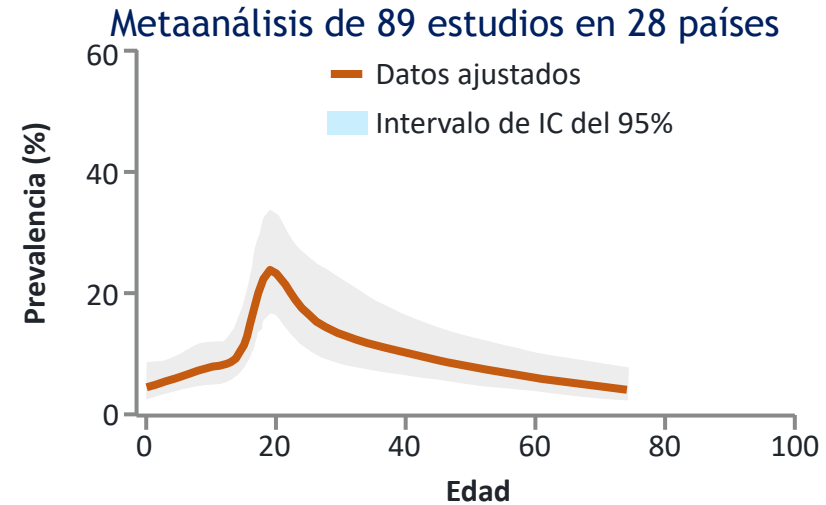
Parámetros para definición de brote de enfermedad meningocócica

- ✓ Aumento de 3-4 veces el número de casos en comparación con el mismo período de tiempo en años anteriores.
- ✓ Duplicación de los casos de una semana a la otra por un período de 3 semanas.
- ✓ Detección de más de dos casos en una institución durante un período menor de 3 meses.
- ✓ Aumento de la proporción de pacientes de 5 años o más.
- ✓ Aumento de casos en recién nacidos.

Portación de *N. meningitidis*: algunos datos de Brasil

- Los adultos jóvenes son la fuente más frecuente de transmisión a la comunidad
- Proporción de portadores de *N. meningitidis* por grupos de edad en Campinas, Brasil, 2012

Las tasas de portación a nivel mundial son bajas durante la infancia y llegan a su pico máximo a los 19 años de edad



Christensen H. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(12):853;

Pelton SI. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(4):329;

CDC. En: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. (The Pink Book).* 12th ed. 2012.

Moraes JC, Safadi M et al. Poster presented at ESPID 2013.



Actualización sobre enfermedad meningocócica y su prevención

Julia Bakir^a, María del Valle Juárez^a y Ángela Gentile^a

Gráfico 5. Tasas de portación de Neisseria meningitidis. Latinoamérica



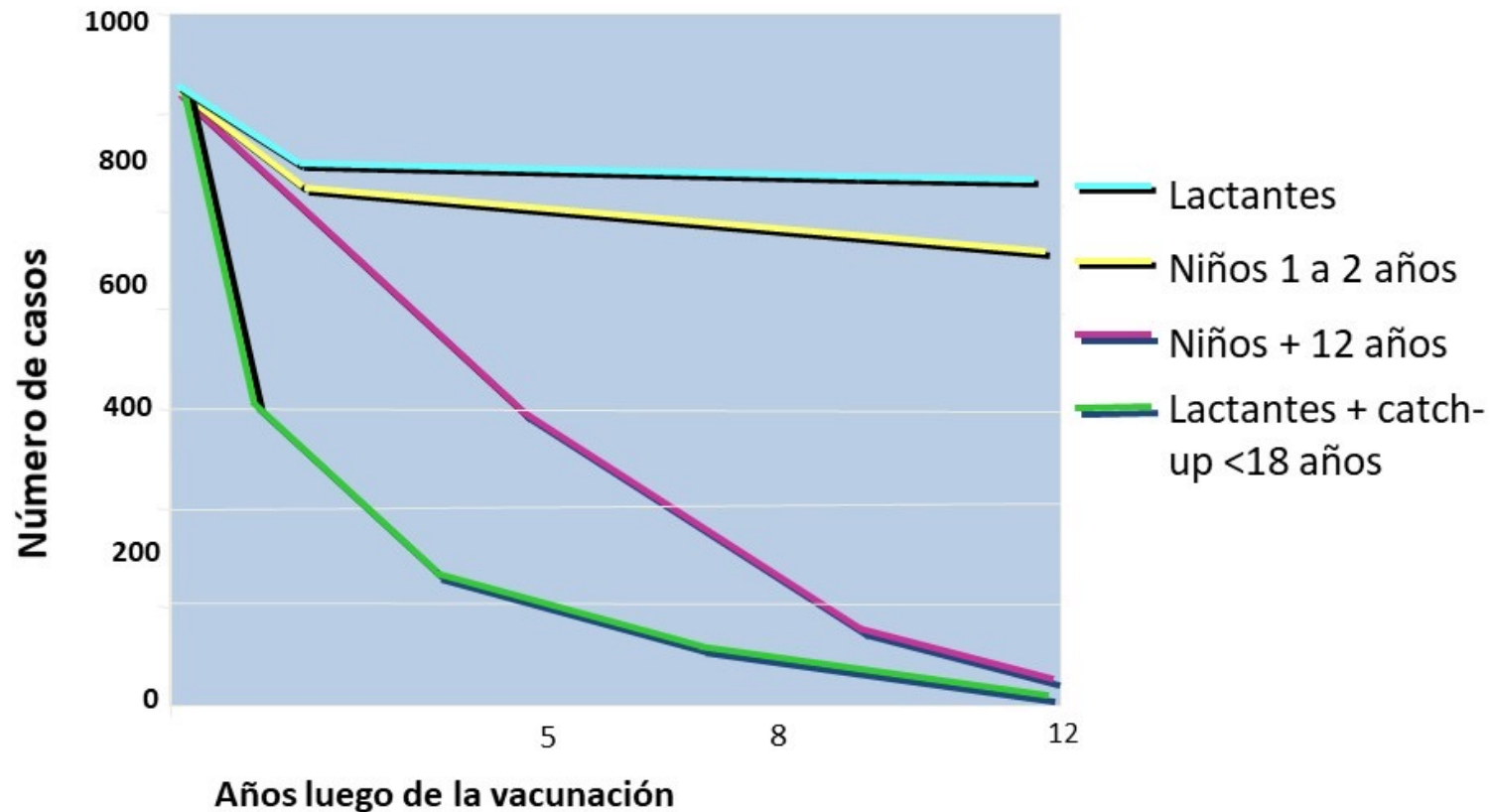
Tasas de portación nasofaríngea de *N. meningitidis* en países de Latinoamérica



Menos del 1 % de los portadores presentan enfermedad meningocócica

Experiencias en el mundo

Modelo dinámico sobre el Impacto de las diferentes Estrategias de Vacunación para Meningococo C



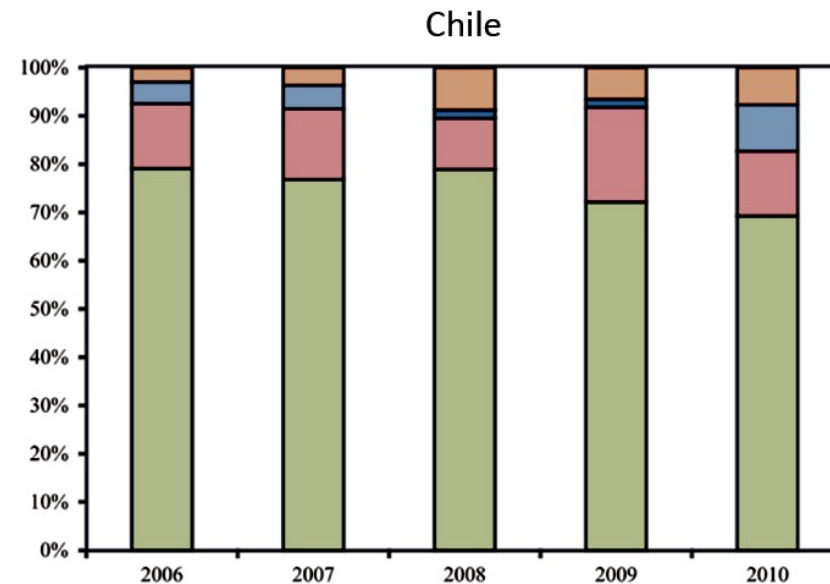
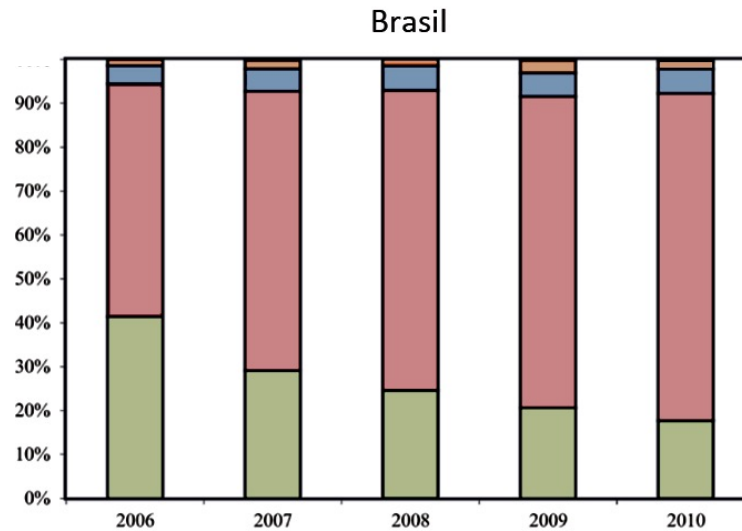
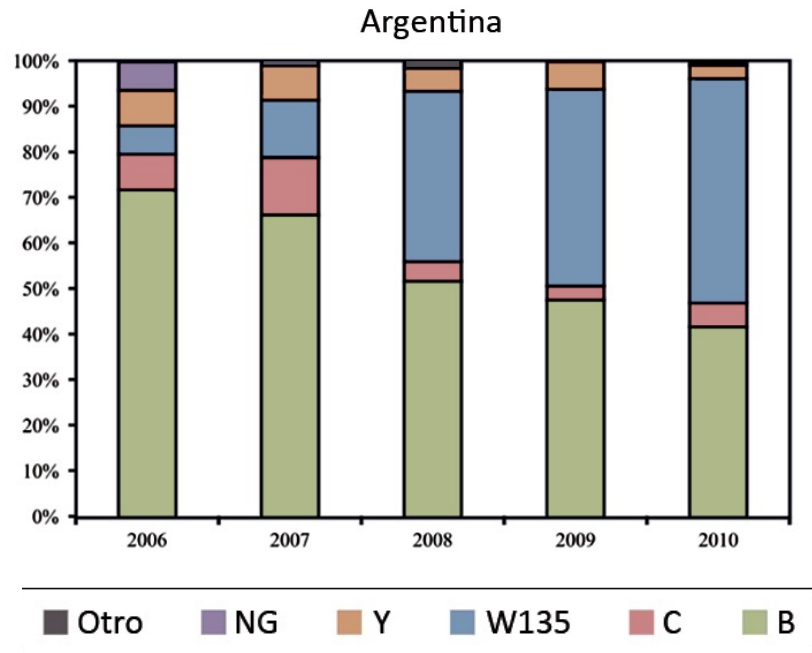
Mod. Trotter CL et al. Am J Epidemiol, Vol162, N1 2005

*Rutimman R.
En SADIP 2021*

Enfermedad meningocócica: siempre presente. Cambios en los serogrupos en el Cono Sur*

Eduardo Luis López y Roberto Debbag

Rev Chilena Infectol 2012; 29 (6): 587-594



Distribución de serogrupos por año en Argentina, Brasil y Chile. SIREVA II: 2006 - 2010.

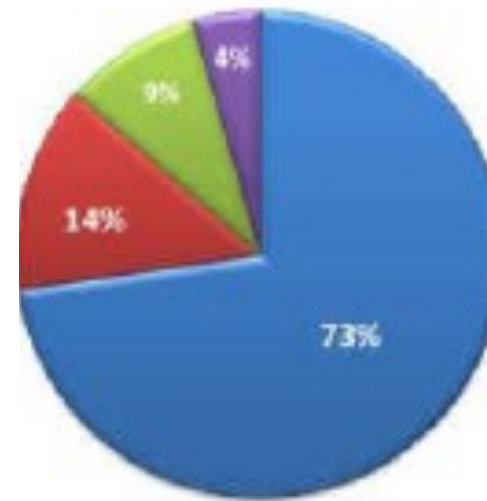
Argentina. Variación en serogrupos prevalentes



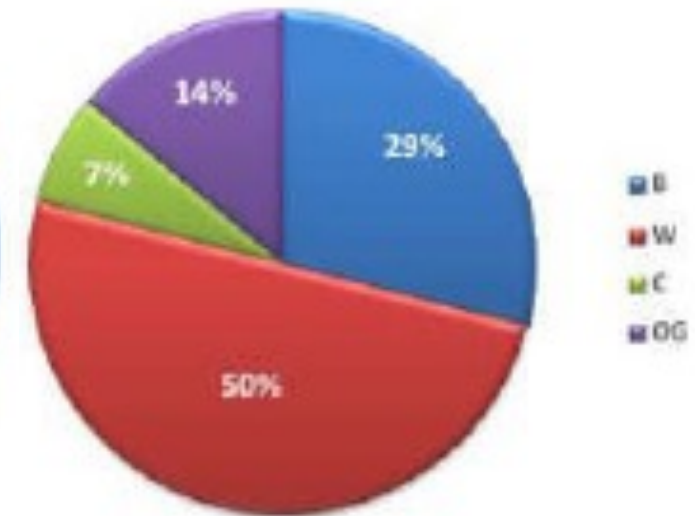
Neisseria meningitidis: serogrupos Argentina 2012-2019



Distribución porcentual de serogrupos en menores de 1 año (n:22)



Distribución porcentual de serogrupos 10-19 años (n:14)



Año 2019 . Argentina





RESISTANCE IN NEISSERIA MENINGITIDIS IN LAC

- In the past few years, an increasing number of *N. meningitidis* strains resistant to rifampin and ciprofloxacin have been detected and reported to RELAVRA.
- Resistance to penicillin mediated by β -lactamase production and reduced sensitivity to third generation cephalosporins have emerged. In some cases, these resistance mechanisms are associated with the same strain, and outbreaks reported.
- Recent reports of β -lactamase-producing *N. meningitidis* serogroup Y in the US, including eleven cases also resistant to ciprofloxacin.

➤ [J Antimicrob Chemother. 2021 Apr 13;76\(5\):1155-1159. doi: 10.1093/jac/dkab010.](#)

Emergence of MDR invasive *Neisseria meningitidis* in El Salvador, 2017–19

José Eduardo Oliva Marín ¹, Esmeralda Villatoro ², María Jose Luna ², Ana María Barrientos ³, Elmer Mendoza ³, Ana Paula S Lemos ⁴, Carlos H Camargo ⁴, Claudio T Sacchi ⁵, Marcos Paulo V Cunha ⁶, Marcelo Galas ⁷, Jean-Marc Gabastou ⁸

June 19, 2020 | 2 min read

Antibiotic-resistant *N. meningitidis* emerges in US

The most recent *MMWR* included a report about a novel, emerging strain of beta-lactamase-producing *Neisseria meningitidis* in the United States that is resistant to both penicillin and ciprofloxacin.

According to the report, 33 cases of penicillin-resistant *N. meningitidis* were reported from 2013 to 2020 in 12 states, including 11 cases in 2019 and 2020 that were resistant to both penicillin and ciprofloxacin. In all 33 cases, patients had isolates containing a *bla*_{ROB-1} beta-lactamase enzyme gene associated with penicillin resistance. Twenty-two of the cases occurred in Hispanic patients. Most patients were [young children](#) or older adults.