

Actuaciones realizadas ante la aparición de un brote de enfermedad meningocócica por *Neisseria meningitidis* B en Nerva (Huelva). Año 2003

F Rivas Alcázar¹, M^aL Fajardo Rivas², JA Lepe Jiménez³

^{1,2}Delegación Provincial de Salud de Huelva

³Laboratorio Microbiología Hospital Minas de Riotinto

INTRODUCCIÓN

Entre los meses de enero y abril de 2003 se produjeron nueve casos confirmados de enfermedad meningocócica por *Neisseria meningitidis* B en la población de Nerva (Huelva). La investigación de este brote se estableció mediante coordinación entre el distrito sanitario Sierra-Andévalo Central, el Hospital Comarcal de Riotinto, la Delegación Provincial de Salud de Huelva, la Consejería de Salud y el Instituto de Salud Carlos III (Centro Nacional de Epidemiología y Centro Nacional de Microbiología).

Nerva es un municipio de 6196 habitantes (Padrón Municipal, enero de 2002), perteneciente a la cuenca minera. La población se encuentra en recesión económica tras el desmantelamiento de la minería de la zona, la industria y el sector servicios, que subsidiariamente dependían de las minas.

El nivel de estudios de los jóvenes de la población es relativamente alto, con gran cantidad de jóvenes estudiando en las Universidades de Huelva, Sevilla y Granada. También existe una "emigración de días laborales" importante a Huelva y Sevilla, por lo que habitualmente se produce un importante trasiego de población hacia el pueblo los fines de semana. Por lo demás, existe poco movimiento poblacional. No hay apenas inmigrantes, siendo el turismo escaso y muy específico (Museo minero, Museo Vázquez Díaz).

El pueblo vive, además, una situación difícil debido a la presencia de un vertedero de residuos tóxicos que ha provocado diferencias importantes de opinión entre los habitantes de Nerva.

No existen antecedentes de brotes o aumentos de incidencia de enfermedad meningocócica en esta localidad, siendo la presentación desde 1997 la que se muestra en la tabla I.

CRITERIO DE CASO

Se considera **caso confirmado** aquella persona residente en Nerva durante el año 2003, con cuadro clínico compatible con enfermedad meningocócica y confirmación microbiológica de *Neisseria meningitidis* B: 4P1.19, 15 ET5.

Se considera **caso probable** aquella persona residente en Nerva durante el año 2003 con un cuadro clínico compatible con enfermedad meningocócica y sin confirmación microbiológica.

Los datos fueron recogidos del registro de declaración urgente del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía (SVEA).

CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS

Tiempo: Entre los meses de enero y abril se notificaron al SVEA 9 casos confirmados de enfermedad meningocócica con aislamiento de *Neisseria meningitidis* B (7 confirmados de la cepa epidémica, 1 probable y 1 descartado).

Género y edad: 5 hombres de 8 (2 casos), 9, 15 y 17 años y 4 mujeres de 71 años (1º caso), 6 meses (2º caso), 2 y 16 años.

Evolución: Todos los casos fueron dados de alta por curación.

Relación entre los casos: No se han dado casos secundarios. Tampoco ha existido relación por domicilio. Con respecto al Centro Escolar, los casos 3º y 4º asistían al mismo Centro pero a distinta aula. Los casos 5º, 6º y 9º son del mismo Instituto y diferente aula. El caso 7º asiste a un Centro en otra localidad cercana y el 8º acude a una guardería.

La presentación de los casos en el tiempo se recoge en la figura 1.

Tabla I Antecedentes de enfermedad meningocócica en Nerva. 1997-2003

Año	Municipio	Sexo	Edad	Especie	Evolución	Vacuna
1997	NERVA	M	18 a	NmC	FAVORABLE	NO
1998	NERVA	M	5 a	NmC	FAVORABLE	NO
1999	NERVA	M	5 a	NmC	FAVORABLE	NO
2000	NERVA	M	5 a	NmC 2B:P1.2,5	FAVORABLE	NO
Feb/2002	NERVA	M	6 a	NmB 4P1.15	EXITUS	SÍ
Jul/2002	NERVA	V	8 a	NmB 4P1.15	FAVORABLE	SÍ
2003	NERVA	11 CASOS		9 NmB 4P1.15 1 NmC, 1Nm W	10 FS 1 EXITUS	

Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. Registro Provincial de Huelva. Servicio de Salud, Sección de Epidemiología.

	Enero							Febrero							Marzo							Abril						
	1				15		31	1				15		28	1				15		31	1			15			30
F.I.:S.																												
	5	6	10	14				5							3	12												
Edad caso	7	16m	9	8				15							17	8												
Género	M	M	V	V				V							V	V												

Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. Registro Provincial de Huelva. Servicio de Salud, Sección de Epidemiología.

Figura 1. Curva epidémica, según fecha de inicio de síntomas, de los casos de enfermedad meningocócica por *Neisseria meningitidis* B en la localidad de Nerva. Caracterización según edad y género. Año 2003.

ANTECEDENTES DE CIRCULACIÓN DE LA CEPA

A partir de la aparición de los primeros casos en Nerva y la confirmación desde el laboratorio de Microbiología del Hospital de Riotinto, así como de la caracterización molecular de la cepa desde el Centro Nacional de Microbiología, se realizó un estudio retrospectivo de los aislamientos de cepas compatibles (*Neisseria meningitidis* B 4:P1.15 y NT:P1.15) en toda la provincia desde el año 1997.

La cepa se identificó por primera vez en nuestra provincia en el año 2000, detectándose el primer y único caso de ese año en la localidad de Valverde del Camino. El segundo caso aparece también en esta localidad en el año 2001, y es a partir del 2002 cuando se produce la expansión por las localidades de Valverde con tres casos, Nerva con dos casos y Minas de Riotinto y Calañas con un enfermo, respectivamente.

En el año 2003 se produce el brote de Nerva con siete casos confirmados y uno probable. Ese mismo año se notifica otro caso en Valverde del Camino, cuatro en Huelva capital y uno en Cortegana.

En lo que llevamos de año, se ha producido un aislamiento en la localidad de Minas de Riotinto (figura 2).

ACTUACIONES REALIZADAS

Además de las actuaciones que reseñaremos a continuación, se realizó un estudio medioambiental desde la Delegación de Medio Ambiente, un estudio de casos y controles dirigido desde el Centro Nacional de Epidemiología, así como numerosas intervenciones en el ámbito de la comunicación, tanto en medios de difusión como en la población.

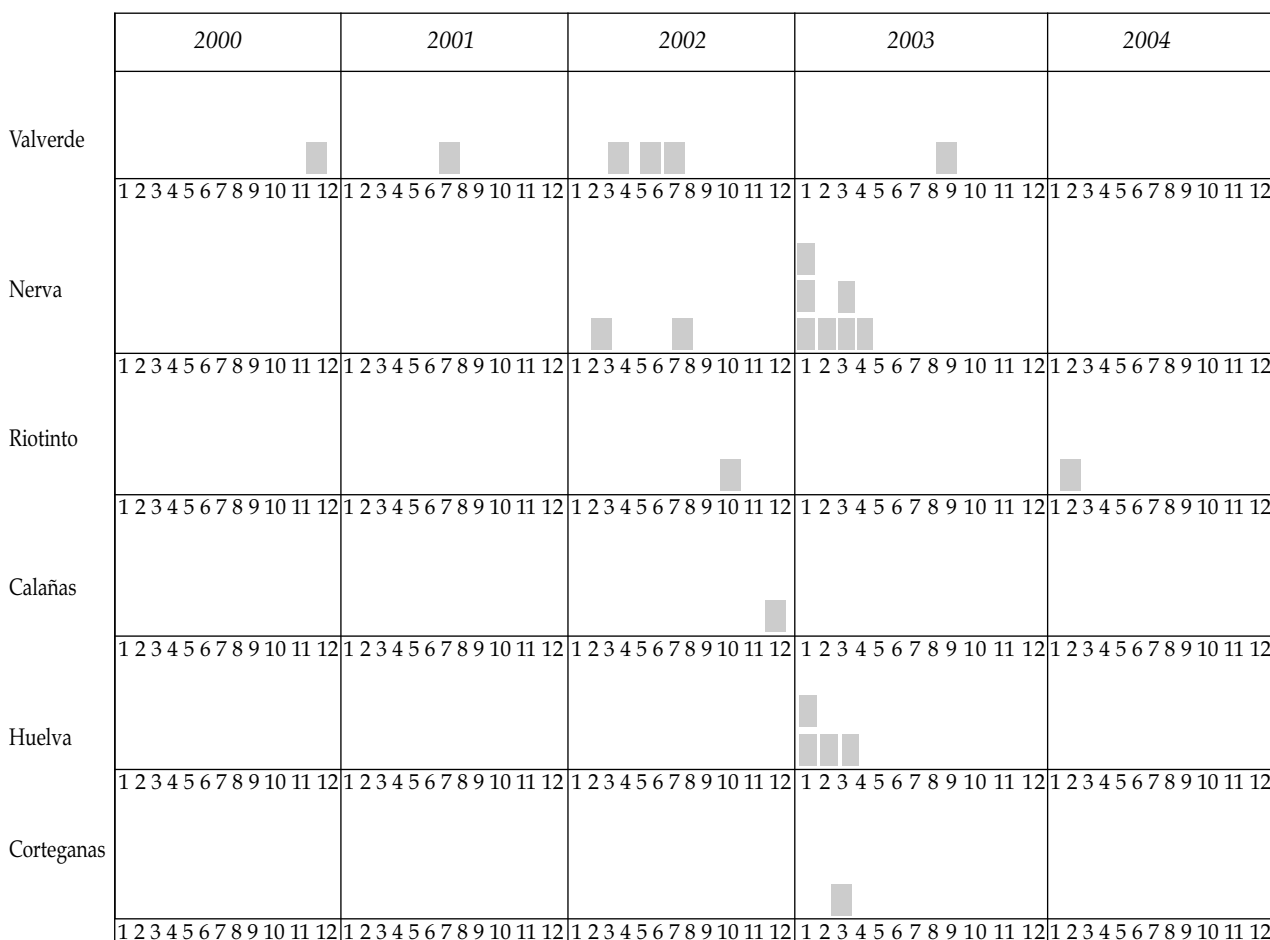


Figura 2. Curva epidémica de casos producidos por *Neisseria meningitidis* B 4:p1.19, 15 ET5. Provincia de Huelva. Años 2000-2004.

Para el seguimiento del brote se creó un Comité de Expertos y una Comisión de Seguimiento en Nerva.

Quimioprofilaxis

Se realizó quimioprofilaxis familiar en todos los casos, a partir del 4º se administró de forma ampliada, al asistir al mismo Centro Escolar que el tercer enfermo. En total, han sido más de 770 quimioprofilaxis con rifampicina durante dos días, a todos los contactos estrechos y continuados de cada uno de los casos.

Siempre se ha realizado quimioprofilaxis en un intervalo de tiempo inferior a las 48 horas, según los criterios establecidos en los Protocolos de la Red de Vigilancia Epidemiológica¹.

Aparte de la indicación a contactos y convivientes, en dos ocasiones se ha administrado quimioprofilaxis al grupo de edad comprendido entre 15 y 29 años².

- **7-12 mayo 2003:** A 1352 personas, después de conocer los resultados del primer Estudio de Portadores del 14-21 marzo y tras el noveno caso de enfermedad meningocócica.
- **30-31 diciembre 2003:** Después de conocer los resultados del tercer Estudio de Portadores del 18-24 noviembre y tras el undécimo caso de meningitis, único fallecido que posteriormente fue tipado como *Neisseria meningitidis* W-135.

Estudios de portadores

Se han realizado 4 estudios de portadores desde marzo de 2003 a febrero de 2004, siguiendo en todos ellos, prácticamente, la misma metodología.

Material

Se eligió una muestra representativa por muestreo aleatorio sistemático estratificado por grupos de

edad (0-14, 15-29, 30-44 y 45 o más años) y género, utilizando como frecuencias esperadas las observadas en otros estudios similares^{3,5}, con repetición por pérdidas de un 10% estimado, para un nivel de significación del 95% y utilizando como base para la selección de la muestra el padrón municipal de Nerva.

Método

Se enviaron cartas personalizadas a todos los participantes en el estudio.

Se citaron en el Centro de Salud de Nerva, en grupos, en horario de mañana y tarde, dándoles información por personal sanitario sobre el estudio a realizar y solicitando su consentimiento informado por escrito.

Antes de la toma de muestra, se pasó una *encuesta epidemiológica para estudios de portadores*.

Las muestras se extrajeron en el Centro de Salud de Nerva, por personal sanitario debidamente instruido, mediante frotis faríngeo, y fueron trasladadas al Servicio de Microbiología del Hospital comarcal de Riotinto para la realización de las siembras, identificación y caracterización preliminar de los aislamientos. A continuación, todos los cultivos positivos se remitieron al Laboratorio de *Neisserias* del Centro Nacional de Microbiología (C.N.M.), para su confirmación y caracterización molecular.

Para poder admitir las muestras se cumplieron unos tiempos entre la extracción y la siembra inferiores a los 90 minutos. La conservación de las muestras se aseguró utilizando tubos de transporte adecuados que suministró el Hospital.

PRIMER ESTUDIO DE PORTADORES

Realizado del 14 al 21 de marzo de 2003.

Se eligió una muestra de 427 personas, distribuidas entre los grupos de edad de 0-14 años, 15-29, 30-44 y 45 o más años y género.

Resultados del primer Estudio de Portadores

Se obtuvieron 61 muestras positivas a *Neisseria meningitidis* que fueron remitidas al C.N.M. De ellas 34 eran B (7,96%) correspondiendo 28 a varones (12,55%) y 6 a mujeres (2,94%). De los 34 aislamientos, 20 fueron en el grupo de 15 a 29 años.

El C.N.M. confirmó microbiológicamente que 7 portadores del total de 34 con serotipo B presentan el mismo fenotipo (4:P1.19,15) que la causante del brote de Nerva. De estas 7, cuatro tienen el mismo genotipo que la causante del brote y dos están muy relacionadas: 17,6% (6/34) del total de *Neisseria*

meningitidis B aisladas en portadores. De ellas, seis se han aislado en el grupo de 15 a 29 años.

SEGUNDO ESTUDIO DE PORTADORES

Realizado del 30 de mayo al 3 de junio de 2003.

Se realiza para valorar la influencia de la quimioprofilaxis, con rifampicina, administrada del 7 al 12 de mayo en el grupo de edad de 15 a 29 años. Partiendo de las prevalencias obtenidas en el primer estudio, se eligieron los mismos grupos de edad a excepción del grupo de 0 a 4 años que fue eliminado. En total, se procesaron 507 muestras.

Resultados del segundo Estudio de Portadores

Se confirma microbiológicamente que 4 portadores, del total de 22 con serotipo B encontrados en este estudio, presentan fenotipo compatible (dos cepas 4:P1,15 y 2 NT:P1,15) con la causante del brote de Nerva (18,18% del total de portadores de *Neisseria meningitidis* B). De ellas, sólo 2 tuvieron el mismo genotipo que la epidémica, identificándose en un portador de 16 y otro de 82 años.

Calculado el intervalo de confianza del porcentaje de portadores de *Neisseria meningitidis* B en el grupo de 15 a 29 años en el primer y segundo estudio, hemos obtenido los siguientes resultados:

- **Primer estudio:** porcentaje de NmB en el grupo de 15-29 años: 10,58%; IC (95%): 6,17%-15%.
- **Segundo estudio:** porcentaje de NmB en el grupo de 15-29 años: 2,53%; IC (95%): 0,06%-5%.

TERCER ESTUDIO DE PORTADORES

Realizado del 18 a 24 de noviembre de 2003.

Se decide ampliar el territorio para el tercer estudio de portadores a fin de conocer la circulación de la cepa en los municipios cercanos.

Se realiza el estudio en las localidades de Minas de Riotinto, El Campillo, Zalamea la Real, Nerva, Valverde del Camino y Calañas. Las localidades de El Campillo y Zalamea la Real se han incluido por su proximidad, aunque no han tenido antecedente alguno de casos provocados por esta cepa.

Partiendo de las prevalencias obtenidas en el primer estudio, se escogieron los siguientes grupos de edad: 0-14 años, 15-29 y ≥ 30 , ponderando según tamaño de población. En total fueron 431 muestras.

Resultados del tercer Estudio de Portadores

Se confirma microbiológicamente que 5 portadores, todos mujeres, del total de 31 con serotipo B pre-

sentan fenotipo y genotipo compatible con la causante del brote de Nerva (16,12%). De ellos, tres pertenecen al grupo de 15 a 29 años.

CUARTO ESTUDIO DE PORTADORES

Realizado del 4 al 8 de febrero de 2004.

Se realiza para valorar la influencia en la existencia de portadores de la quimioprofilaxis realizada con ciprofloxacino al grupo de 15-29 años, en los días 30 y 31 de diciembre de 2003.

Muestra: Para la selección de la muestra, hemos ajustado las prevalencias según las encontradas en los estudios previos realizados.

Se han escogido los 4 grupos de edad. En total fueron 399 muestras.

Resultados del cuarto Estudio de Portadores

NO se ha encontrado ningún portador de la cepa epidémica.

- **Cuarto estudio:** porcentaje de NmB en el grupo de 15-29 años: 0%; IC (95%): 0%-3%.

CONCLUSIONES

1. Se ha detectado una situación epidémica en una zona bien definida de la provincia de Huelva, caracterizada por:

Tabla II Tablas comparativas de porcentajes de portadores de *Neisseria meningitidis* B encontrados en los 4 estudios realizados en el distrito sanitario Sierra- Andévalo

1º Estudio de portadores en la localidad de Nerva: 14-21 marzo 2003			
<i>Grupo edad</i>	<i>Tasa total</i>	<i>Tasa varón</i>	<i>Tasa mujer</i>
0 - 14	0	-	-
15 - 29	10,58	15,74	3,70
30 - 44	7,60	11,90	4
45 - MÁS	7,44	13,33	2,04
2º Estudio de portadores en la localidad de Nerva: 30-31 mayo y 2-3 junio 2003 (Tras quimioprofilaxis con rifampicina en el grupo de 15-29 años, del 7-12 mayo 2003)			
<i>Grupo edad</i>	<i>Tasa total</i>	<i>Tasa varón</i>	<i>Tasa mujer</i>
5 - 14	5,20	2,22	7,84
15 - 29	2,70	3,89	1,40
30 - 44	3,07	3,63	2,66
45 - MÁS	6,76	9,52	4,28
3º Estudio de portadores en las localidades de: Valverde del Camino, Zalamea la Real, El Campillo, Minas de Riotinto, Calañas, Nerva: 18-24 noviembre de 2003			
<i>Grupo edad</i>	<i>Tasa total</i>	<i>Tasa varón</i>	<i>Tasa mujer</i>
0 - 14	3,70	4	3,22
15 - 29	11,16	11,57	10,85
30 - MÁS	2,38	0	3,61
4º Estudio de portadores en la localidad de Nerva: 4-8 febrero 2004 (Tras quimioprofilaxis con ciprofloxacino en el grupo de 15-29 años, del 30-31 diciembre de 2004)			
<i>Grupo edad</i>	<i>Tasa total</i>	<i>Tasa varón</i>	<i>Tasa mujer</i>
0 - 14	4,68	7,14	2,77
15 - 29	2,34	4,61	-
30 - 44	6,42	10,20	3,33
45 - MÁS	-	-	-

- Incremento de la incidencia de enfermedad meningocócica por *Neisseria meningitidis* B.
 - Desplazamiento de los casos a edades mayores.
 - Predominio de un genotipo (B 4:P1.19,15 del complejo clonal ET5) en los casos de toda la zona.
 - La cepa epidémica se identifica en laboratorio por primera vez en el año 2000 en Valverde del Camino, según estudio retrospectivo realizado en toda la provincia desde 1997.
2. Difusión de la epidemia:
 - Delimitación a un territorio.
 - Presentación de agrupaciones temporo-espaciales.
 - Difusión en relación con jerarquía urbana.
 3. Factores de riesgo en la epidemia:
 - No se ha encontrado relación con factores de riesgo individual.
 - La actividad social se relaciona con la enfermedad.

RECOMENDACIONES

- Considerar a Huelva como zona de especial vigilancia epidemiológica.
- Es fundamental establecer un contacto muy estrecho entre los distintos niveles para afrontar la alarma social que provocan los brotes de enfermedad meningocócica en la población, con una importantísima repercusión en los medios de comunicación.
- Es muy importante la obtención de muestras (sangre, líquido cefalorraquídeo), previa a la instauración de la antibioterapia y el envío de las cepas aisladas al Centro Nacional de Microbiología de Madrid.
- Aplicar el protocolo vigente en el control de nuevos casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía: Protocolos de Alerta y Vigilancia Epidemiológica. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla 2003.

2. Pearce MC, Sheridan JW, Jones DM, Lawrence GW, Murphy DM, Masutti B, *et al.* Control of group C meningococcal disease in Australian Aboriginal children by mass rifampicin chemoprophylaxis and vaccination. *Lancet* Vol 346, 1 July, 1995.
3. Peralta Peralta AI. Encuesta de portadores y caracterización de cepas circulantes de *Neisseria Meningitidis* en Extremadura. *Rev. Esp. Salud Pública* 1998;72:451-453.
4. García Rojas A, Bordes Benítez A, Lafarga Capuz B, Vázquez Moreno J, López Villarubia E, García Castellano P, *et al.* Encuesta de portadores de *Neisseria meningitidis* en el Área de Salud de Gran Canaria. *Rev. Esp. Salud Pública* 1998;74:419-424.
5. McEllistrem MC, Kolano JA, Pass MA, Caugant DA, Mendelsohn AB, Fonseca AG. Correlating epidemiologic trends with the genotypes causing meningococcal disease, Maryland. *Emerging infectious diseases*, March 2004; Vol 10, No 3.
6. González de la Rosa JB, Ansó Oliván S, Merino JM, Álvarez Martín T, Sánchez Martín J. Profilaxis de las meningitis agudas bacterianas (excluido el periodo neonatal). *Bol Pediatr* 1999;39:13-19.
7. WHO 1998, Ginebra practical guidelines control of epidemic meningococcal disease 2^a edition.
8. Meningitis meningocócica: puesta al día. *Boletín Terapéutico Andaluz* 1998. Vol 14 n^o 1.
9. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Meningococcal disease prevention and control strategies for practice-based physicians. *Pediatrics* 1996; Vol 97, n^o 3.
10. Guidelines for public health management of meningococcal disease in the UK. *Communicable Disease and Public Health*, september 2002; vol 5, n^o 3: 187-204.
11. Diermayer M, Hedberg K, Hoesly F, Fischer M, Perkins B, Reeves M, *et al.* Epidemic Serogroup B meningococcal disease in Oregon: The evolving epidemiology of the ET-5 Strain. *JAMA*, April 28, 1999;281(16):1493-1497.
12. Kellerman SE, McCombs K, Ray M, Baughman W, Reeves MW, Popovic T. Genotype-specific carriage of *Neisseria meningitidis* in Georgia Counties with hyper- and hyposporadic rates of meningococcal disease. *J Infect Dis* 2002;186:40-8.