

Las vacunas meningocócicas y su impacto epidemiológico en Uruguay

DRA. GLORIA RUOCCO

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad meningocócica es una enfermedad contagiosa, ocasionada por la bacteria Gram negativa *Neisseria meningitidis*, de difusión universal, capaz de producir enfermedad tanto endémica como epidémica.

En 1661 Thomas Wills describió, por primera vez, una epidemia en Londres con las características de meningitis meningocócica. Viusseux reportó, en 1805, un informe de una epidemia semejante en Ginebra.

Recién en 1887, el anatomopatólogo Antón Weichselbaum identificó el agente causal (Domínguez A et al, 1998).

Es una enfermedad universal, de alta letalidad, que a fines del siglo XIX alcanzaba un 60%-80%; fue mejorando su pronóstico con la introducción de sucesivas terapéuticas: sueroterapia al inicio, luego sulfamidas y el uso de antibióticos posteriormente.

Las infecciones son más frecuentes en invierno y primavera y por lo común afectan a niños de corta edad, pero no hay un grupo etario que quede exento de esta enfermedad. En períodos no epidémicos, el 25% de los afectados son menores de 1 año, el 50% menores de 3 años y el 80% menores de 15 años.

Su **habitat** es exclusivamente humano, siendo el hombre el único reservorio de este microorganismo. Se encuentra en la rinofaringe de personas sanas que se constituyen en portadores y principal fuente de infección y, en menor proporción, en los enfermos, que son fuente mientras tienen meningococos en la rinofaringe.

La prevalencia de **portadores**, según diferentes estudios, no parece estar relacionada con el riesgo de un brote o epidemia como se sugiriera históricamente (Stephens, 1999).

En general se habla de una prevalencia de 5% a 10% en población civil en época no epidémica.

La **transmisión** del meningococo se realiza por vía aérea por contacto directo con portadores y enfermos, particularmente en casos de contacto estrecho.

Como **factores de riesgo** se observan: hacinamiento, coinfección con otros factores patógenos respiratorios, afecciones predis-

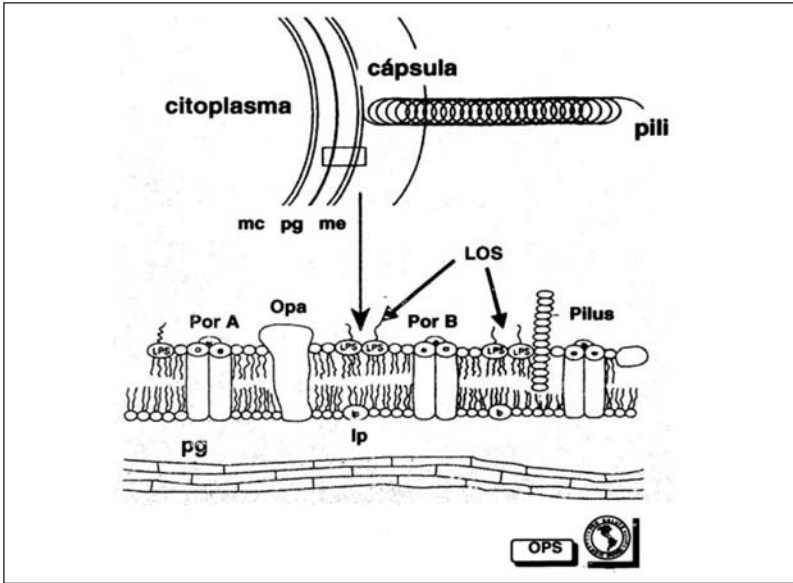


Figura 1. Estructuras de la membrana exterior de los meningococos

ponentes (deficiencias en el complemento), exposición activa al humo de tabaco.

La enfermedad se presenta **clínicamente** en forma de:

- a) meningitis sin meningococemia o con ella;
- b) meningococemia.

La meningitis meningocócica es la única forma de meningitis bacteriana que causa epidemia. El **período de incubación** es variable, en general, entre 3 y 4 días, con oscilaciones entre 2 y 10.

II. AGENTE ETIOLÓGICO

La *Neisseria meningitidis* (meningococo), es un germen Gram negativo, frecuentemente observado en pares, intracelular, esférico o arriñonado, generalmente encapsulado, sensible a la luz, no móvil, aerobio.

ESTRUCTURA

Es característica de las bacterias Gram negativas (figura 1).

Por fuera de la membrana celular se halla una pared constituida por dos elementos: mureína o peptidoglicano, con función protectora, y la membrana externa que contiene proteínas (con función fisiológica), lipopolisacáridos (que contienen endotoxina, con participación en la patogenia de la enfermedad) y fosfolípidos.

Por fuera de la pared se halla la cápsula polisacárida, también con importante papel en la patogenia de la enfermedad.

Existe, además, partiendo de la membrana externa, estructuras filiformes llamadas pili o fimbrias, que participan en la adherencia de la bacteria a las mucosas (Domínguez A., 1998).

CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA

Se consigna a través de la estructura del meningococo.

La **cápsula polisacárida** se utiliza para la clasificación en serogrupos.

Existen alrededor de 13 serogrupos diferentes, según la especificidad química e inmunológica del polisacárido capsular, designados por las letras A, B, C, D, X, Y, Z, 29E, W135, H1, I, K y L

Las **proteínas de membrana externa** se dividen en cinco clases, en función de su peso molecular.

La variabilidad antigénica de las proteínas de clases 2 y 3 (Por B), se utiliza para determinar el serotipo, de los cuales existen siete, denominados por números: 1, 2a, 2b, 4, 14, 15, 21.

Las de clase 1 (Por A) y en menor medida, las de clase 5 (OPA), determinan el serosubtipo, del cual existen 14 denominados por números precedidos por el símbolo P1: P1.1 a P1.7; P1.9, P1.10; P1.12 a P1.16.

Un porcentaje de las cepas que puede oscilar entre 30 y 50% puede resultar no tipable (NT) o no serosubtipable (NST).

La misma cepa puede expresar, simultáneamente, más de un subserotipo.

Las proteínas de clase 2 (Por B2) y clase 3 (Por B3) están codificadas por dos alelos mutuamente excluyentes del gen Por B.

Los **lipopolisacáridos de la membrana** definen los inmunotipos, de los cuales se conocen 12 que se denominan mediante números precedidos por la letra L. También una misma cepa puede expresar simultáneamente más de un inmunotipo.

La nomenclatura estándar identifica serogrupo, serotipo, subserotipo, e inmunotipo, por ejemplo B: 4: P1.15: L3,7,9; C: NT:P1.13.

Actualmente el serotipificado y serosubtipado se determinan por técnicas de enzimoimmunoensayo o mediante dot blot, con un panel de anticuerpos monoclonales.

Se identifican cepas relacionadas a otras genéticamente similares con potencial de causar epidemias (por ejemplo III-I en el serogrupo A; ET-5 en el serogrupo B; y clonas del serogrupo C responsables de epidemias (Lepow M et al, 1999).

La identificación de clonas virulentas en los brotes se ha establecido, también, a través de técnicas de secuenciación molecular del ADN.

La **identificación del lipooligosacárido (LOS)**, que deter-

mina inmunotipos diferentes de *N. meningitidis* es otro mecanismo de aproximación de epidemia (Rosenstein NE, 1999; World Health Organization, 1998).

Los serogrupos más importantes, asociados a enfermedad son: A, B, C, Y y W135.

El riesgo de epidemias está asociado a los los serogrupos A, B y C. Los demás serogrupos (D, E29, X, W135, Y y Z) no están asociados a brotes.

Desde el punto de vista epidemiológico existe alternancia de serogrupos prevalentes en una comunidad.

Hasta el inicio de la década de 1970 predominaba en el mundo el serogrupo A, luego sustituido por el serogrupo C. Ya en la década de 1980 pasó a predominar el serogrupo B, hasta nuestros días, quizá vinculado al uso cada vez mayor de vacunas contra los serogrupos A y C (Barreto, 1994). En los últimos 30 años los serogrupos B y C han sido responsables de la mayoría de la enfermedad en América y Europa. Por el contrario, el C y el A explican la mayoría de los casos en África y algunas áreas de Asia.

La magnitud de la enfermedad meningocócica varía según el lugar de asiento y el serogrupo responsable.

El **serogrupo A** es causante de endemias y a la vez, de grandes epidemias. Las epidemias se caracterizan por una alta tasa de incidencia, pero de corta duración, las mayores de las cuales se ven en el continente africano más frecuentemente en el cinturón subsahariano, inicialmente caracterizado por Lapeyssonnie y luego revisado, se extiende de este a oeste, desde Etiopía hasta el Senegal e incluye todo o parte de 15 países.

En los años de mayor incidencia, se informaron más de 30.000 casos en Sudán, en 1988, y más de 40.000 casos en Etiopía en 1989. La onda epidémica continuó hacia el oeste con igual y hasta mayor intensidad (Nigeria) en la década del 90 (figura 2).

En el mismo período los brotes alcanzaron otros países africanos, extendiéndose hacia el sur.

La difusión de la enfermedad por fuera de los límites usuales se ha atribuido en parte a cambios climáticos, con extensión a áreas de sequía y/o aumento de la movilidad de la población. Los brotes pueden también reflejar la introducción de una nueva cepa meningocócica en poblaciones susceptibles (WHO, 1998).

Históricamente, en África subsahariana había epidemias considerables cada 5 a 10 años. Actualmente la tendencia es a desarrollar epidemias todos los años, desconociéndose las causas del inicio de los brotes y de su terminación. Se explica en parte por la situación de pobreza, de hacinamiento y de sequía y un clima propicio para las enfermedades respiratorias, unido a una deficiente estructura sanitaria (Pollard, 2003).

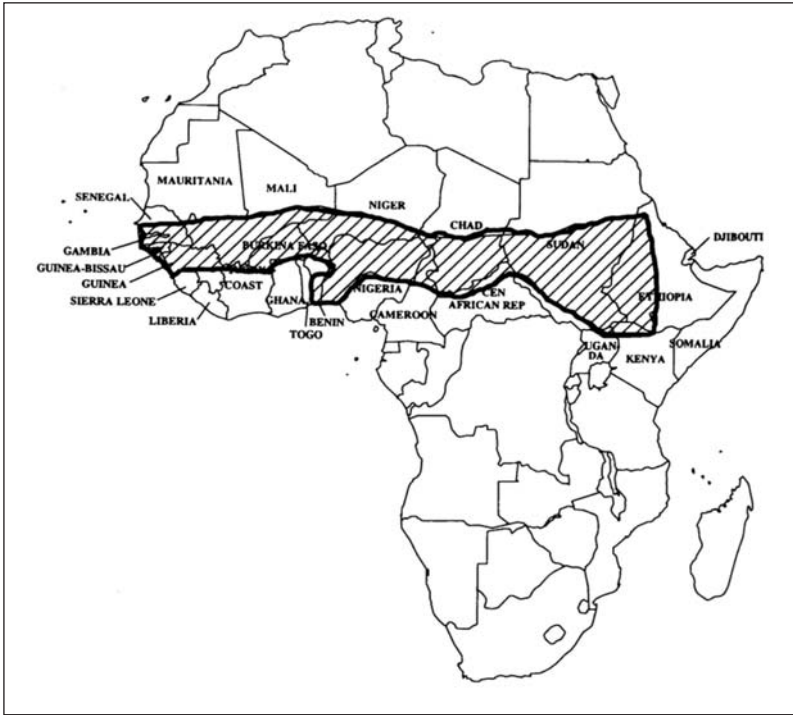


Figura 2. Cinturón africano de meningitis. WHO/ EMC/BA

En el serogrupo B la presentación es más común en forma endémica, con frecuentes brotes epidémicos.

Las epidemias causadas por el serogrupo B son menos intensas que las causadas por el serogrupo A, pero pueden extenderse por un período más prolongado, aun décadas, por lo que en general son consideradas como hiperendemias (Fisher M, 1997).

El tipo clonal ET-5 ha sido el prevalente, con presentación de serotipos variables (Fisher, 1997).

El complejo ET-5 fue identificado por primera vez en 1974, en el norte de Noruega, como la causa de una epidemia por serogrupo B. La misma clona, en la década de 1970, fue responsable de brotes, además de Europa occidental, en Europa oriental y Sudamérica (CDC, 1998).

En Sudamérica, en la década de 1980 (Cuba, Chile, Brasil), se observaron brotes importantes de enfermedad debidos a los serogrupos B: 4: P1.15: del complejo ET-5.

En Oregon, Estados Unidos, la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo B empezó a aumentar en 1993 debido al grupo clonal ET 5 (Diermayer M, 1999).

Se sostiene que los aumentos de enfermedad por este serogru-

po deberían observarse como un indicador de la posible difusión del clon ET-5.

Con el aumento de la incidencia, cambia la distribución de los casos hacia adolescentes y adultos, lo que se ha considerado un predictor de transición de enfermedad endémica a epidémica.

La razón de este cambio es desconocida: se atribuye a la carencia de exposición a una cepa no en contacto previo en ese grupo de edad combinado a factores de riesgo inherentes al grupo, como pueden ser hacinamiento, contacto estrecho en colegios, deportes o eventos sociales (Diermayer M, 1999).

El serogrupo C es causa de enfermedad meningocócica endémica, a través del mundo, actualmente secundario en frecuencia frente al serogrupo B.

Como enfermedad endémica prevalece en niños pequeños, con una tendencia al cambio en la distribución etaria hacia escolares y adultos jóvenes (CDC, 2005)

En los años 2001, 2002 y 2003 se hicieron evidentes brotes por meningococo serogrupo C en comunidades de estudiantes de diversos países (Estados Unidos, Inglaterra, Australia, Canadá)

Serogrupo W135

En el año 2000, se informaron varios casos de meningitis por serogrupo W135, creando alerta por tratarse de una cepa no habitualmente epidémica. La aparición casi simultánea de casos en varios países de Europa (Francia, Gran Bretaña, Países Bajos), Estados Unidos y Omán tenía en común una peregrinación a la Meca, en la ceremonia religiosa de Hajj. Se confirmó posteriormente que en Arabia Saudita se habían producido 200 casos de la enfermedad meningocócica, de los cuales 30 correspondían al serogrupo W135.

Serogrupo Y

En los últimos años se ha comprobado un aumento creciente de este serogrupo, especialmente en ciertos países.

En Chicago, Estados Unidos, alrededor de un tercio de los casos correspondió, en algún momento, a esta cepa.

Situaciones parecidas se observaron en Colombia e Israel.

Una posible explicación de la tasa de aumento y la elevada edad media de los pacientes estaría en una declinación en la inmunidad humoral en adultos mayores o en la emergencia de una clona distinta (Rosenstein N, 1999).

III. LAS VACUNAS MENIGOCÓCICAS

A. VACUNAS POLISACÁRIDAS

Incluyen las de polisacáridos monovalentes o bivalentes (serogru-

pos A y C), tetravalentes (A, C, y W135), y las conjugadas C y tetravalente con los serogrupos A, C, Y, W135

Las vacunas meningocócicas que contienen polisacáridos de los serogrupos A, C, Y, W135 (MPSV 4) se hallan disponibles en el mercado desde 1981, MPSV4 es una alternativa aceptable cuando no se tiene la vacuna conjugada.

Es, por otra parte, la vacuna indicada para personas de más de 55 años.

En la vacuna polisacárida tetravalente (MPSV4, Menomune, Sanofi Pasteur) la respuesta de anticuerpos es específica independiente a cada polisacárido

El serogrupo A induce respuesta anticuerpo en ciertos niños a la edad de 3 meses, aunque una respuesta comparable a la lograda en adultos se logra recién a los 4 o 5 años de edad.

El componente del serogrupo C no es inmunogénico en recipientes menores de 24 meses de edad.

Los polisacáridos bivalentes (serogrupos A + C) no se consideran eficaces en menores de 2 años. En general son de menor eficacia en menores de 5 años, la eficacia vacunal aumenta con la edad. Han demostrado eficacia clínica en más del 85% de los escolares y adultos y son útiles para controlar brotes.

Los serogrupos polisacáridos Y y W135 son seguros e inmunogénicos en adultos y niños mayores de 2 años (CDC, 2005).

Las vacunas a polisacáridos no confieren inmunidad duradera ni reducen la portación nasofaríngea de *Neisseria meningitidis*, por lo que no se interrumpe la transmisión para lograr una inmunidad de rebaño (CDC, 2005).

La duración de la eficacia, en niveles de anticuerpos contra los serogrupos A y C, decrece marcadamente durante los 3 primeros años de una dosis simple de vacuna. El descenso en anticuerpos es más rápido en niños que en adultos. La declinación en el tiempo es aún más rápida en el caso del serogrupo A, sobre todo en niños menores de 4 años (CDC, 1997).

Las vacunas polisacáridas han demostrado su utilidad en diferentes situaciones epidemiológicas:

- En caso de epidemia de los serogrupos A y C. Usadas en campañas de vacunación de masa, podrían contener un brote en dos a tres semanas.
- Para prevenir casos secundarios en contacto estrecho con pacientes de enfermedad meningocócica de cualquiera de los cuatro serogrupos A, C, Y, W135.

La escasa protección que ofrece en los menores de 2 años, la limitada eficacia en menores de 5 años y la corta duración de la inmunidad que confiere a estas edades, hace que no puedan ser integra-

das a los esquemas regulares de inmunización y que la vacunación rutinaria solamente se recomienda en algunos grupos de riesgo:

- personas con asplenia;
- deficientes inmunitarios;
- reclutas militares;
- viajeros a la Meca y países de alta endemia;
- personal técnico, fundamentalmente vinculado al trabajo de laboratorio con meningococo.

La **vacunación primaria** se realiza por vía subcutánea en una dosis simple de 0,5 ml. Puede ser administrada al mismo tiempo que otras vacunas, en sitios anatómicos diferentes.

Los niveles de protección se alcanzan usualmente a los 7 a 10 días luego de la vacunación

La **revacunación** de la vacuna MSPV4 puede indicarse a los 3 años si persiste alto riesgo de infección, particularmente en niños menores de 4 años primariamente vacunados antes de los 4 años de edad.

En niños mayores y en adultos, los niveles de anticuerpos disminuyen rápidamente luego de 2 a 3 años. Si persiste la indicación, la revacunación debe considerarse a los 5 años.

En el caso de los polisacáridos serogrupos A y C, la revacunación puede inducir una hiporrespuesta. En estos casos se recomienda revacunar con vacuna serogrupo C conjugada (CDC, 2005)

Vacunas polisacáridas conjugadas

Los polisacáridos capsulares son antígenos célula T independientes, no estimulantes de la memoria inmunológica.

Estimulan los linfocitos B, pero no los linfocitos T, por lo que la respuesta no es duradera ni se caracteriza por ser anamnésica, lo cual plantea limitaciones.

Al conjugar el polisacárido a una proteína portadora que contiene epítopes célula T, cambia la naturaleza de la respuesta inmune al polisacárido, que pasa a ser célula T antígeno dependiente, llevando a una respuesta primaria importante en niños pequeños y una mejor respuesta anamnésica en las reexposiciones (CDC 2005).

Tanto las vacunas monovalentes conjugadas con toxoide tetánico, como las conjugadas con toxina diftérica o CRM 197 (un mutante no tóxico de toxina diftérica), han demostrado seguridad e inmunogenicidad.

La **vacuna meningocócica monovalente conjugada serogrupo C** presenta como característica importante el haber mostrado ser inmunógena y efectiva en niños menores de dos años. En niños de 12 meses y menos, se indican 3 dosis de 0.5 ml

cada una. La primera no antes de los 2 meses de edad y con un intervalo no menor de un mes entre cada dosis (JAMA, 2008).

Además de una disminución de la incidencia en inmunizados se ha demostrado una disminución de portadores faríngeos, incluso entre la población no inmunizada. Este efecto fue demostrado en un estudio de portadores faríngeos adolescentes para determinar la incidencia de enfermedad meningocócica en aquellos que habían sido inmunizados y en los que no lo habían sido (Ramsay ME et al, 2003).

La **vacuna meningocócica tetravalente conjugada** (MCV4, Menactra, Sanofi Pasteur) es una vacuna para administración intramuscular que contiene los antígenos polisacáridos capsulares de los serogrupos A, C, Y, W135 de *Neisseria meningitidis*, individualmente conjugados a la proteína del toxoide diftérico.

Se administra intramuscular en una dosis. Cada dosis de vacuna de 0,5 mL contiene 4 μ g de polisacárido capsular de los serogrupos A,C,Y, W135, conjugados con 48 μ g de toxoide diftérico.

Ha sido licenciada para el grupo de edad de 2 a 55 años.

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ha recomendado su uso en los siguientes grupos de personas de 19 a 55 años:

- jóvenes internados en colegios;
- microbiólogos expuestos a aislamiento de *N. meningitidis*;
- reclutas militares;
- viajeros o residentes en países con hiperendemia o epidemia de *N. meningitidis*, particularmente si el contacto con la población local es estrecho o prolongado;
- personas con deficiencias de factores terminales del complemento;
- personas con asplenia anatómica o funcional (CDC, 2005).

En 2007 ACIP revisó sus recomendaciones en **adolescentes** e incluyó la vacunación de rutina desde la edad de 11–12 años (CDC, 2007).

En **personas de 11 a 18 años**, no vacunadas previamente, se debe proceder a la vacunación en la primera visita posible, teniendo en cuenta comunidades donde es frecuente el compartir dormitorios entre estudiantes de esta edad.

En **niños de 2 a 10 años**, ACIP, revisó sus recomendaciones e incluyó la **vacunación de rutina en casos riesgo** de enfermedad meningocócica con MCV4, sustituyendo su recomendación del año 2005 en que recomendaba MPSV4.

Se consideró que MCV4 otorga una mejor y más prolongada protección y es más apropiada para prevenir la difusión de la enfermedad persona a persona (CDC, 2007).

En febrero de 2008 nuevamente cambia sus recomendaciones

para este grupo de edad y decide no recomendar MCV4 como rutina **“a menos que el niño esté en riesgo inminente de la enfermedad”**

Se observó que la actividad bactericida del suero (SBA) en niños de 2-3 años de edad que recibieron MCV4 era más baja que en los niños de 4-10 años de edad. En base a estos datos ACIP concluyó que no existía suficiente evidencia para determinar que una dosis de MCV4 administrada a la edad de 2 años proveyera protección contra la enfermedad meningocócica en la adolescencia.

La decisión se apoya, además de los datos de inmunogenicidad y seguridad, en la epidemiología de la enfermedad, en el análisis de costo efectividad y en consideraciones programáticas. (CDC, 2008)

Las **recomendaciones de riesgo inminente** para la utilización de MCV4 en niños de 2-10 años de edad incluyen:

- viajes o residencia en países de epidemia o hiperendemia;
- niños con deficiencias de complemento;
- con asplenia anatómica o funcional;
- en infección con virus de inmunodeficiencia humana (HIV).

En esta edad, también se prefiere MCV4 en:

- control de brotes de enfermedad meningocócica;
- revacunación luego de tres años de haber recibido MPS4, si persiste el riesgo de enfermedad;
- realizar dosis subyacentes con MCV4 en aquellos que ya la han recibido 3 años antes, si el riesgo continúa (CDC, 2007).

En **niños de 3 meses a 2 años de edad**, a diferencia de las vacunas monovalentes conjugadas serogrupo C, la vacuna conjugada tetravalente se ha visto como insuficiente inmunógena (Harrison L, 2008).

Se recomienda el uso de la vacuna conjugada serogrupo C.

Debido a que la distribución del serogrupo en la enfermedad meningocócica es impredecible, en determinadas situaciones epidemiológicas, por su acción frente a más de un serogrupo relevante, se plantea su uso como un enfoque óptimo de prevención (Harrison L, 2008).

Indicaciones y contraindicaciones

Las **indicaciones y contraindicaciones** son comunes para ambos tipos de vacunas polisacáridas, conjugadas o no (CDC, 2005).

La vacuna **MPSV4 no se recomienda de rutina** para niños menores de dos años ni de 2 a 10 años. En este último caso, sólo en situaciones especiales ya indicadas (CDC, 2008).

La vacuna **MCV4 no se recomienda** para mayores de 55 años. Para este grupo está indicado MPSV4.

Ambas se administran en una dosis única de 0,5 ml. Pero

mientras la vacuna MPSV4 se administra subcutáneamente, MCV4 se administra por vía intramuscular.

Pueden ser administradas con algún tipo de enfermedad menor (enfermedad respiratoria alta o diarrea leve).

Deben diferirse en enfermedad moderada o severa hasta la mejoría de las condiciones.

Las vacunas tetravalentes están contraindicadas en personas con reacciones severas conocidas a cualquiera de los componentes de la vacunas (toxoides diftérico u otros en MCV4).

Pueden ser administradas en personas con inmunocompromiso, debido a que se trata de vacunas inactivadas (la respuesta puede no ser óptima).

No existen efectos adversos documentados sobre la aplicación de MPSV4 en embarazo, pero no hay registros sobre la seguridad de la MCV4 en estos casos.

La administración de MCV4 a personas con historia de síndrome de Guillain Barré puede ser riesgosa (CDC, 2006).

En niños con una historia de Guillain Barre, MPSV4 es una alternativa aceptable para protección en un corto período de 3 a 5 años (CDC, 2007).

Se ha demostrado que las vacunas conjugadas son las que ofrecen mayor eficacia y seguridad, a lo que se agrega su capacidad para inducir memoria y reducir la portación faríngea.

Las limitaciones de las vacunas conjugadas se hallan en su alto costo y el requerimiento de varias dosis para el logro de la eficacia.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas son en general similares en cualquiera de los dos tipos de vacunas, conjugadas o no.

Las reacciones locales más comúnmente observadas son dolor leve e hiperemia de uno o dos días de duración en el lugar de la inyección. Fueron más comunes en personas de 11-18 años que recibieron MCV4 que en las que se vacunaron con MPSV4. Estas diferencias están relacionadas a la cantidad de adyuvante contenido en cada vacuna (CDC, 2005).

En diversos estudios, el porcentaje de personas que informaron reacciones sistémicas fue similar. Se citan como inusual: fiebre alta, palidez, debilidad, taquicardia, dificultad respiratoria.

Desde 2005, a través del Sistema de Información de Eventos Adversos Vacunales (VAERS), ha aumentado la notificación de síncope postvacunales (reacción vasovagal) y subsecuentes lesiones por caídas bruscas por MCV4, entre otras vacunas, más frecuentemente en mujeres adolescentes de 11 a 18 años.

Solamente 7% de los informes se clasificaron como serios y fueron debidos a las posteriores lesiones (fracturas por caídas, et-

cétera), en general dentro de los 15 minutos inmediatos a la vacunación (CDC, 2008).

ACIP y la Academia Americana de Pediatría recomiendan, para todas las edades y todo tipo de vacunas, el mantener al paciente sentado o acostado durante 15 minutos luego de la vacunación, observando la posible existencia de manifestaciones presincoales, debilidad, desvanecimiento o pérdida de conciencia, lo que podría prevenir el episodio sincopal (en general, sin mayores consecuencias) y la lesión posterior que puede ser importante.

Si se manifiesta el síncope, el paciente debe ser observado hasta la desaparición de los síntomas (CDC, 2006).

No existe documentación sobre efectos adversos por la vacunación durante el embarazo ni en el recién nacido (CDC, 1997).

B. VACUNA SEROGRUPO B

El polisacárido del serogrupo B es pobremente inmunogénico y no protege contra la enfermedad. Como resultado, hubo algunas alternativas para desarrollar vacunas para este serogrupo, basadas en la proteína de membrana externa de la *Neisseria meningitidis* serogrupo B.

1. **El Instituto de Investigación de la Armada Walter Reed** (Washington DC, EE.UU.) intentó una vacuna, libre de lipopolisacárido, con polisacárido del serogrupo C con la cepa B:15:P1.3 y adyuvante de hidróxido de aluminio. Se usó en un estudio de eficacia, caso-control aleatorio, doble ciego, con uso de placebo, en Iquique, Chile, de 1987 a 1989, a voluntarios de 1 a 21 años. Se los mantuvo en vigilancia durante 20 meses, observándose una eficacia general de 50%, con protección edad dependiente, sin protección en menores de 4 años (OPS/OMS, 1995).
2. **El Instituto Nacional de Salud Pública, Oslo, Noruega (1988)** condujo un ensayo controlado doble ciego, en jóvenes de 13 a 15 años de edad, sometidos a vigilancia epidemiológica durante 29 meses, con 3 a 6% proteínas de alto peso molecular de membrana externa, sin ningún lipopolisacárido cepa B:15:P1.7,16) A fin de estabilizar la proteína se agregó 3% de sucrosa e hidróxido de aluminio como adyuvante. La eficacia observada fue del 57%, por lo que se concluyó que no se justificaba su uso en programas de vacunación (Bjune, 1991).
3. **El Instituto Finlay, La Habana, Cuba**, en los años 80 emprendió la elaboración de una vacuna contra meningococos del grupo B, a partir de la cepa Cu385/83 (B:4:P1.15) con proteínas de membrana externa del meningococo B; polisacárido de meningococo C; proteínas de alto peso molecular (65-95kD) y lipopolisacáridos (LPS).

Contenido de cada dosis:

Proteína de membrana externa de meningococo B: 50 µg.

Polisacárido purificado de meningococo C: 50 µg.

Gel de hidróxido de aluminio: 2 mg.

Thiomersalato de sodio: 0,01 mg.

PBS csp: 0,5 ml.

Lipopolisacárido: 1%.

El esquema de vacunación establecido fue de dos dosis, con intervalo de 6 a 8 semanas, en inyecciones intramusculares, de 0,5 ml cada una.

EL nombre comercial de la preparación es **VA-MENGOC-BC**, del Instituto Finlay, Habana, Cuba (Sierra G., Campa C., Varcacel NM, 1991

VA-MENGOC-BC: estudios

– *Cuba*

Un primer estudio de eficacia, aleatorio, doble ciego, realizado en Cuba, en compañía de especialistas de OPS, se llevó a cabo en 1987-89, en escolares de 10 a 14 años, matriculados en 197 escuelas seleccionadas aleatoriamente entre las siete provincias de mayor incidencia de la enfermedad (40/100.000 estudiantes en el punto inicial de la prueba).

Se vacunaron 52.962 y recibieron placebo 53.264.

El estudio reveló una buena eficacia de la vacuna: 83% (IC 95%, 42% a 95%) (Sierra G, Campa C, Varcacel NM, 1991).

Por estar restringido a una población de 10 a 14 años, no permitió una evaluación de la eficacia en otras fajas etarias (Barreto et al, 1994).

En **Ciego de Ávila**, Cuba, área de alta transmisión, se observó conversión serológica luego de una vacunación en masa. Fueron vacunados 38% de los habitantes de la provincia, 133.600 personas de 5 meses a 24 años de edad, luego de lo cual se halló una seroconversión de 95 ± 4 para anticuerpos específicos y de $85 \pm$ para anticuerpos bactericidas.

Se obtuvo una menor seroconversión en la franja etaria de 10 a 14 años y mayor en las demás edades (60% en menores de un año). El trabajo no presenta resultados en no vacunados (Barreto M et al, 1994).

En la provincia de Holguín, Cuba, se observó una seroconversión bactericida en vacunados, menores de 6 años de edad, que alcanzó a 91% al mes y 89% a los doce meses de la vacunación (Barreto M et al, 1994).

– *Brasil*

En Brasil la vacuna cubana fue ampliamente utilizada, tanto en estudios de eficacia como en diversas campañas.

Se realizaron estudios caso control en San Pablo y Río de Janeiro para estimar la eficacia protectora de la vacuna.

En San Pablo (1990), por cada 112 pacientes vacunados se tomaron cuatro controles (409), de niños de 3 a 83 meses de edad residentes en el Gran San Pablo, seleccionados a través del sistema de vigilancia hospitalaria, con los siguientes resultados (Moraes JC, Camargo MC et al, 1992).

- 48 m y más: IC95% 74%, 16 a 92%.
- 24-47 m: IC95% 47% -72 a 84%.
- Menos de 24 m: IC95 -37% -100 a 73%.

En Rio de Janeiro (1990-1991), se estudiaron 157 pacientes con meningitis meningocócica y 279 placebos, en niños de seis meses a 9 años de edad, con los siguientes resultados (Noronha CP et al, 1995).

- 48 m y más: 71% (IC95% 34 a 87%).
- 24-47 m: 14% (IC95% -165 a 72%).
- 6 a 23 m: 41% (IC95% -96 a 82%).

Los dos estudios caso control son concordantes en la eficacia de la vacuna luego de los 4 años de edad.

Costa atribuyó a problemas metodológicos los bajos niveles de protección encontrados en niños menores de 4 años. Por un lado, el escaso número de casos y de controles (20% menos de lo considerado necesario) y por otro la exclusión de casos sin confirmación de laboratorio (casos más graves, con óbito a pocas horas del inicio de la enfermedad, unido a la atenuación de la enfermedad en vacunados, que da una mejor oportunidad para la obtención de muestras para el análisis de laboratorio (Costa E, Amaral C, Juarez E, 1994; Costa E, Martins H, Klein H, 1990/92; Costa E, 1995).

En el municipio de San Pablo, también fueron coincidentes los resultados de la respuesta inmune evaluada por anticuerpos bactericidas luego de la aplicación de la vacuna en niños de 3 a 83 meses (Moraes JC, 1992).

– Colombia

En Colombia en una zona del departamento de Antioquía, en la que se había registrado una incidencia elevada de enfermedad meningocócica, se evaluó la respuesta inmunohumoral a proteínas componentes de Va Mengoc BC en adultos de 20 a 63 años y niños de 1 a 5 años de edad.

La seroconversión determinada por Elisa fue mayor en niños (90% IC95% 83 a 100%) que en adultos (80% IC95% 73 a 86%).

Con la prueba de anticuerpos bactericidas, en los niños se halló una seroconversión ligeramente menor (84% IC95% 72 a 96%) que en los adultos (85% IC95% 76 a 95%) (Echeverry ML et al, 1995).

– *Chile e Islandia*

En Santiago de Chile y en Islandia se realizaron estudios randomizados, aleatorios, doble ciego, ambos de características similares, comparando las dos vacunas meningocócicas B, la producida en Cuba y la noruega (el estudio noruego varió solamente en el intervalo de las dosis de vacuna administrada). Participaron niños menores de 1 año, de 2 a 4 años y adultos de 17 a 30 años.

Luego de la tercera dosis no se observó aumento significativo de anticuerpos bactericidas en preescolares y falta total de respuesta en lactantes. Se concluyó, además, que ninguno de los dos estudios confería protección frente a una epidemia heteróloga (Tappero J, Lagos R et al, 1999).

Tanto en estudios de inmunogenicidad como de impacto se observan diferencias en los resultados luego de su aplicación en Cuba y en Brasil.

En estudios de inmunogenicidad fue demostrada una conversión bactericida entre vacunados, con resultados divergentes en el análisis de la faja etaria.

En Cuba se muestran altos porcentajes de conversión en las fajas etarias más jóvenes.

En Brasil, el estudio de San Pablo muestra un gradiente en la seroconversión con la edad: mayor a partir de los 48 meses y menor debajo de los 23 meses de vida. Los demás estudios realizados en Brasil concuerdan en la baja seroconversión en menores de 4 años de edad (Barreto et al, 1994).

El impacto producido por la vacuna BC también muestra diferencias en los resultados de campañas de vacunación masiva realizadas en Cuba y en otros países del subcontinente sudamericano.

En Cuba (1989–1990) se realizó una campaña masiva en 12 provincias, en menores de 6 años. Un grupo independiente del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri evaluó los resultados por provincia. La eficacia, en general, alcanzó el 92,5%.

El impacto de la vacuna se observó también en la ciudad de La Habana, donde mientras la tasa de incidencia se elevaba constantemente (1986: 27,5/100 mil; 1988: 42,5/100 mil), luego de la vacunación se detuvo la onda epidémica (1989: 15/100 mil; 1991: 1/100 mil) y entre los vacunados 0,08/100 mil (Sierra G, Campa C, Varcacel N et al, 1991).

En Brasil la Diretoria de Vigilancia Epidemiológica y el Laboratorio Central de Salud Pública de Santa Catarina, evaluaron la enfermedad meningocócica desde 1986 a 1994, según incidencia, letalidad, distribución etaria y serogrupos prevalentes en vacunados y no vacunados.

Fueron vacunados 286.379 niños de 3 meses a 7 años de edad, con dos dosis en el período de octubre 1989-octubre 1990, con una cobertura de población de 81%.

La eficacia protectora de la vacuna fue calculada, en 1990 a 1992, a través de las tasas de incidencia de cohortes de niños vacunados y no vacunados en 20 municipalidades. El estudio no reveló indicios seguros de que la vacunación antimenigocócica BC hubiera producido algún impacto sobre la enfermedad en el Estado (Piazza H et al, 1997).

En San Pablo, durante 1989 a 1990, se administró la vacuna a 2,4 millones de niños de 3 meses a 6 años de edad. Se analizaron posibles cambios clonales que pudieran explicar la continuidad de la alta incidencia de la enfermedad desde la vacunación. El estudio llega a la conclusión de que las mismas cepas son todavía prevalentes, en el área y son responsables de 68% de los 834 casos serogrupo B entre 1990 y 1996, con lo cual se consideró que el mismo clon, B 4 P1.15 homólogo de la vacuna, es todavía responsable de la alta incidencia de enfermedad meningocócica en San Pablo y la administración de la vacuna tuvo poco o ningún efecto medible en esta epidemia (Sacchi CT, Lemos APS, 1998).

A efectos de evaluar la eficacia de la vacuna antimenigocócica BC de origen cubano, el Ministerio de Salud de Brasil creó una Comisión Mixta Brasil-Cuba, que para alcanzar el objetivo determinado realizó un relevamiento de los casos de enfermedad meningocócica en todas las unidades de la federación que utilizaron la vacuna.

Se evaluó la eficacia con los datos de los ocho estados involucrados en las condiciones de uso en Brasil en el período 1989-1990, llegando a las siguientes conclusiones y recomendaciones (Ministerio da Saúde-FNS, 1997):

- La vacuna demostró ser eficaz en individuos con edad superior a 4 años.
- No recomendar la utilización en masa de la vacuna, restringiendo su uso a estudios epidemiológicos.
- La vacuna cubana ha demostrado ser eficaz en la aplicación de su componente del serogrupo C.

La revisión de los resultados de ensayos en fase II de las vacunas meningocócicas de membrana externa de las dos vacunas serogrupo B desarrolladas por el Instituto Finlay y el Instituto Nacional de Salud Pública, Noruega, realizada en un encuentro de la Organización Panamericana de la Salud, concluyó que los títulos de SBA varían con la cepa usada y tienden a ser más altos con cepas homólogas a las de la vacuna (PAHO, 1995).

VA-MENGO-C-BC: reactogenicidad

Las reacciones locales (eritema, induración o ligero dolor en el sitio de la inyección), en general no interfieren o sólo moderadamente con las actividades normales. Cuando se ha informado una interfe-

rencia importante, es de breve duración y no se agrava con sucesivas dosis de vacuna (Tappero J, Lagos R et al, 1999).

En Uruguay, a partir de la vacunación realizada en 2001-2002, se realizó un seguimiento de 728 inmunizados de 2 a 19 años de edad, observándose la ausencia de manifestaciones adversas de entidad. En 71% de reacciones locales lo más frecuente fue el dolor local y en menor entidad malestar general de breve duración (Go-yetche, 2004).

Las reacciones sistémicas adversas: fiebre (en general de un día en la mayoría de los casos), cefaleas o náuseas, han sido leves en los casos estudiados. Un trabajo argentino halló un solo caso de púrpura en 8.117 registros (Debbag R, Ruttimann R, Stambulian D, 1994).

IV. EPIDEMIOLOGÍA

A. GENERALIDADES

La enfermedad meningocócica tiene una amplia difusión. Se presenta en forma endémica, esporádica o como epidémica o en brotes.

La **enfermedad endémica** es de climas templados y la mayor incidencia se observa en invierno y primavera, con cifras constantes de casos esporádicos o brotes pequeños.

La palabra **“epidemia”**, en el contexto de enfermedad meningocócica, tiene un significado particular dadas las diferencias entre epidemias del cinturón africano y las observadas en el resto del mundo, donde la más alta incidencia es más baja que la incidencia endémica en África. “Por ello, la condición epidémica puede ser definida, para un determinado país, como una inaceptable incidencia que requiere medidas de control de emergencia” (WHO, 1998).

No existe un claro punto de corte en las tasas de endemia a epidemia. El reconocimiento de una epidemia es posible, fundamentalmente, a través de una estricta vigilancia epidemiológica. Otros factores tales como los clones de las cadenas meningocócicas y los cambios en la distribución de los casos pueden contribuir a tal reconocimiento.

Un **“brote epidémico”** tiene parecida, aunque más severa definición que **“epidemia”**. Se aplica sea a un límite geográfico, sea a una comunidad o ambiente cerrado (reclutas, escuela).

Para poder decidir cuando existe un brote, lo ideal es contar con información de base y poder entonces definirlo como un aumento de la frecuencia de casos por encima de cierto valor.

Algunos parámetros para la definición de brotes de enfermedad meningocócica en un área son:

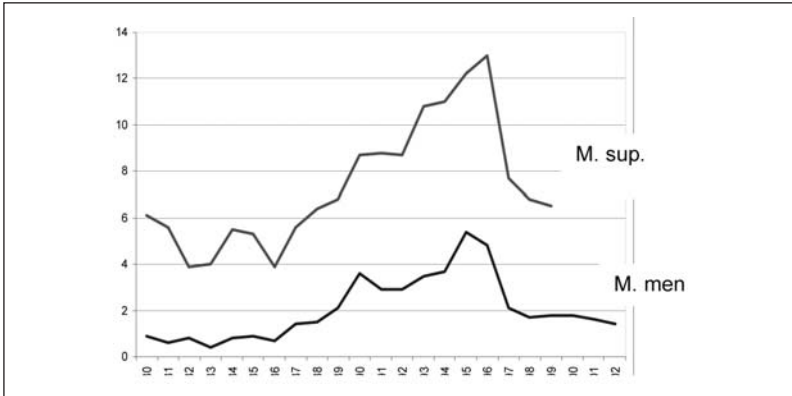


Figura 3. Meningitis supuradas y meningocócicas en Uruguay. Tasas por 100.000 habitantes

- Un aumento de 3 a 4 veces el número de casos en comparación con el mismo período de tiempo en años anteriores.
- Una duplicación de los casos de una semana a la otra por un período de tres semanas.
- Detección de más de dos casos en una institución durante un período menor de 3 meses.
- Un aumento de la proporción de pacientes de 5 años o mayores (CDC, 1997).

B. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN URUGUAY

a) Introducción

Las meningitis están incluidas entre las enfermedades de **notificación obligatoria** por R N° 44130, resolución del Consejo Nacional de Gobierno (1961), reafirmada por Decreto del Poder Ejecutivo (N° 064/004) en 2004.

Los casos de enfermedad se notifican al Departamento de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública.

El MSP, a través de sus Servicios de Vigilancia Epidemiológica y de Laboratorio ha mantenido, desde 1979, una red activa de vigilancia de las meningitis supuradas en todo el territorio nacional.

– Meningitis meningocócicas

La meningitis meningocócica, incluyendo la meningococemia, constituye 30% a 40% de las meningitis supuradas en nuestro país.

En Uruguay, la evolución a través de más de 15 años señala un paralelismo de las meningitis meningocócicas con el total de supuradas (figura 3).

La letalidad de la forma meníngea, en los últimos años, luego

Tabla 1. Meningococemias en Uruguay 1990-2007

	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	07
-1	4	3	5	6	2	6	5	2	1	1		2	1	1	3	2	3	
1-4	2	5	6	6	3	5	4	3		2	3	4	3	2	4	6	3	7
5-9					2	2				1	1	1			2	1	4	1
10-14		2					1	1				1	2	1		1	2	1
15-19		1			2					1	1					1		
20 y +	1	1	1						1	1	1				3	1		2
Total	7	12	12	12	9	13	10	5	3	6	6	8	6	4	12	12	13	11

s/i 1

Tabla 2. Evolución de serogrupos de meningitis meningocócica que difieren de B o C

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
	4	0	1	0	2	3	3	1	2	3	2	0	2
Y-Y-Y						Y	Y			Y-Y			Y-Y
W135		W135			W135	W135	W135	Z	Z-Z	Z	Z		
					W135	W135	W135				A		

del 2000, oscila alrededor del 12%, siendo considerablemente más elevada en los casos de meningocemia.

– *Meningococemias*

La segunda forma clínica de la enfermedad meningocócica, la meningocemia ha evolucionado en el país como se indica en la tabla 1, con franco predominio en menores de 5 años.

b) *Evolución de los serogrupos en Uruguay*

La presencia de **serogrupos que difieren de B o C**, ha sido siempre de 4 o menos por año (tabla 2).

La primera epidemia registrada en el país ocurrió en los años 1975 y 1976, con un total de 1.232 casos, siendo agentes causales las cepas A y C de meningococos, por lo cual se implementó una campaña masiva para mayores de 2 años de edad con vacuna polisacárida AC, que alcanzó una cobertura para el total de habitantes de 7 (figura 4) (Fischer TM, 1982).

A partir de ello, predominaron los casos producidos por meningococo serogrupo B hasta 1995 en que se produjo un progresivo incremento de serogrupo C (92 casos en 161 meningitis supuradas), que alcanzó en 1996 a 71%, determinando la aplicación masiva de vacunación.

Se optó por el uso de la vacuna AC del Laboratorio Pasteur Merieux Connaught, frente a la vacuna VA-MENGOC.BC (Instituto Finlay, Cuba), con criterio fundamentado en:

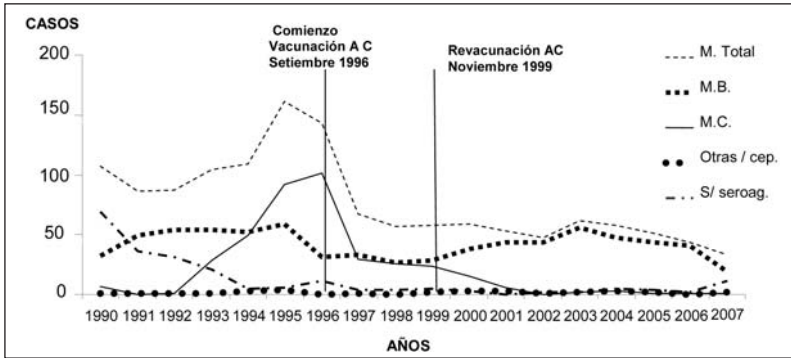


Figura 4. Meningitis meningocócica. Distribución de casos según serogrupo causante. Uruguay 1990-2007

- La vacuna AC, de efectividad comprobada con una sola dosis y un resultado previsible a partir de 7 a 10 días de la inoculación.
- La vacuna BC, de aplicación en dos dosis separadas 6 a 8 semanas, con resultado alrededor de los dos meses.

La **meningitis por serogrupo B** alcanzaba 59 casos en 1995, se estabilizaba o descendía espontáneamente en los dos o tres años siguientes: 1996: 31 casos; 1997: 33; 1998: 27; 1999:27.

En cambio, la situación epidemiológica en 1995, con respecto al meningococo C, no admitía dilaciones, con una casi duplicación anual, progresiva, de los casos: 1993: 28; 1994: 49; 1995: 92.

En 1996, 101 enfermos de meningitis, 17 fallecimientos (10 entre 2 y 15 años), letalidad 16,8% y prevalencia de 69% entre 2 y 19 años de edad.

Se agrega a ello la exitosa experiencia nacional con AC en 1975 y la propia experiencia cubana con la vacuna polisacárida AC en 1979. El Dr. Gustavo Sierra expresaba en la Comisión de Salud en nuestro país: “El impacto ha sido notable, el meningococo C se erradicó completamente en nuestro país” (Comisión de Salud. versión taquigráfica 11/VII/01, pag. 3).

– Aplicación de polisacárido A-C en Cuba 1976-1983

El MSP adquirió la vacuna en dos partidas, una por licitación en el año 1996 (930.000 dosis), en envíos de frascos de 50 dosis (U\$S 0,34/dosis) y de 10 dosis (U\$S 0,40/dosis) y posteriormente dos compras directas complementarias en frascos de 10 dosis (U\$S 0,40/dosis) y de 50 dosis (U\$S 0,18/dosis) (MSP, facturas de compra 222578, 223463, 223374, 221896, 222575).

Al segundo día de presentada la Resolución de la Comisión de Inmunizaciones al Ministro de Salud Pública, el Instituto Finlay ofreció una donación de un millón de dosis de vacuna BC, siempre que se aplicara al grupo etario de 3 meses a 9 años, considerado

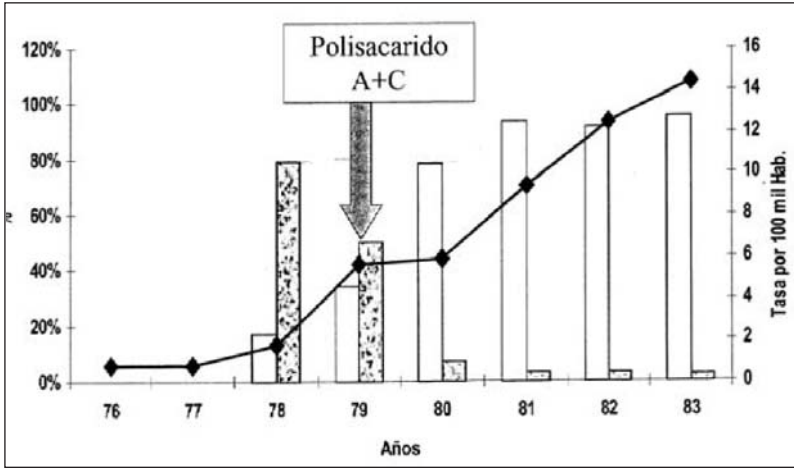


Figura 5. Aplicación de polisacárido A-C en Cuba. 1976-1983

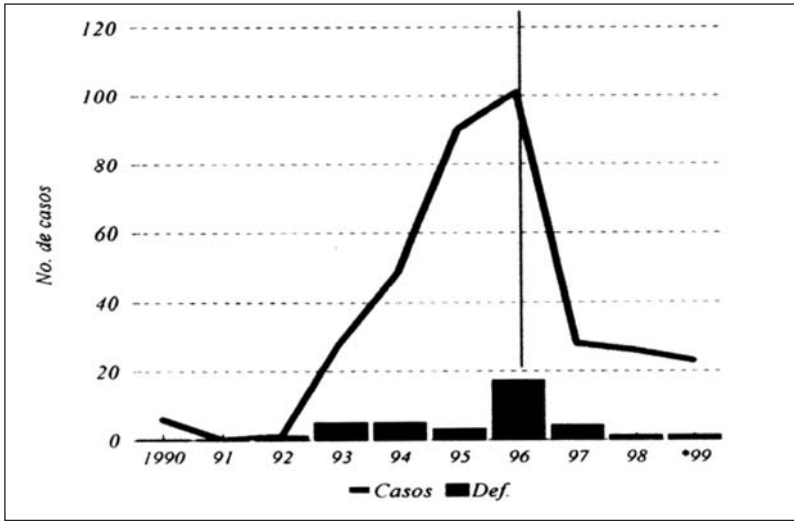


Figura 6. Meningitis meningocócica C. Número de casos y defunciones. Uruguay, 1990-1999

por ellos como el más conveniente (informe al Ministro de Salud (21/VIII/ 96); fax del Instituto Finlay (23/VIII/96).

Sin ser un argumento prioritario cabe destacar, además, que la donación de un millón de dosis implicaba la adquisición de otro millón (debido a que la vacuna BC es ineficaz con una sola dosis).

Pocos años más tarde, publicaciones internacionales avalaron aquella determinación: “En situaciones de epidemia, se recomienda el uso de la vacuna polisacárida AC dada su rápida respuesta

Tabla 3. Meningitis meningocócica. Casos por grupo etario según los serogrupos B y C. Años 1996-2000

		<1a	1 a 4	5 a 9	10 a 14	15 a 19	20 a 24	25 a 29	30 y +
1996	B	10	9	4	2	0	0	1	5
	C	20	33	15	15	7	2	1	8
1997	B	13	11	4	2	0	0	2	1
	C	3	10	3	2	2	2	0	6
1998	B	4	13	4	1	1	0	0	4
	C	4	14	4	0	1	0	0	3
1999	B	9	6	4	2	2	0	0	4
	C	9	7	5	0	1	0	0	2
2000	B	10	13	3	2	2	0	1	7
	C	5	7	2	0	0	0	0	1

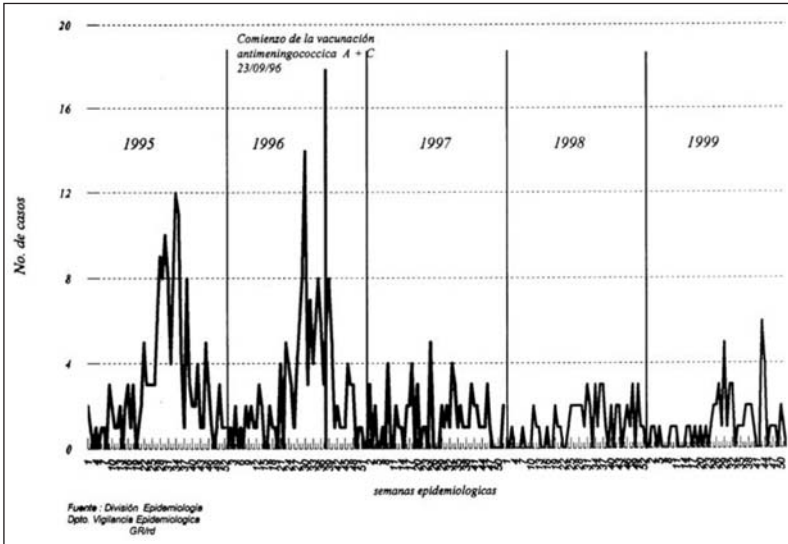


Figura 7. Meningitis meningocócica. Casos por semanas epidemiológicas. Años 1995, 1996, 1997, 1998, 1999

con la primera dosis.” Centro de Vigilancia Epidemiológica “Alexandre Vranjac”, 1999.

El 23 de setiembre de 1996 se comienza la vacunación masiva y gratuita, no obligatoria, con vacuna polisacárida AC, al grupo de edad de 2 a 19 años, lográndose un brusco descenso, de 101 casos a 28 al año siguiente (figura 6).

En brotes en la comunidad es recomendable el grupo blanco de

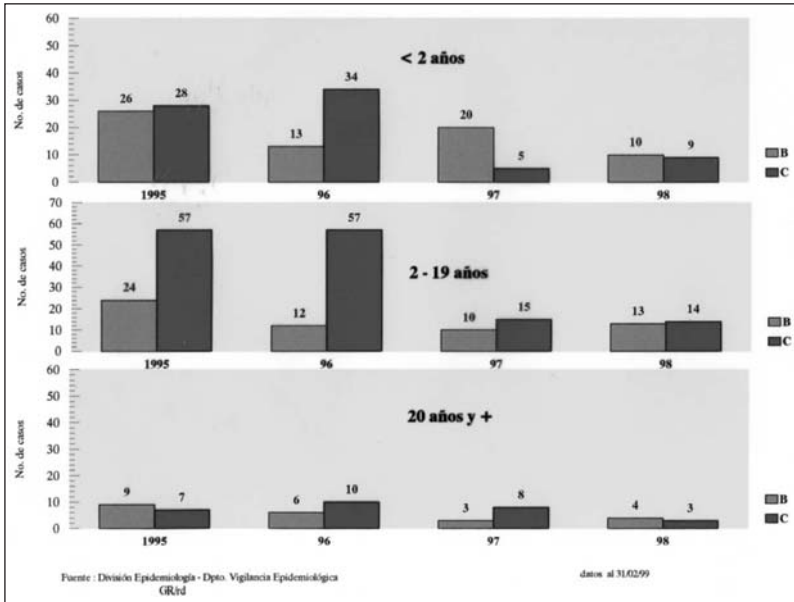


Figura 8. Impacto de la vacuna antimeningococo C por grandes grupos de edad. Uruguay, 1995-1998

vacunación de 2 a 19 años o 2 a 29 años de edad (CDC, 1997). Los resultados fueron los esperados en este primer grupo de edad (tabla 3).

La incidencia de la enfermedad que se observa en invierno y principios de primavera (aproximadamente entre las semanas epidemiológicas 30 y 35,36, en nuestro país), luego de la vacunación, pasó rápidamente, a una endemia con leve predominio estacional (figura 7).

El descenso notorio de la enfermedad con la dosis única indicada se hizo notar rápidamente, tanto en el grupo de edad inmunizado como en los grupos etarios menores de dos años y de 20 años y más, no vacunados, pese a que como es conocido, a diferencia de la vacuna C conjugada, no se caracteriza especialmente por provocar inmunidad de rebaño (figura 8).

En noviembre de 1999 se realizó una revacunación en todo el país, con las características de aplicación ya empleadas, observándose un claro y definitivo descenso.

– *Brotos de meningitis meningocócica serogrupo C*

En general, los brotes de meningitis serogrupo C, ocurren en pequeñas comunidades con 5 a 15 casos al mismo tiempo del año como presentación de un pico de la enfermedad endémica, sin un aumento ostensible de las tasas de morbilidad o mortalidad (Plotkin 1999).

Durante el período de los noventa, ocurrieron brotes causados

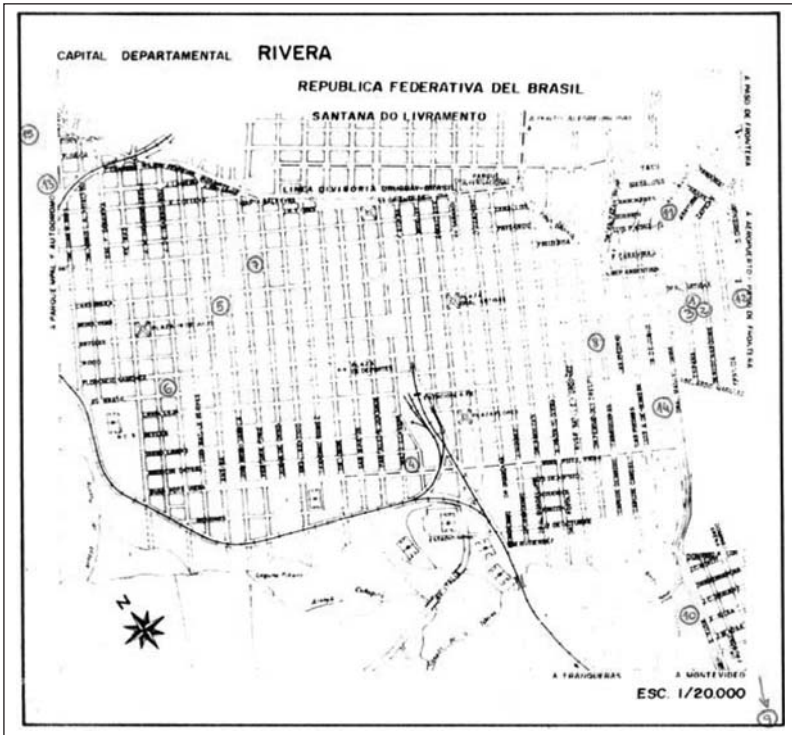


Figura 9

por cepas de serogrupo C en el departamento de Rivera (1993: 15 casos) y más tarde en Paysandú (1995: 21 casos).

• Depto. de Rivera, 1993

Entre el 15 de julio y el 25 de noviembre de 1993 se produjeron 15 casos de *N. meningitidis* serogrupo C, con neto predominio de serotipo 2b, configurando una tasa de ataque de 15,6 por 1000.000 habitantes, con las siguientes características (figura 9):

- 12 de ellos menores de 5 años:
 - menos de 1 año: 5 casos;
 - 1-4 años: 7 casos;
 - 5-12 años: 3 casos.
- 12 en plena zona urbana, uno en zona suburbana y tres en zona rural.
- Todos pertenecientes a medio socioeconómico y cultural deficitario.
- 2% de las personas que convivían con el caso índice, eran portadoras de *N. meningitidis* C.
- Las cepas aisladas de portadores pertenecen a los serotipos 2b y 4 (Guevara R. 1994).

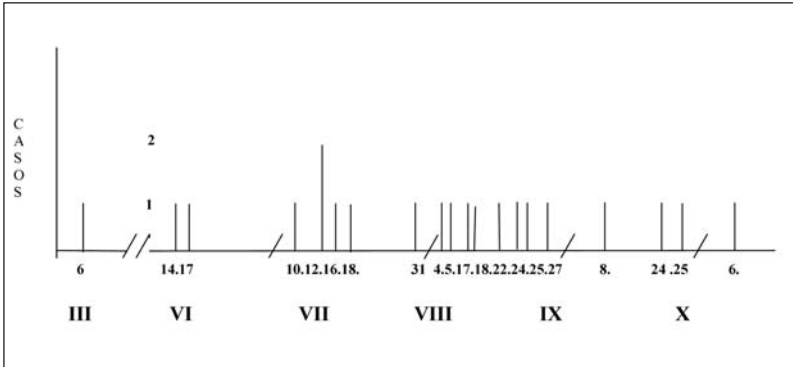


Figura 10. Caracterización de los casos (distribución mensual). Fuente: Departamento de Vigilancia Epidemiológica. División Epidemiología

- Depto. de Paysandú, 1995

Entre el 30 de marzo y el 5 de octubre de 1995 (190 días) se sucedieron 21 casos de *Neisseria meningitidis* serogrupo C (figura 10).

Técnicas moleculares demostraron que los aislamientos correspondientes a ambos departamentos estaban genéticamente emparentados con cepas aisladas en los países limítrofes (Pisano A, 1995. Citado por Hortal M, 2001).

- Evolución de meningitis meningocócica serogrupo B

En el último lustro de los **años 1970 y en el primero de 1980**, la enfermedad se mantuvo en niveles de endemia con tasas que no superaban 1 por 100.000 habitantes, a predominio de meningococo B (tabla 4).

En el período 1989-1994 predominaban los casos producidos por *N. meningocócica* B que mantuvo la endemia con manifestación en “meseta”, con casos que oscilaron entre 32 y 52 anuales, en porcentajes entre 63% y 96% del total.

Al comienzo del período se aislaron una diversidad de serosubtipos, que fueron disminuyendo unos e incrementándose otros.

En **1990** se aisló por primera vez B: 2b: P1.10 en Montevideo, un año antes de su recuperación en Argentina.

En los años **1991-1993** continuó el aumento de la recuperación del mismo, duplicándose año a año alcanzando a ser el 59% de las cepas serotipificadas en 1993.

En **1994** se observó un aumento de B (figuras 11 y 12) (Pisano A, 1995).

En **1994** el Lab. Finlay estudió, junto a autores colombianos, argentinos y uruguayos, cepas correspondientes a esos tres países en el trienio 1990-1992, con el objetivo de “caracterizar la circulación dinámica en dichos países”. De 51 cepas estudiadas de nuestro país, afirmaban los autores: “En Uruguay las cepas son heterogéneas. La mayor parte de las cepas fueron: No Sero Tipables (17);

Tabla 4. Meningitis meningocócica según serogrupos. Uruguay 1990-2007

Año	M.total	M.B.	M.C.	Otras/cep.	S/seroag.
1990	107	32	7	1	67
1991	86	49	0	1	36
1992	87	54	1	1	31
1993	104	54	28	1	21
1994	109	52	49	3	5
1995	161	59	92	4	6
1996	143	31	101	0	11
1997	67	33	29	1	4
1998	57	27	26	0	4
1999	58	28	24	2	5
2000	59	38	15	3	3
2001	53	44	6	3	0
2002	47	44	0	1	2
2003	62	56	2	2	2
2004	58	47	3	3	5
2005	51	44	1	2	4
2006	44	41	1	0	2
2007	33	19	1	2	11

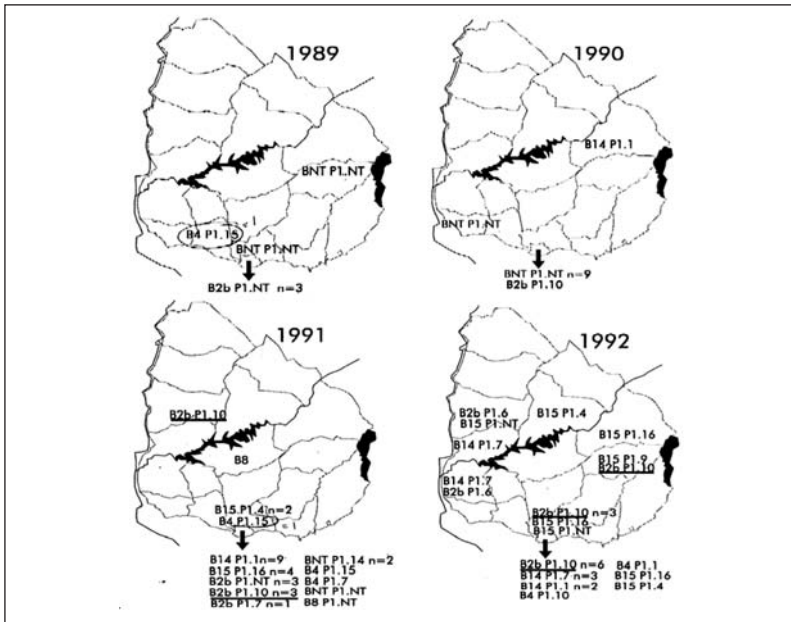


Figura 11. Serosubtipos de *N. meningitidis* B. Distribución geográfica. Uruguay, 1989-1992

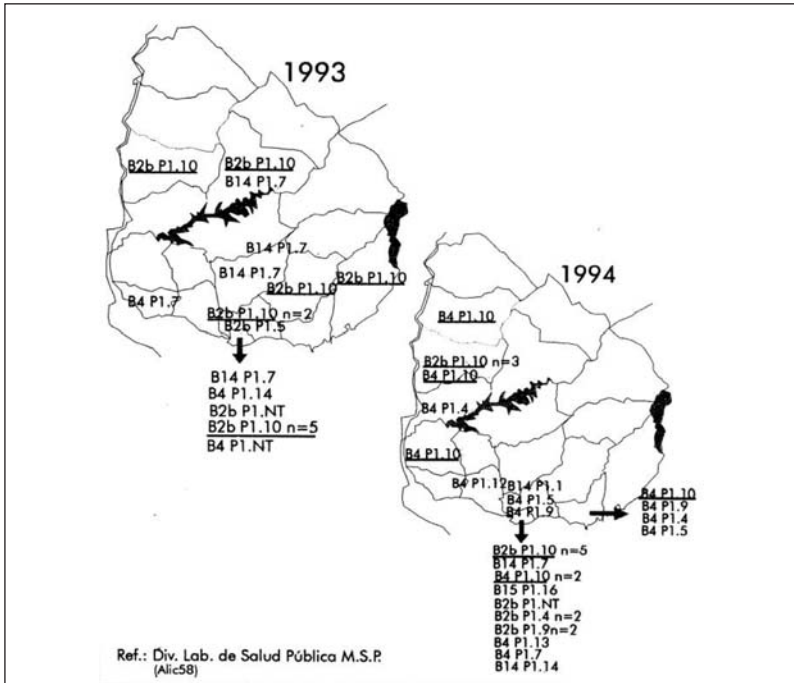


Figura 12. Serosubtipos de *N. meningitidis* B. Distribución geográfica. Uruguay, 1993-1994

No Sero Sub Tipables (14). Una mayor asociación encontrada fue B: 14: P1. 1,7” (Gutierrez et al, (1994).

En otro estudio entre diversos países sudamericanos, donde se concluía que VA MENGOBC induce anticuerpos no solamente con cepas homólogas, se estudiaron cepas heterólogas prevalentes en 1990 y 1991 en Uruguay (B:14 P1.1.7, cepas B: NT. P1.NT y B: NT P1.12) (Sotolongo, 1992).

En el año 2000 los casos estudiados por el DLSP fueron informados como pertenecientes a la cepa B:4: P1.9, en su mayoría. Nuevamente se informa una sola cepa B: 4: P.1 15 (tabla 5).

– *Brote de meningitis meningocócica serogrupo B*

- Santa Lucía, Dpto. de Canelones, 2001

Habitualmente el serogrupo B mantiene una endemia, con casos esporádicos o brotes epidémicos en áreas limitadas.

Desde el 15 de mayo al 30 de junio de 2001 se observaron cinco casos de meningitis meningocócica en Santa Lucía, localidad de 16.764 habitantes en el departamento de Canelones. Un sexto caso se produjo más de cuatro meses y medio más tarde.

Los casos no tienen antecedentes en los mismos meses de los

Tabla 5. Total de cepas de *Neisseria meningitidis* serogrupo B aisladas de meningitis agudas supuradas. Año 2000

<i>Serosubtipificación</i>	<i>No. de cepas</i>	<i>Fallecidos</i>
B:14:P1.15	1	0
B:4:P1.9	15	2
B:1:P1.9	5	0
B:4:P1.15	1	0
B:15:P1.9	3	0
B:15:P1.16	1	1
B:14:P1.9	2	1
B:4:P1.7	1	0
B:14:P1.1	1	0
B:14:P1.10	1	0
B:2b:P1.10	1	0
B:2b:P1.15	1	0
B:4:P1.14	1	0
Total	35	4

Fuente: Original de DLSP a Dir. Epidemiología.

años previos. Poseen las características de un brote, como otros en el país, en que por un aumento de susceptibles, luego de muchos años de no sufrir la enfermedad, aumentan bruscamente constituyendo brotes aislados.

El primero fue asistido y estudiado en la Asociación Española 1^a de Socorros Mutuos, que identificó al germen como meningococo Grupo B, pero no remitió la cepa para su serotipificación al Departamento de Laboratorio de Salud Pública (DLSP).

El resultado de la sero y serosubtipificación tuvo alternativas en el tiempo.

Primero informadas erróneamente por el DLSP, se retipificaron tanto en el laboratorio nacional como en el Instituto Pasteur y el Laboratorio Lutz.

En cuatro de los cinco casos que estudió, el DLSP diagnosticó B: 4: P1.15

En el caso N° 3 coincidió el Instituto Pasteur.

En los casos N° 2, 3, 4 y 6, la tipificación de Adolfo Lutz dio como resultado: B:4,7: P1.19,15.

- Caracterización de los casos

a) En relación al tiempo. A partir del caso primario, el 15 de ma-

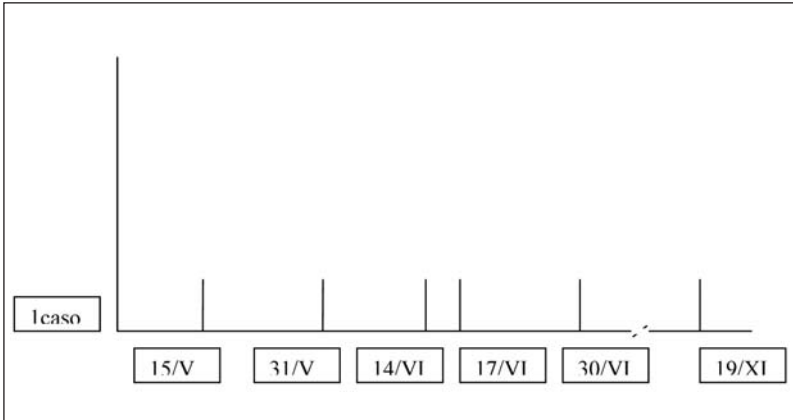


Figura 13. Distribución geográfica de serosubtipos de *N meningitidis* B en Uruguay. 1989 a 1992

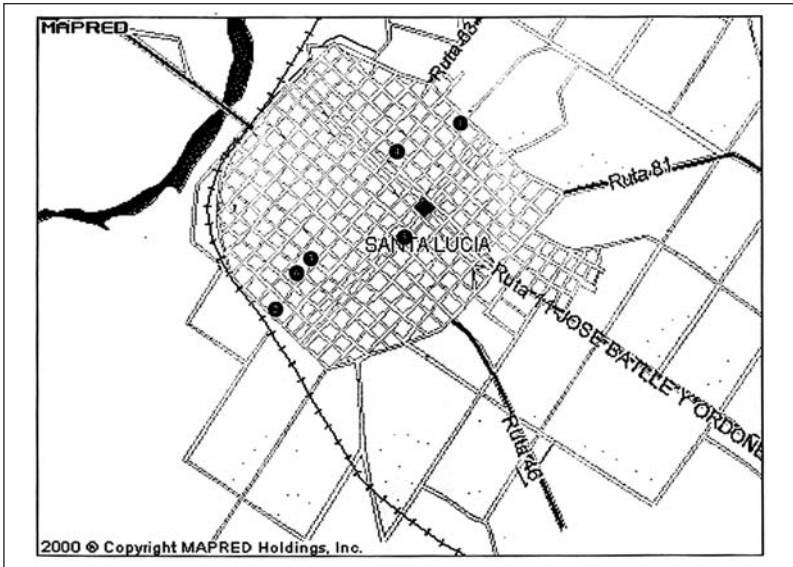


Figura 14. Casos de meningitis meningocócica B. Santa Lucía, 2001

yo, los casos de mayo y junio se dieron con intervalos de 13 a 16 días, excepto entre los casos 3 y 4, separados entre sí por 3 días.

La larga separación entre ellos excede el período de incubación de la enfermedad (3 a 4 días).

El caso 4 podría vincularse al caso 3 si se hubiera probado un contacto entre ambos (figura 13).

b) En relación al lugar. Todos los casos ocurrieron en el área urbana de Santa Lucía, en forma dispersa, sin ninguna vinculación zonal. El estudio epidemiológico tampoco demostró la existencia de

vinculación de tipo laboral, educativo o institucional de cualquier otra índole (figura 14).

c) En relación a las personas. La distribución por edad muestra la existencia de:

- dos menores: 9 meses y 4 años;
- tres adolescentes: 14, 15 y 17 años;
- un adulto de 37 años.

Todos de sexo femenino. La evolución fue con alta en cuatro casos, con un promedio de internación de 10,8 días y letalidad de 33% (dos fallecimientos: las adolescentes de 14 y 17 años).

– *La decisión de vacunar*

Antecedentes. Las decisiones sobre implementación y tipos de vacunas se realiza desde 1985 por la Comisión Asesora de Inmunizaciones.

La misma, formada inicialmente con la designación con nombres propios, todos ellos integrantes de instituciones vinculadas al tema, se convoca, posteriormente, con delegados de cada institución, nombrados por éstas.

Desde entonces quedó integrada por delegados de las Cátedras de Pediatría, de la Sociedad Uruguaya de Pediatría, del Servicio de Sanidad de las Fuerzas Armadas, de CODICEN, de la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa, MSP (División de Epidemiología y Dpto. de Laboratorios). La División Epidemiología en cada ocasión presenta los problemas epidemiológicos prevalentes, convoca y coordina a la Comisión.

La Comisión de Inmunizaciones se reunió el 27 de junio de 2001 (se habían producido ya los cuatro casos de meningitis a meningococo B en Santa Lucía) y luego el quinto caso, el 10 de julio.

Se ignoraban, entonces, los resultados de sero y subtipificación a favor de una cepa homóloga a la de la vacuna.

Se concluyó, en esa y otras sesiones de la Comisión de Inmunizaciones: “la evidencia disponible determina que la vacuna tiene un uso limitado y no contempla la actual situación epidemiológica de nuestro país” (Actas de la Comisión de Inmunizaciones 27/VI/01, 10/VII/01).

A su vez, el Comité de Infecciones de la Sociedad Uruguaya de Pediatría enunciaba: “La utilización de la vacuna meningocócica BC continúa en evaluación, no existiendo pruebas que confirmen o nieguen su utilidad en nuestro país, por lo tanto, su administración seguirá siendo una decisión que tomarán juntos el pediatra y la familia una vez recibida la información acerca de la eficacia de la misma.”

“Se promoverá la decisión en conjunto con el Ministerio de Salud Pública acerca de la aplicación de estas vacunas en situaciones de brotes o si se detectan indicadores que señalen la posibilidad del

pasaje de endemia a epidemia” (Boletín Informativo SUP. Noviembre de 2001).

Mientras tanto, la vacuna se estaba ofertando al público de Santa Lucía a diferentes precios a través de parlantes de medios, que incluso ofrecían transporte para su adquisición en localidad cercana (Las Piedras), situación que fue denunciada en la Comisión de Representantes del Parlamento (Acta N° 562, de 2001.)

El 27 de febrero de 1992 el Laboratorio Gautier había solicitado autorización de venta para la vacuna antimenigocócica BC.

Los controles de esterilidad de las muestras se informaron satisfactorios en abril 23 de 1992 y el mismo director del Laboratorio de Salud Pública informó en mayo de ese año, que de ese mismo lote, la Lic. Alicia Pisano (funcionaria responsable de las meningitis en el laboratorio) había realizado “Control de calidad de la vacuna, dos años antes” en el Instituto Finlay de La Habana (noviembre-diciembre de 1990).

El 9 de setiembre de 1992 se autorizó su venta.

En 1998 se renovó el registro. El procedimiento fue, como en el anterior caso, meramente administrativo, sin los habituales controles técnicos de la Dirección General de la Salud.

Reconsiderarlo pareció inoperante desde la posibilidad del surgimiento de cambios de cepas que avalaran la utilización de la vacuna. La decisión tuvo su justificación al conocerse, más tarde, la existencia de cepas circulantes homólogas, en proporción que ameritó su uso.

El 21 de setiembre de 2001, la Dirección General de la Salud tomó conocimiento de posibles errores cometidos en la tipificación de cepas en el Departamento de Laboratorios de Salud Pública.

La jefa de aquella unidad, al poner a punto una nueva técnica de tipificación de cepas aisladas de los casos en Santa Lucía, halló diferencias apreciables con los resultados previos, por lo que realizó contactos con el Instituto Pasteur para el envío de material. De las 7 cepas seleccionadas, el Instituto envía como pertenecientes a B: 4: P1.15 las registradas con los números 01/09/016; 01/09/017; 01/09/018; 01/09/020; 01/09/022 llegadas al país el 12/X/2 001 (Unidad de Neisseria, Institut Pasteur 10/IX/01).

La Dirección General de la Salud contactó con el Laboratorio Adolfo Lutz (laboratorio de referencia para el tema, en toda América), requiriendo, a través de OPS, la presencia en nuestro país de técnicos de ese laboratorio para supervisión y entrenamiento del personal de DLSP.

A su vez, requirió de aquel laboratorio el análisis de las cepas de los años 2000 y 2001, que aportaron los siguientes resultados:

- De 47 cepas enviadas del año 2000, 31 correspondieron al serogrupo B (11 casos determinadas como B: 4,7: P1. 19,15).

- De 42 cepas enviadas del año 2001, 33 correspondieron a serogrupo B (14 determinadas como B: 4,7: P1. 19,5).

Las cepas guardadas desde el año 1999 se comenzaron a reprocesar en diciembre de 2001 por los técnicos de DLSP. Dentro de las siete primeras que se retipificaron se encontraron cuatro casos de B: 4: P1.15.

Las cepas informadas erróneamente por el DLSP como B: 4: P1.9, correspondían en realidad a B: 4: P1.15 o B: NS.

Recién a mediados de octubre de 2001 se iniciaron los trabajos, en el propio departamento, con la presencia de las Dras. Simonsen y Lemos, del Laboratorio Lutz, con un importante número de cepas cuyos resultados mostraron la presencia apreciable de B: 4: P1.15, cepa homóloga con la vacuna, aprobándose las correcciones aportadas a la técnica de Elisa, por la Dra. Leda Pesce, quien pusiera en evidencia los errores cometidos.

La posibilidad de continuidad del brote epidémico se había descartado a los cuatro meses y medio cuando se produjo el sexto caso en Santa Lucía, en una adolescente con su lamentable fallecimiento (19/XI/01).

“El fin de una epidemia se define por un descenso semanal de la tasa de incidencia al nivel endémico inicial por lo menos en un mes” (CDC, 1998)

Si aquellos primeros cinco casos constituyeron un **brote epidémico o un agrupamiento de casos** vinculados entre sí por alguna forma de contacto estrecho, no se explica el sexto caso, alejado de todo período de incubación aceptable (varía de 2 a 10 días, por lo regular de 3 a 4 días (El Control de las Enfermedades Transmisibles, Pub. Cientif. N° 538 OPS).

Todo hace suponer que en Santa Lucía la ocurrencia de casos está vinculada a la posible presencia de portadores inaparentes en la población. La ausencia de casos en largos períodos previos permite estimar una potencial susceptibilidad en la población.

La Comisión de Inmunizaciones se reunió el 5/XII/01, recomendando la aplicación de la vacuna VA Mengoc BC, en carácter de no obligatoria y como acción de bloqueo en Santa Lucía.

La recomendación se fundamentó en base a:

1. El agrupamiento de casos.
2. La distribución etaria con importante desplazamiento a edades superiores (dos menores y cuatro mayores de cinco años (Acta de Comisión de Inmunizaciones 5/XII/01)

La aplicación de la vacuna. La vacunación se inició el 19 de diciembre de 2001 en la ciudad de Santa Lucía, en carácter de gratui-



Figura 15

ta y no obligatoria, al grupo de edad de 4 a 19 años inclusive, con opción a niños de 2 a 3 años con indicación pediátrica.

Entre el 19 y 22 de diciembre se vacunaron en Santa Lucía 5.419 niños. La acción de bloqueo se extendió a las ciudades de Joanicó, Cerrillos y resto de Canelones hasta marzo de 2002.

Durante los meses de abril-junio se continuó en Montevideo y en junio- octubre en el resto del país.

El total de la campaña comprendió el período entre el 19 de diciembre de 2001 al 21 de noviembre de 2002 (figura 15).

La segunda dosis de la vacuna, a los dos meses de la primera, se distribuyó irregularmente en los distintos departamentos, con un éxito de 86%, rango entre 53% y 97% (tabla 6).

Impacto de la vacunación. Las tasas por meningitis meningocócica serogrupo B no evidencian impacto de la vacuna, que debió producirse a partir del año 2002, luego de la vacunación en diciembre de 2001 (tabla 7).

Hubo apreciaciones optimistas a favor de un impacto positivo que partieron de la base equívoca de la existencia de brotes en los departamentos de Montevideo y de Canelones (Pirez et al, 2004), cuando en realidad:

- En el departamento de Canelones, el aumento se debió a los seis casos que aportó el brote de Santa Lucía, no a una progresión fuera de esa ciudad.

Tabla 6. Vacuna meningitis B+C. Dosis aplicada

<i>Departamento</i>	<i>1ª</i>	<i>2ª</i>	<i>%</i>
Artigas	20.894	14.386	69
Canelones	102.769	98.958	96
Cerro Largo	20.900	16.370	78
Colonia	24.076	22.055	92
Durazno	12.448	9.970	80
Flores	5.974	5.119	85
Florida	12.441	8.950	72
Lavalleja	11.522	10.031	87
Maldonado	29.521	21.276	71
Montevideo	243.432	237.905	97
Paysandú	21.236	11.158	53
Río Negro	12.535	9.907	80
Rivera	26.252	19.076	73
Rocha	18.568	14.592	78
Salto	29.301	17.390	59
San José	20.618	13.840	67
Soriano	22.212	17.643	79
Tacuarembó	22.301	18.585	83
Treinta y tres	12.954	11.490	89
Total del país	669.954	578.701	86

Fuente: Original de CHLA-EP a Dir. Gral. Salud.

- En Montevideo hubo una progresión lenta de casos desde el 2000, que no configura una epidemia.
- En el total del país, se observa una progresión que se daba desde el año 2000 y que aumenta 6 casos desde 2000 a 2001, los 6 correspondientes al brote de Santa Lucía.

En Canelones, luego del brote circunscripto de Santa Lucía, se observó descenso al año siguiente, retomando luego los valores previos a 2002.

Tanto en Canelones como en Montevideo, reflejado en el total del país, se observó un repunte en 2003 y 2004 luego de la vacunación, antes de tomar los valores precedentes (tabla 8).

En ninguno de los restantes departamentos se visualiza epidemia debido a meningococo serogrupo B (tabla 9).

Tabla 7. Meningitis meningocócica. Casos en Uruguay 1995-2007

Año	País				Montevideo				Canelones			
	M. total	M.B	M:C	Otros*	M. total	M.B	M:C	Otros*	M. total	M.B.	M.C	Otros*
1995	161	59	92	12	68	29	34	5	12	9	3	0
1996	143	31	101	11	54	16	35	4	26	6	17	2
1997	67	33	29	5	30	14	14	2	15	8	6	1
1998	57	27	26	4	30	13	15	2	4	2	2	0
1999	58	28	24	7	24	14	8	2	13	4	6	3
2000	59	38	15	6	29	20	7	2	13	8	5	0
2001	53	44	6	3	27	23	3	1	14	13	1	0
2002	47	44	0	3	25	25	0	0	8	8	0	0
2003	62	56	2	4	32	28	2	2	5	4	0	1
2004	58	47	3	7	39	21	2	5	17	10	1	3
2005	51	44	1	6	32	28	1	3	5	3	0	2
2006	44	41	1	2	22	19	1	2	9	9	0	0
2007	33	19	1	13	20	10	1	9	3	2	0	1

* Otros incluye otras cepas meningocócicas y sin seroagrupar
Montevideo: 2007: 2Y; 11 n/est.

- Quimioprofilaxis

La notificación de los casos, de acuerdo con lo establecido en la norma legal vigente sobre enfermedades de notificación obligatoria, la búsqueda activa en los servicios asistenciales públicos y privados y la investigación epidemiológica de cada caso, con el correspondiente seguimiento y control de enfermos y contactos, han permitido la aplicación de medidas profilácticas adecuadas a cada situación, que incluye, en el contacto estrecho con el paciente, a personas convivientes y contactos de colegios si los hubiera, en los primeros 8 días del contacto y vigilancia estrecha, al menos los 10 días siguientes (figura 16).

Tal como está establecido en las pautas definidas por el MSP se realizó en esos casos la quimioprofilaxis con rifampicina.

Se informó debidamente a la población para el retiro de la medicación y las dosis indicadas en cada caso, previo certificado médico.

Tabla 8. Meningitis meningocócica serogrupo B. Uruguay, 1996–2007. Tasas por 100.000 habitantes


<i>Años</i>	<i>Uruguay</i>	<i>Montevideo</i>	<i>Canelones</i>
1996	0,9	1,2	2,0
1997	1,0	1,0	1,3
1998	1,0	0,9	1,7
1999	0,8	1,0	0,4
2000	0,9	1,4	0,8
2001	1,2	1,7	1,7
2002	1,3	1,8	2,7
2003	1,3	2,1	1,6
2004	1,7	1,6	0,8
2005	1,4	2,1	0,6
2006	1,3	1,4	1,8
2007	1,2	0,7	0,4

Tabla 9. Meningitis meningocócica serogrupo B. Casos por departamento. Uruguay, 1995–2003

	<i>95</i>	<i>96</i>	<i>97</i>	<i>98</i>	<i>99</i>	<i>00</i>	<i>01</i>	<i>02</i>	<i>03</i>	<i>04</i>	<i>05</i>	<i>06</i>	<i>07</i>
Montevideo	29	16	14	13	14	20	23	25	32	22	28	18	25
Artigas	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Canelones	9	6	8	2	4	8	13	8	4	1	2	0	5
Cerro Largo	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
Colonia	4	2	0	2	3	1	1	0	3	1	2	3	0
Durazno	0	1	0	1	0	0	0	1	2	0	1	0	1
Flores	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Florida	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1
Lavalleja	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0
Maldonado	3	0	0	0	0	1	3	1	2	2	4	1	3
Paysandú	2	1	1	1	2	1	0	1	0	1	0	3	0
Rio Negro	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	1	2	0
Rivera	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0
Rocha	1	0	0	0	0	1	1	0	3	0	0	1	1
Salto	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
San José	4	1	2	3	4	2	1	1	2	3	1	1	0
Soriano	2	0	0	1	0	1	1	3	2	1	0	0	2
Tacuarembó	0	1	3	0	0	2	0	1	0	1	0	0	0
Treinta y Tres	0	0	1	0	0	0	1	2	1	3	1	0	1
Total	59	31	33	27	28	38	44	44	56	47	43	41	39

sí 1

QUIMIOPROFILAXIS de MENINGITIS SUPURADAS



República Oriental del Uruguay
Ministerio de Salud Pública

RIEFAMPICINA
(en contactos y
pacientes de alta)

MENINGOCOCO : 2 DIAS
HAEMOPHYLUS
Y NO IDENTIFICADOS : 4 DIAS

EDAD	DOSIS CADA 12 HORAS
- 1 MES	½ cucharita
1 MES - 11 MESES	2 cucharitas
1 - 3 AÑOS	3 cucharitas
4 - 7 AÑOS	4 cucharitas
8 - 11 AÑOS	1 capsula
12 AÑOS y MAS	2 capsulas

CADA CUCHARITA 50 MGR
CADA CAPSULA 300 MGR

SE RETIRA MEDICACION CONTRA PRESENTACION DE INDICACION MEDICA CON DIAGNOSTICO Y DOSIS:

COMISION HONORARIA DE LUCHA CONTRA TBC en:
CENTROS PERIFERICOS DE TODO EL PAIS : 7 A, 15 Horas a Diario
SEDE CENTRAL (18 de Julio 2175) : DOMINGOS Y FERIADOS

Figura 16

V. CONSIDERACIONES FINALES

En Uruguay se ha aplicado la vacuna meningocócica AC (Lab. Smith Kline) o VA Mengoc BC (Laboratorio Finlay, Cuba), según la situación epidemiológica imperante.

Es de destacar la exitosa experiencia con la vacuna polisacárida AC, aplicada masivamente en el país, en momentos en que la meningitis serogrupo C alcanzaba niveles inusitados, con 101 enfermos en 1996, que drásticamente descendieron en pocos meses a menos de tres decenas.

En 1999, una revacunación, con las características de aplicación ya empleadas, lograba un definitivo descenso.

El uso de la vacuna conjugada C se ha diferido, hasta el momento, ante la observación de los logros por el polisacárido capsular del grupo C.

La aplicación de la vacuna meningocócica BC en ocasión del brote localizado, extendida a todo el país, en las condiciones epidemiológicas del momento, no estaba indicada ni ofreció un impacto apreciable.

La decisión de aplicar la única vacuna disponible en la actualidad para este serogrupo debe tener en cuenta, además de la existencia de cepas homólogas a las de la vacuna, los datos con respecto a la tasa de ataque y el costo beneficio resultante de su eficacia por grupo de edad. La Comisión Mixta Brasil-Cuba señala restringir su uso a estudios epidemiológicos.

La situación epidemiológica de las meningitis meningocócicas se ha presentado hasta el momento con predominio de los grupos BC en períodos variables con mínima presencia anual de otros serogrupos.

La vacuna tetravalente, entonces, sería de utilidad en nuestro país solamente para su aplicación a viajeros a zonas de hiperendemia o epidemia por alguno de los serogrupos incluidos en ella

AGRADECIMIENTOS

Dras. María Hortal e Hilda Laurani, por su lectura y estímulo.

Adriana Alfonso (Dir. Enf. Transmisibles M.S.P.), por facilitar datos estadísticos.

Dra. Roxana Guevara, por datos "Brote de meningitis en Rivera".

Laura Castro y Verónica Barros, por su invaluable aporte en la presentación.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Almeida González L, Franco Paredes C, Pérez LF, Santos Preciado JI.** Enfermedad por Meningococo, Neisseria Meningitidis: perspectiva epidemiológica, clínica y preventiva. Salud Pública Mex 2004; 46 (5): 438-50. Disponible en: [http:// insp.mx/salud/index.html](http://insp.mx/salud/index.html)
2. **Amaral C, Juarez E, de Azeredo Costa E, Almeyda Gonzales L, Izquierdo Perez L, Casanueva Gil V.** Relatório sobre avaliação da eficácia da vacina antimeningocócica BC de origem cubana. Comissão Mista Brasil-Cuba, abr. 1993.
3. **Barreto M, Silva LJ, Reichenheim ME, Bensabath G, Furtado MF.** Questões relativas a eficácia/efetividade da Vamengoc BC: Uma revisão do conhecimento existente e recomendações. Parecer apresentado pelo Grupo Tarefa criado pela Comissão Nacional de Meningite. Salvador, 27 de março de 1994.
4. **Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, Arnesen O, Fredriksen JH, Hals-
tensen A, et al.** Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. Lancet 1991; 338 (8775): 1093-6.
5. **CDC.** Case definitions for public health surveillance. MMWR 1990; 39 (No. RR-13).
6. **CDC.** Control and prevention of meningococcal disease and Control and prevention of serogroup C of meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 1997; 46 (RR-5):1-21
7. **CDC.** Prevention and control of Meningococcal Diseases, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2005; 54 (RR07): 1-21
8. **CDC.** General Recommendations on Immunizations: recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices. MMWR 2006; 55 (NºRR-15)
9. **CDC.** Syncope After Vaccination. United States, January 2005, July 2007. MMWR 2008; 57 (17): 457-60.
10. **CDC.** Update: Guillain Barré Syndrome among recipients Menactra Meningococcal Conjugate Vaccine – United States June 2005-September 2006. MMWR 2006; 55: 1120-4.
11. **CDC.** Notice to readers: Recommendations from the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP) for use of Quadrivalent Meningococcal Conju-

- gate Vaccine (MCV4) in children aged 2 – 10 years at increased risk for invasive meningococcal disease. *MMWR* 2007; 56 (48): 1265-6.
12. **CDC.** Report from the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP): Decision Not to Recommend Routine Vaccination of All Children Aged 2-10 years with Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MCV4). *MMWR* 2008; 57 (17): 462-5.
 13. Coordenação dos Institutos de Pesquisa. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof.Alexandre Vranjac” Vacuna contra o meningococo B-C, Junio 1999. Disponible en: [http:// www. cve.saude.sp.gov.br/htm/cuba1.htm](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cuba1.htm)
 14. **Costa E, Amaral C, Juarez E.** Eficacia da vacina antimeningocócica (VA-MENGOC BC) nas condicoes de uso no Brasil no periodo 1989/90.- Informe Epidemiológico do SUS abr/mai/jun, 1994.
 15. **Costa E.** On the controversy about the efficacy of the antimeningococcal B vaccine: methodological pitfalls. *Cad Saúde Pública* 1995; 11 (2): 332-5..
 16. **Costa EA, Martins H, Klein CH.** Avaliação da proteção conferida pela vacina Antimeningococica BC no Estado de Santa Catarina, Brazil, 1990-92. *Rev Saú-de Pública* 1996; 30 (5): 460-70.
 17. **Debbag R, Ruttimann R, Stambulian D.** Evaluación de las reacciones adversas asociadas con la vacuna antimeningocócica BC. Informe preliminar sobre 8.117 vacunados. *Rev Hosp Niños Buenos Aires* 1994; 36 (158/159): 249-54.
 18. **Diermayer M, Hedberg K, Hoesly F, Fisher 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(16): 1493-7.
 19. **Domínguez A, Fernandez J, Prats G.** Vacuna antimeningocócica. En: Sal-leras Sanmartí L. Vacunaciones preventivas: principios y aplicaciones. 2 ed. Barcelona: Masson, 1998: 337-68.
 20. **Echeverry Uribe M, Malberty Agüero JA, Galeano Marín LA, Sotolongo Padrón FT, Galguera Domínguez MA, Montoya Barrientos CM, et al.** Respuesta inmune humoral a las proteínas de una vacuna antimeningocócica BC en un ensayo realizado en Antioquia, Colombia. *Bol Ofic Sanit Panam* 1995; 118 (4): 285-93.
 21. **Fisher M, Perkins BA.** Neisseria meningitidis in Serogroup B: Emergente of the ET-5 complex. *Sem Pediatr Infect* 1997; 8: 50-6
 22. **Fischer TM, Tejedor A, De Boni JA, Lopez T, Purtscher H, Muñoz MJ, et al.** La meningitis en el adulto. Gran Premio Nacional de Medicina 1982. Montevideo: Academia Nacional de Medicina, 1982.
 23. **Goyetche R, Pérez A, Morena G, Pérez G, Giachetto G, Pérez MC, et al.** Efectos adversos asociados a la vacuna antimeningocócica VA- MENGOC- BC. *Rev Med Urug* 2004; 20 (2): 102-5.
 24. **Guevara R, Pisano A, Giordano P, de los Santos M, Gonzalez V.** Brote de meningitis por *Neisseria meningitidis* en el Departamento de Rivera, 1993. *Rev Med Urug* 1994; 10 (1): 39-44.
 25. **Gutierrez M.** Classification of Neisseria meningitidis Strains: Prevailing Serogroup and Serotypes in patients from Argentina, Uruguay and Colombia suffering meningococcal disease. La Havana: Finlay Institute Research and Manufacturing Center for Serums and Vaccines, 1994.
 26. **Harrison LH.** A multivalent conjugate vaccine for prevention of meningococ-cal disease in infants. *JAMA* 2008; 299 (2) 217-9.
 27. **Hortal M, Di Fabio JL.** Vigilancia microbiológica de infecciones por bacterias capsuladas y su inmunoprevención. *Rev Med Urug* 2001; 17 (3): 200-5.
 28. **Lepow M, Perkins B, Highes P, Poolman J.** Meningococcal vaccines. In:

- Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. 3 ed. Philadelphia: Saunders, 1999: 711-27.
29. **Brasil. Ministerio da Saúde.** Fundacao Nacional de Saude (MEMO/CNDI/CENEPI// FNSn° 063; Brasilia 04 de abril de 1997) Mimeo.
 30. **Moraes JC, Perkins BA, Camargo MC, Hidalgo NT, Barbosa HA, Sacchi CT, et al.** Protective efficacy of a Serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. *Lancet* 1992; 340 (8827): 1074-8.
 31. **Noronha CP.** Avaliação de eficácia da vacina Antimeningocócica BC em Rio de Janeiro: Um estudo Caso Controle, Dissertação de Mestrado, Ministerio da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Brasilia: Escola Nacional de Saúde Pública, 1993.
 32. **Noronha CP, Struchiner CJ, Halloran ME.** Assesment of the direct effectiveness of BC meningococcal vaccine in Rio de Janeiro, Brazil: A Case Control Study. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 1050-7.
 33. **OMS; UNICEF.** Vacunas e Inmunización: situación mundial. Ginebra: OMS; UNICEF, 1997.
 34. **OPS; OMS.** Meeting on immunogenicity and reactogenicity of two outer membrane protein based antimeningococcal Serogroup B vaccines in Santiago, Chile. Washington: OPS; OMS, 1995.
 35. **Pan American Health Organization.** Immunogenicity and Reactogenicity of two outer membrane protein-based Washington DC. Washington: Pan American Health Organization, 1995.
 36. **Pan American Health Organization.** (SVI) Consenso de expertos: Enfermedad meningocócica. quimioprofilaxis e inmunoprofilaxia en Venezuela, caraballeda, 1999. Disponible en: www.sviinfectologia.org/enfermedad_meningococica.html
 37. **Peltola H.** Prophylaxis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13(3): 685-710.
 38. **Piazza U, De Cássia R.** Doença meningocócica no Estado de Santa Catarina – Modificações produzidas pela vacina antimeningocócica BC.
 39. **Pirez C, Picon T, Galazka J, Rubio I, Montano A, Ferrari AM.** Control de un brote epidémico de enfermedad meningocócica por N. meningitidis serogrupo B. *Rev Med Uruguay* 2004; 20: 92-101.
 40. **Pisano A, Perez G, Giordano P, Hortal M.** Distribución de serotipos de N. meningitidis B en Uruguay, período 1989-1994. Informe División Laboratorios de Salud Pública. Montevideo: MSP, 1995.
 41. **Pollard AJ, Santamaría M, Maiden MC.** W 135 Meningococcal disease in Africa. *Emerg Infect Dis* 2003; 9 (11). Disponible en: <http://www.cdc.gov>.
 42. **Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E.** Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: data base analysis. *BMJ* 2003; 326 (7385): 365-6.
 43. **Rosenstein N, Perkins B, Stephens DS, Lefkowitz L, Cartter L, Danila R, et al.** The changing Epidemiology of Meningococcal Disease in the United States 1992-1996. *J Infectious Dis* 1999: 1894-901.
 44. **Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM.** Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2003; 344(18): 1378-88.
 45. **Sacchi CT, Lemos APS, Camargo MCC, Whitney AM, Melles CE, Solari CA.** Meningococcal disease caused by Neisseria Meningitidis Serogroup B Serotype 4 in Sao Paulo, Brazil, 1990 to 1996. *Rev Inst Med Trop (S.Paulo)* 1998; 40(2): 65-70.
 46. **Sierra G, Campa HC, Varcacel NM, García IL, Izquierdo PL, Sotolongo PF, et al.** Vacuna contra la Meningitis por Neisseria B.- Resultado de prue-

- ba de protección y de vacunación masiva en Cuba. *NIPH Annals* 1991; 14(2): 195-210.
47. **Stephens DS.** Uncloaking the meningococcus: Dynamics of carriage and disease. *Lancet* 1999; 353: 941-2.
 48. **Sotolongo F, Martínez OM, Camaraza MA, Gutierrez M, Galguera MA, Izquierdo L, et al.** Bactericidal Activity in sera from recipients vaccinated with VA MENGOC BC against strains of different serotypes and subtypes. Eighth International Pathogenic Neisseria Conference (In press).
 49. **Tappero JW, Lagos R, Ballesteros AM, Plikaytis B, Williams D, Dykes J, et al.** Immunogenicity of 2 serogroup outer-membrane protein meningococcal vaccines: a randomized controlled trial in Chile. *JAMA* 1999; 281 (16): 1520-7.
 50. **The Meningococcal Disease Surveillance Group.** Analysis of endemic meningococcal disease by serogroup and evaluation of chemoprophylaxis. *J Infect Disease* 1976; 134: 201-4.
 51. **World Health Organization.** Control of epidemic meningococcal disease. Practical Guidelines. 2 ed. Geneva: WHO, 1998. Disponible en <http://www.who.int/emc>.