
Comportamiento y evolución de la *meningitis meningocócica* en el cinturón africano

DIONLAR DIONMADJI SUCCES¹, HERVINE GRACE CHARLOTTE MASSAMBA¹,
DRA. C. ISABEL FLORENTINA MARTÍNEZ MOTAS², DRA. ISABEL DE JESÚS HERRERA CABRERA².

¹Estudiante de segundo año de Medicina, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba.

²Departamento de Medios Diagnósticos, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba

RESUMEN

Durante más de un siglo, la meningitis meningocócica epidémica ha ocurrido regularmente en los países que integran el cinturón africano, donde predominaba como agente causal *Neisseria meningitidis* del serogrupo A. Los intentos de controlar las epidemias de meningitis meningocócica en la región del África subsahariana mediante la vacunación no han mostrado el éxito esperado; debido en gran medida a que las vacunas polisacarídicas aplicadas contra la enfermedad meningocócica son poco inmunogénicas en niños pequeños, no inducen buena memoria inmunológica y tienen poco efecto sobre los portadores de *N. meningitidis*. La vacuna conjugada contra el serogrupo A (*MenAfriVac*) desarrollada entre 2001 y 2009, se aplicó en 2010 a 262 millones de individuos de esa región. Los beneficios para la salud pública obtenidos fueron la disminución de casos por el serogrupo A en los países que integran el "cinturón de la meningitis". Sin embargo, en la epidemia de meningitis meningocócica ocurrida en 2015, se observa el reemplazo del serogrupo A por el serogrupo C en Níger y Nigeria. Por la importancia que reviste la enfermedad meningocócica en el África subsahariana este trabajo se centra en describir el comportamiento y la evolución de la misma en la región correspondiente al "cinturón de la meningitis".

Palabras clave: *Neisseria meningitidis*; enfermedad meningocócica; vacunas.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad meningocócica (EM), entidad clínica ocasionada por *Neisseria meningitidis*, constituye un importante problema de salud para varias regiones del mundo. Esta enfermedad, que afecta principalmente a los niños y adolescentes muestra en algunos casos una evolución fulminante, elevada morbimortalidad, produce secuelas invalidantes y es capaz de ocasionar brotes, epidemias o pandemias, propiedades que la mantienen como un tema de constante actualidad (1,2).

El mayor número de casos de EM se presenta en una zona del África subsahariana conocida como el "cinturón de la meningitis", que se extiende desde Senegal al oeste hasta Etiopía al este y abarca en estos momentos a 26 países. El riesgo de enfermar aumenta durante la estación seca, entre los meses de diciembre y junio. En ese periodo los vientos cargados de polvo, el frío nocturno y las infecciones de las vías respiratorias altas se combinan para dañar a la mucosa nasofaríngea. Al mismo tiempo, la transmisión de *N. meningitidis* puede incrementarse facilitada por el hacinamiento de los hogares y los grandes desplazamientos regionales de población con motivo de las peregrinaciones y mercados tradicionales. Esta combinación de factores explica las

grandes epidemias que se producen durante la estación seca en el "cinturón de la meningitis" (3).

Después de la introducción de la vacuna conjugada contra *N. meningitidis* del serogrupo A, el número de epidemias causadas por este serogrupo ha disminuido, pero *N. meningitidis* de los serogrupos C, W-135 y X han ocasionado brotes en esa región (4).

Por la importancia que tienen los brotes y las epidemias para la salud de los pobladores del "cinturón de la meningitis" este trabajo se propone como objetivos: realizar una revisión bibliográfica sobre los aspectos epidemiológicos principales de *N. meningitidis* en el "cinturón de la meningitis" y describir el comportamiento y la evolución de la EM durante los últimos años en esa región.

DESARROLLO

Antecedentes históricos

Una afección similar a la EM se describe desde el siglo XVI; sin embargo, no es hasta 1805 que Vieusseux señala, por primera vez, un brote de EM con 33 muertes en una localidad cercana a Ginebra, Suiza. En 1884, Marchiafava y Celli observan al *diplococo oval* causante de EM dentro de leucocitos en líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido de pacientes con *meningitis*; luego

en 1887, Anton Weichselbaum identifica por primera vez al agente causal de la EM en el LCR de pacientes con meningitis bacteriana y lo denomina *diplococcus intracellularis meningitidis*. Posteriormente, Murray le da el nombre de *Neisseria meningitidis*, nombre que recibe actualmente (2).

Durante más de un siglo, las epidemias de meningitis se presentan en diferentes países del África subsahariana. La etapa comprendida entre 1921-1939 se caracteriza por brotes ocasionados por el serogrupo A, con epidemias severas. En 1935, se demuestra la composición polisacáridica de su cápsula y dos años después (1937), describen a la *sulfonamida* como el primer fármaco terapéutico específico para la enfermedad, convirtiéndose este antibacteriano en el medicamento de elección durante la II Guerra Mundial.

Posteriormente, en 1940, se utiliza como quimioproláctico para eliminar el estado de portador. Desde esa etapa se documentan epidemias masivas en África y en 1963, Lapeysonnie describe al "cinturón de la meningitis"; y Millar y col., en 1963, publican la emergencia de cepas resistentes a la sulfonamida (4).

En estos momentos, 26 países contiguos integran el denominado "cinturón de la meningitis". La región abarca a países situados desde Senegal en el oeste hasta Etiopía en el este. Los países que integran en estos momentos son Benin, Burkina Faso, Burundi, Camerún, Chad, Costa de Marfil, Eritrea, Etiopía, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Kenya, Malí, Mauritania, Níger, Nigeria, República Centroafricana, República Democrática del Congo, Ruanda, Senegal, Sudán, Sudán del Sur, Tanzania, Togo y Uganda. El riesgo de epidemias de *meningitis meningocócica* varía en cada uno de los países y de un país a otro. Las epidemias ocurridas en el "cinturón de la meningitis" son principalmente causadas por *N. meningitidis* serogrupo A y entre los países incluidos, cerca de 240 millones de personas viven en los siete que tienen un mayor riesgo: Burkina Faso, Malí, Níger, Chad, el norte de Nigeria, Sudán y Etiopía (5,6,7,8).

Al parecer, *N. meningitidis* se introduce en África a través del Sudán, a partir de los peregrinos que regresan del Hajj hacia finales del siglo y luego aparece, en 1880 en la sabana norte de África. Cada año, desde 1905 se presentan grandes y severas epidemias de *meningitis meningocócica* en los países del África subsahariana, estos brotes o epidemias se repiten cada dos o tres años y culminan con una epidemia masiva. La mayor de estas epidemias se presenta en 1996, con la notificación de casi 200 000 casos. Los intentos de controlar la meningitis meningocócica epidémica en África mediante la inmunización con vacunas polisacáridicas de *N. meningitidis* no han tenido el éxito esperado. Las epidemias se presentan y progresan con rapidez, porque a menudo las campañas de vacunación se inician demasiado tarde. Sin embargo, la mejor perspectiva para el control de la meningitis meningocócica en África

reside en el reciente desarrollo de vacunas conjugadas de polisacáridos y proteínas que, a diferencia de las vacunas polisacáridicas son buenas inmunógenas en los muy jóvenes y disminuyen la frecuencia de portadores de *N. meningitidis*, dando una protección duradera (4,5,9,10).

Consideraciones microbiológicas de *N. meningitidis*

Neisseria meningitidis pertenece a la familia *Neisseriaceae* y al género *Neisseria*. Esta bacteria tiene forma esférica (coco), es *gramnegativa*, se presenta aislada o en parejas (*diplococos*), con los lados adyacentes planos y la apariencia de riñón o grano de café. A partir de las muestras clínicas se le puede observar dentro o fuera de los leucocitos polimorfonucleares. Su diámetro varía entre 0,6-1,5 mm, posee cápsula, fimbrias, es inmóvil y no esporulada. Además, es exigente en sus requerimientos nutricionales, requiere de medios de cultivo enriquecidos con límites estrechos de pH (7,2-7,4), precisa de una humedad elevada, temperatura de incubación entre 35-37°C y una atmósfera con 5-10% de CO₂; es sensible a la desecación, antisépticos, desinfectantes, cambios de temperatura y su crecimiento se puede inhibir por la acción de los ácidos grasos o sales (1).

Neisseria meningitidis es un patógeno exclusivo del hombre, muestra un alto grado de relación genética con *N. gonorrhoeae* y se diferencia del resto de las especies del género *Neisseria* mediante pruebas bioquímicas y enzimáticas (1).

Esta bacteria se clasifica en 12 serogrupos de acuerdo con la composición antigénica de sus polisacáridos capsulares, pero de ellos, seis (A, B, C, W-135, X e Y) son los agentes etiológicos de la mayoría de los casos de enfermedad meningocócica invasiva notificados en el mundo (3).

Denominado también como meningococo, muestra una predilección especial por las células epiteliales de la nasofaringe humana, localización que le permite transmitirse por vía respiratoria a través de las microgotas de saliva expelidas por la tos y el estornudo de personas infectadas, enfermos o portadores. Debido a su fragilidad para transmitirse entre los individuos, precisa de un contacto estrecho y mantenido, antecedente que pudiera explicar el aumento significativo de portadores sanos en las poblaciones cerradas y semicerradas (campamentos militares, albergues estudiantiles, contactos cercanos de casos con EM, entre otros) (1).

Principales epidemias y características de la EM en el África subsahariana

Las epidemias de EM se presentan en el "cinturón de la meningitis" durante la estación seca. La onda epidémica puede durar entre dos o tres años y se interrumpe cuando se inicia la temporada de lluvias. El número de individuos que enferman es alto, lo que presenta un grave problema para los sistemas de salud. La incidencia de casos oscila entre 100 y 800 por cada 100 000 habitantes (hab.),

pero en las comunidades puede ser tan alta como 1 por cada 100 hab. El verdadero problema de esta enfermedad puede ser mayor de lo que las estadísticas reflejan porque cuando se presentan las epidemias, los sistemas de notificación rutinaria no funcionan de forma habitual, muchas personas mueren antes de llegar a un centro de salud y por lo tanto no son registrados en las estadísticas oficiales del país donde ocurren (2,3,4).

Desde la década de 1940, se detectan ciclos epidémicos cada ocho a doce años, pero a partir de los años 80 se observan dos situaciones preocupantes: los intervalos entre las epidemias disminuyen, se hacen más cortos e irregulares y se extienden más al sur, hacia regiones que permanecían sin la notificación de casos hasta este momento: Angola, Burundi, la República Democrática del Congo, Ruanda (región de los Grandes Lagos) y Zambia. Además, se sugiere que el cambio climático puede ser una de las razones que explica la expansión del área abarcada por el "cinturón de la meningitis". Sin embargo, no es seguro si en estos cambios interviene una mayor vigilancia epidemiológica de la enfermedad por parte de las autoridades de salud en los países que integran esa región. La epidemia más reciente de *meningitis* se produce en 2009, con un total de 88 199 casos sospechosos y una tasa de letalidad de alrededor de 6,1% (5,6,7).

Más del 85% de los casos ocurren en el norte de Nigeria y Níger. En estos países existe el predominio de *N. meningitidis* del serogrupo A. En 2012 se produce otra epidemia en el "cinturón africano de la meningitis" en diez países, con la mayoría de casos notificados en Burkina Faso y Chad. Esos brotes tienen como principal agente causal al serogrupo W-135. Hubo un brote reciente desde finales de 2013 hasta 2015, que afecta sobre todo a Níger y Nigeria con un predominio del serogrupo C (8,9,10).

Los factores de riesgo para la enfermedad invasiva y para los brotes no se conocen con exactitud. La participación de factores que involucran al ambiente, al hospedero y al agente causal son necesarios para que ocurra una epidemia. Estos incluyen la susceptibilidad inmunológica de la población (quizás debido a la pérdida de la inmunidad a la cepa prevalente), las condiciones climáticas especiales de la región (estación seca y tormentas de polvo), el bajo nivel socioeconómico de la población, los portadores nasofaríngeos en la comunidad y la transmisión de una cepa virulenta. Las infecciones agudas de las vías respiratorias también pueden contribuir al desarrollo de epidemias de EM (8,9,10).

Esfuerzos para el control de las epidemias de *meningitis meningocócica* en el "cinturón de la meningitis"

Antes de la década del 70, la meningitis meningocócica epidémica se controlaba principalmente por la quimioprofilaxis masiva con fármacos a base de sulfas, esa medida conduce a la aparición de aislamientos de *N. meningitidis* resistentes a estos antimicrobianos (1,5). En

esta misma década se desarrollan y aplican en el mundo las vacunas polisacarídicas de los serogrupos A y C. Los resultados obtenidos en las poblaciones inmunizadas muestran su efecto en el control de la *meningitis meningocócica*. Por lo tanto, durante muchos años se ha utilizado una vacuna contra ambos serogrupos de *N. meningitidis* para controlar las epidemias en el "cinturón de la meningitis africana". En los programas de inmunización para el control de la EM en el África subsahariana no se aplica una estrategia adecuada debido a que la vacuna es costosa y no están disponibles las cantidades de vacunas requeridas para llevar a cabo campañas de inmunización masiva en los países con recursos limitados como son los que integran esta zona (9,10).

A través de los años de aplicadas, las campañas de inmunización con las vacunas polisacarídicas A/C demuestran su eficacia en la prevención de los casos y en la atenuación de los brotes de meningitis, pero no son capaces de impedir la aparición de grandes epidemias de EM. Estas vacunas polisacarídicas son poco inmunogénicas en los niños pequeños, no inducen memoria inmunológica y tienen poco o ningún efecto en los portadores nasofaríngeos de *N. meningitidis*. Sin embargo, el desarrollo y utilidad de las vacunas polisacarídicas conjugadas con proteínas se demuestra en la eliminación casi completa de la enfermedad causada por el serogrupo C, después de su introducción y aplicación en Europa. Dado que las vacunas conjugadas desarrolladas para su uso en los países industrializados no son asequibles para el África subsahariana, los países del "cinturón de la meningitis" siguen con la aplicación de las vacunas polisacarídicas A/C hasta 2010, momento en el que se desarrolla y aplica una vacuna conjugada de polisacárido del serogrupo A con toxoide tetánico (*MenAfriVac*) (10,11,12,13).

De 2010 a 2014, *MenAfriVac* se introduce en los 26 países del "cinturón de meningitis africano" y se proyecta su continuación para 2017. Durante un período de cinco años, cerca de 235 millones de africanos se han inmunizado con esa vacuna. Los resultados de las encuestas sobre la cobertura realizada durante los tres primeros años de su introducción, confirman que la cobertura en el grupo de edad donde se aplica (1 a 29 años) alcanza una cifra mayor del 90%. Los beneficios para la salud pública de *MenAfriVac* se demuestran por una gran disminución de los casos notificados de EM en los países donde esta vacuna ha sido aplicada (10,11,12,13).

Eficacia de las vacunas de polisacáridos y *MenAfriVac* en el "cinturón de la meningitis"

Las vacunas polisacarídicas son las primeras que se aplican contra la EM en esa región; estas son utilizadas desde la década del 70. A pesar de que estudios previos en el "cinturón de la meningitis africana" muestran cierta eficacia razonable, con el desarrollo, implementación y el despliegue de la vacuna *MenAfriVac*, se observa una importante disminución en la incidencia de brotes de EM en los países que la aplican. La evaluación inicial de la

eficacia de la vacuna y su perfil de seguridad durante la primera introducción demuestra que la vacuna es segura, disminuye de forma significativa la portación nasofaríngea de *N. meningitidis* y reduce de manera drástica la incidencia de la enfermedad (13).

Dinámica de la circulación de los serogrupos de *N. meningitidis* en el "cinturón de la meningitis"

En el "cinturón de la meningitis" de África, la mayoría de los brotes han sido producidos por *N. meningitidis* serogrupo A. Tras la introducción de *MenAfriVac*, el número de casos causados por *N. meningitidis* del serogrupo A disminuye de manera significativa, sin la notificación de brotes ocasionados por este serogrupo en las zonas inmunizadas. Sin embargo, en el año 2010, informes de Níger y Burkina Faso indican un aumento significativo de la prevalencia de serogrupo W-135 en los años siguientes a las campañas de inmunización con *MenAfriVac*. Además, después de una vacunación masiva con *MenAfriVac* en el Chad durante 2011-2012, los portadores nasofaríngeos de *N. meningitidis* del serogrupo A disminuyen de 0,7 a 0,02%, mientras que los portadores de los serogrupos W-135 y X se incrementa (0,4-0,7%). En 2015 se registra por primera vez desde 1975 una epidemia producida por una cepa del serogrupo C, en Níger y Nigeria. Por lo tanto, la aparición reciente de otros serogrupos diferentes al A constituye una causa importante de enfermedad invasiva debido a la expansión de estos serogrupos. Los nuevos serogrupos circulantes llenan el nicho que deja el serogrupo A, ya que la posibilidad de cambios de cápsulas no ha sido documentada (11).

CONCLUSIONES

La introducción de *MenAfriVac*, que es una vacuna conjugada asequible, eficaz y duradera contra el meningococo

del grupo A, ofrece una esperanza extraordinaria para eliminar las epidemias de *meningitis meningocócica* por este serogrupo en el África subsahariana. Sin embargo, la aparición de nuevos serogrupos junto con el creciente número de población en riesgo como resultado de la falta de vacunación masiva de rutina plantea un serio desafío para lograr este objetivo. Mientras los serogrupos patógenos circulen libremente en la población de africanos subsaharianos no protegidos, el potencial de las principales epidemias de meningitis persiste. Esto subraya la necesidad de un sistema de vigilancia epidemiológica eficaz que incluya la vigilancia comunitaria y la aplicación de métodos rápidos y validados de detección de antígenos, así como la disponibilidad de una vacuna asequible que proporcione protección contra los principales serogrupos que causan meningitis en África y potencialmente contra los serogrupos que puedan emerger en el futuro. El éxito de *MenAfriVac*, al eliminar virtualmente la enfermedad meningocócica por el serogrupo A y a los portadores de *N. meningitidis* en grandes regiones del África subsahariana, pone de manifiesto la necesidad de contar con una vacuna polivalente para lograr lo mismo en los serogrupos C, W-135, X y Y. Desarrollar una vacuna meningocócica conjugada pentavalente, estable al calor, asequible, dirigida a todas las cepas de *N. meningitidis* en África, es la esperanza de alcanzar una África sin *meningitis*.

La vigilancia es pobre tanto en Nigeria como en la comunidad internacional. El surgimiento del serotipo C en Nigeria, que se extiende a Níger, es un buen ejemplo. A menos que la región nigeriana esté integrada en los esfuerzos de control, grandes lagunas pueden quedar con consecuencias desastrosas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Janda WM, Knapp JS. *Neisseria and Moraxella catarrhalis*. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington: ASM Press; 2003. p. 585-608.
2. Cartwright D. *Historical aspects*. *Handbook of Meningococcal Disease. Infection Biology, Vaccination, Clinical Management*. Edited by M. Frosch and M.C. J. Maiden. Copyright© 2006 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. p: 1-35.
3. WHO. *Meningitis meningocócica, nota descriptiva No. 141* [Internet] 2015; [citado 14 de mayo 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/es/>
4. World Health Organization. *Multi Disease Surveillance Center (MDSC), WHO/African region. Meningitis Weekly Bulletin*. [Internet]. 2017 [cited may 14 2014]. Available from: <http://www.meningvax.org/files/BulletinMeningite2009S4953.pdf>
5. Nicolas P, Chippaux JP, Martet G. *Epidemic of meningococcal meningitis in Africa in 1996: current data*. *Med Trop (Mars)*.1996;56 (2): 203-4.
5. Jan Wilhelm JB, Villena RM. *Historia y epidemiología del meningococo*. *Rev. Chil Pediatr* [Internet]. 2012 [citado 2 mayo de 2017]; 83 (6): 533-539. Disponible en: <http://www.somosmedicina.com/2010/12/cinturon-de-la-meningitis.html>
6. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): *Licensure of a meningococcal conjugate vaccine for children aged 2 through 10 years and updated booster dose guidance for adolescents and other persons at increased risk for meningococcal disease*. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2011; 60: 1018-9.
7. Roupheal N, Stephens DS. *Neisseria meningitidis: Biology, Microbiology, and Epidemiology*. *Methods Mol Biol* 2012; 799:1-20.
8. Stephens D. *Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful obligate human bacterium Neisseria meningitidis*. *Vaccine* 2009; 27(2): 71-B77.

9. Caugant DA, Tzanakaki G, Kriz P. Lessons from meningococcal carriage studies. *FEMS Microbiol Rev.* 2007; 31:52-63.
10. Mohammed I, Ilyyasu G, Garba HA. Emergence and control of epidemic meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Pathogens and Global Health.* [Internet] [citado 14 mayo de 2017]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/20477724.2016.1274068> Volume 111, 2017 - Issue 1
11. World Health Organization. Preparedness for outbreaks of meningococcal meningitis due to *Neisseria meningitidis* serogroup C in Africa: recommendations from a WHO expert consultation. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015; 90: 633-6.
12. Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, Naibei N, Mbainadji L, Narbé M et al. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study [Internet] *Lancet* [citado 7 de mayo de 2017]; 383: 40-47. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61612-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61612-8)
13. Pelton SI. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines. *Journal of Adolescent Health.* [Internet] [citado 14 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.04.012>

Behavior and evolution of *meningitis meningococci* in the African belt

ABSTRACT

For more than a century, the Meningitis meningococci epidemic has occurred in countries that make up the African belt where the dominant agent *Neisseria Meningitidis* from serum group A resides. The efforts to control the epidemic in the sub-Saharan region through immunization have not shown the results expected. In part because the vaccines are made from polysaccharides that are not immunogenic for small children, do not induce good immunologic memory and have little effect on the agents of *Neisseria meningitidis*. Between 2001 and 2009 a vaccine against serum group A (MenAfriVac) was developed and was applied in 2010 to 262 million individuals of this region. The results obtained were a lower number of cases with serum group A positive individuals in the countries that make up the affected African belt. However, the meningitis meningococcal epidemic of 2015 observed a change from serum group A to serum group C in Niger and Nigeria. Due to the importance of meningococcal disease in sub-Saharan Africa this paper will center on describing the behavior and the evolution of this region in relation to the meningitis belt.

Key words: *Neisseria meningitidis*; meningococcal disease; vaccines; immunizations.