

Brote de meningitis por *Neisseria meningitidis* C en el Departamento de Rivera, 1993

Dra. Rosana Guevara¹, Lic. Alicia Pisano², Dr. Pablo Giordano³,
Dr. Mirta de los Santos⁴, Dr. Velarde González⁵

Resumen

Se estudiaron las meningitis meningocócicas en la ciudad de Rivera en el último semestre de 1993. En este brote epidémico (tasa de ataque de 15,6/100.000 habitantes), pudo recuperarse el germen en 93% de los casos, aislándose *Neisseria meningitidis* del serogrupo C, serotipo 2b, Beta-lactamasa negativa. La forma de presentación clínica fue la habitual de las meningoencefalitis supuradas, siendo buena la evolución e indistinta con el tratamiento con penicilina o ceftriaxona. Se detectaron 42% de portadores entre las personas que cohabitaban.

Palabras clave: *Meningitis meningocócica*
Neisseria meningitidis
Serotipificación
Uruguay

Introducción

La enfermedad meningocócica tiene especial importancia por su morbimortalidad en niños y adultos y por su particular comportamiento epidemiológico. *Neisseria meningitidis* (Nm) se clasifica en serogrupos basados en diferencias antigénicas de sus polisacáridos capsulares. De acuerdo a esto se les puede dividir en 13 serogrupos (A, B, C, X, Y, 29E, W135, etc.)⁽¹⁾. Además pueden identificarse serotipos, subtipos e inmunotipos según las propiedades inmunológicas de los constituyentes de la membrana externa. Recientemente anticuerpos monoclonales dirigidos a epitopos de las proteínas de la membrana externa, posibilitaron avances en la determinación de serotipos, que se emplea como marcadores epidemiológicos^(2,3).

Los casos de meningitis supuradas denunciados a la

División Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud Pública en los últimos 5 años indicaron un aumento en la prevalencia de meningitis meningocócica, con predominio de Nm B. En 1993 se registraron 2 hechos a destacar: la instalación de un brote de meningitis meningocócica en Rivera, departamento que el año anterior no había denunciado ningún caso por esa etiología⁽⁴⁾, y la sustitución a nivel local del serogrupo B por el serogrupo C, con una tasa de ataque de 15.6/100.000 habitantes. Esta tasa de ataque conjuntamente con la reintroducción del serogrupo C en el país recuerda la epidemia de 1972 que alcanzó una tasa de ataque global de 17.5/100.000 habitantes.

Interesa particularmente destacar la situación fronteriza de la ciudad de Rivera, que conjuntamente con Santa Ana do Livramento constituyen una única comunidad, apenas separada por una calle que se cruza libremente. Sin embargo, en los aspectos sanitarios existen diferencias netas, ya que del lado brasilero no se dispone de información fidedigna sobre la ocurrencia de casos de meningitis supuradas y mucho menos aún de datos sobre la etiología. No obstante, en otros lugares del Estado de Río Grande del Sur, donde se dispone de información, se sabe que a partir de agosto de 1992, se observó la reintroducción de Nm C (comunicación personal). En el Estado de

Trabajo realizado en el Centro Departamental de Rivera y Laboratorio de Referencia (División de Laboratorios de Salud Pública, MSP).

¹ Médica pediatra. ² Licenciada en Biología. ³ Jefe del Laboratorio Clínico, Hospital Pasteur. ⁴ Química Jefa del Laboratorio del Centro Departamental de Rivera. ⁵ Jefa de Pediatría del Centro Departamental de Rivera.

Correspondencia: Dra. Rosana Guevara.
F. Carámbula 1109, CP 40000 Rivera, Uruguay.

San Pablo ya en 1988 se había instalado un brote epidémico de enfermedad meningocócica que aún persiste, pero en 1990, Nm B fue sustituido por Nm C, con predominio del serotipo 2b, aislándose también cepas 2a, 4, y no tipificables⁽⁵⁾.

En vista de los antecedentes arriba mencionados, reviste especial interés la descripción de las características clínicas de las meningitis meningocócicas que configuraron el brote de la ciudad de Rivera y los métodos microbiológicos empleados para el diagnóstico etiológico de los casos y para el reconocimiento de marcadores epidemiológicos en las cepas aisladas.

Material y método

Poblaciones estudiadas

Todos los casos de meningitis supuradas denunciadas a la Dirección de Epidemiología del MSP procedentes del Departamento de Rivera, entre julio y diciembre de 1993, fueron estudiados retrospectivamente, considerándose meningitis meningocócica únicamente aquellos casos en que Nm había sido aislado del líquido céfalo-raquídeo (LCR).

Se realizó la búsqueda de portadores faríngeos de Nm C en los contactos intradomiciliarios de tres familias, totalizando 21 personas.

Laboratorio

Los LCR fueron obtenidos en doble tubo y procesados inmediatamente en el Hospital de Rivera. Uno de ellos fue utilizado para el estudio citoquímico, el otro enviado al laboratorio de bacteriología donde se realizó coloración de Gram del sedimento, investigación de antígenos solubles por técnica de látex y se procesaron según bacteriología tradicional⁽¹⁾. Esto es, se sembraron placas de agar chocolate suplementado (base Mueller Hinton o TSA), incubadas a 27°C en atmósfera de CO₂ 5% 24 a 48 horas. Las cepas aisladas y los LCR se remitieron a la División Laboratorio de Salud Pública. Una vez obtenido el aislamiento del germen, se procedió a la identificación del mismo mediante el examen microscópico por coloración de Gram.

Posteriormente se realizó investigación de:

- a) Oxidasa (método de disco y Dry Slide oxidasa Difco)
- b) Beta galactosidasa
- c) Gamma-glutamyl-transferasa (se emplearon discos gamma G test Instituto Pasteur)
- d) La capacidad fermentativa a diferentes sustratos hidrocarbonados (glucosa, maltosa, fructosa, sacarosa)
- e) Reducción de nitratos a nitritos
- f) Producción de polisacáridos.

Aquellas cepas que por test bioquímicos se clasificaron

como Nm fueron seroagrupadas por técnica de aglutinación en lámina, empleando para ello sueros de tres procedencias diferentes en todos los casos (Difco, Instituto Pasteur e Instituto Finlay).

Se estudió la sensibilidad y resistencia a los diferentes antimicrobianos⁽⁶⁾: penicilina, ampicilina, tetraciclina, cloranfenicol, rifampicina, cefuroxime, ceftriaxone, gentamicina, eritromicina, trimetoprim-sulfa, por la técnica de difusión de agar utilizando placas de Mueller Hinton (MH) suplementado con suero de caballo. La lectura se realizó empleándose el ábaco de lectura del Instituto Pasteur.

Se determinó la presencia de beta-lactamasas por técnicas de cefalosporina cromogénica y método acidimétrico.

La serotipificación fue realizada por técnica de ELISA con células enteras, mediante el empleo de anticuerpos monoclonales provistos por el Dr. J.T. Poolman y según técnica de Wedge y col⁽³⁾ modificada por Pisano A. et al. (en prensa).

El estudio de portadores de Nm se realizó mediante exudados faríngeos de los contactos intradomiciliarios, los que se sembraron en agar MH suplementado con suero de caballo y mezcla inhibidora VCN, incubadas 24 a 48 horas en CO₂ 5%. Las colonias sospechosas fueron sometidas a la secuencia diagnóstica anteriormente descrita.

Las cepas se conservan liofilizadas y congeladas a -70°C.

Resultados

Se comprobó la etiología por Nm C en 14 pacientes de las meningitis supuradas denunciadas entre julio y diciembre de 1993. En el primer paciente del brote se aisló Nm del cultivo del LCR, pero no se lo seroagrupó; a pesar de ello, se le ha incluido en el presente estudio ya que simultáneamente con su enfermedad, otros 2 niños que cohabitaban, presentaron meningoencefalitis con cultivos positivos para Nm C. En consecuencia, se analizaron las historias de 15 pacientes.

Los 15 casos ocurrieron en un lapso de 133 días (16 de julio-25 de noviembre), correspondiendo 11 de ellos a los meses de julio y agosto (cuadro 1). La mayoría (n=13), procedían de zona urbana o suburbana de la ciudad (figura 1). Perteneían a familias numerosas o con condiciones habitacionales y socioeconómicas deficitarias o ambas. La media de habitantes por vivienda fue de 10 (rango 4 a 14), y los contactos intradomiciliarios demostraron una media de 9 (rango 3 a 13).

Doce de los pacientes eran menores de 5 años, pero de ellos 5 eran menores de 12 meses y 7 eran menores de 24 meses. Sólo 3 de los casos ocurrieron en niños entre 5 y 12 años. La distribución por sexo fue equitativa.

De los 15 pacientes, 7 fueron llevados a consulta antes

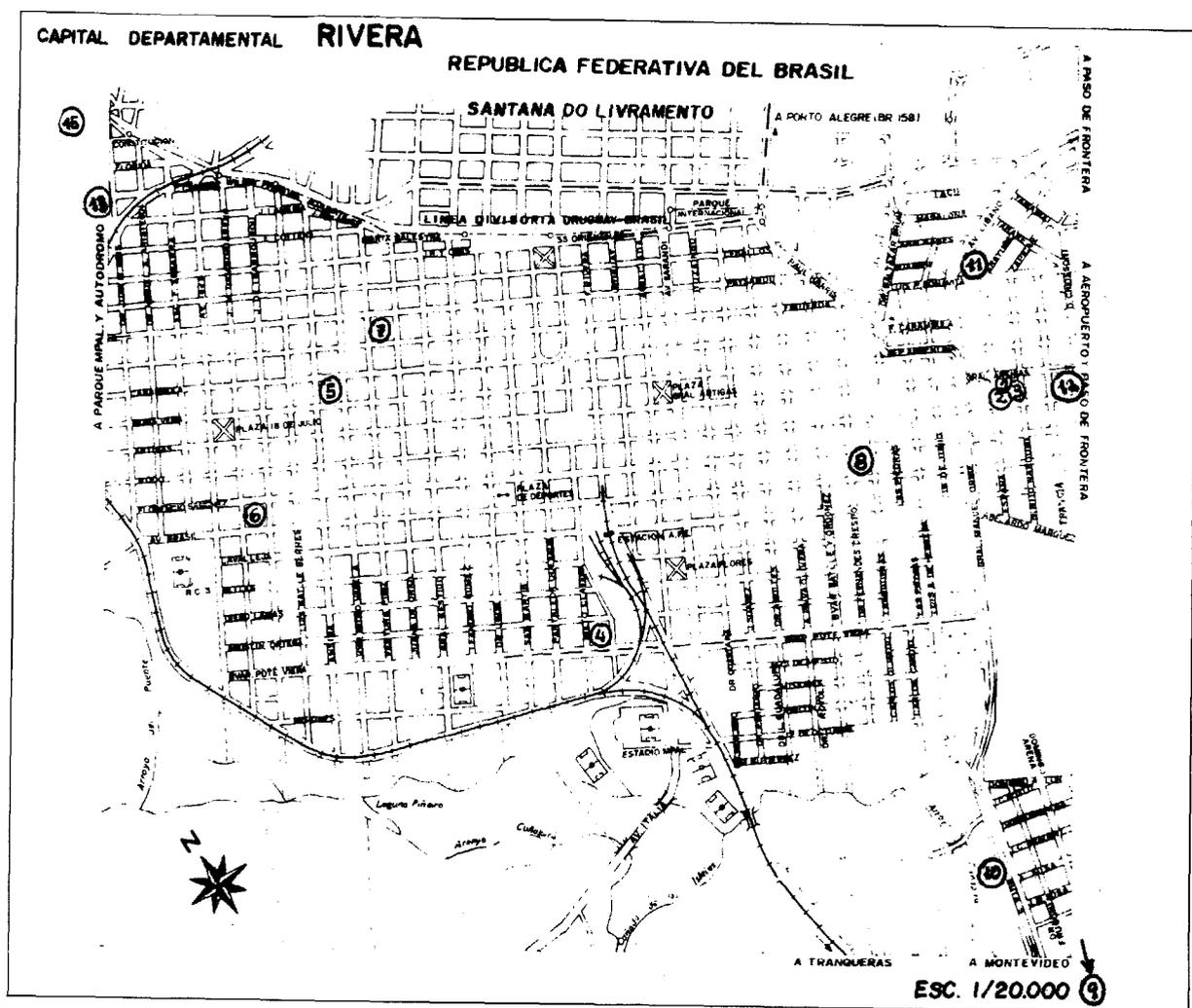


Figura 1. Plano de la ciudad de Rivera y referencia de cada caso

del ingreso debido a diferentes síntomas y signos que se consignan en el cuadro 2. También consta el tiempo que medió entre esa consulta y el ingreso al hospital por la meningitis. Cuatro de estos pacientes recibieron antibióticoterapia previa (dos amoxicilina, uno eritromicina y uno penicilina benzatínica), lo que posiblemente en dos de ellos demoró la expresión de la invasión meningea. Un quinto niño, que era contacto intradomiciliario, se supone que recibió rifampicina durante 4 días, a dosis insuficientes, que no previno la meningitis (caso secundario).

En las figuras 2 y 3 se aprecian los motivos de consulta y los signos clínicos más frecuentemente verificados en el momento de la admisión en el Hospital Departamental. De los siete pacientes que presentaron síndrome purpúrico, cabe destacar que en cinco de ellos los elementos cutáneos eran abundantes, de distribución universal, pero no progresivos, mientras que en los otros dos niños sólo se identificaron escasas petequias. Solamente en uno de los pa-

cientes se comprobó la asociación de púrpura y shock. En el cuadro 3 se resumen las asociaciones de síntomas más frecuentemente observadas al ingreso de los pacientes.

En cinco niños se comprobaron patologías asociadas (dos otitis medias congestivas y tres lesiones herpéticas).

Tratamiento

Se realizó según pautas de la clínica Pediátrica «A» del Hospital Pereira Rossell (7)

En seis casos en que el examen directo del LCR mostró diplococos Gram negativos o test de látex positivo o ambos para Nm el tratamiento etiológico consistió en penicilina cristalina 100.000 unidades/kg/día en seis dosis i/v, manteniéndose éste entre 7 y 11 días según la evolución de la enfermedad.

En siete pacientes no se contó con un diagnóstico de laboratorio presuntivo primario, por lo cual se administró ceftriaxona 80 a 100 mg/kg/día en una única dosis durante 8 a 10 días.

Cuadro 1
Distribución temporal y procedencia de los casos

Caso N°	Día	Mes	Semana epidemiológica	Procedencia (zona)
1	16	julio	28	urbana
2		julio	28	urbana
3		julio	29	urbana
4		julio	29	urbana
5		julio	30	urbana
6		julio	30	urbana
7		agosto	31	urbana
8		agosto	31	urbana
9		agosto	32	urbana
10		agosto	34	rural
11		agosto	34	urbana
12		setiembre	38	urbana
13		octubre	40	suburbana
14		octubre	40	urbana
15	25	noviembre	47	rural

Cuadro 2

Caso N°	Motivo de consulta	Tiempo entre la primera consulta y el diagnóstico de meningitis
1	fiebre y vómitos	1 semana
5	fiebre, vómitos y llanto	48 horas
6	fiebre, vómitos y cefalea	24 horas
9	fiebre y vómitos	24 horas
10	fiebre y llanto	1 semana
14	fiebre, vómitos y cefalea	48 horas
15	fiebre, vómitos y decaimiento	12 horas

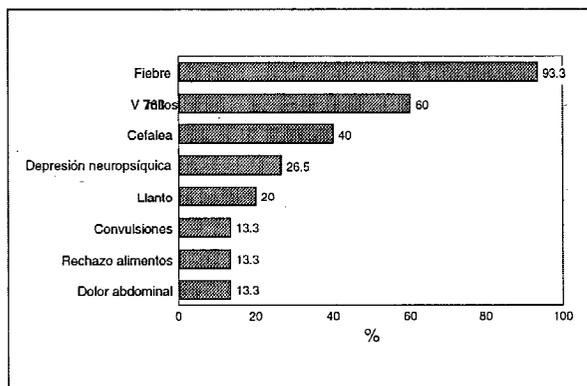


Figura 2. Motivo de consulta al ingreso. Estos síntomas o signos ocurrieron concomitantemente.

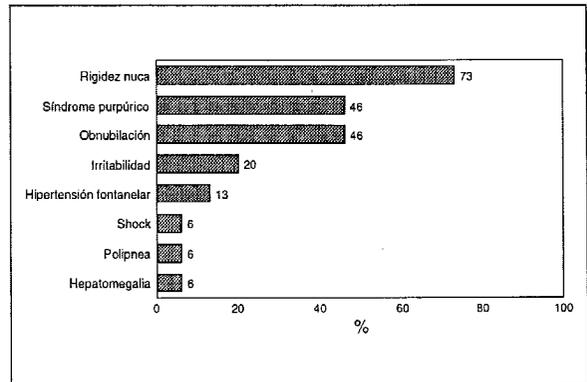


Figura 3. Examen físico al ingreso.

En dos pacientes al recibirse el dato etiológico se pasó a penicilina cristalina.

El criterio de alta fue clínico, porque si la evolución era favorable no se realizó punción lumbar de control (n = 12).

En tres pacientes fue necesario repetir la punción. En un caso ésta se efectuó al sexto día de la enfermedad, mostrando un estudio citoquímico normal y un cultivo donde no se observó desarrollo bacteriano. En otro paciente se practicó la punción lumbar de control a los once días, consignándose la persistencia de alteraciones citoquímicas en el LCR, un test de látex positivo para Nm C y ausencia de desarrollo en los cultivos. En el tercer caso, la punción se realizó el sexto día de tratamiento, presentando el LCR modificaciones similares al caso anterior.

Evolución y complicaciones

Solamente se produjeron complicaciones en 2 casos. En uno hubo sobreinfección de la piel rodeando las zonas necróticas de las lesiones cutáneas, que posteriormente evolucionó favorablemente con tratamiento local y la prolongación del tratamiento antibiótico. En otro caso la paciente presentó convulsiones al quinto día del tratamiento, por lo cual fue referida a otro centro asistencial de mayor nivel, donde se constataron otorritis e hidrocefalia que requirió derivación.

Ninguno de los pacientes falleció.

La duración de la internación tuvo una media de 10 días (rango 7 - 33 días).

Secuelas

Cinco pacientes fueron estudiados desde el punto de vista

Cuadro 3
Asociaciones de síntomas más frecuentes al ingreso

Fiebre y vómitos	9 casos	60%
Fiebre y cefalea	6 casos	40%
Cefalea y vómitos	4 casos	26,6%
Fiebre y depresión neuropsíquica	4 casos	26,6%
Fiebre y rechazo del alimento	3 casos	20%
Fiebre y dolor abdominal	2 casos	13%
Fiebre y convulsiones	1 caso	6,6%
Convulsiones y vómitos	1 caso	6,6%

auditivo, comprobándose esta función sin alteraciones.

En tres pacientes se realizaron electroencefalogramas, dos fueron informados como normal y el tercero evidenció "bradiarritmia generalizada de caracteres inespecíficos".

El lactante que fue trasladado a Montevideo fue dado de alta con graves secuelas motoras y con un control electroencefalográfico francamente patológico.

Estudio de portadores y profilaxis:

En una familia integrada por 13 personas se aisló Nm C en cinco de sus integrantes, a saber, la madre, tres niños entre 3 y 10 años y un adolescente. En las otras dos familias, de cuatro integrantes cada una, sólo la madre resultó portadora de Nm C. Las cepas aisladas de portadores pertenecen al serotipo 2b y 4.

Se realizó rifampicina a los contactos intradomiciliares, de guardería, escuelas o ambas según las normas del MSP, (Niños 10 mg/kg dosis máxima 600 mg cada 12 horas, total cuatro dosis. Adultos 600 mg cada 12 horas, total cuatro dosis).

Estudios de laboratorio

Todos los LCR estudiados presentaban las alteraciones características de una meningoencefalitis aguda supurada (glucosa descendida, Pandy positivo, proteínas elevadas, celularidad aumentada a predominio de polinucleares).

Estudio bacteriológico

El examen directo del LCR mostró diplococos Gram negativos en doce pacientes (80%). No se observó gérmenes en tres casos. Se aisló Nm en los 15 casos considerados. Las 14 cepas seroagrupadas correspondieron al serogrupo C, coincidiendo con el resultado del test de látex del LCR. La serotipificación mostró que todas las cepas estudiadas, excepto una, pertenecían al serotipo 2b. Este

serotipo, que fue por primera vez reconocido en Uruguay, también fue hallado en otras localidades del país (comunicación personal). Un caso correspondió al serotipo 4.

Todas las cepas fueron beta lactamasa negativas y se mostraron sensibles a penicilina, ampicilina, tetraciclina, cloranfenicol, rifampicina, cefuroxime y ceftriaxona. 92% de las muestras fue resistente a gentamicina y el 100% al trimetoprim sulfametoxazol. 30% de las cepas mostraron sensibilidad intermedia a eritromicina.

Conclusiones

De acuerdo con los resultados presentados se puede concluir que:

- En el Departamento de Rivera entre julio y noviembre de 1993, se registró un brote epidémico por Nm del serogrupo C, con neto predominio del serotipo 2b y con una tasa de ataque de 15.6/100.000 habitantes.
- Los grupos afectados fueron los lactantes y preescolares, lo que coincide con estudios realizados en otros países⁽⁸⁻¹⁰⁾.
- La mayoría de los pacientes procedían de medio socioeconómico y cultural deficitario, destacándose el hacinamiento en las viviendas, lo que también se describe en otros estudios^(9,11).
- La forma de presentación clínica fue la habitual de las meningoencefalitis supuradas, siendo de señalar la presencia de síndrome purpúrico en 46% de los casos, cifras que se observaron en otros estudios⁽¹²⁾.
- El estudio bacteriológico mostró:
 - 80% de exámenes directos positivos por visualización de los gérmenes.
 - Coincidencia de 100% entre los resultados del cultivo y el inmunodiagnóstico por látex en el LCR.
 - En 93% de las cepas el serotipo 2b fue el dominante.
 - La totalidad de las cepas fueron beta-lactamasa negativas.
- La respuesta al tratamiento fue buena, tanto con penicilina como con ceftriaxona.
- La evolución de los pacientes fue buena, salvo en una paciente que presentó otitis e hidrocefalia.
- 42% de las personas que cohabitaban con el caso índice eran portadoras de Nm C, aislándose este agente de la madre, en las tres familias estudiadas⁽¹¹⁾.
- Sería altamente recomendable que en el futuro se adoptase una historia clínica tipo precodificada donde constaran los factores de riesgo⁽¹³⁻¹⁹⁾ y se promovieran estudios conjuntos con los pediatras de Santa Ana do Livramento, manteniendo así una más estrecha vigilancia de lo que ocurre en la región que permita seguir las líneas evolutivas de los sero y genotipos implicados en los casos de meningitis.

Agradecimientos

Al personal de la División de Vigilancia Epidemiológica del MSP por su colaboración en la captación de los casos; a la Oficina Panamericana de la Salud por la financiación parcial de los estudios etiológicos y a la Dra. María Hortal por la revisión del manuscrito.

Résumé

Au cours du dernier semestre 1993, à la ville de Rivera, on fit une étude des méningites méningocoques. Dans cette épidémie (taux d'attaque de 15,6/100.000 habitants), on put récupérer le germe à 93% des cas, tout en isolant *Neisseria meningitidis* du sérotype C, sérotype 2b, bêta-lactamase négative. Leur forme clinique fut l'habituelle des méningo-encéphalites suppurées, et leur évolution fut bonne et égale, traitées avec pénicilline ou céphtriaxone. On découvrit 42% de porteurs parmi les personnes qui cohabitaient.

Summary

A study was carried out of meningococcal meningitis in Rivera city over the last 1993 semester. In this epidemic outbreak (rate of onset of 15.6/100.000 inhabitants), it was possible to retrieve the micro-organism in 93% of cases, with isolation of *Neisseria meningitidis* of serogroup C, serotype 2b, negative beta-lactamase. The pattern of clinical presentation was that customary with suppurative meningoencephalitis, entailing a good course regardless treatment with penicillin or ceftriaxone. Forty-two percent of carriers were detected among co-dwellers.

Bibliografía

1. **Knaap JS.** Historical perspectives and identification of *Neisseria* and related species. *Clin Microbiol Rev* 1988; 1: 415-31.
2. **Crowe BA, Wall RA, Kusececk B, Neumann B, Olihock T, Abdillahi H et al.** Clonal and variable properties of *Neisseria meningitidis* isolated from cases and carriers during and after an epidemic in the Gambia, West Africa. *J Infect Dis* 1989; 159: 686-700.
3. **Wedge E, Hoiby EA, Rosenquist E, Froholm LO.** Serotyping and subtyping of *Neisseria meningitidis* isolated by co-agglutination dot-blotting and ELISA. *J Med Microbiol* 1990; 31: 195-201.
4. **Ministerio de Salud Pública.** *Bol Epidemiol Uruguay* 1992; 1 (12).
5. **Tavares Sacchi C, Zanella R, Caugant D, Frash C, Hidalgo N, Milagres L et al.** Emergence of a new clone of serogroup C *Neisseria meningitidis* in Sao Paulo, Brazil. *J* 1992; 30: 1282-6. *Clin Microbiol* 1992; 30: 1282-6.
6. **Barry AL, Thornsberry C.** Susceptibility testing: diffusion test procedures. In: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ Jr, Truant JP eds *Manual of clinical microbiology*. 3rd ed Washington: American Society for Microbiology, 1980: 463-74.
7. **Gentile Ramos I.** Atención Pediátrica. Pautas de diagnóstico, tratamiento y prevención. 2ª ed. Montevideo: Oficina del Libro-AEM, 1991: 125.
8. **De Oliveira C, Taunay A, Da Cruz A, Ayroza P.** Meningitis meningocócica en São Paulo, Brasil. *Bol Of Sanit Panam* 1975; 54-62.
9. **Oberti J, Thi Hoi N, Caravano R, Minh Tan C, Roux J.** Etude d'une épidémie de méningococcie au Viet Nam (provinces du Sud). *Bull WHO* 1981; 59 (4): 585-90.
10. **Boome CV, Rugh M, Yada A, Giat L, Giat H, Zelnert JM et al.** Epidemic group C meningococcal meningitis in Uper Volta, 1979. *Bull WHO* 1983; 61 (2): 325-30.
11. **Corey G, Rodríguez H, Aguilar C, Greve E, Bustos R, Valenzuela M.** Portadores de meningococos. *Bol Of Sanit Panam* 1979; 87 (3): 238.
12. **Duncanson FP, Klein NC.** Meningitis bacteriana aguda. *Infectología* 1986; 12: 553-67.
13. **Fernández A, Halty M, Sosa G.** Meningococcemia. Púrpura fulminante. *Arch Pediatr Uruguay* 1993; 64 (4): 59-63.
14. **Martínez Torres E, Legon O, Hena X, Parrado ME.** Factores de pronóstico en la enfermedad meningocócica en el niño. *Rev Cubana Pediatr* 1985; 57: 61-8.
15. **Martínez Torres E, Pascual M, Gómez A, Luis M, Valdez L, Gispert J.** Factores de pronóstico desfavorable en la enfermedad meningocócica en el niño. Resultados del análisis multivariado. *Rev Cubana Pediatr* 1988; 60 (2): 83-8.
16. **Martínez Torres E.** ¿Es posible modificar el pronóstico desfavorable de la enfermedad meningocócica? *Rev Cubana Pediatr* 1988; 61: 766-8.
17. **Martínez Torres E, Córdoba L, Gómez A, Wame M, Machado O.** Resultados obtenidos con la aplicación de las orientaciones metodológicas para el tratamiento de la enfermedad meningocócica en el niño. Informe de la investigación nacional. *Rev Cubana Pediatr* 1989; 61 (2): 238-45.
18. **Gajer M.** Sepsis meningocócica fulminante o púrpura fulminans. In: Negro RC, Gentile Ramos I. *Enfermedades infecciosas en el niño y el adulto*. 2ª ed. Montevideo: Delta, 1988: 393-412 (Volumen 1).
19. **Powars D, Larsen R, Johnson J, Hulbert T, Sun T, Latch M et al.** Epidemic meningococcemia and purpura fulminans with induced protein C deficiency. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 254-61.