

INFORME

Rev Med Uruguay 2002; 18: 83-88

Enfermedad invasiva meningocócica en Uruguay. Informe epidemiológico y recomendaciones, mayo 2002

Comité de Infectología de la Sociedad Uruguaya de Pediatría (SUP): Dres. María Catalina Pérez¹, Teresa Picón², Jeanette Galazka³, Jorge Quian⁴, Stella Gutiérrez⁵.
Instituto de Pediatría: Dras. Ana María Ferrari⁶, Alicia Montano⁷, Ivonne Rubio⁸

Resumen

En los últimos años se ha asistido a un cambio en la epidemiología de la enfermedad invasiva meningocócica (EIM) en Uruguay, con disminución de los casos por serogrupo C y aumento de los casos por serogrupo B.

En el año 2001 se detectaron algunos eventos que alertaron sobre la posibilidad de una epidemia por *Neisseria meningitidis* grupo B: aumento del número de casos, desplazamiento de las edades de los pacientes afectados hacia la franja de los mayores de 5 años, brote epidémico en una pequeña ciudad, fallecimiento de pacientes predominantemente mayores de 5 años y predominio de una cepa (B:4,7:P1.15,19) sobre una mezcla de cepas de *Neisseria meningitidis* grupo B.

Se presentan los datos epidemiológicos y microbiológicos que determinaron la decisión de inmunizar con la vacuna antimeningocócica B-C preparada en el Instituto Finlay a la población de 4 a 19 años de todo el país.

Palabras clave: MENINGITIS MENINGOCÓCICA - inmunología.
MENINGITIS MENINGOCÓCICA - epidemiología.
NEISSERIA MENINGITIDIS.
URUGUAY.

Introducción

En los últimos años se ha asistido en Uruguay, a un cambio en la epidemiología de la enfermedad invasiva meningocócica con disminución de los casos correspondientes a *Neisseria meningitidis* serogrupo C y predominio de los casos del serogrupo B. La disminución muy

marcada de casos de enfermedad invasiva meningocócica (EIM) por *N. meningitidis* grupo C se puede atribuir en parte a la vacunación iniciada en 1996.*

En julio 2001 se detectaron algunos eventos que alertaron sobre la posibilidad de un cambio en la evolución de la EIM por *N. meningitidis* grupo B: aumento del número de casos, desplazamiento de las edades de los pacientes afectados hacia la franja de mayores de 5 años, agrupamiento de casos en una pequeña ciudad y fallecimiento de pacientes predominantemente mayores de 5 años. Estos cambios epidemiológicos señalaban la posibilidad de pasaje de la forma endémica a la forma epidémica de la enfermedad. A esto se agregó el predominio de una determinada cepa (B:4,7:P1.15,19) sobre una mezcla de cepas de *N. meningitidis* grupo B.

Frente a estos hechos, el Comité de Infectología de la Sociedad Uruguaya de Pediatría promovió la creación de un grupo de trabajo con el Ministerio de Salud Pública (MSP), la Facultad de Medicina y la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalen-

1. Prof. Agdo. Clínica Pediátrica "A".

2. Docente Honoraria Clínica Pediátrica "A".

3. Ex Asistente Clínica Pediátrica "A".

4. Prof. Agdo. Clínica Pediátrica "B".

5. Prof. Adj. Clínica Pediátrica "A".

6. Prof. Titular Clínica Pediátrica "A".

7. Prof. Titular Clínica Pediátrica "B".

8. Prof. Titular Clínica Pediátrica "C".

Facultad de Medicina, Universidad de la República.

* Fuente: Ministerio de Salud Pública Vigilancia Epidemiológica CL 2000. Informe "Situación de las meningitis supuradas en el Uruguay", 13 enero 2002. Montevideo: MSP, 2002.

Presentado: 12/06/02.

Aceptado: 14/06/02.

tes (CHLA-EP), con la finalidad de:

- analizar la evolución de la enfermedad invasiva meningocócica,
- evaluar el impacto de los diferentes serogrupos de *Neisseria meningitidis* en los últimos años,
- evaluar las medidas preventivas aplicadas,
- establecer recomendaciones adecuadas a la nueva situación epidemiológica.

El grupo de trabajo además de analizar los aspectos epidemiológicos y microbiológicos, se comprometió a vigilar en forma permanente la situación, a promover la toma de decisiones en conjunto y a no brindar información contradictoria a la población.

En este marco el grupo recabó y analizó los datos disponibles, se reunió periódicamente, realizó actividades de difusión de la información obtenida y realizó recomendaciones que se efectivizaron en diciembre de 2001 para la ciudad de Santa Lucía (Canelones) y localidades cercanas, y en marzo de 2002 para el resto del país.

Presentación de los datos

Se presentan los datos correspondientes al año 2001 y al período enero-abril de 2002, desglosados por edad, serogrupos, serotipos, subtipos y procedencia, así como las características epidemiológicas que sugieren el pasaje de endemia a epidemia.

Los serotipos y subtipos corresponden a los resultados remitidos al MSP por el Laboratorio Adolfo Lutz de San Pablo, en diciembre 2001.

1) Aumento del número de casos

El total de casos de meningitis supuradas y de meningitis meningocócicas notificados al MSP en los tres años previos a 2002 se muestra en la tabla 1.

Los casos de púrpura fulminans notificados al MSP en los tres años previos a 2002 se presentan en la tabla 2.

En el año 2001 no hubo un aumento significativo de EIM en relación a los dos años anteriores. Sin embargo la

Tabla 1. Total de casos notificados. MSP-Uruguay. 1999 a 2001

Año	Número de casos	N. meningitidis	Fallecidos
1999	206	58	29
2000	155	53	22
2001	185	45	36

Tabla 2. Total de casos de púrpura fulminans notificados. MSP-Uruguay. 1999 a 2001

Año	Número de casos	N. meningitidis	Fallecidos
1999	17	9	7
2000	8	8	7
2001	9	7	3

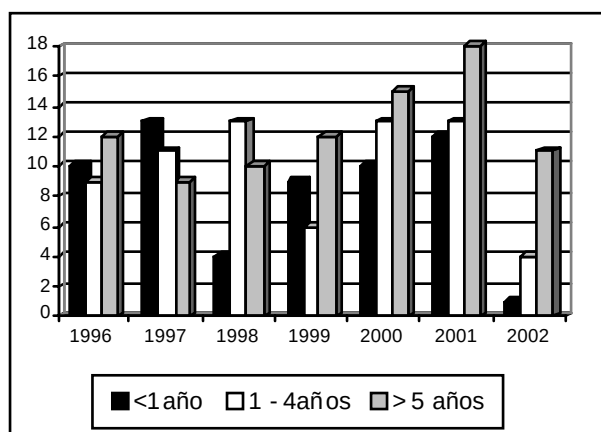


Figura 1. N. meningitidis grupo B en Uruguay Enero 1996 - abril 2002. Distribución por edad.

distribución por serogrupos varió, mostrando predominio y aumento del número de casos debidos al serogrupo B (tabla 3).

2) Desplazamiento de las edades de los pacientes afectados hacia la franja de mayores de 5 años

Hasta el año 1998 predominaron los casos en niños menores de 5 años, como es habitual en situación de endemia. A partir del año 1999 se observó un desplazamiento hacia edades mayores (figura 1).

3) Brote epidémico en una pequeña ciudad (Santa Lucía) y fallecimiento de pacientes predominantemente mayores de 5 años

En el año 2001 en la ciudad de Santa Lucía se notificaron seis EIM por *N. meningitidis* grupo B. Un paciente tenía 9 meses de edad; los cinco restantes tenían 4, 14, 15, 17 y 37 años. Fallecieron las adolescentes de 14 y 15 años.

En el mismo año fallecieron seis pacientes en el resto del país. Uno de ellos tenía 1 mes de edad; los cinco restantes tenían 2, 3, 8, 17 y 20 años. Dos residían en Canelones, dos en Montevideo, uno en Soriano y uno en Rocha.

Se tipificaron 7 de las 8 cepas de los pacientes fallecidos correspondiendo todas a B:4:P1.15.

4) Predominio de una cepa sobre una mezcla de cepas de *N. meningitidis* grupo B

La distribución de serotipos (proteínas de membrana externa clase 2/3, porina B) y subtipos (proteínas de membrana externa 1, porina A) de serogrupo B en el año 2001 se observa en la tabla 4. Se logró tipificar las proteínas de membrana externa 2/3 y 1 en 35 cepas, de las cuales 16 (46%) correspondieron a B:4,7:P1.15,19. La misma proteína de membrana externa 2/3 (B4,7) es compartida por 24 de las 35 cepas (53%).

En las tablas 5 y 6 se analiza la distribución de casos de EIM confirmados por *N. meningitidis* grupo B según edad, serogrupo, serotipo, subtipo en Canelones y Montevideo.

De los 14 casos notificados en Canelones diez eran mayores de 4 años y todas las cepas B4,7- P1.15 19 correspondían a este grupo.

De los 22 casos notificados en Montevideo, nueve eran mayores de 4 años y cuatro tenían entre 2 y 4 años. Las seis cepas de B:4,7:P1.15,19 correspondían a niños de 2 años o más.

En el resto del país se notificaron ocho casos. De las seis cepas tipificadas, tres eran B:4,7: P1.15,19 que correspondían a dos niños mayores de 4 años que residían en Cerro Largo y Maldonado y a un menor de 1 año que residía en Soriano. En un niño de 1 año residente en Colonia y en un adolescente de 16 años residente en San José, las cepas correspondieron a B15 P1.16; y en un niño de 4 años a B:4,7:P1.5,2.

En el año 2002 se han notificado en el período enero-abril, 15 casos de EIM por *Neisseria meningitidis* grupo B. En la tabla 7 se muestran edad, procedencia, lugar de hospitalización y evolución de los pacientes. En Canelones y Montevideo predominaron los casos en mayores de 4 años.

Tabla 3. Distribución de casos confirmados de EIM según serogrupo de *Neisseria meningitidis* en los tres años previos a 2002(*)

Serogrupo	1999		2000		2001	
	N	%	N	%	N	%
B	27	46,6	38	64,5	44	83
C	24	41,4	15	25,5	6	11
Otros	2	3,5	3	5,0	3	6
Sin seroagrupar	5	8,5	3	5,0	0	0
Total	58	100,0	59	100,0	53	100

(*) Fuente: Ministerio de Salud Pública. Vigilancia Epidemiológica CL 2000. Informe "Situación de las meningitis supuradas en Uruguay", 13 enero 2002. Montevideo; MSP, 2002.

Tabla 4. Distribución de serotipos y subserotipos de serogrupo B. Año 2001

Serotipo y serosubtipo de serogrupo B (*)	Nº de cepas	Fallecidos
B:4,7:P1.15,19	16	7
B:4,7:P1.NT	3	0
B:4,7:P1.22-1,14	2	0
B:4,7:P1.7,1	3	0
B:4,7:P1.5,2	1	0
B:19,14:P1.17,1	2	0
B:19,8,7:P1.19	2	0
B:9,7:P1.NT	1	0
B:19:P1.NT	1	0
B:15:P1.16	4	0
No tipificada	3	0
No referida	6	1
Subtotal	44	8

(*) Fuente: Ministerio de Salud Pública. Vigilancia Epidemiológica CL 2000. Informe "Situación de las meningitis supuradas en Uruguay", 13 enero 2002. Montevideo; MSP, 2002.

Tabla 5. Casos confirmados de meningitis por *Neisseria meningitidis* grupo B. Distribución de casos según edad/cepa. Canelones. Año 2001. n = 14

	Edad						
	< 1a	1a-23m	2a-3a y 11m	4a-9a y 11m	10a14a y 11m	15a19a y 11m	>20a
B:4,7:P1.15-19				2*		2	3
B:4,7.NT	1						
B:4,7:P1.22-1,14							
B:4,7:P1.7,1							
NT							
B:19,14:P1.17,1							
B:19,8,7:P1.19	1						
B:15:P1.16			1				
No referidas + No tipificadas aun	1			2	1		
Total casos	3		1	4	1	2	3

* Una sola tipificada en Uruguay y en el Instituto Pasteur, París, Francia.

(*) Fuente: Ministerio de Salud Pública. Vigilancia Epidemiológica CL 2000. a: años; m: meses. Informe "Situación de las meningitis supuradas en Uruguay", 13 enero 2002. Montevideo; MSP, 2002.

Tabla 6. Casos confirmados de EIM por *Neisseria meningitidis* grupo B. Distribución de casos según edad/cepa. Montevideo. Año 2001. n = 22

	Edad						
	< 1a	1a-23m	2a-3a y 11m	4a-9a y 11m	10a14a y 11m	15a19a y 11m	>20a
B:4,7:P1.15-19			3	2*		1	
B:4,7.NT	1	1					
B:4,7:P1.22-1,14	1	1					
B:4,7:P1.7,1	1			1	1		
NT				1			
B:19,14:P1.17,1							
B:19,8,7:P1.19	1	1		1			1
B:15:P1.16	2						
No referidas			1	1			
Total casos	6	3	4	6	1	1	1

* Una sola tipificada en Uruguay como B:4:P1.15.

(*) Fuente: Ministerio de Salud Pública. Vigilancia Epidemiológica CL 2000. Informe "Situación de las meningitis supuradas en Uruguay", 13 enero 2002. Montevideo; MSP, 2002.

Hasta abril del año 2002 no se han notificado nuevos casos de EIM por *Neisseria meningitidis* grupo B en la ciudad de Santa Lucía, ni de EIM por *Neisseria meningitidis* grupo C en el país.

Discusión y recomendaciones

Los cambios epidemiológicos que permiten predecir la transición de la EIM por serogrupo B de endemia a epidemia⁽¹⁻⁵⁾, se observaron durante el año 2001 en Uruguay.

El brote epidémico que ocurrió entre los meses de mayo y julio en la ciudad de Santa Lucía motivó una amplia discusión que culminó con la vacunación de la población

de 4 a 19 años de esta ciudad y sus alrededores, en el mes de diciembre. Se utilizó la vacuna antimeningocócica B-C del Instituto Finlay.

El análisis de los casos ocurridos en el año 2001 y hasta abril de 2002 permite predecir la posibilidad de una epidemia por *N. meningitidis* grupo B, al menos en los departamentos de Canelones y Montevideo. De acuerdo con lo descrito en la literatura esta epidemia se caracterizará por un ascenso lento y sostenido de los casos a lo largo de varios años⁽⁵⁾. Se impone adoptar medidas para controlar esta situación independientemente de la tasa actual de ataque. Las medidas adecuadas serán todas aquellas que permitan disminuir los casos y las muertes.

Tabla 7. Casos confirmados de EIM por *Neisseria meningitidis* grupo B. Enero- abril 2002

Edad	Ciudad	Internación	Evolución
13 años	Canelones (Las Piedras)	CHPR*	Alta
7 años	Canelones (La Paz)	CHPR	Alta
8 años	Montevideo	CHPR	Alta
4 años	Montevideo	CHPR	Alta
12 años	Montevideo	CHPR	Alta
12 años	Montevideo	CHPR	Alta
4 meses	Montevideo	CHPR	Alta
5 años	Montevideo	CHPR	Fallece
5 años	Montevideo	CHPR	Alta
2 años	Montevideo	CHPR	Alta
24 años	Montevideo	Mutual	Alta
8 años	Montevideo	CHPR	Alta
1 año	Montevideo	CHPR	Alta
12 años	Montevideo	CHPR	Alta
20 meses	Soriano	Mutual	Fallece
Total	15		2

* Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Fuente: Ministerio de Salud Pública. Vigilancia Epidemiológica.

Las estrategias preventivas para evitar la progresión de la epidemia son:

- Diagnóstico precoz de los casos mediante la educación de la población y del equipo de salud.
- Identificación de la causa y tipificación de las cepas, fortaleciendo la red de laboratorios clínicos del país.
- Quimioprofilaxis con rifampicina en forma oportuna y precoz de acuerdo a las recomendaciones establecidas⁽⁶⁻⁸⁾.
- Inmunización con la vacuna antimeningocócica B-C (proteínas de membrana externa, cepa B:4:P1,15 + polisacárido capsular C, 50 µg).

Existen varios estudios sobre la eficacia e inmunogenicidad de esta vacuna⁽⁹⁻¹⁴⁾.

En nuestro país se viene aplicando desde 1996 la vacuna anti-meningocócica bivalente A-C (polisacáridos capsulares A + C 50 µg de cada uno) administrada a partir de los 2 años de edad. Su aplicación se inició ante la existencia de un brote, lográndose su control. Esta vacuna no está indicada fuera de situación de brote o epidemia así como tampoco se recomienda su revacunación de no existir estas situaciones^(3,4,8).

El avance en el estudio de la eficacia de estas vacunas, la profundización en los conocimientos de la respuesta inmunológica a la EIM y a las vacunas antimeningocócicas preparadas con proteínas de membrana externa y la apari-

ción de nuevas vacunas conjugadas (antimeningocócica conjugada C, antimeningocócica conjugada A + C + W 135 + Y), obligan a mantenerse atentos a la posibilidad de nuevos recursos para la prevención de esta enfermedad⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Para el año 2002 se propusieron las siguientes recomendaciones a fin de controlar la evolución de la EIM en nuestro país:

- Suspender la aplicación de la vacuna antimeningocócica A-C.
- Completar la aplicación de la vacuna antimeningocócica B-C en el departamento de Canelones y vacunar a la población de Montevideo. Se propone vacunar a los niños y adolescentes de 4 a 19 años de edad; la vacunación de los niños de 2 a 4 años de edad se hará por indicación del pediatra. Se revacunarán a los niños que hubieran recibido esta vacuna antes de cumplir 2 años de edad.
- En una segunda etapa se vacunará de la misma manera en los restantes departamentos ubicados al sur del río Negro, completando en una tercera etapa el total del país.

Los resultados de estas medidas serán evaluados en forma continua como parte del programa de vigilancia epidemiológica de la EIM en Uruguay.

Summary

In recent times epidemiology of invasive meningococcal disease (EIM) in Uruguay has been changing: serogroup C cases have decreased whereas serogroup B increased.

Last year, *Neisseria meningitidis* group B epidemic was suspected since cases increased, age of patients moved to range older than 5 years, an epidemic peak appeared in a small city, deaths of patients older than 5 years, and predominance of one strain (B:4,7:P1.15,19) over a combination of *Neisseria meningitidis* group B strains.

Epidemiologic and microbiologic data supporting countrywide immunization with antimeningococcal B-C vaccine (Finlay Institute) in 4 to 19 year-old-people are shown.

Résumé

Dans les dernières années on a assisté à changement de l'épidémiologie de méningites et meningococcémies en Uruguay avec une diminution des cas du sérotype C et une augmentation des cas du sérotype B.

En 2001 on a détecté quelque événements qui ont alerté sur la possibilité d'une épidémie à *Neisseria meningitidis* groupe B: augmentation du nombre des cas, déplacement de l'âge des patients vers un âge supérieur à 5 ans, poussée épidémique dans un village, décès de patients âgés de plus de 5 ans et prédominance d'une souche, B:4,7:P1.15,19

entre plusieurs souches de *Neisseria meningitidis* groupe B.

On présente les données épidémiologiques et microbiologiques qui aboutirent à la décision de vacciner avec le vaccin antiméningococcique B-C préparé dans l'Institut Finlay aux enfants-adolescents entre 4 et 19 ans de notre pays.

Bibliografía

1. **Diaermayer M, Hedberg K, Hoesly F, Fischer M, Perkins B, Reeves M, et al.** Epidemic Serogroup B Meningococcal Disease in Oregon. The evolving epidemiology of the ET – 5 strain. *JAMA* 1999; 281: 1493-7.
2. **Cartwright KA, Stuart JM, Noah ND.** An outbreak of meningococcal disease in Gloucestershire. *Lancet* 1986; 2(6): 558-61.
3. **Peltola H.** Prophylaxis of bacterial meningitis. Bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13(3): 685-710, viii.
4. **Lepow ML, Perkins BA, Hughes PA, Poolman JT.** Meningococcal Vaccines. In: Plotkin SA, Oreintin WA. *Vaccines*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1999.
5. **Wenger JD.** Serogroup B meningococcal disease: new outbreaks, new strategies. *JAMA* 1999; 281 8(16): 1541-3.
6. **Instituto de Pediatría. Clínicas Pediátricas A, B, C, Servicio de Emergencia.** Meningoencefalitis aguda supurada. In: *Pautas de diagnóstico, tratamiento y prevención. Atención Pediátrica*. 5nd ed. Montevideo: Oficina del Libro AEM, 2000: 131-8.
7. **American Academy of Pediatrics.** Meningococcal infections. In: Pickering LK, ed. 2000 Red Book, Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2000: 396-401.
8. **Asociación Americana de Infectología. Asociación Española de Pediatría. Sociedad Latinoamericana de Pediatría.** Vacunación contra el meningococo. In: *Manual de Vacunas en Pediatría*. 2nd ed. Latinoamericana, 2000: 165-78.
9. **de Moraes JC, Perkins Ba, Camargo MCC, Hidalgo NT, Barbosa HA, Sacchi CT, et al.** Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in São Paulo, Brazil. *Lancet* 1992; 340:1074-8.
10. **Noronha CP, Struchiner CJ, Halloran ME.** Assessment of the direct effectiveness of BC meningococcal vaccine in Rio de Janeiro, Brazil: a case control study. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 1050-7.
11. **Costa EA, Martins H, Klein CH.** Avaliação da proteção conferida pela vacina antimeningocócica BC no Estado de Santa Catarina, Brasil, 1990-1992. *Rev Saude Pública* 1999; 30: 460-70.
12. **Perkins BA, Jonsdottir K, Briem H, Griffiths E, Plikaytis BD, Hoiby EA, et al.** Immunogenicity of two efficacious outer membrane protein-based serogroup B meningococcal vaccines among adults in Iceland. *J Infect Dis* 1998; 177: 683-91.
13. **Tappero JW, Lagos R, Ballesteros A, Plikaytis B, Williams D, Dukes J, et al.** Immunogenicity of 2 Serogroup B outer membrane protein meningococcal vaccines: a randomized controlled trial in Chile. *JAMA* 1999; 281: 1520-7.
14. **Sierra GV, Campa HC, Varcacel NM, García IL, Izquierdo PL, Sotolongo PF, et al.** Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: Protection trial and mass vaccination. Results in Cuba. *NIPH Ann* 1991; 14: 195-207. (Discussion 208-10).
15. **Peter G.** Update on meningococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(3): 311-2.
16. **Pollard AJ, Galassini R, Rouppe van der Voort EM, Hibberd M, Booy R, Langford P, et al.** Cellular Immune Responses to *Neisseria meningitidis* in Children. *Infect Immun* 1999; 67(5): 2452-63.
17. **Pollard AJ, Galassini R, Rouppe van der Voort EM, Booy R, Langford P, Nadel S, et al.** Humoral Immune Responses to *Neisseria meningitidis* in Children. *Infection and Immunity*; 1999; 67(5): 2441-51.