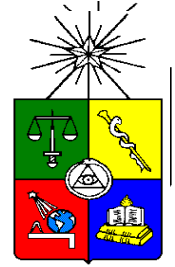




Enfermedad meningocócica en Chile

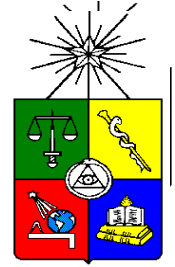
Dra María Elena Santolaya de P
Jefe Unidad Infectología Hospital Luis Calvo Mackenna
Profesor Titular Pediatría
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Conflictos de interés



- Investigadora Proyecto vacuna meningococo B Novartis
- Investigadora Proyecto vacuna meningococo B Pfizer

Enfermedad meningocócica



- Clínica
- Contexto epidemiológico
- Rol de vacunas antimeningocócicas
- Realidad Latinoamerica



Meningitis bacteriana y sepsis: agentes etiológicos según edad



Neonatos (≤ 2 m)

- *Streptococcus* grupo B
- *Escherichia coli* y otros bacilos entéricos gram-negativos
- *Listeria monocytogenes*



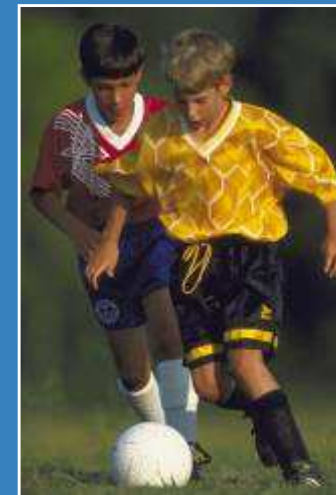
Lactantes y pre escolares (3 m–5 años)

- *Haemophilus influenzae* tipo b
- *Streptococcus pneumoniae*
- ***Neisseria meningitidis***

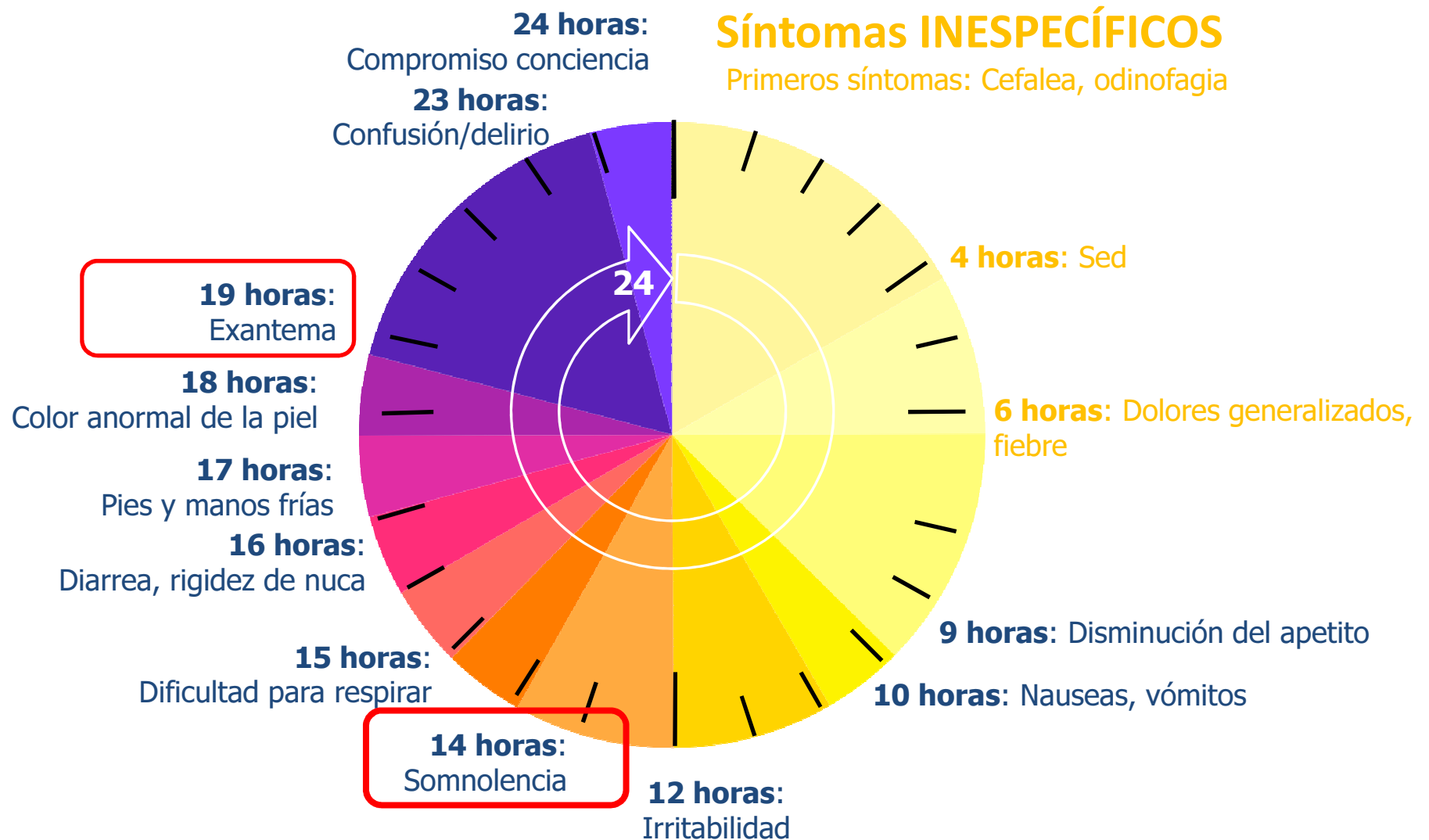


Escolares, adolescentes y adultos (>5 años)

- *S pneumoniae*
- ***N meningitidis***



Meningococemia



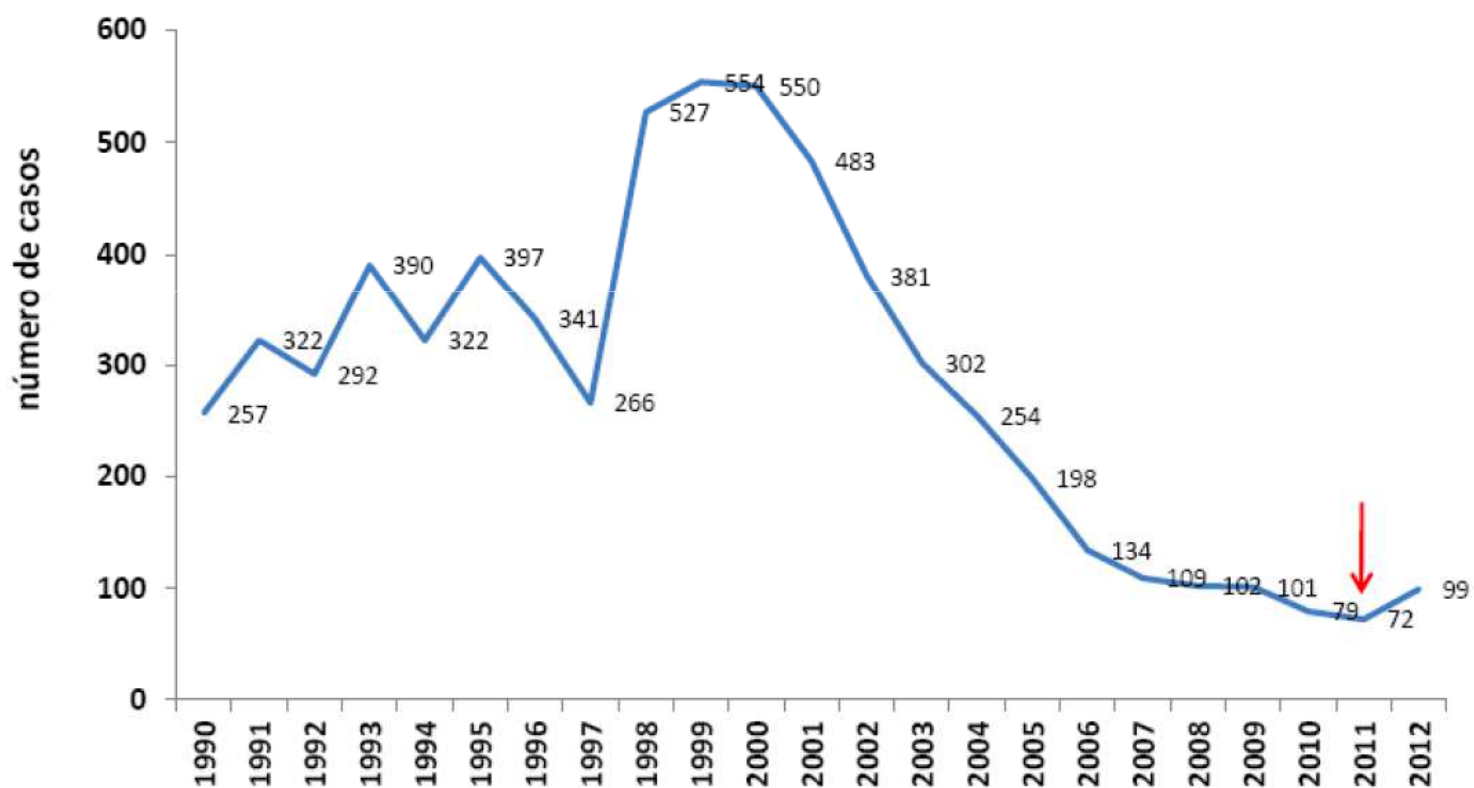
Presentación clínica

- En una serie de 100 niños con enfermedad invasora por *N. meningitidis*:
 - 71% fiebre
 - 42% hipotensión/lleno capilar lento
 - 49% petequias y/o púrpura
 - 34% vómitos
 - 30% letargia/irritabilidad
 - 16% *purpura fulminans*
 - 11% exantema maculopapular



Enfermedad meningocócica Chile 1990-2012

Disminución progresiva de casos

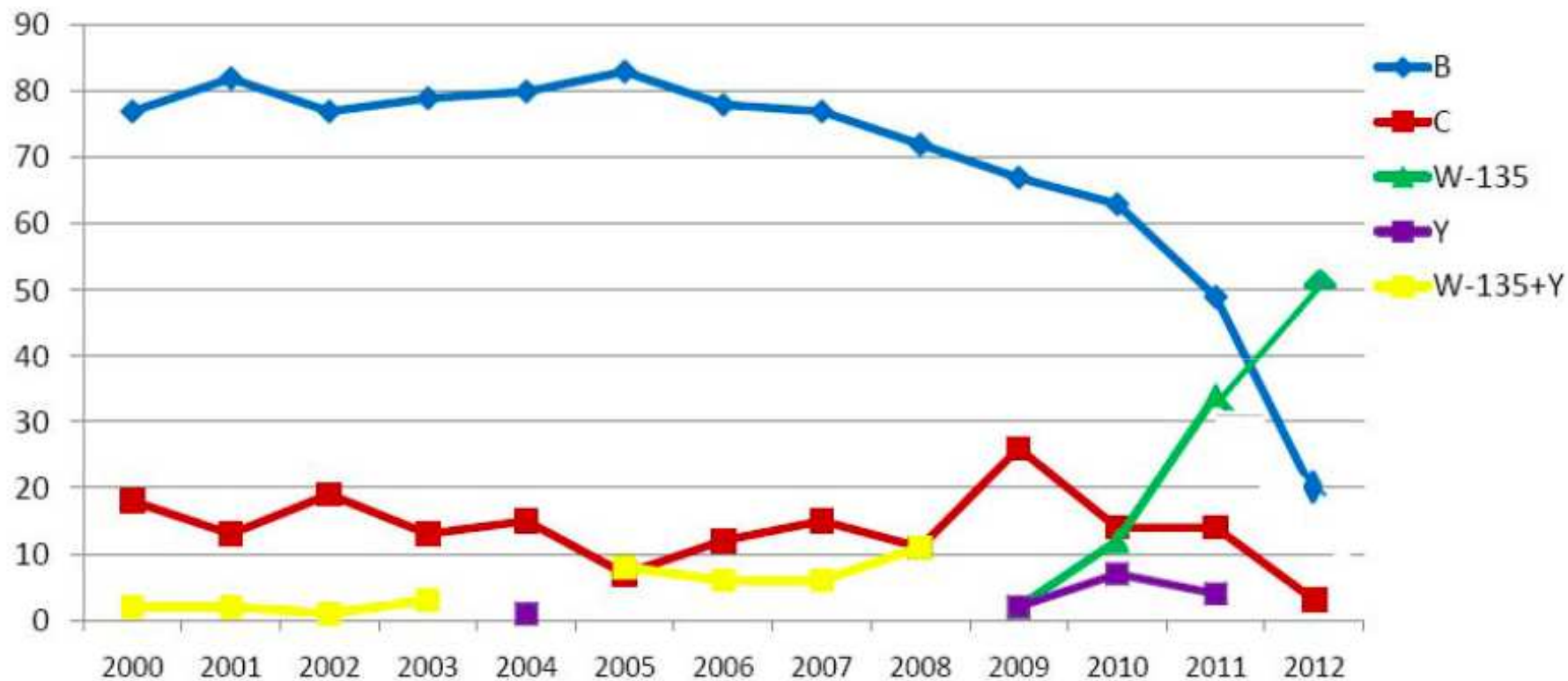


*Datos hasta semana 45 del 2012

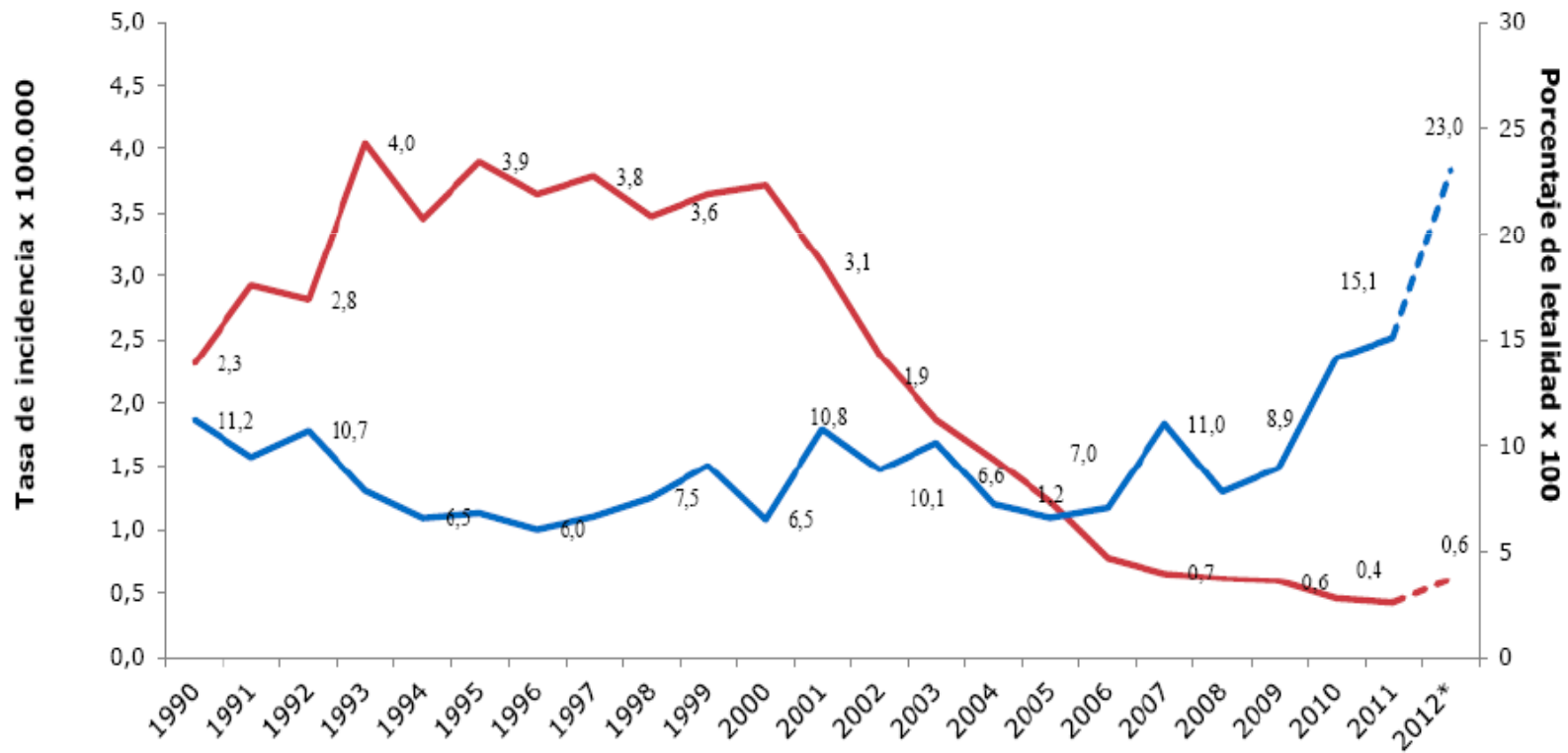
Fuente: Depto Epidemiología MINSAL

Distribución de serogrupos

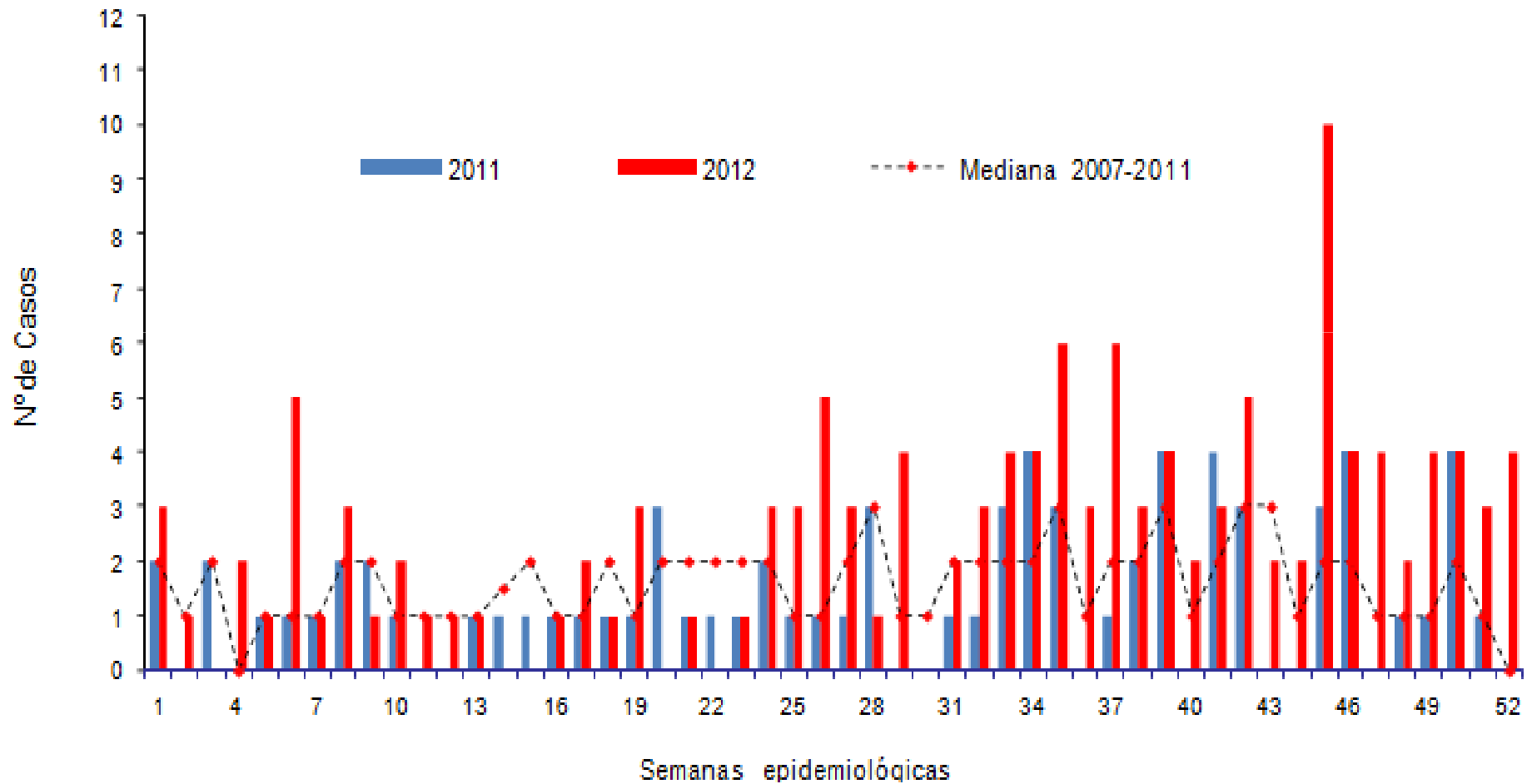
Disminución serogrupo B/aumento de W



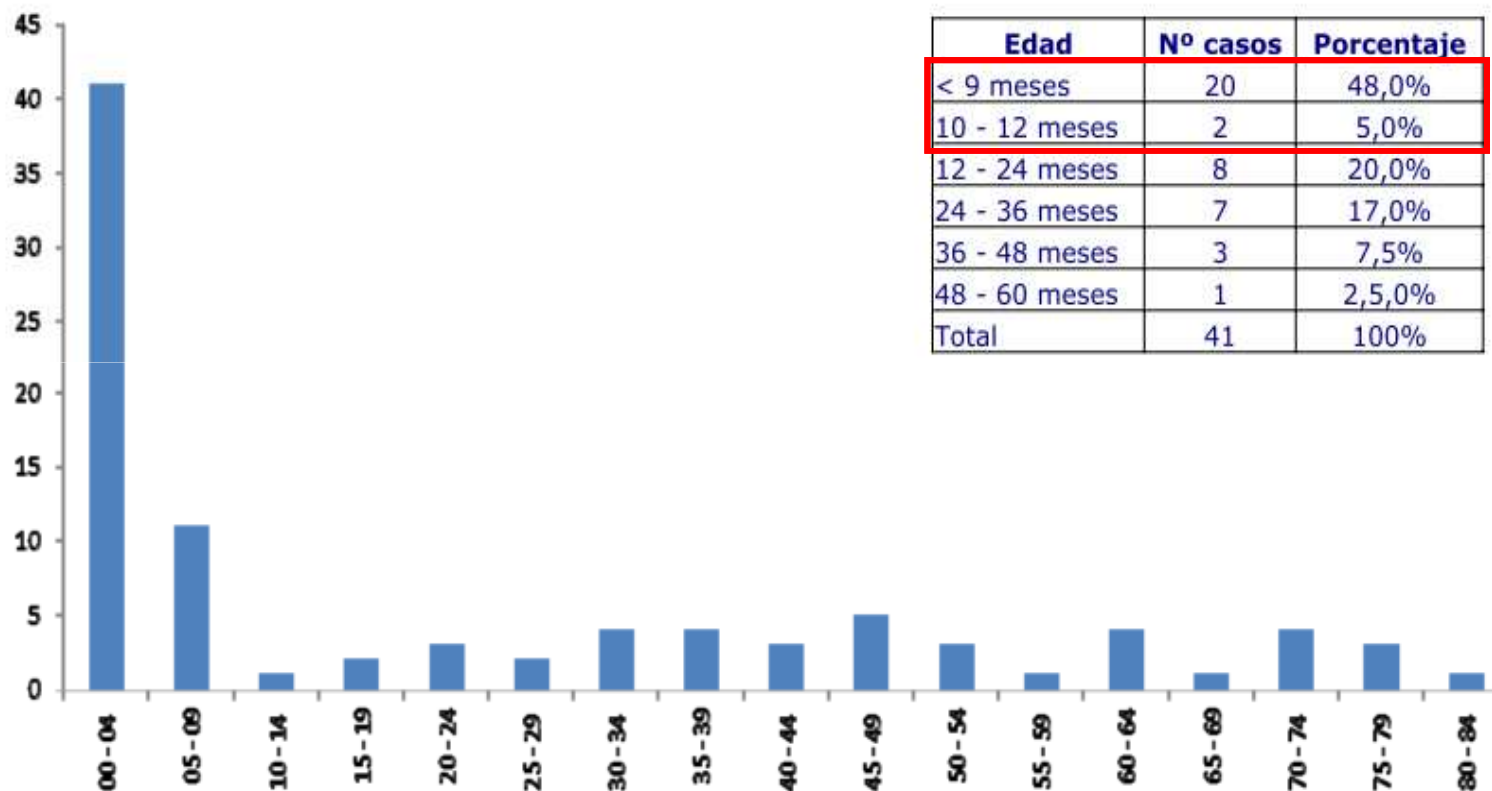
Incidencia/letalidad 1990-2012



Número de casos por semana epidemiológica Chile 2012



Distribución de casos por edad 2012



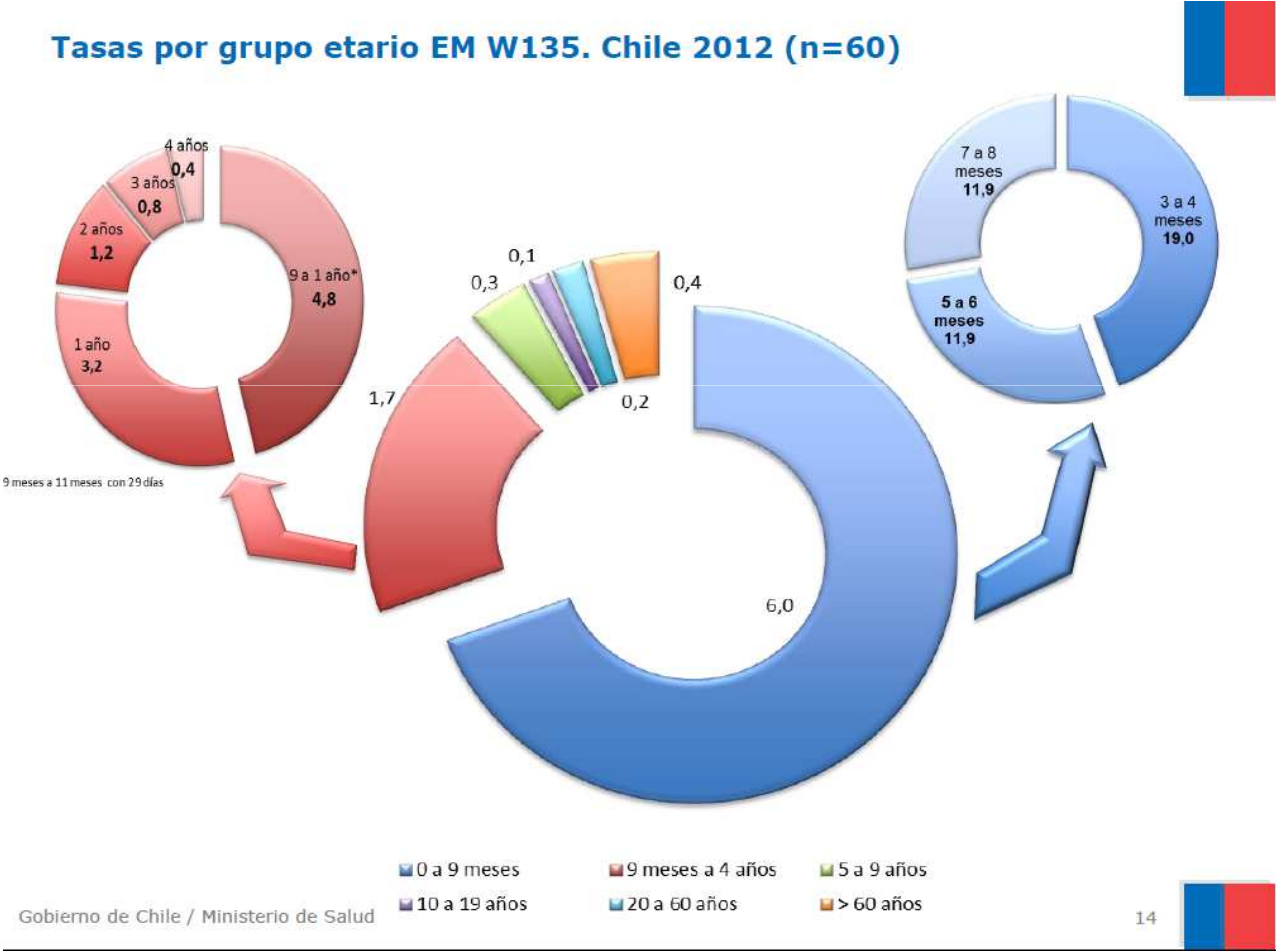
(*) Información preliminar hasta la SE 41.

Fuente: Formularios ENO, Departamento de Epidemiología – DIPLAS/MINSAL.

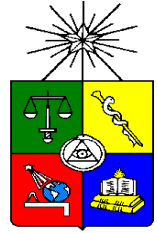
Tasas de EM-W. Chile 2012



Tasas por grupo etario EM W135. Chile 2012 (n=60)



Presentación clínica por serogrupo Chile 2012



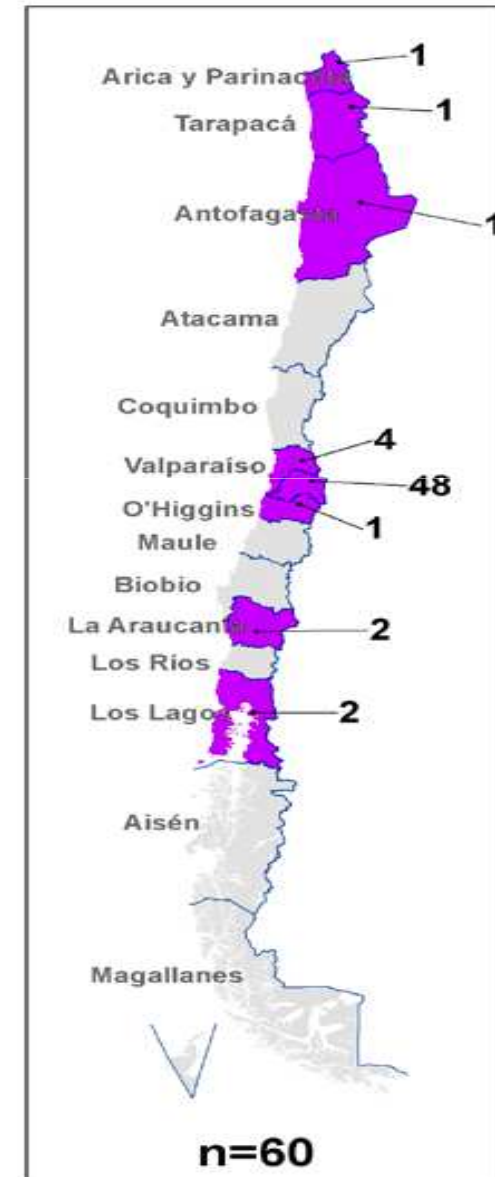
| Diagnóstico (CodigoCIE10) | Serogrupo | | | | | | | | Total |
|-----------------------------------|-----------|------|------------|------------|----------------|------------|-----------|------------------|-------|
| | ND | NHDN | NM GRUPO B | NM GRUPO C | NM GRUPO W-135 | NM GRUPO Y | Pendiente | Sin subtipificar | |
| Meningitis Meningocócica | 3 | 1 | 16 | 3 | 9 | | 1 | 4 | 37 |
| Sd. De Waterhouse-Friderichsen | | | 1 | | | | | | 1 |
| Meningococcemia aguda | 6 | | 8 | | 24 | | | 1 | 39 |
| Otras enfermedades Meningocócicas | 1 | | 1 | | 3 | | | | 5 |
| E. meningocócica, sin especificar | | | | | | 1 | | 2 | 3 |
| Sin diagnóstico | 3 | | 2 | | 1 | | 1 | 1 | 8 |
| Total general | 13 | 1 | 28 | 3 | 37 | 1 | 2 | 8 | 93 |

ND: Serogrupo no disponible (muestra no enviada al ISP).

En resumen, año 2012

- Aumento N° casos
- Incidencia: 0,6/100000
- Letalidad: 27%
- Serogrupos:
 - W (58%)
 - B (37%)
- Santiago: 80%
- 53% < 5 años
- Presentación clínica:
 - meningococemia: 67%
 - meningitis: 22%

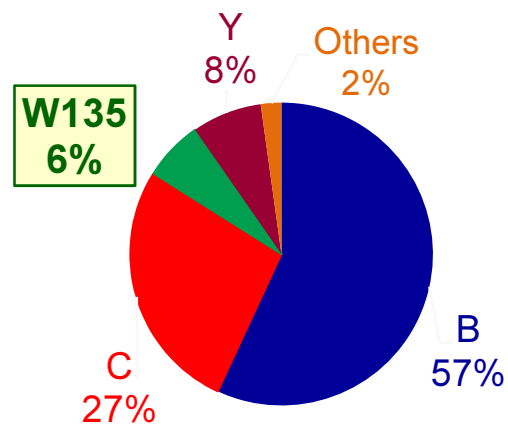
Casos EM W-135, Chile, año 2012



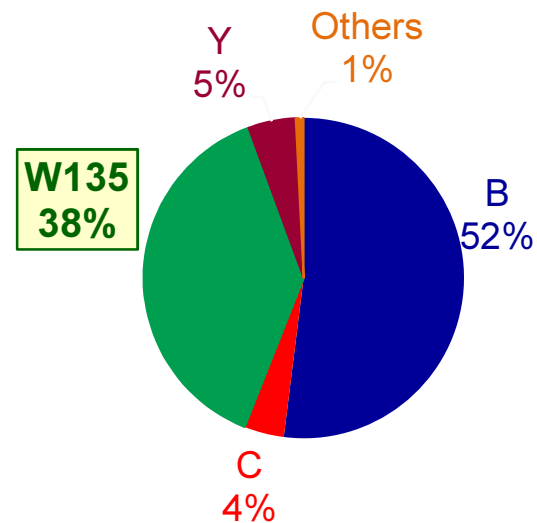
Argentina, cambio en serogrupo W



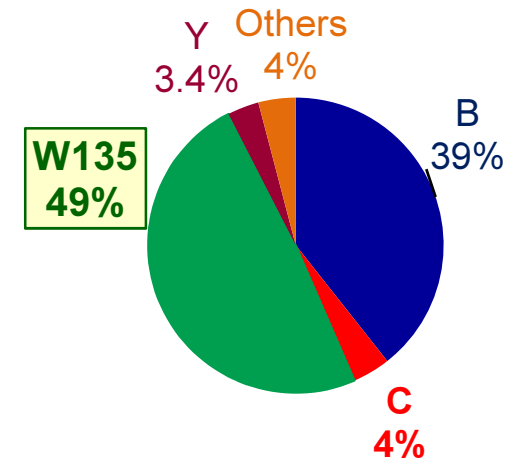
2000-2007 (n=815)



2008-2009 (n=250)



2010-2011 (n=292)



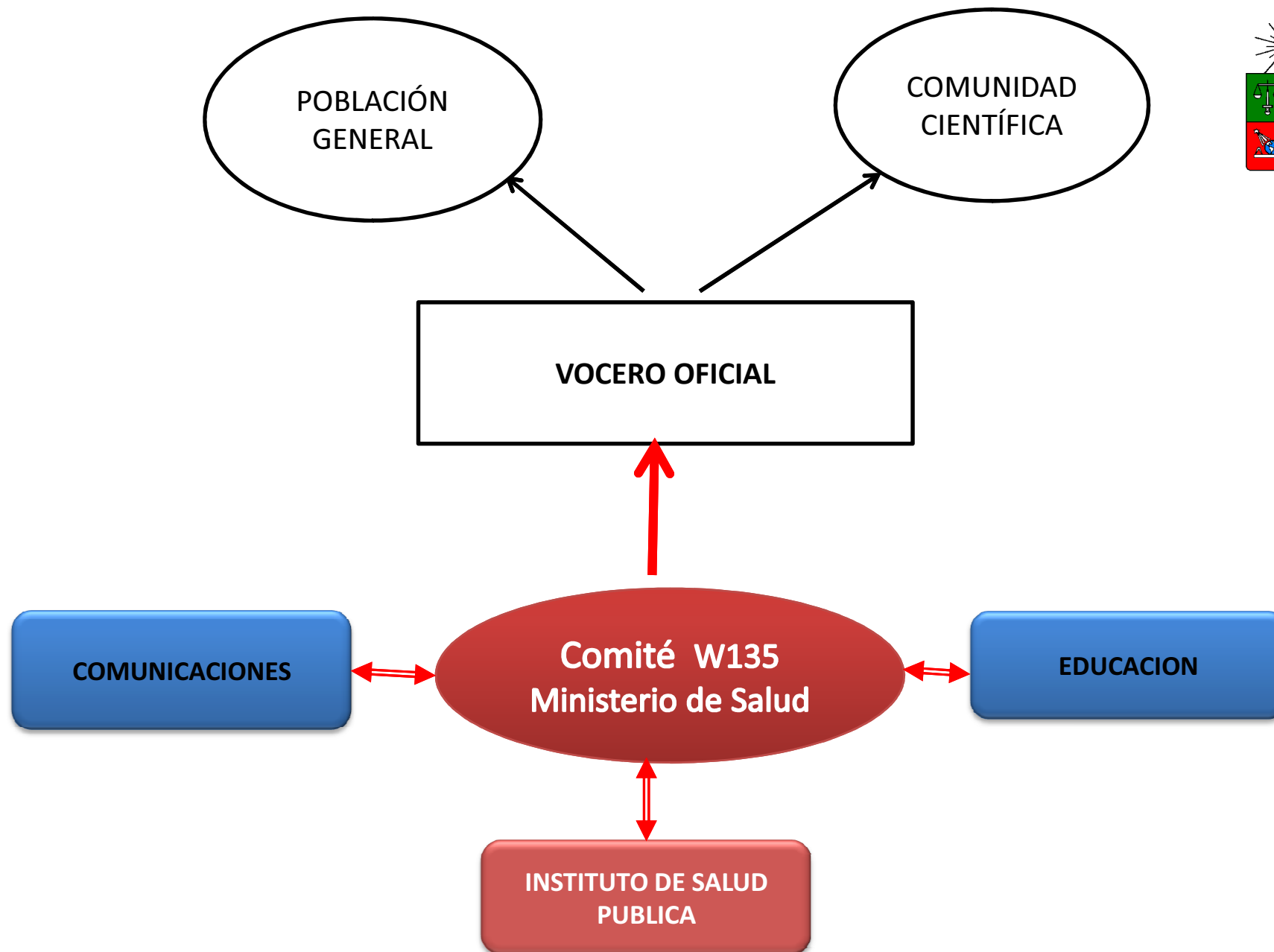
W135: ST-11 complex 11



Data source: SIREVA II
Efron, AM et al. *J Clin Microbiol*, 2009, 47:1979.



Plan de acción W 135



Acciones



- Vigilancia epidemiológica
- Manejo de los contactos
- Campaña de comunicación
- Inmunización (W135)
- Educación
- Estudios epidemiológicos
- Asesoría sociedades científicas
- OPS

Campaña de comunicación



Plan de Vacunación **W-135**
Gratuito
Antes del invierno 2013



Niños mayores de 9 meses
y menores de 5 años

SALA CUNA / JARDÍN INFANTIL
(Si no asiste a ninguno de estos establecimientos, se programará su vacunación en el consultorio o centro privado en convenio).

ELIGE PREVENIR
600 360 7777
SALUD RESPONDE
Más información en www.minsa.cl



Prevención W-135



Lava tus manos
constantemente.



Al estornudar o toser,
cubre tu boca con
tu antebrazo.



Ventila tu hogar
a diario.




Usa pañuelos de papel y
bótalos de inmediato.

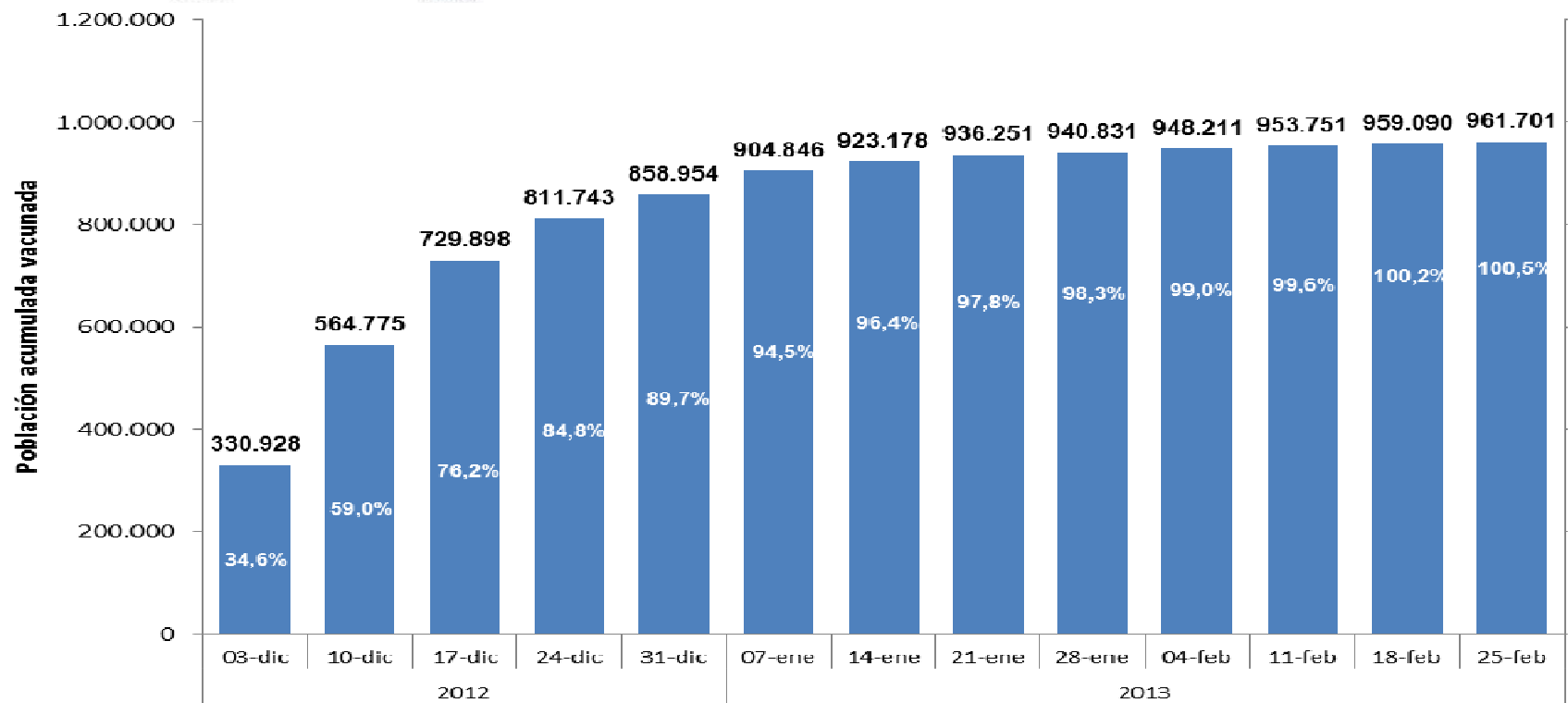


Prefiere actividades
al aire libre.

ELIGE PREVENIR
600 360 7777
SALUD RESPONDE
Más información en www.minsa.cl



Inmunización. 9 meses-<5 años





Chile, 2012-2013

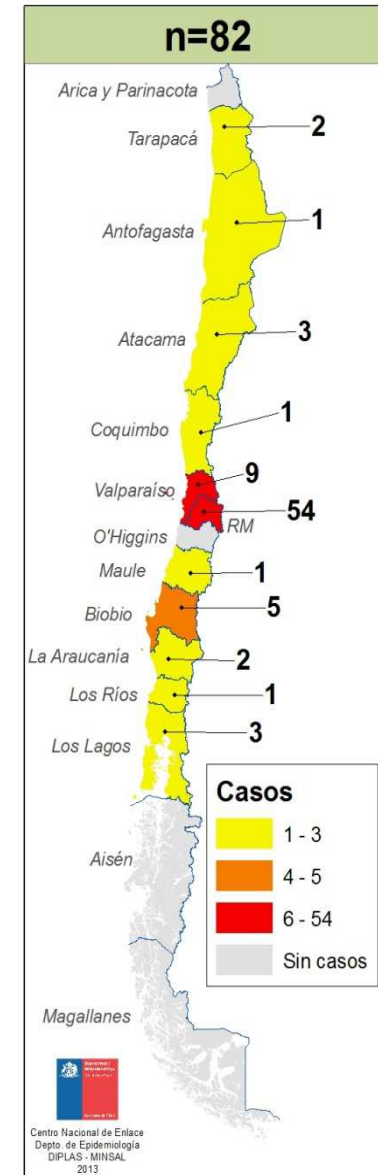
Número de casos de enfermedad por meningocócica W por edad, 2013

| Grupo Edad | Serogrupo B | | | Serogrupo W135 | | |
|---------------|-------------|----------|----------|----------------|----------|-----------|
| | F | M | Total | F | M | Total |
| <1 | | | 0 | 5 | 1 | 6 |
| 1-4 | 1 | 1 | 2 | | | 0 |
| 5-9 | | | 0 | | | 0 |
| 10-14 | | | 0 | | | 0 |
| 15-19 | | | 0 | | 1 | 1 |
| 20-24 | | | 0 | | | 0 |
| 25-29 | | | 0 | | 1 | 1 |
| 30-34 | | | 0 | 1 | | 1 |
| 35-39 | | | 0 | | | 0 |
| 40-44 | | | 0 | | 1 | 1 |
| 45-49 | | | 0 | | | 0 |
| 50-54 | | | 0 | | | 0 |
| 55-59 | | | 0 | | | 0 |
| 60-64 | | | 0 | | 2 | 2 |
| >65 | | | 0 | | 1 | 1 |
| Total | 1 | 1 | 2 | 6 | 7 | 13 |

* Información hasta la SEN°11

Fuente: Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana
Instituto de Salud Pública de Chile

Casos EM W135. Chile, Enero - Diciembre 2013.



Número de casos de enfermedad por meningocócica W por edad, 2013

Igual incidencia global (país)

Casos EM W135. Chile, Enero - Diciembre 2013.

n=82

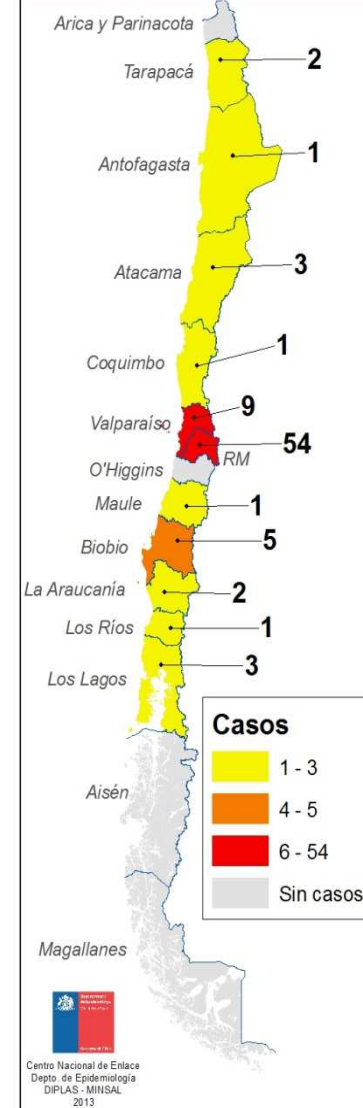
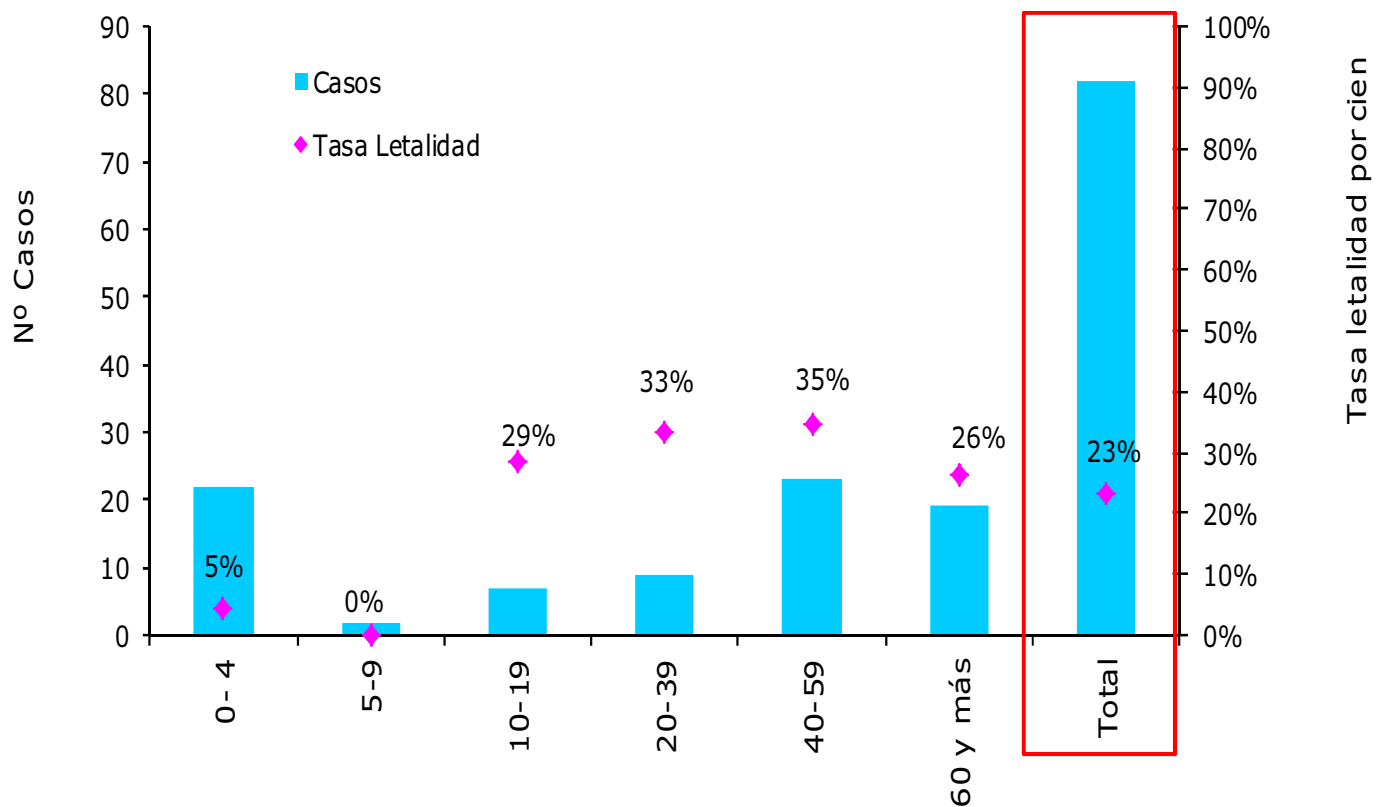


Gráfico 9

Tasa de letalidad de EM por W-135, según grupo de edad.
Chile, Enero-diciembre (*), año 2013



Mayor N° de casos, < de 1 año

| | | |
|---------------|-----|--------------|
| Recién Nacido | BCG | Tuberculosis |
| | | Hepatitis B |

Hay vacuna ACWY aprobada desde los dos meses

| | Vacunas | Enfermedades |
|--------------------|----------------------------|--|
| 12 meses | Antimeningocócica | Enfermedad Meningocócica |
| | Tres vírica | Sarampión, Rubéola, Paperas |
| | Neumocócica conjugada | Enfermedades por Neumococo |
| 18 Meses | Pentavalente | Hepatitis B Difteria, Tétanos, Tos Convulsiva H. Influenza B |
| | Polio oral | Poliomielitis |
| | Hepatitis A* | Hepatitis A |
| 1° Básico | Tres vírica | Sarampión, Rubéola, Paperas |
| | dT _p (acelular) | Difteria, Tétanos, Tos Convulsiva |
| Niñas de 4° Básico | VPH | Infección por Virus Papiloma Humano |
| 8° Básico | dT _p (acelular) | Difteria, Tétanos, Tos Convulsiva |
| Adultos de 65 años | Neumocócica Polisacárida | Enfermedades por Neumococo |

*Sólo para la Región de Arica y Parinacota y Tarapacá

CONSENSUS

A Consensus Statement: Meningococcal Disease Among Infants, Children and Adolescents in Latin America

Ricardo Walter Rüttimann, MD, Angela Gentile, MD,† Mercedes Macias Parra, MD,‡
Xavier Saez-Llorens, MD,§ Marco Aurelio Palazzi Safadi, MD, PhD,¶ and Maria Elena Santolaya, MD||*

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 33, Number 3, March 2014

RECOMMENDATIONS

(1) There is a clear need for better surveillance systems across the region. The establishment of sentinel-based active surveillance systems, along with passive systems, incorporating population-based data, will be crucial to ensure accurate estimates of disease burden. Standardized passive and active surveillance systems, with quality information, should be developed to acknowledge the burden of the disease, including incidence, case-fatality rates and prevalent serogroups in Latin America. Carriage studies are mandatory. (2) Countries should make greater use of the PCR assays to improve the sensitivity of diagnosis and surveillance of IMD. (3) All efforts should be made to provide adequate infrastructure conditions for early diagnosis and treatment and to reduce case-fatality rates and morbidity associated to meningococcal disease. (4) Development of vaccines with broader coverage and more immunogenic in young infants is needed. (5) Prevention strategies should include immunization of young infants and catch-up in children and adolescents, but these policies needs to be tailored according to individual country, cost-effectiveness studies and knowledge of disease burden, before initiating widespread national immunization programs. (6) Due to the crowded infant immunization schedule, the development of combined meningococcal vaccines and the



Redondeando

Relevante para un pediatra



Reconozca la enfermedad

Dg y tratamiento oportuno

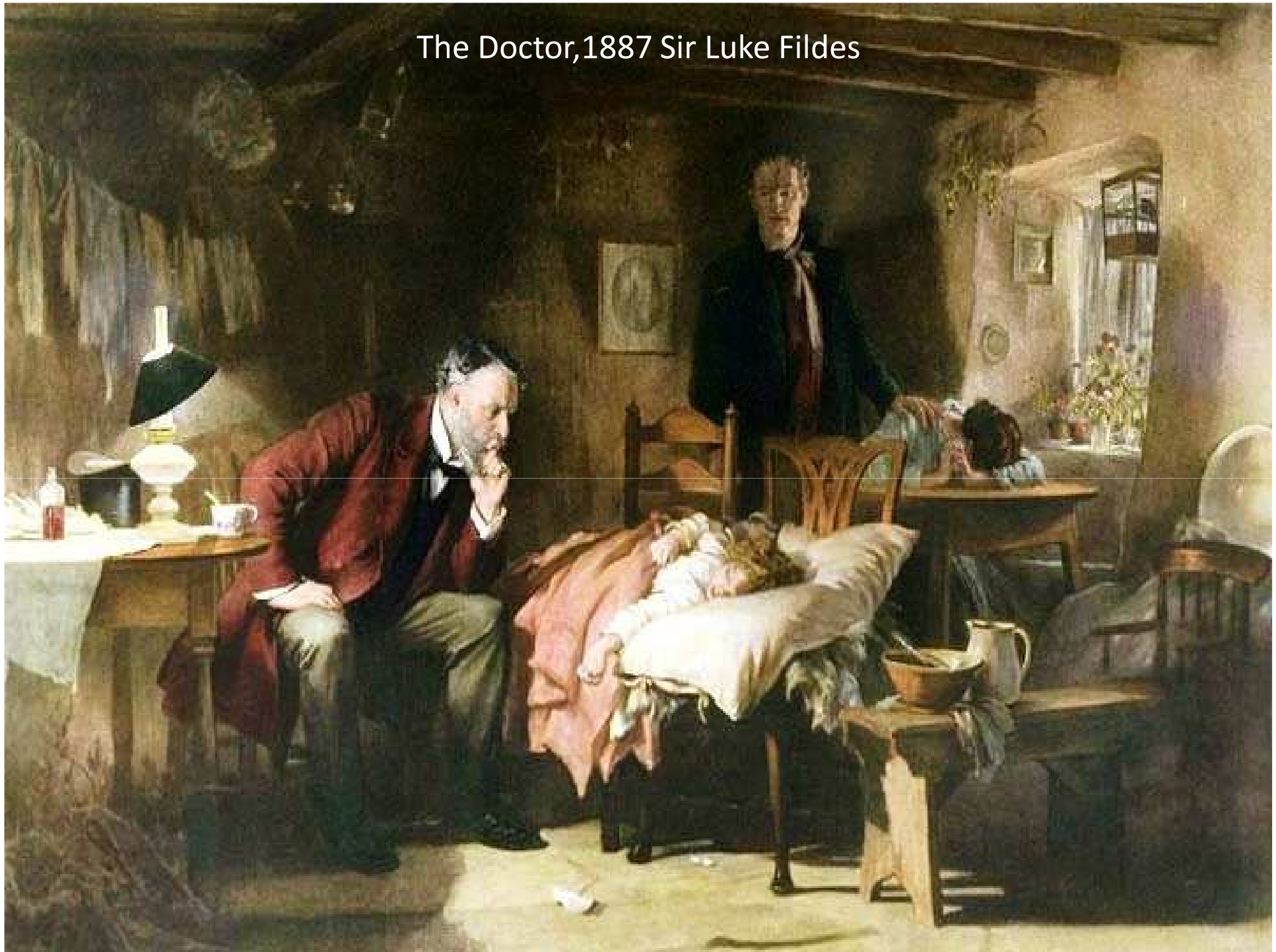
Reanimación, UCI, urgencia uso antimicrobianos

Notificación inmediata

Manténgase actualizado, abril/2014

Vacunas disponibles A, C, W, Y y serogrupo B

The Doctor, 1887 Sir Luke Fildes





Muchas gracias

Características de las cepas circulantes en Chile 2010 (n 58), 2011 (n 62), 2012 n 78 con 21 caracterizadas



| ST | Clonal Complex | Serogroup | Total |
|------|-----------------------------|-------------|-------|
| 1768 | ND | Y | 2 |
| 2003 | ND | B | 2 |
| 9219 | ND | Y | 1 |
| 9220 | ND | B | 1 |
| 9221 | ND | C | 1 |
| 9226 | ND | 29E:NT:P1.9 | 2 |
| 9232 | ND | B | 1 |
| 9233 | ND | B | 3 |
| 9234 | ND | B | 1 |
| 9235 | ND | B | 1 |
| 11 | ST-11 complex/ET-37 complex | C | 4 |
| 11 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 5 |
| 9222 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 1 |
| 1824 | ST-167 complex | Y | 1 |
| 183 | ST-23 complex/Cluster A3 | C | 2 |
| 1161 | ST-209 complex | B | 1 |
| 32 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 6 |
| 2493 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 1 |
| 3822 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 1 |
| 5138 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 2 |
| 35 | ST-35 complex | B | 1 |
| 44 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 11 |
| 2973 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 1 |
| 9218 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 1 |
| 461 | ST-461 complex | B | 1 |
| 885 | ST-885 complex | C | 1 |

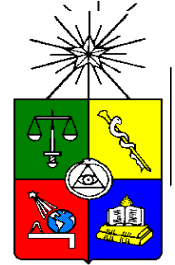
| ST | Clonal Complex | Serogroup | Total |
|------|-----------------------------|-----------|-------|
| 1768 | ND | C | 1 |
| 9220 | ND | C | 1 |
| 9910 | ND | C | 1 |
| 9915 | ND | C | 1 |
| 9914 | ND | B | 1 |
| 9915 | ND | B | 2 |
| 11 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 11 |
| 11 | ST-11 complex/ET-37 complex | C | 1 |
| 1025 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 4 |
| 1025 | ST-11 complex/ET-37 complex | B | 1 |
| 3298 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 1 |
| 5036 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 1 |
| 9911 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 1 |
| 3922 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 1 |
| 1416 | ST-17 complex | Y | 1 |
| 32 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 9 |
| 2493 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 1 |
| 3822 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 3 |
| 9912 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 3 |
| 9912 | ST-32 complex/ET-5 complex | W135 | 1 |
| 9916 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 1 |
| 35 | ST-35 complex | W135 | 1 |
| 35 | ST-35 complex | C | 1 |
| 41 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 1 |
| 44 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 9 |
| 44 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | Y | 1 |
| 44 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | W135 | 1 |
| 1560 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 1 |
| 5881 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 1 |
| 9905 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 1 |

| ST | Complejo Clonal | Serogroup | Total |
|------|-----------------------------|-----------|-------|
| 11 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 6 |
| 2961 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 1 |
| 9919 | ST-198 complex | C | 1 |
| 32 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 6 |
| 3822 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 1 |
| 7780 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 1 |
| 9918 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 1 |
| 44 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 3 |
| 8528 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 1 |
| | | W135 | 38 |
| | | C | 2 |
| | | B | 17 |
| | | Y | 1 |

Realizado por Instituto de Salud Pública



Enfermedad meningocócica

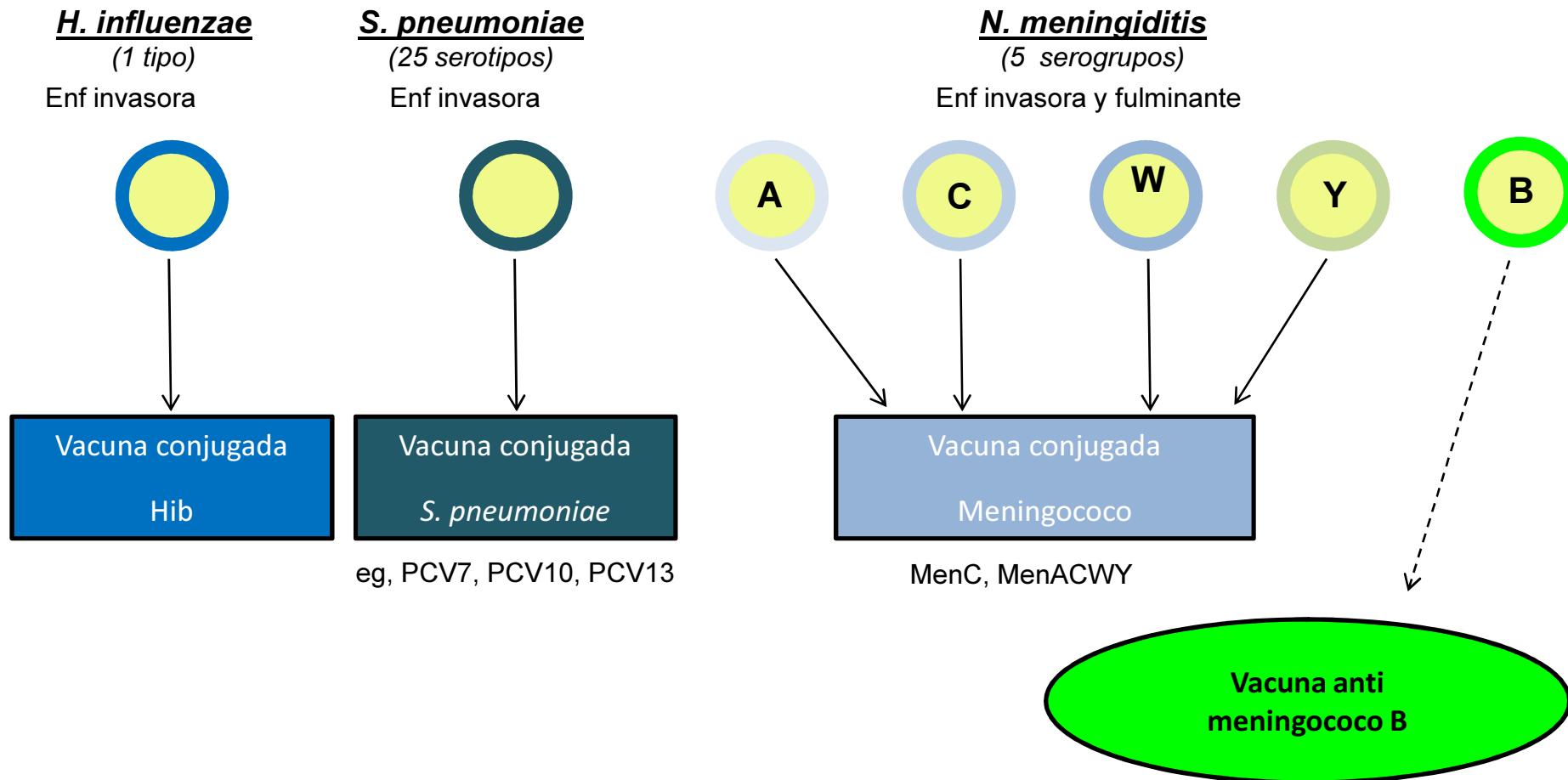


- Contexto epidemiológico/clínico
- Desarrollo vacunas antimeningocócicas
- Vacunas antimeningococo ACWY
- Vacunas antimeningococo B

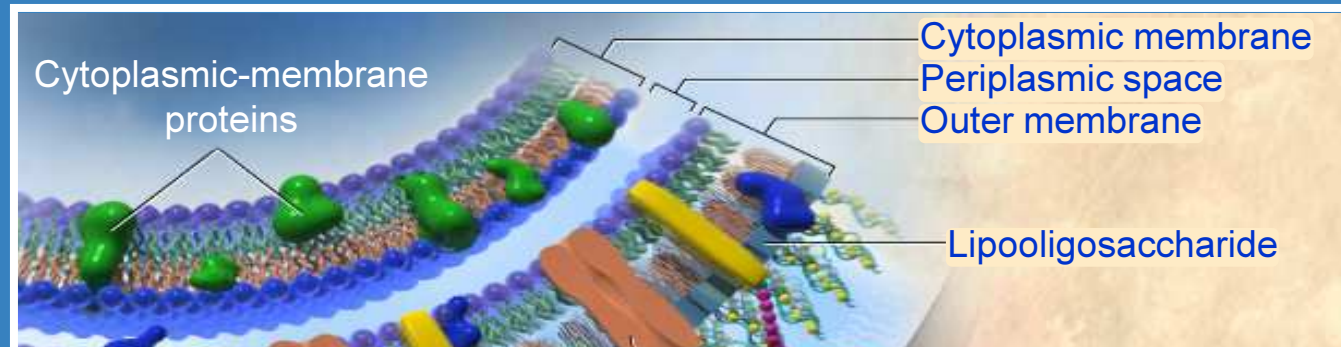
Bacterias capsuladas como causa de meningitis y sepsis



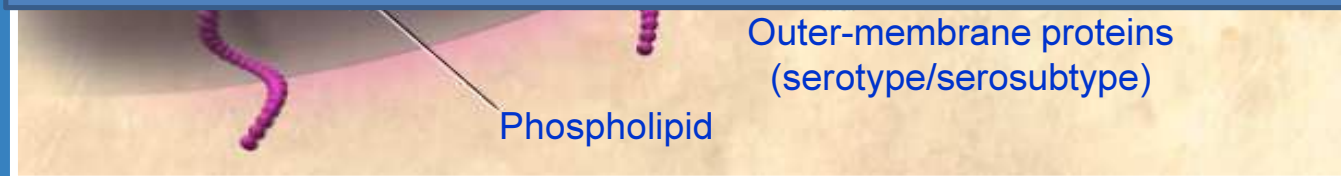
- Prevención a través de vacunación programática: clave en el control



Neisseria meningitidis



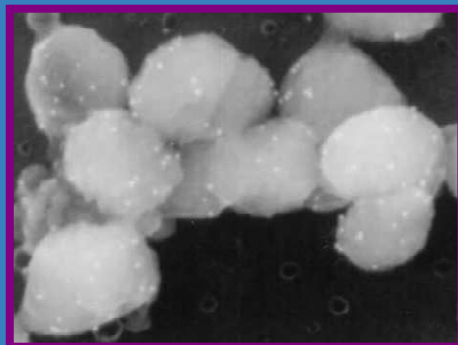
Polisacárido capsular: Serogrupos (13)
A, B, C, W, Y



Vacunas polisacáridas

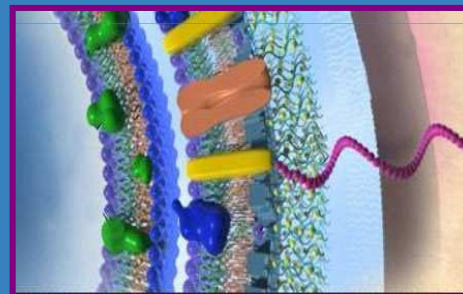


- Ag: Polisacárido capsular purificado, *N. meningitidis* serogrupo específico¹. Segura y efectiva¹



*N. meningitidis*²

Aislamiento



Polisacárido capsular³

Purificación



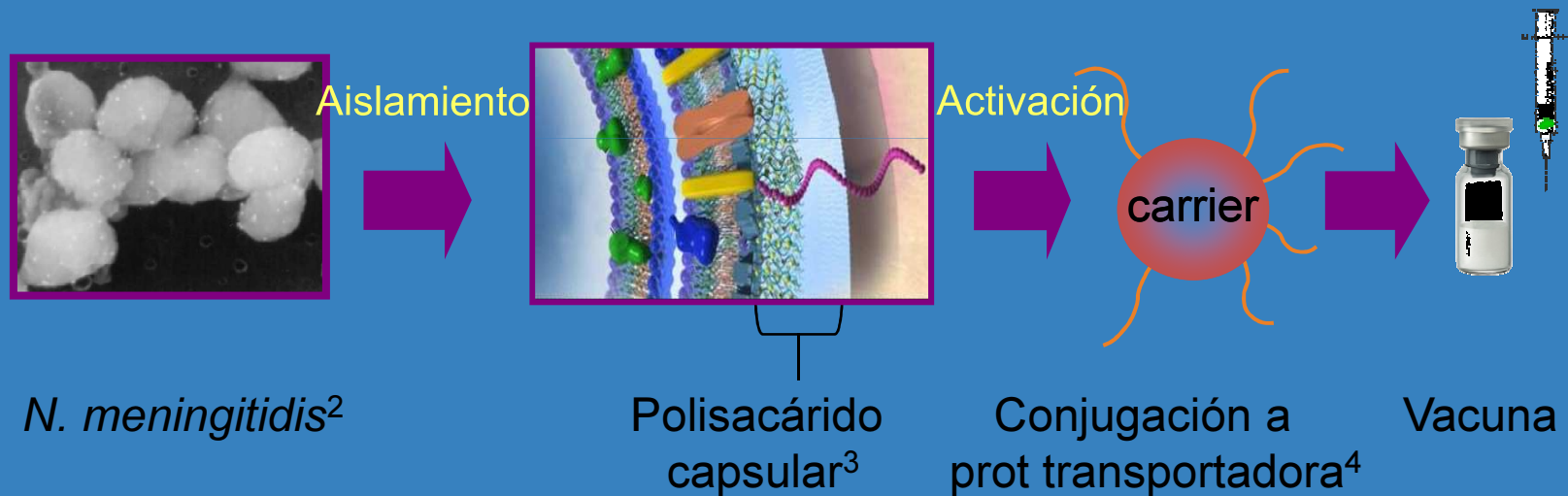
Vacuna

1. Price. *Curr Pharm Des* 2007;13:2009-14; 2. Post et al. *Infect Immun* 2003; 64:7-55; 3. Modified from Rosenstein et al. *N Engl J Med* 2001;344:1378-88.

Vacunas conjugadas



- Conjugación química de PS de *N. meningitidis* a proteínas transportadoras¹
- Mejoría de la respuesta inmune sobre las vacunas polisacáridas¹



1. Harrison LH. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:142-164; 2. Post DMB, et al. *Infect Immun.* 2003:647-655;
3. Modified from Rosenstein NE, et al. *N Engl J Med.* 2001;344:1378-1388; 4. Ravenscoft N, et al. In: Frosch M, Maiden MCJ, eds. *Handbook of Meningococcal Disease.* 2006:chap 17.

Vacunas *Nmen*



- **Polisacáridas**

- A y C; A/C/W/Y

- **Conjugadas:**

- C; A/C/W/Y

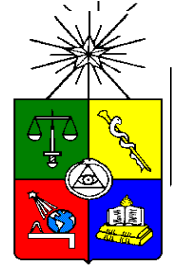
- **Dificultad en serogrupo B**

- Similitud del PS capsular con moléculas de adhesión de células neurales humanas.

Lo H, Lancet InfectiousDisease 2009; 9(7): 418-427.

Finne J, J Immunol. 1987; 138:4402 -4407

Vacunas antimeningocócicas



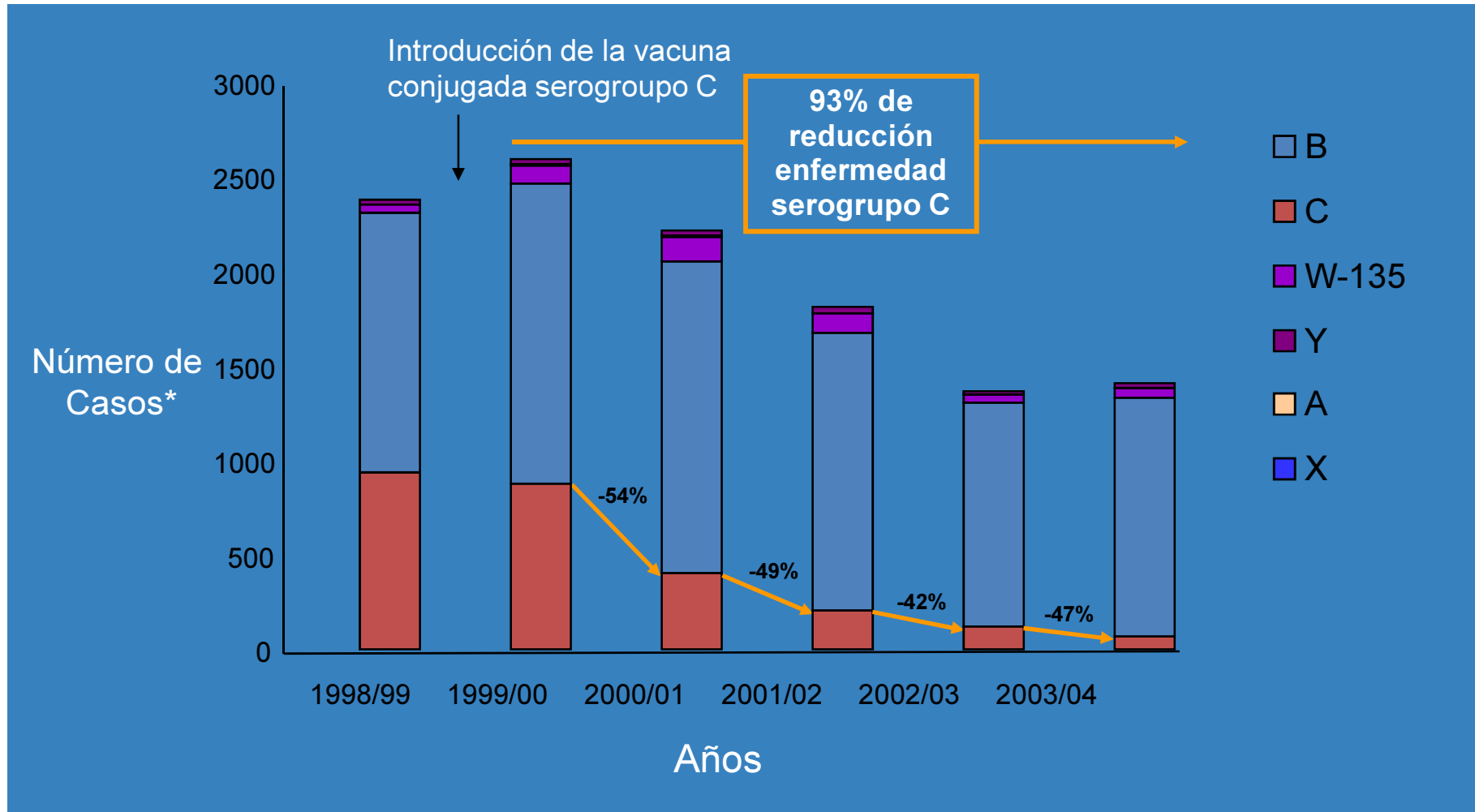
- Contexto epidemiológico/clínico
- Desarrollo vacunas antimeningocócicas
- Vacunas antimeningococo ACWY
- Vacunas antimeningococo B

Vacunas conjugadas meningococo C

| Fabricante | Vacuna | Componentes | Adjuvante |
|-------------------|-------------|---|---------------------|
| Wyeth Vaccines | Meningitec™ | 10 µg O-acetylated group C Oligosaccharide conjugated to 11–25 µg CRM ₁₉₇ | AlPO ₄ |
| Novartis Vaccines | Menjugate® | 10 µg O-acetylated group C Oligosaccharide conjugated to 11–25 µg CRM ₁₉₇ | Al(OH) ₃ |
| Baxter Bioscience | NeisVac- C™ | 10 µg de-O-acetylated group C Oligosaccharide conjugated to 10–20 µg tetanus toxoid | Al(OH) ₃ |
| GSK | Menitorix™ | 5 µg Hib polysaccharide & 5 µg group C polysaccharide each conjugated to ~17.5 µg of tetanus toxoid | None |

Granoff DM, Harrison L, Borrow R. Meningococcal vaccines. *In*: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Saunders; 2008.

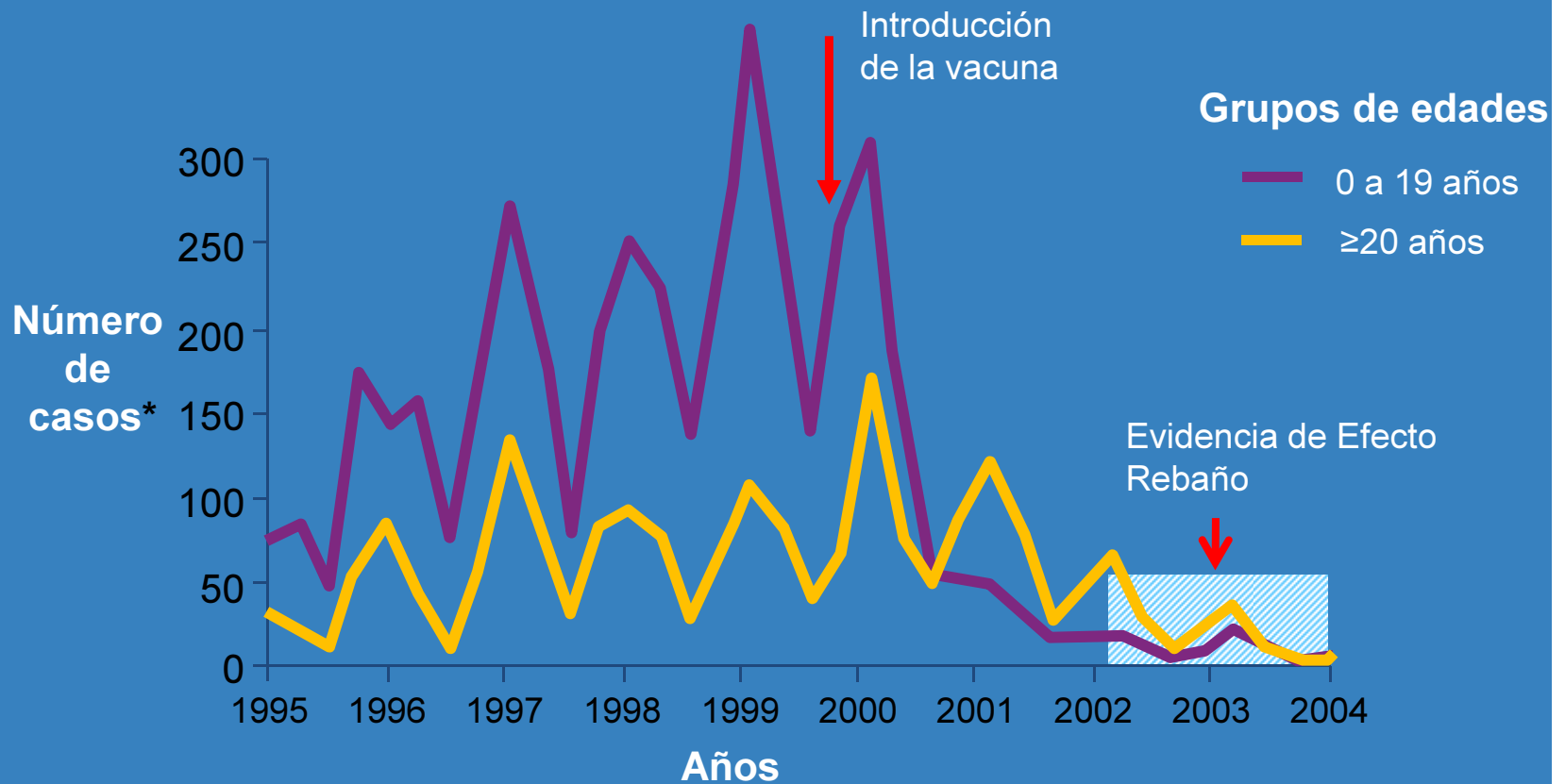
Programa de vacunación con MenC conjugada *Reino Unido*



*Casos confirmados por laboratorio.
Gray SJ, et al. *J Med Microbiol.* 2006;55:887-896.

Efecto rebaño después de la vacunación anti Meningococo C en <18 años. *Reino Unido*

En 1999, el Reino Unido introdujo la vacuna en el esquema de vacunación de rutina a los 2, 3 y 4 meses de edad, y a todos los niños menores de 18 años en una campaña de “catch-up”



*Casos confirmados

Trotter CL, et al. *Lancet*. 2004;364:365-367.

Composición de las vacunas tetravalentes conjugadas A/C/W/Y

| Fabricante | Vacuna | Componentes | Adjuvante |
|-------------------|---------------|--|------------------|
| Sanofi Pasteur | Menactra® | 4 µg each of serogroups A, C, Y and W-135 polysaccharides conjugated to diphtheria toxoid | none |
| Novartis Vaccines | Menveo™ | 10 µg of serogroup A & 5 µg each of serogroups C, W-135 and Y polysaccharides conjugated to CRM ₁₉₇ | none |
| GSK | Nimenrix® | 5 µg polysaccharide from each of serogroups A, C, Y and W-135 conjugated to ~44 µg of TT | none |

Vacunas antimeningocócicas

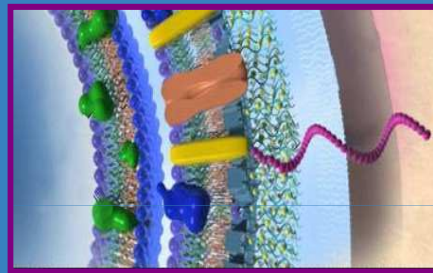


- Epidemiología enfermedad meningocócica
- Desarrollo vacunas antimeningocócicas
- Vacunas antimeningococo ACWY
- Vacunas antimeningococo B

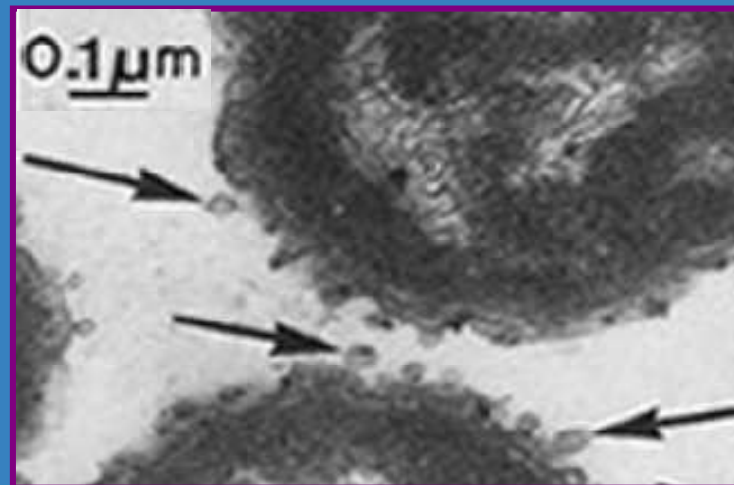
Vacunas de vesículas de membrana externa (OMV)



- Antígeno: Vesículas de mb externa (OMV) o “blebs”
 - OMV: Contienen proteínas de mb externa, porinas, fosfolípidos, y lipopolisacáridos



Mb externa²



Vesículas de mb externa de *Neisseria meningitidis*³

Extracción



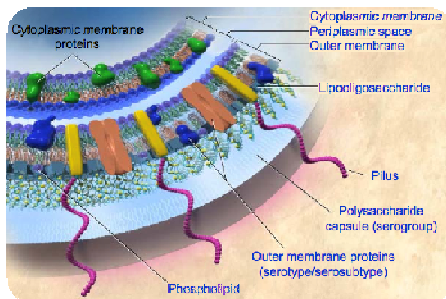
Vacunas

1. Perrett KP, et al. *Expert Opin Ther.* 2005;5:1611-1625; 2. Modified from Rosenstein NE, et al. *N Engl J Med.* 2001; 344:1378-1388; 3. Devoe IW, et al. *J Exp Med.* 1973;138:1156-1167; 4. Pizza M, et al. *Science.* 2000;287:1816-1820.

Vacunas OMVNmen B



- Década 90, Nueva Zelanda
 - ↑ incidencia EM de 1,6 a 17 x 100.000 hab.
 - Serogrupo B
 - 2004: Vacuna OMV con la cepa epidémica (MeNZB)
 - Eficacia
 - 80% en < 5 años
 - 96% en adultos
 - Limitación: Variabilidad antigénica
 - Ac protectores frente a cepa homóloga
 - Inmunidad serosubtipo específica



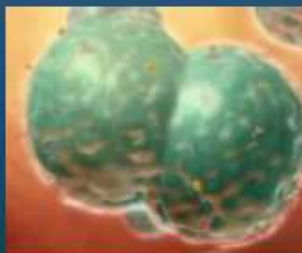
Galloway Int J Epidemiol 2009;38(2):413-418

Lennon ClinInfectDis 2009;49:597-605.

Jackson, Archives ofDisease in Childhood 2009;94 (10):745-751

Un abordaje de multicomponentes para la vacunación de MenB

| ¿Polisacárido capsular? | ¿Un componente proteico subcapsular único? | ¿Múltiples componentes subcapsulares? |
|-------------------------|--|--|
| Pobremente inmunogénico | Susceptible a variabilidad antigénica | Permite ampliar la cobertura para varias cepas |



N. meningitidis



Otras vacunas Meningococo B

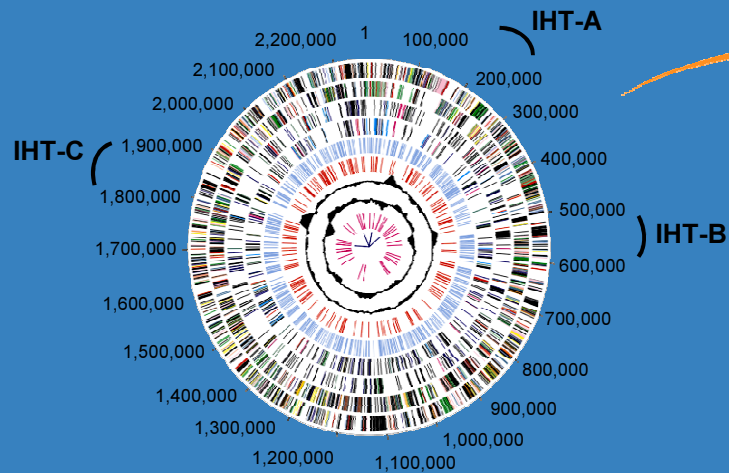


- Vaccinología reversa: Identificación proteínas antigénicas con actividad bactericida
- Lipoproteínas comunes diferentes tipos y subtipos serogrupo B
- Objetivo: Inmunidad heteróloga

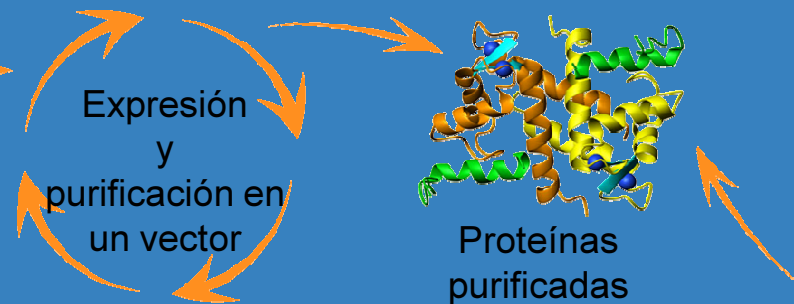
Vaccinología reversa



Basado en la secuencia genómica de *N meningitidis*, se identifican ORFs que potencialmente codifican proteínas antigénicas



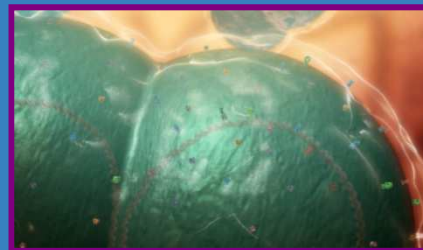
Proteínas expresadas en *Escherichia coli* son purificadas y usadas para inmunizar ratones



Confirmación: presencia de proteínas expresadas y de acs producidos



Identificación proteínas antigénicas con actividad bactericida



ORF = open reading frame (marco de lectura abierto)
Based on Rappuoli R. *Vaccine*. 2001;19:2688-2691;
Rosenstein NE, et al. *N Engl J Med*. 2001;344:1378-1388.

Modified from

Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study

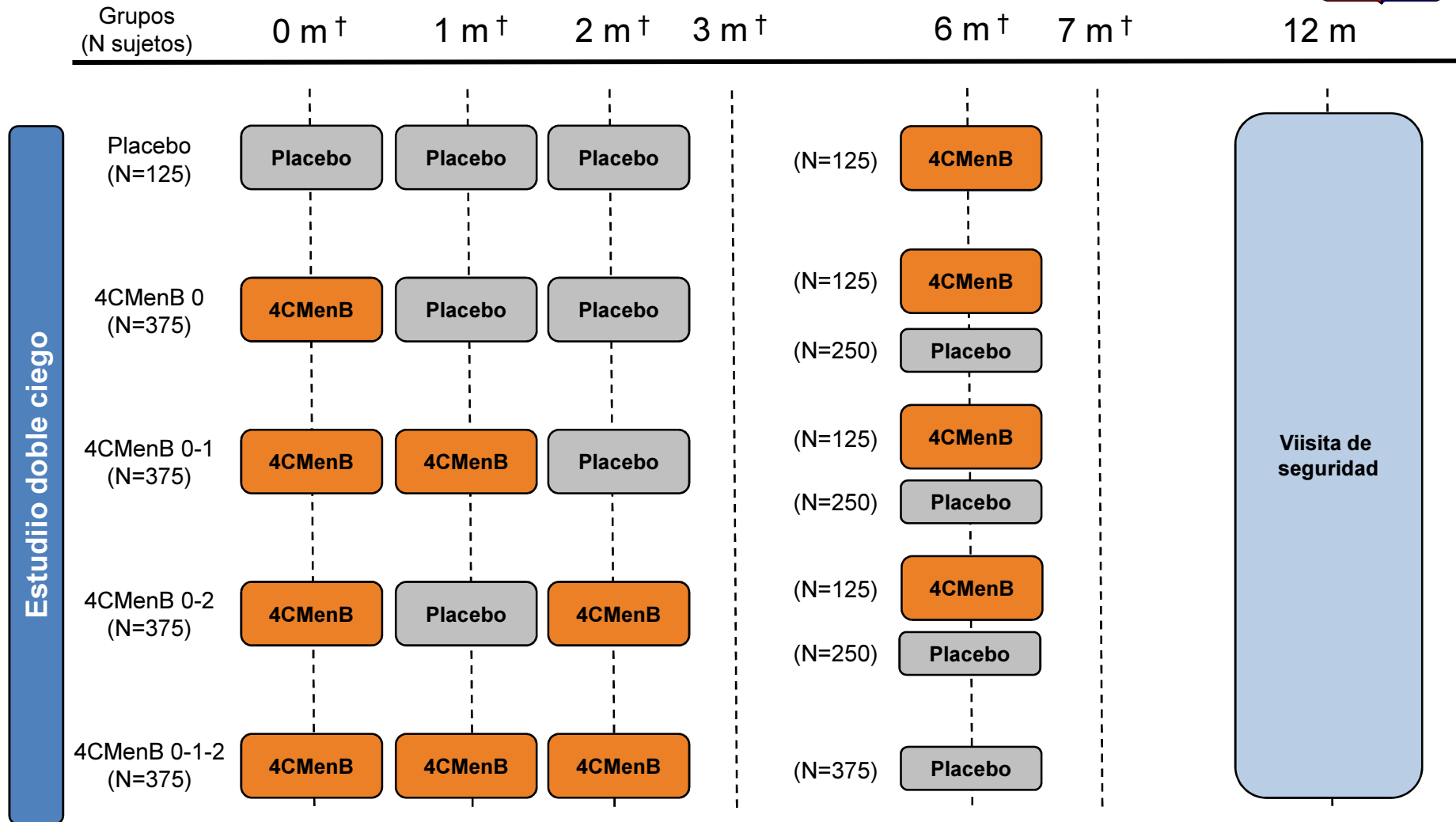
*María Elena Santolaya, Miguel L O’Ryan, María Teresa Valenzuela, Valeria Prado, Rodrigo Vergara, Alma Muñoz, Daniela Toneatto, Gabriela Graña, Huajun Wang, Ralf Clemens, Peter M Dull, for the V72P10 Meningococcal B Adolescent Vaccine Study group**

Objetivos del estudio



- **Primario**
 - Medir la inmunogenicidad de una, dos o tres dosis de **4CMenB** en adolescentes sanos
- **Secundario**
 - Evaluar la seguridad y tolerabilidad de **4CMenB** en adolescentes sanos, en distintos esquemas de vacunación

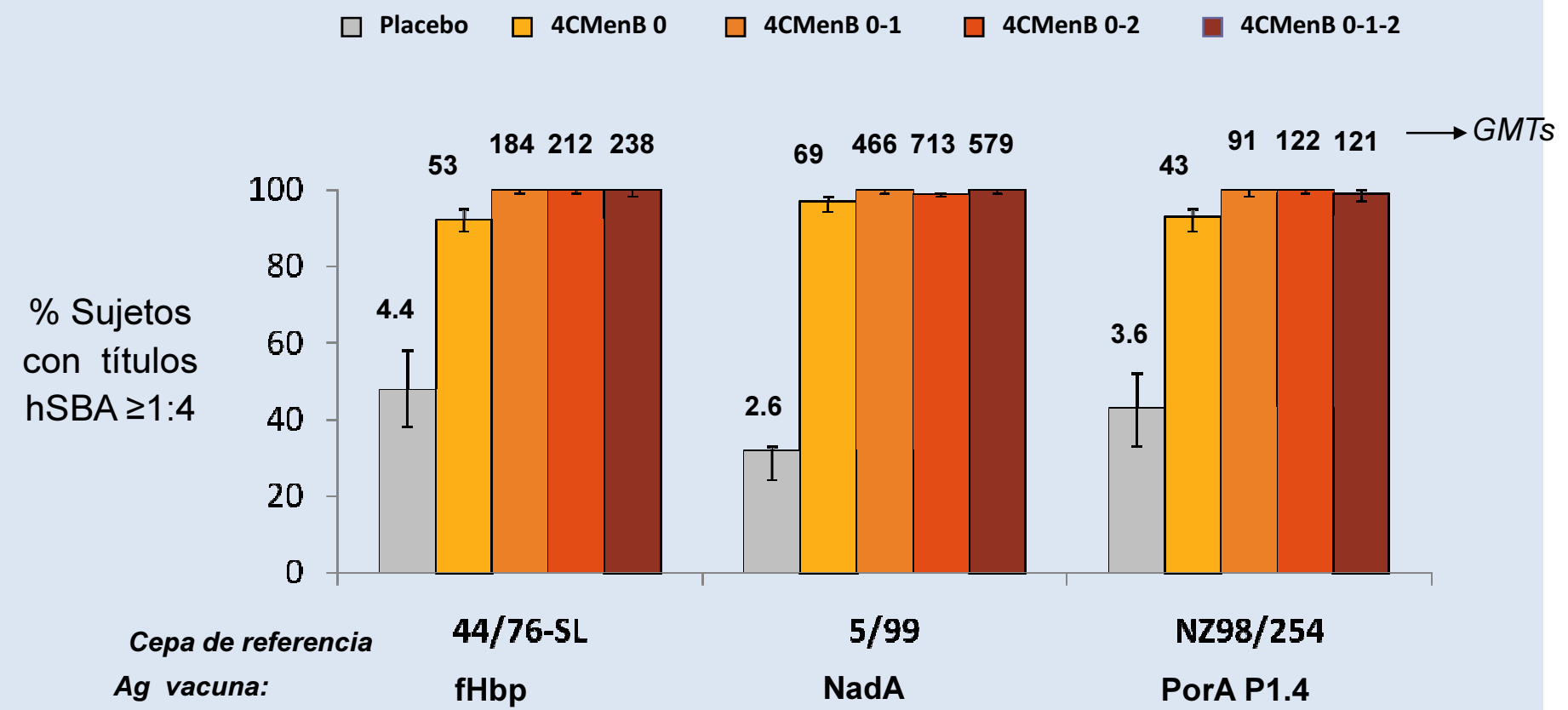
Diseño del estudio



[†]Blood drawn at visit.

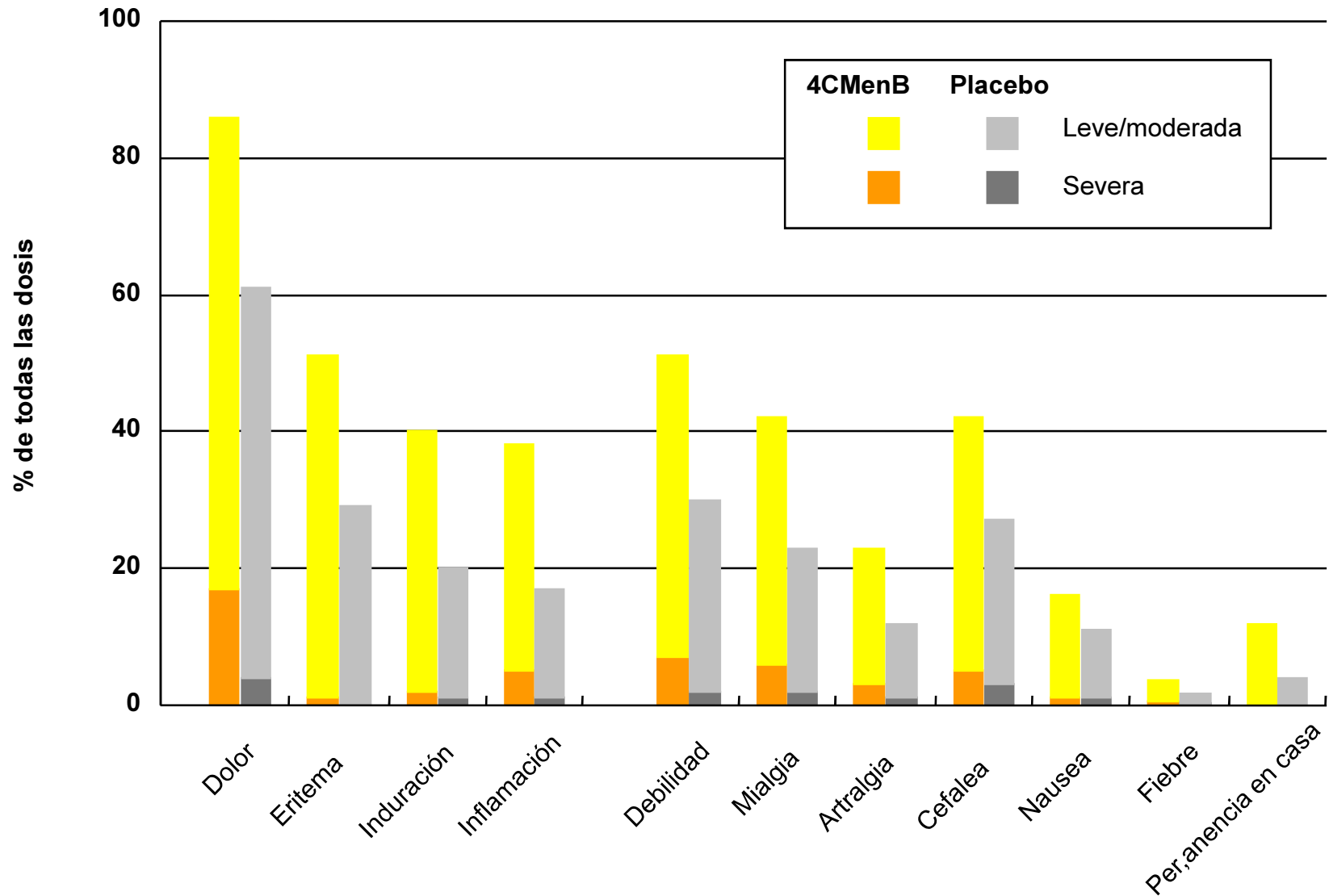
Porcentaje de sujetos con Acs bactericidas, en título $\geq 1:4$

4CMenB administrada 1-, 2-, y 3-dosis



Placebo: n=108; 4CMenB 0: n=335-356; 4CMenB 0-1: n=330; 4CMenB 0-2: n=319-320; 4CMenB 0-1-2: n=303-304.

Reacciones acumuladas frente a todas las dosis de 4CMenB (n = 3330) y placebo (n = 2739)



Conclusiones



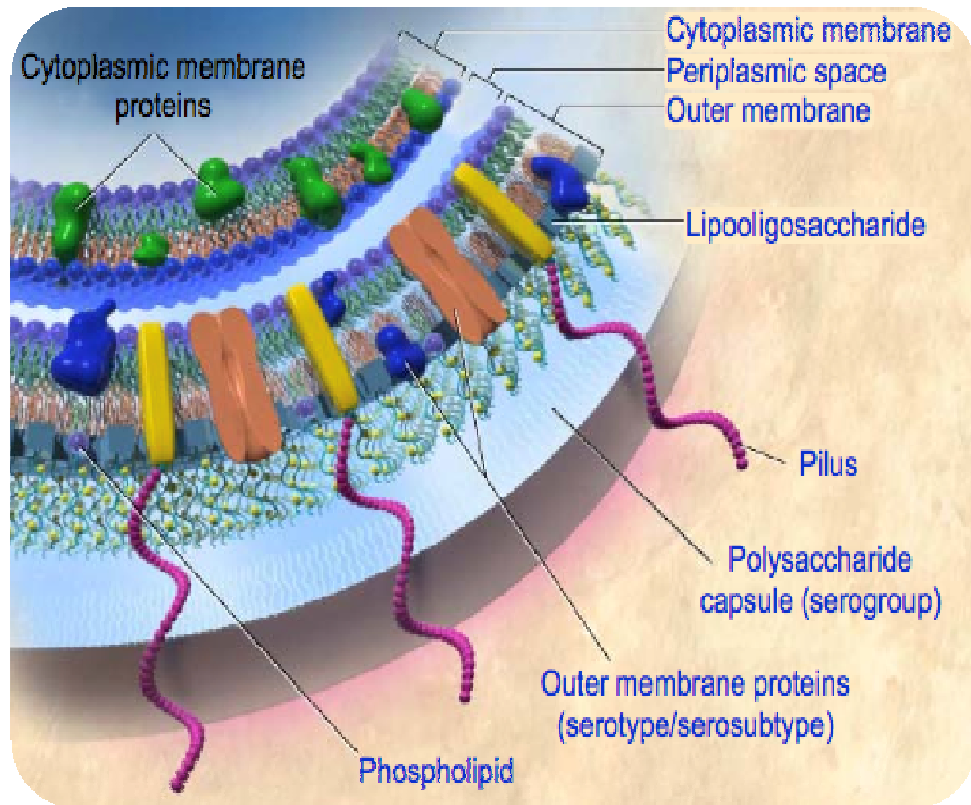
- 1631 adolescentes enrolados
- 6 meses: 1431 (88%)
- 2 dosis: 99–100% sujetos tienen títulos hSBA ≥ 4
- Tolerable
- Sin EAS relacionados a la vacuna
- Resultados sugieren que dos dosis, separadas por uno o dos meses, darían una adecuada protección

Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial

Peter C Richmond, Helen S Marshall, Michael D Nissen, Qin Jiang, Kathrin U Jansen, Maria Garcés-Sánchez, Federico Martínón-Torres, Johannes Beeslaar, Leszek Szenborn, Jacek Wysocki, Joseph Eiden, Shannon L Harris, Thomas R Jones, John L Perez, on behalf of the 2001 Study Investigators

www.thelancet.com/infection Published online May 7, 2012 DOI:10.1016/S1473-3099(12)70087-7

Lipoproteína 2086



- Proteína de mb externa expresada en 98% de las cepas de meningococo B
- Secuencia aa de LP2086 de 1800 cepas de MB (USA, Europa, Sudafrica) ha identificado 2 subfamilias
- Vacuna bivalente LP2086 A y B

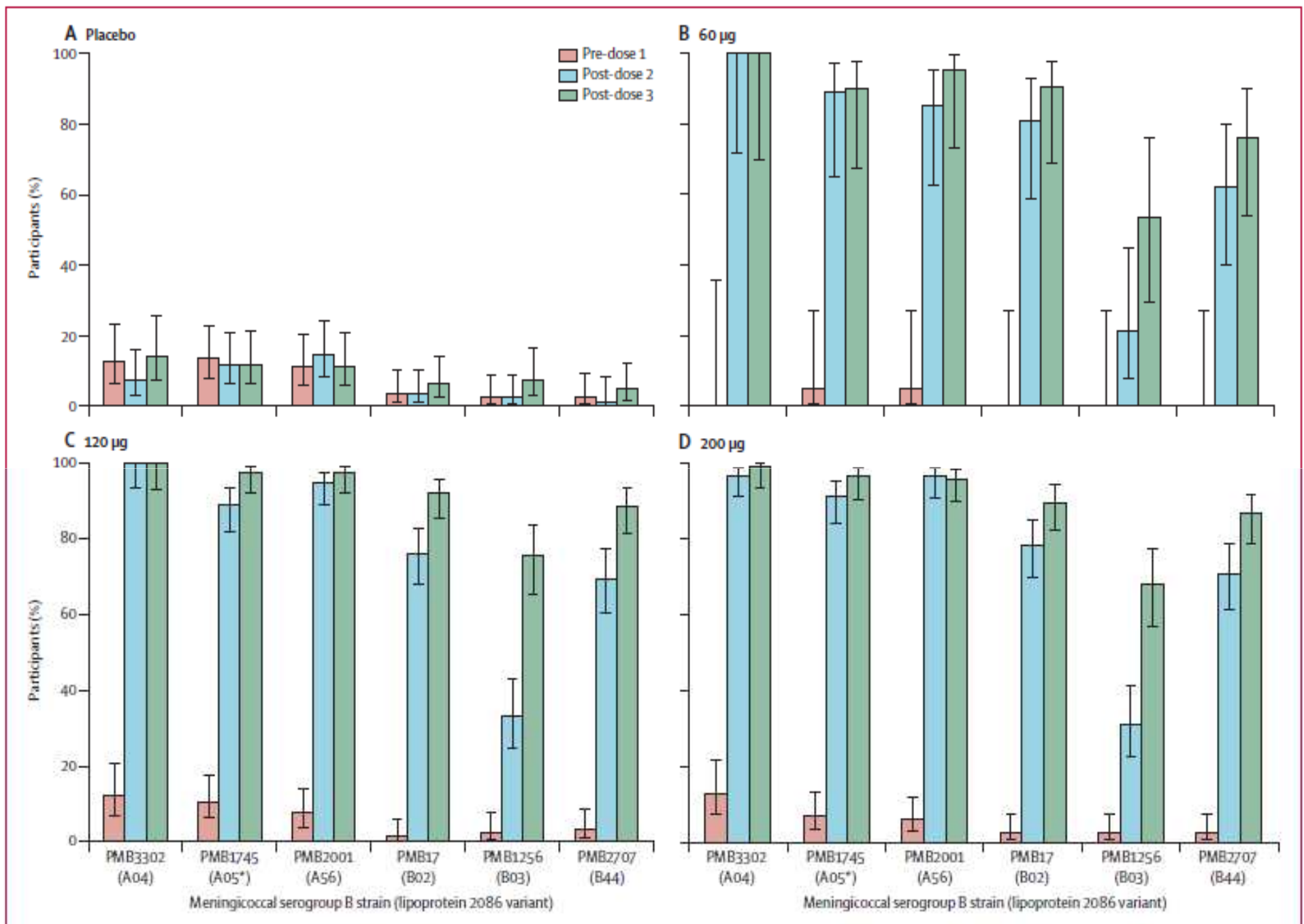
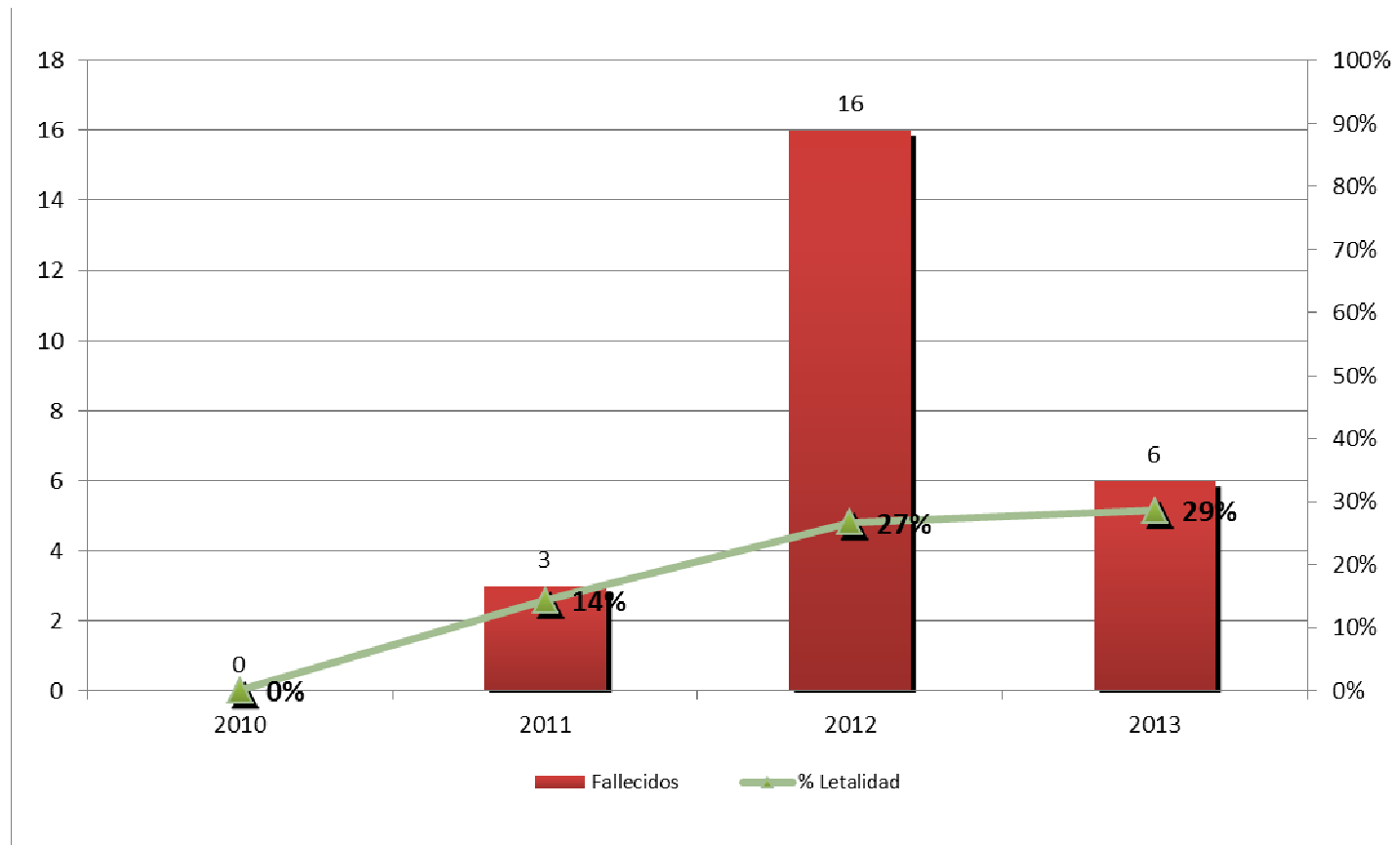


Figure 2: Proportion of participants with hSBA titres equal to or greater than the lower limit of quantitation

Letalidad enfermedad meningocócica W Chile 2010-2013

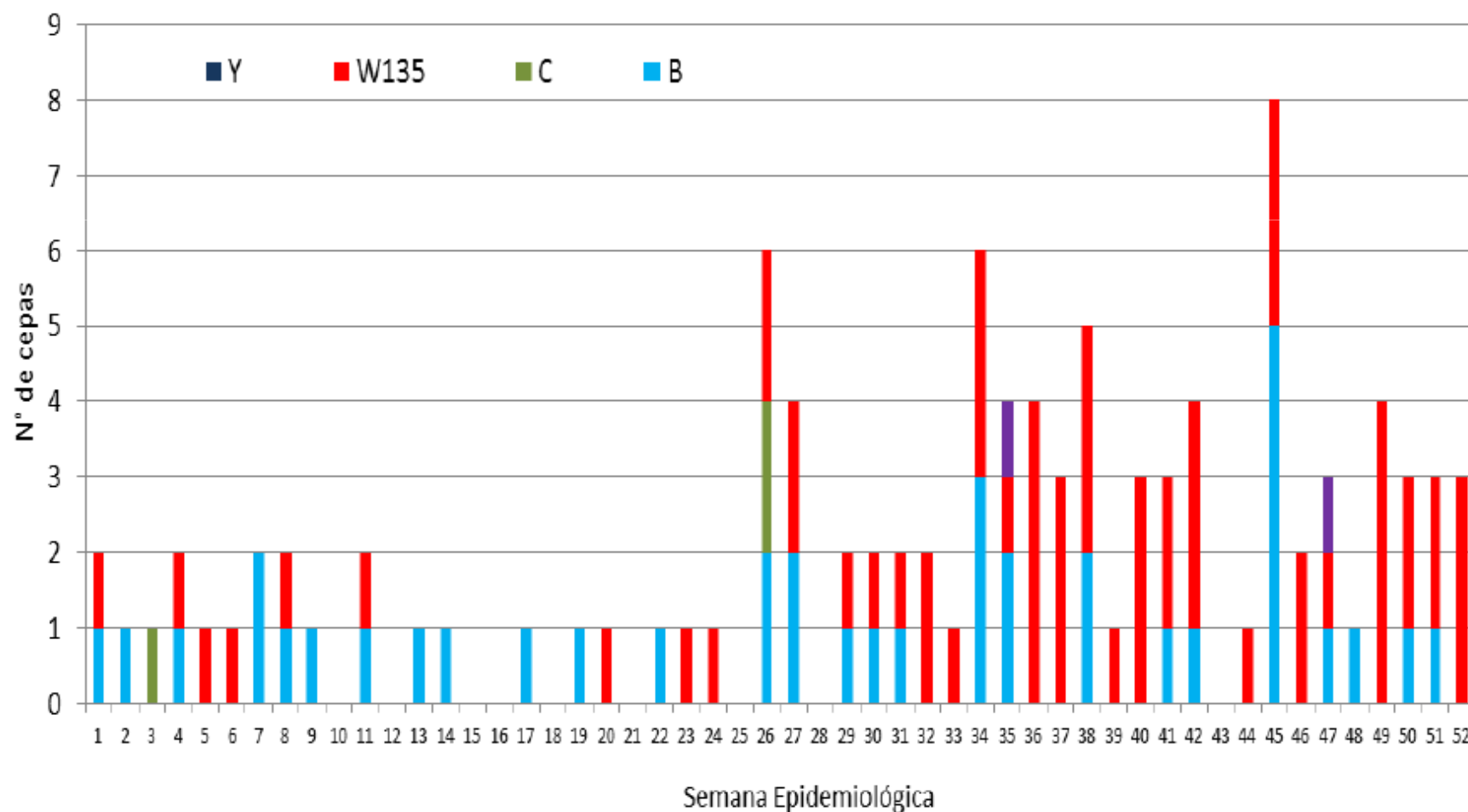


FI: MINSAL-Chile

Chile 2012. Predomina W. No olvidar serogrupo B!



Figura 1: Cepas confirmadas de *Neisseria meningitidis* según serogrupo, por Semana Epidemiológica. Chile 2012.

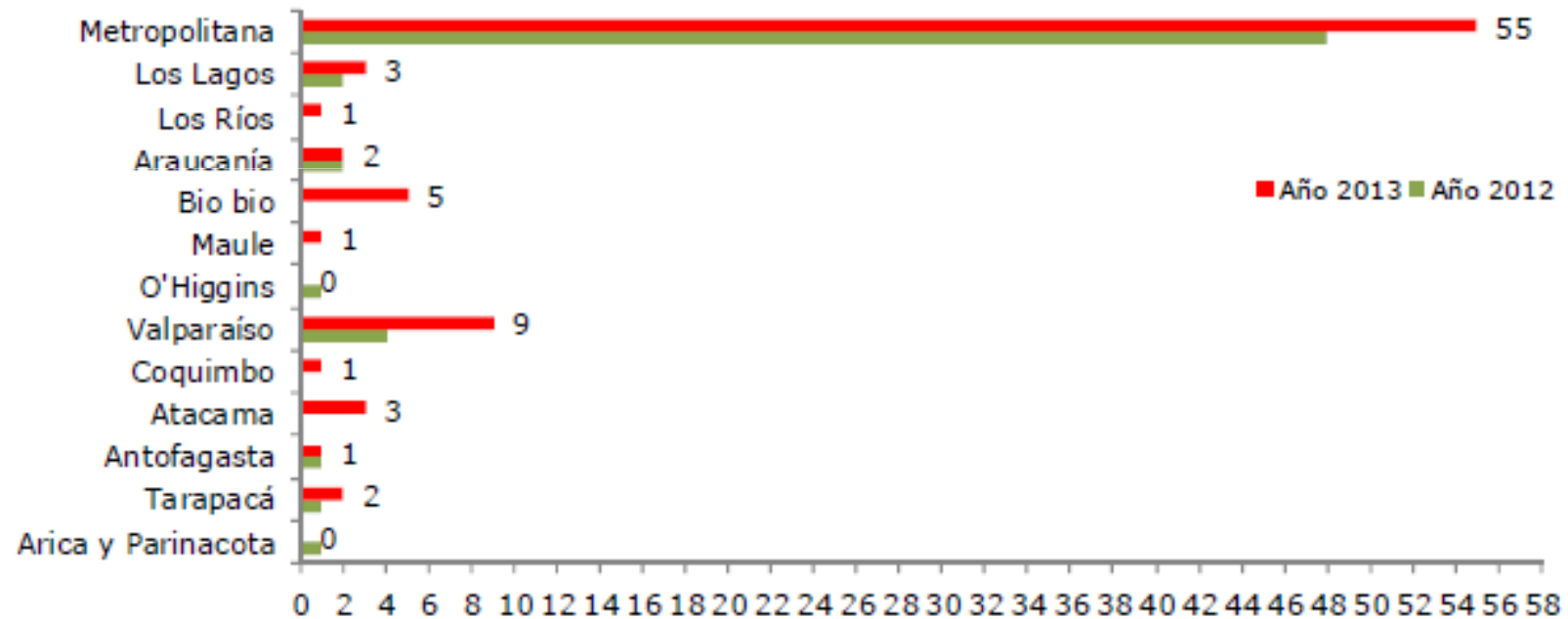


Chile, 2012-2013



Gráfico 1

Nº de casos de EM W-135 según Región de Residencia
Chile, Años 2012 - 2013, diciembre (*)



Características de las cepas circulantes en Chile 2010 (n 58), 2011 (n 62), 2012 n 78 con 21 caracterizadas



| ST | Clonal Complex | Serogroup | Total |
|------|-----------------------------|-------------|-------|
| 1768 | ND | Y | 2 |
| 2003 | ND | B | 2 |
| 9219 | ND | Y | 1 |
| 9220 | ND | B | 1 |
| 9221 | ND | C | 1 |
| 9226 | ND | 29E:NT:P1.9 | 2 |
| 9232 | ND | B | 1 |
| 9233 | ND | B | 3 |
| 9234 | ND | B | 1 |
| 9235 | ND | B | 1 |
| 11 | ST-11 complex/ET-37 complex | C | 4 |
| 11 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 5 |
| 9222 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 1 |
| 1824 | ST-167 complex | Y | 1 |
| 183 | ST-23 complex/Cluster A3 | C | 2 |
| 1161 | ST-269 complex | B | 1 |
| 32 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 6 |
| 2493 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 1 |
| 3822 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 1 |
| 5138 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 2 |
| 35 | ST-35 complex | B | 1 |
| 44 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 11 |
| 2973 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 1 |
| 9218 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 1 |
| 461 | ST-461 complex | B | 1 |
| 865 | ST-865 complex | C | 1 |

| ST | Clonal Complex | Serogroup | Total |
|------|-----------------------------|-----------|-------|
| 1768 | ND | C | 1 |
| 9220 | ND | C | 1 |
| 9910 | ND | C | 1 |
| 9913 | ND | C | 1 |
| 9914 | ND | B | 1 |
| 9915 | ND | B | 2 |
| 11 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 11 |
| 11 | ST-11 complex/ET-37 complex | C | 2 |
| 1025 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 1 |
| 1025 | ST-11 complex/ET-37 complex | B | 1 |
| 3298 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 1 |
| 5036 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 1 |
| 9911 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 1 |
| 9917 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 1 |
| 1416 | ST-174 complex | Y | 1 |
| 57 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 9 |
| 2493 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 1 |
| 3822 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 3 |
| 9912 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 1 |
| 9913 | ST-32 complex/ET-5 complex | W135 | 1 |
| 9916 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 1 |
| 35 | ST-35 complex | W135 | 1 |
| 35 | ST-35 complex | C | 1 |
| 41 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 1 |
| 44 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 9 |
| 44 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | Y | 1 |
| 44 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | W135 | 1 |
| 1160 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 1 |
| 5881 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 1 |
| 9909 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 1 |

| ST | Complejo Clonal | Serogroup | Total |
|------|-----------------------------|-----------|-------|
| 11 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 6 |
| 2961 | ST-11 complex/ET-37 complex | W135 | 1 |
| 9919 | ST-198 complex | C | 1 |
| 32 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 6 |
| 3822 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 1 |
| 7780 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 1 |
| 9918 | ST-32 complex/ET-5 complex | B | 1 |
| 44 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 3 |
| 8528 | ST-41/44 complex/Lineage 3 | B | 1 |
| | | W135 | 38 |
| | | C | 2 |
| | | B | 17 |
| | | Y | 1 |

Realizado por Instituto de Salud Pública



N° de casos y tasas de incidencia de EM-W Chile, 2012-2013



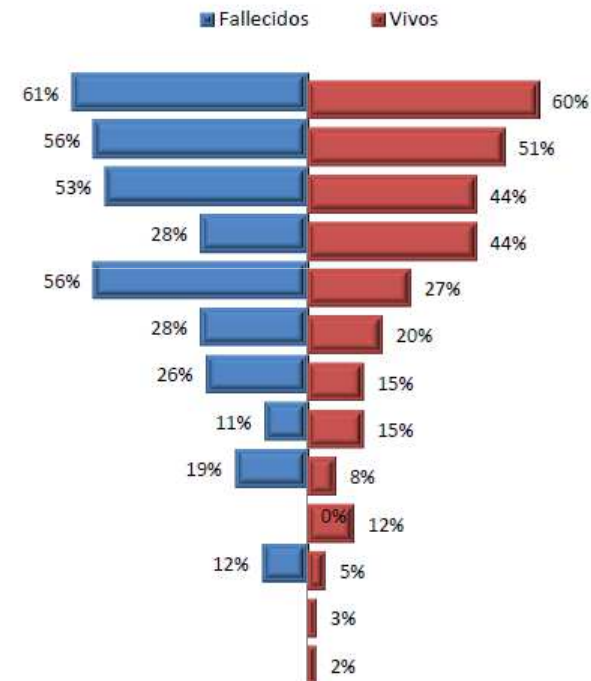
TABLA 3

N° de Casos y tasas de incidencia de EM W-135 según Región de Residencia.
Chile, 2012-2013 (diciembre*)

| Región de Residencia | Año 2012 | | | Año 2013, Enero - diciembre* | | |
|----------------------|----------|------------|-------------------------------------|------------------------------|------------|-------------------------------------|
| | N° Casos | Porcentaje | Tasa Incidencia por cien mil hbtes. | N° Casos | Porcentaje | Tasa Incidencia por cien mil hbtes. |
| Arica y Parinacota | 1 | 2% | 0,6 | 0 | 0% | 0,00 |
| Tarapacá | 1 | 2% | 0,3 | 2 | 2% | 0,60 |
| Antofagasta | 1 | 2% | 0,2 | 1 | 1% | 0,17 |
| Atacama | 0 | 0% | 0,0 | 3 | 4% | 1,05 |
| Coquimbo | 0 | 0% | 0,0 | 1 | 1% | 0,13 |
| Valparaíso | 4 | 7% | 0,2 | 9 | 11% | 0,50 |
| O'Higgins | 1 | 2% | 0,1 | 0 | 0% | 0,00 |
| Maule | 0 | 0% | 0,0 | 1 | 1% | 0,10 |
| Bio Bio | 0 | 0% | 0,0 | 5 | 6% | 0,24 |
| Araucanía | 2 | 3% | 0,2 | 2 | 2% | 0,20 |
| Los Ríos | 0 | 0% | 0,0 | 1 | 1% | 0,26 |
| Los Lagos | 2 | 3% | 0,2 | 3 | 4% | 0,35 |
| Aisén | 0 | 0% | 0,0 | 0 | 0% | 0,00 |
| Magallanes | 0 | 0% | 0,0 | 0 | 0% | 0,00 |
| Metropolitana | 48 | 80% | 0,7 | 55 | 66% | 0,78 |
| TOTAL | 60 | 100% | 0,3 | 83 | 100% | 0,47 |

Síntomas primera atención, Chile, 2012-2013

Primera atención: Síntomas y signos



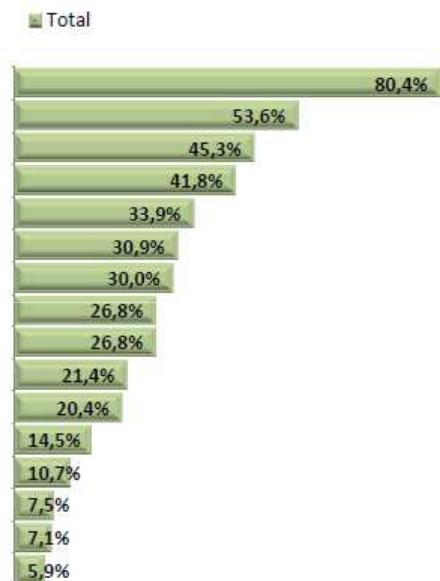
Sólo **DIARREA**
Con un p valor de 0,03

*cuadro catarral: coriza, odinofagia, tos

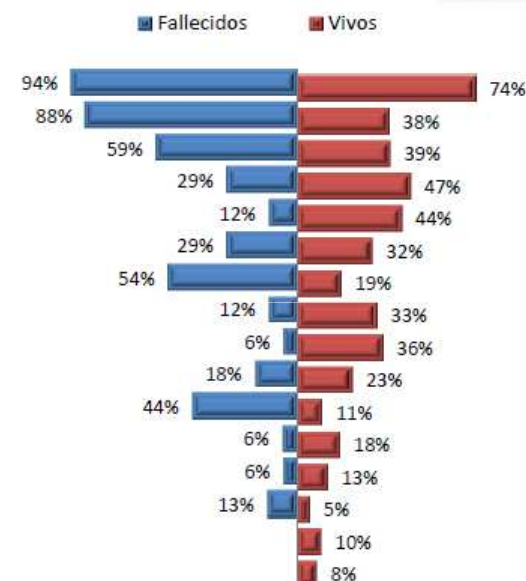
Síntomas al ingreso, Chile, 2012-2013



Primera hospitalización: Síntomas y signos



- Compromiso del estado general
- Cuadro catarral
- Taquicardia
- Fiebre > 38°C
- Anorexia
- Diarrea
- Hipotensión
- Náuseas y/o vómitos
- Irritabilidad (0-5 años)
- Cefalea
- Petequias y/o púrpura
- Rigidez de nuca
- Fotofobia
- Kernig
- Convulsiones
- Signo de Brudzinski



Valores de frecuencia cardíaca y presión arterial según American Heart Association

Cuatro síntomas/signos son significativos:
cuadro catarral: 0,001
petequias y/o púrpura: 0,006
irritabilidad: 0,020
Anorexia: 0,021

Conclusiones y Discusión



- ❖ El cuadro clínico inicial de los casos EM por W135 se caracterizó por: **síntomas y signos inespecíficos, presentación principal de meningococemia, rápida evolución de los casos fatales y alta tasa de letalidad.**
- ❖ El futuro comportamiento de la EM en Chile es impredecible, se quedará, pero aún quedan muchas interrogantes por responder
- ❖ La **notificación** de los casos ha sido oportuna y la **vigilancia epidemiológica eficiente y de calidad.**
- ❖ Quimioprofilaxis de contactos y ausencia de casos secundarios.



Susceptibilidad Antimicrobianos



Análisis de susceptibilidad in vitro de *Neisseria meningitidis* . Chile 2012 SE 1-52

| | Penicilina | | Ceftriaxona | Rifampicina | Cloranfenicol | Ciprofloxacino |
|-----------------|------------|------------|-------------|-------------|---------------|----------------|
| | Sensible | Intermedia | Sensibles | Sensibles | Sensibles | Sensibles |
| Número de Cepas | 56 | 47 | 103 | 103 | 103 | 103 |
| % | 55 | 45 | 100 | 100 | 100 | 100 |

Fuente: laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana
Instituto de Salud Pública de Chile

Análisis de susceptibilidad in vitro de *Neisseria meningitidis* . Chile 2013 SE 1-20

| | Penicilina | | Ceftriaxona | Rifampicina | Cloranfenicol | Ciprofloxacino |
|-----------------|------------|------------|-------------|-------------|---------------|----------------|
| | Sensible | Intermedia | Sensible | Sensible | Sensible | Sensible |
| Número de cepas | 14 | 18 | 32 | 32 | 32 | 32 |
| % | 44 | 56 | 100 | 100 | 100 | 100 |

Fuente: Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana
Instituto de Salud Pública de Chile

Chile, 2013-2014



- 2012 (oct-dic): Vacuna ACWY 9 meses-< 5 años
(2 dosis en menores de 1 año)
- 2013: vacunación cohorte 9 meses
- 2014: Vacuna ACWY en el PNI, una dosis a los 12 meses
- Impacto?

En cuanto a las vacunas



Conocer la historia

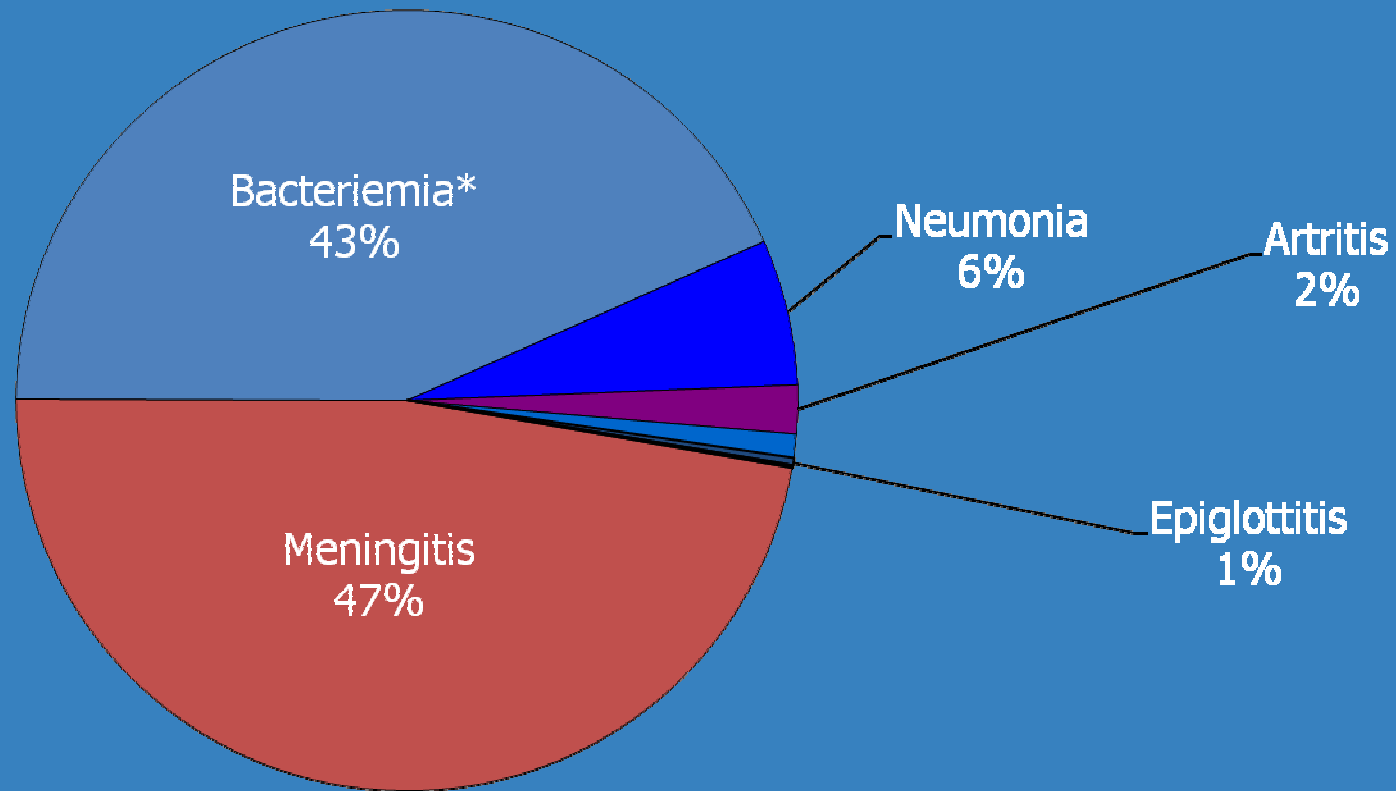
Comportamiento cíclico

Chile. Predominancia histórica serogrupo B.
Emergencia W

Alta letalidad pese a avances, particularmente W

Vacunas disponibles A, C, W, Y y serogrupo B

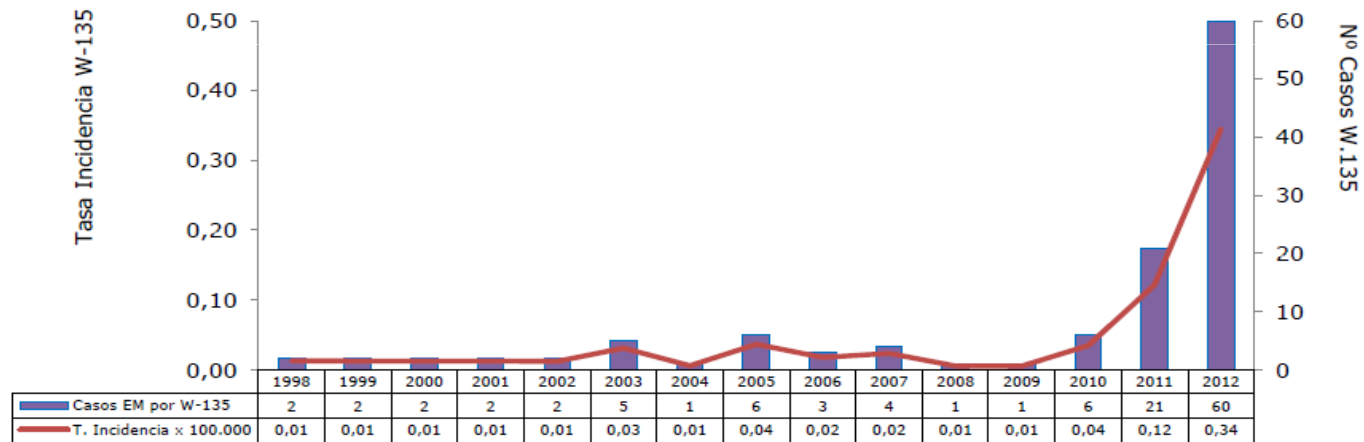
Formas clínicas de la enfermedad meningocócica



*Primary without other clinical syndromes.
Rosenstein NE, et al. *J Infect Dis.* 1999;180:1894-1901.

Tasa de incidencia de EM-W por año. 1998-2012

Tasa de incidencia W135 por año.
Chile 1998-2012 (Sem 52)



Fuente: Depto. de Epidemiología - DIPLAS - MINSAL



Distribución de serogrupos meningococo en América Latina, 2006-2011



■ Others
 ■ NG
 ■ Y
 ■ W135
 ■ C
 ■ B

Southern Cone: ARG, CHI, PAR, URU

