

BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO | N° 44 Noviembre 2014

Infecciones por *Legionella*. Actualización síndrome respiratorio de Oriente Medio por coronavirus (MERS-CoV). Dengue, nueva vacuna. Virus del ébola, situación actual.

STAFF

Departamento de
Epidemiología

Dirección

DR. DANIEL STAMBOULIAN

Coordinación

DRA. LILIÁN TESTÓN

Edición

LIC. ANA PAULA CORDERO

FUNCEI

French 3037- C1425AWK
C.A.B.A, Argentina.
Tel.: 4809-4242
info@funcei.org.ar
www.funcei.org.ar

FIDEC

2050 Coral Way Suite # 407
Miami, Florida 33145
Tel.: 305.854.0075
info@fidec-online.org
www.fidec-online.org

Suscripción gratuita

epidemiologia@funcei.org.ar

Con el aval de FIDEC/FUNCEI

Infecciones por *Legionella*

Por Dra. Lilián Testón

La bacteria *Legionella* es una causa de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), muchas veces en forma de brotes. El serogrupo 1 de *L. pneumophila* es el más común.

En la Argentina la seroprevalencia se encuentra entre el 3% y el 5%¹. Mientras que seis países europeos (Italia, Francia, España, Alemania, Gran Bretaña y Holanda) reportan el 84% de los casos.²

Existen factores de riesgo para padecer la infección, por ejemplo: la edad mayor a 75 años, el género masculino, los fumadores, padecer EPOC, DBT y condiciones asociadas a inmunodeficiencias.

La enfermedad muestra una marcada estacionalidad, con el reporte de la mayoría de los casos en las estaciones cálidas. Los brotes en la comunidad son difíciles de

identificar debido a la baja tasa de ataque 0.1 a 5%.

En cuanto al período de incubación, es de 2 a 14 días, con una media de 6 días.

La bacteria se encuentra en el agua de fuentes ornamentales, piletas de natación, jacuzzi, máquinas de hielo, sistemas de refrigeración e instalaciones de ventilación en hoteles, geriátricos, hospitales o centros deportivos. El contagio ocurre al inhalar aerosoles o aspirar agua contaminada con la bacteria; no existe la transmisión de persona a persona.

El 70% de los casos se adquieren en la comunidad, mientras que el 20% se asocia a viajeros, y el 8% a infecciones hospitalarias. La mortalidad es del 10%.

En algunos casos la infección puede ser severa, acompañada de síntomas sistémicos como mialgias, diarrea, fiebre, fallo renal y hepático.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Criterio clínico

Cualquier persona con neumonía.

Criterio de laboratorio

Al menos uno de los siguientes:

- Aislamiento de *Legionella sp.* de secreciones respiratorias o sitios normalmente estériles.
- Detección de *Legionella* por antígeno urinario.
- Aumento significativo de los niveles de anticuerpos para *Legionella pneumophila* serogrupo 1 en muestras pareadas.

BROTOS EN EUROPA DURANTE EL AÑO 2014

- 160 casos en Warstein, Alemania.
- 331 casos con 8 muertos en Portugal (Vila Franca de Xira), brote **considerado como el más importante en la comunidad europea.**³
- 8 casos en un geriátrico de Lugo, Galicia, España.⁴

ARGENTINA

En 2013 en el Hospital de San Antonio de Areco se detectó una coinfección de virus de Influenza A con *Legionella pneumophila* en 7 pacientes y 2 trabajadores de la salud.

MEDIDAS DE CONTROL

1. Desinfección química con cloro.
2. Ultrafiltración.
3. Instalación de filtros.

Referencias

1. Luna C. Medicina Bs. As v64 n2.CABA abril/2004. Neumonía por *Legionella pneumophila*. Experiencia en un Hospital Universitario de Buenos Aires.
2. ECDC, Anual Epidemiological Report 2014 - Respiratory tract infections.
3. ECDC, Rapid risk assessment. Outbreak of Legionnaires disease in the Lisbon area, Portugal, 13 November 2014.
4. Promed Mail <http://esradio.libertaddigital.com/galicia/2014-11-19/nuevo-brote-de-legionela-en-lugo-1276533825/>
5. Escala inicial, Noticias para viajeros, "OMS alerta por gran brote de legionella en Portugal", 13 de noviembre de 2014.

Síndrome respiratorio de Oriente Medio por coronavirus (MERS-CoV)

Por Dra. Lilián Testón

Esta nueva cepa de virus fue identificada en septiembre de 2012 en la Península Arábiga y países vecinos, en individuos con enfermedad respiratoria aguda severa, algunos de los cuales eran viajeros y fueron tratados en sus países de origen (Europa, EEUU).

La transmisión, al tratarse de una enfermedad emergente, puede relacionarse con el medio ambiente, exposición a animales y a humanos. El virus persiste en muestras respiratorias por más de 30 días desde el comienzo de los síntomas. El MERS-CoV sobrevive mejor que otros virus en superficies inanimadas y tiene la capacidad de ser viable en formas aerosolizadas.

La tasa de incidencia, el bajo número de reproducción de la infección (R0), y la detección de múltiples genotipos, sugieren la existencia de una fuente persistente, posiblemente zoonótica. Esto es corroborado con la evidencia molecular y serológica de la presencia de anticuerpos para MERS-CoV en camellos.

También hay que destacar la importancia en la transmisión nosocomial, con brotes en el personal de salud involucrado en el tratamiento de pacientes infectados y el contagio a los convivientes (baja tasa de ataque).

Aunque no se documentaron infecciones adquiridas en aeronaves, de ocurrir algún caso se considerará contacto a:

- Pasajeros sentados en la misma fila que el caso.
- Pasajeros ubicados en las 2 filas anteriores y posteriores.
- Toda la tripulación.
- Pasajeros que permanecieron por más de 15 minutos en un contacto cara a cara con el caso.
- Pasajeros que tuvieron contacto con las secreciones respiratorias.
- Convivientes.

La presentación clínica varía de una infección asintomática a una neumonía severa con distress respiratorio y falla multiorgánica. La mortalidad es del 40%, pero asciende en pacientes con comorbilidades y con la edad.

Se reportaron coinfecciones con:

- Otros virus respiratorios (parainfluenza, rinovirus, influenza A H1N1pdm09, herpes simplex, influenza B).
- Con bacterias nosocomiales en pacientes respirados del tipo de *Acinetobacter sp.*, *Cándida*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*.

No existe vacuna ni tratamiento específico para esta enfermedad.

POBLACIÓN DE RIESGO

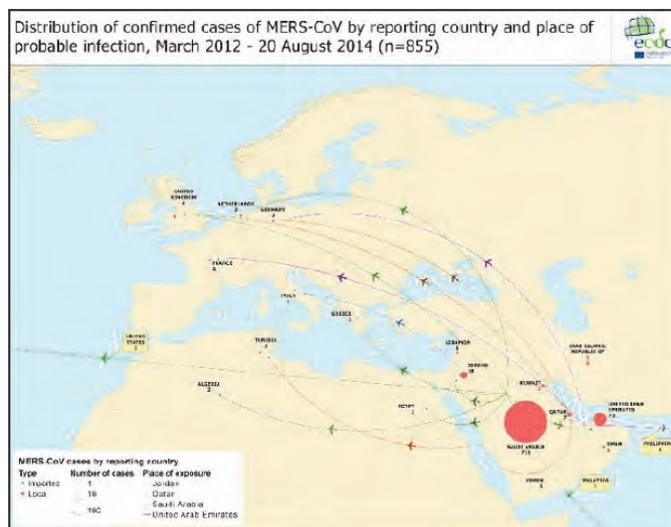
1. Viajeros que retornan de la Península Arábiga.
2. Contactos con viajeros sintomáticos que retornan de Península Arábiga.
3. Contacto cercano con pacientes con diagnóstico confirmado de MERS-CoV.
4. Profesionales de la salud.
5. Exposición a camellos.
6. Viajeros a La Meca.

CONTROL DE INFECCIONES

Para casos probables o confirmados se recomienda el aislamiento de contacto respiratorio.

También el equipo de salud tratante debe protegerse con equipos de protección personal (EPP) que consisten en: guantes, máscara, barbijo, camisolín y protección ocular.

Hasta la fecha se notificó un total de **810 casos confirmados** por laboratorio, incluyendo 346 muertes y 13 casos activos.



Distribución de casos MERS-CoV confirmados por país y origen. Fuente: ECDC

Referencias

- ECDC, MERS-CoV Factsheet, Factsheet for health professionals.
- OMS, GAR, Infecciones por coronavirus
- Command and Control Center. MoH Saudi Arabia, 24 November 2014 www.moh.gov.sa/en/CCC/PressReleases/Pages/Statistics-2014-11-24-001.aspx

Dengue, nueva vacuna

Por Dra. Cynthia Vartalitis

Existen 4 serotipos del virus del dengue que causan la enfermedad, que se transmite por la picadura de mosquitos *Aedes* infectados y es endémica en más de cien países en regiones tropicales y subtropicales, en especial en el sudeste asiático y en Latinoamérica.

Según la OMS, el dengue afecta a más de 100 millones de personas en el mundo por año, de las cuales 500.000 millones tienen una infección grave y 12.500 fallecen¹.

El número de casos subió en las últimas décadas por varios factores, en especial, por la expansión del hábitat del mosquito vector, el crecimiento explosivo de

áreas urbanas, el aumento de viajeros internacionales y los cambios climáticos.

La infección con uno de los 4 serotipos de dengue puede resultar asintomática; una enfermedad febril inespecífica, un cuadro de dengue clásico con cefaleas, mialgias, artralgias y dolor retro ocular; o una forma grave con hemorragias y shock por aumento de la permeabilidad vascular y pérdida de plasma.

Quienes tienen una segunda infección por un serotipo diferente al que le ocasionó el primer cuadro tienen mayor riesgo de hacer formas graves.

Si bien no se conocen exactamente los mecanismos, se estima que frente a una nueva infección por un serotipo diferente, la inmunidad humoral y celular previa facilitaría la replicación viral, desencadenando una tormenta de citoquinas proinflamatorias².

VACUNAS

La vacuna contra el dengue es una prioridad para la salud pública global, sin embargo, su desarrollo resulta complejo por varios motivos:

1. Debe ofrecer protección prolongada contra los 4 serotipos virales.
2. Como la respuesta inmunológica a la enfermedad puede proteger o ser patológica frente a infecciones recurrentes, la vacunación debe ser segura y no tener efectos adversos ocasionados por reacciones cruzadas de anticuerpos o linfocitos T con células endoteliales o plaquetas.
3. No hay un modelo animal adecuado para evaluar su desarrollo.

Actualmente, existen varias vacunas candidatas: a virus vivos atenuados, inactivadas, de proteínas recombinantes y ADN.³

Los estudios clínicos con la tetravalente a virus vivo atenuado de Sanofi Pasteur son los más avanzados. Es una vacuna recombinante de genes de los 4 serotipos de dengue en una columna vertebral del virus de fiebre amarilla (CYD-TDV).

Recientemente, se publicaron los resultados del estudio de eficacia fase 3, aleatorizado, ciego, controlado con placebo, en 20.875 niños entre 9 y 16 años de edad, realizado en 5 países de Latinoamérica donde el dengue es endémico (Brasil, Colombia, México, Honduras y Puerto Rico)⁴. Los niños recibieron 3 dosis de CYD-TDV o placebo a los 0, 6 y 12 meses con un seguimiento a 25 meses. La eficacia global fue de 60,8% (IC 95%, 52.0 a 68.0) con una eficacia sero-específica de 50.3%, 42.3%, 74.0%, y 77.7% para los serotipos 1, 2, 3 y 4 respectivamente. Aunque menor para el serotipo 2, el resultado fue estadísticamente significativo. Otros puntos finales evaluados fueron la eficacia para prevenir la hospitalización (80.3%) y contra los casos de dengue grave (95.5%). Un subgrupo de 2000 niños fue evaluado para inmunogenicidad y reactogenicidad, de ellos el 79.4% era seropositivo para uno de los 4 serotipos antes del inicio del estudio. Se destaca que la eficacia de la vacuna fue mayor en el grupo seropositivo comparado con seronegativos (83.7 vs. 43.2).

En otro estudio clínico fase 3, en 5 países asiáticos que incluyó 10.275 niños entre 2 y 14 años de edad, la inmunización tuvo una eficacia global de 56,6%⁵.

Ambos estudios mostraron que la vacuna tiene un perfil de seguridad adecuado, con una tasa de efectos adversos similar entre vacunados y quienes recibieron placebo, y no se observaron eventos adversos serios. Tampoco se evidenció un riesgo de enfermedad más grave en los casos de dengue en niños vacunados.

En conclusión, los estudios muestran que la vacuna CYD-TDV fue eficaz y segura en poblaciones de diferentes edades y razas, así como en distintas regiones del mundo donde circulan diferentes serotipos de dengue.

Referencias

1. WHO. Dengue. 2014.
2. Rothman AL. Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. *Nat Rev Immunol*. Aug 2011;11(8):532-543.
3. Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet*. Sep 12 2014.
4. Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. *N Engl J Med*. Nov 3 2014.
5. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet*. Oct 11 2014;384(9951):1358-1365.

Virus del ébola, situación actual

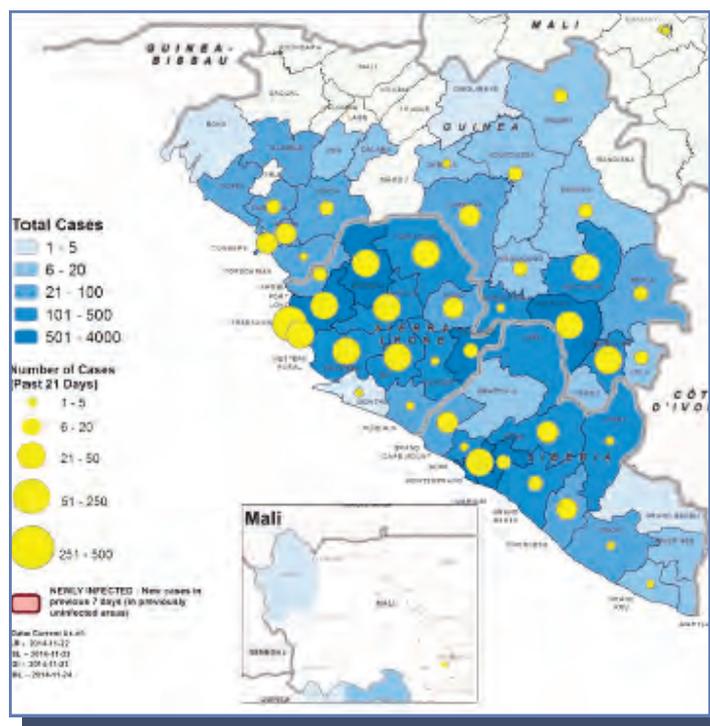
Por Dra. Lilián Testón

A ocho meses del comienzo de la peor epidemia de ébola en la historia del continente africano, los casos notificados ascienden a casi **16 mil con 5.700 muertos**.¹ Pero los expertos estiman que los casos reales duplican a los notificados, ya que existen enfermos que no llegan a los Centros de Tratamiento de Ébola (CTE) por diferentes motivos: distancia, incredulidad acerca de la existencia de la enfermedad, desconfianza en los equipos de salud. Es por eso que muchos de los pacientes mueren en sus domicilios. Parte de la ayuda sanitaria y social la aportan la Organización Mundial de la Salud (OMS) y UNICEF, con un presupuesto de 162 millones de dólares y el compromiso del Banco Mundial por 35 millones de dólares.

Las estrategias que se implementaron para frenar la epidemia no tuvieron éxito, en especial en Sierra

Leona, donde el número de casos es entre 300 a 500 por semana.

En octubre, a los países epidémicos (Guinea, Liberia y Sierra Leona) se agregó Mali con 8 casos (25% personal de salud), 6 muertos y 280 personas en seguimiento.



Distribución geográfica de casos. Tasa de incidencia. Nov 26 WHO

En Nigeria y Senegal aparecieron algunos casos, pero esos países ya fueron declarados libres de propagación del ébola. Este éxito en el control de la enfermedad se relaciona con:

- Detección temprana y aislamiento del caso sospechoso.
- Monitoreo de los contactos.
- Entierros seguros.
- Adecuada protección personal de todos los que entren en contacto con un enfermo.
- Campañas de difusión y concientización de la población.

Los esfuerzos actuales radican en la preparación para la respuesta rápida ante la presentación de un caso en los países que comparten fronteras con Guinea, Liberia y Sierra Leona.

DESARROLLO DE LA VACUNA

El virus del ébola, que pertenece a la familia de los filovirus, posee un genoma ARN que codifica para 7 proteínas virales de la envoltura glicoproteica. Esta envoltura adhiere el virus a las células del huésped y es el componente antigénico que se utiliza para el estudio de la inmunización.

El desarrollo de la vacuna fue realizado por el National Institute of Health (NIH), con la colaboración del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).

El adenovirus tipo 3 (cAd3) del chimpancé actúa como transportador (carrier) para codificar los antígenos glicoproteicos de las especie Zaire (serotipo de la epidemia actual) y Sudan. Esto fue desarrollado por el laboratorio GSK (GlaxoSmith-Kline).

Se trata de un estudio abierto, prospectivo, donde se enrolaron 20 individuos sanos de 18 a 50 años divididos en dos grupos iguales. Un grupo destinado a recibir la vacuna en dosis bajas (1) y el otro a mayor dosis (2) por vía intramuscular. **El objetivo es determinar el perfil de seguridad y eficacia de la vacuna administrada en dosis escaladas.**

La respuesta inmune fue medida valorando la actividad de citoquinas, interferón y FNT (Factor de

necrosis tumoral) que indirectamente evalúan respuesta de células CD4 y CD8.

Se consideró una **respuesta adecuada** cuando, mediante el método de ELISA, los anticuerpos antiglicoproteínas aumentaron 90% su concentración efectiva, y si la producción de interleuquina, interferón o FNT aumenta como consecuencia de la respuesta de las células CD4 y CD8.

Perfil de eficacia

- El 90% de los participantes del grupo 1 desarrolló anticuerpos antiglicoproteicos y el 100% del grupo 2, en las 4 semanas posteriores a la vacunación.
- La respuesta de las células T-CD4 y CD8 fue del 30% en el grupo 1 y del 70% en el grupo 2, en las 4 semanas post vacunación.

Seguridad de la vacuna

- Presencia de dos casos de fiebre en el grupo 2.
- Prolongación del KPTT en un paciente del grupo 1 y en cuatro del grupo 2, a las dos semanas de la administración de la vacuna.
- Se detectaron anticuerpos antifosfolipídicos transitorios en 3/20 pacientes. Este fenómeno se observó en otras vacunas actualmente licenciadas que poseen adenovirus como carrier y no provocan riesgo de coagulopatía.
- Observación de leuco o neutropenia de leve a moderada asintomática en los días 3-4 post vacunación. Este evento podría atribuirse a la adherencia de los leucocitos al endotelio en forma temporaria que secuestra a estas células de la sangre provocando su disminución.

El próximo paso del estudio está destinado a vacunar a la población de riesgo (equipo de salud y contactos de enfermos), y se desarrollará en los tres países africanos epidémicos.

Conclusiones

Los datos iniciales muestran un perfil de seguridad e inmunogenicidad adecuados con la administración de única dosis.

El porcentaje y severidad de efectos adversos locales y sistémicos son similares a los observados en estudios previos de vacunas que contienen adenovirus.

Los títulos de anticuerpos demostrados y la respuesta antiglicoproteica de las células T se asocian con **protección**.

La vacuna se desarrolló en un comienzo como bivalente (para especies Zaire y Sudan), pero como la actual epidemia corresponde a la especie Zaire, se decidió conducir otro estudio de la vacuna como monovalente (cAd3-EBOZ) con el objetivo de incrementar su producción para enfrentar la epidemia.

La vacuna se está evaluando en los Estados Unidos, el Reino Unido, Mali, Uganda y Suiza, en fase 1 de ensayo clínico para poder demostrar la dosis adecuada y la eficacia de la cAdd3-EBOZ en la actual epidemia.

Referencias

- 1 - WHO, Global Alert and Response, Ebola response roadmap situation Sitation report, 26 november 2014. <http://www.who.int/csr/disease/ebola/situation-reports/en/>
- 2 - Ledgerwood, J. E. et al. N. Engl. J. Med. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410863> (2014).
Published on November 26 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa141086