

## OTROS ESTUDIOS EN MARCHA

### FACTORES PREDICTORES DE LA APARICION DE CASOS SECUNDARIOS DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN BARCELONA. EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD

Ángeles Orcau Palau (1) y Helena Pañella Noguera (2).

(1) Sección de Epidemiología. Delegación territorial en Barcelona del Departamento de Sanidad, Generalitat de Catalunya.

(2) Servicio de Epidemiología. Instituto Municipal de Salud Pública. Ajuntament de Barcelona.

#### OBJETIVO

Determinar los factores asociados a un mayor riesgo de aparición de casos secundarios de enfermedad meningocócica (EM) y descripción de las características epidemiológicas y clínico-microbiológicas de los casos diagnosticados en la provincia de Barcelona de mayo de 1995 a diciembre de 1997.

#### PERSONAS Y MÉTODOS

##### Sujetos del estudio

Los casos de EM registrados en el período indicado en residentes en la provincia de Barcelona, notificados por los médicos o detectados por el sistema de vigilancia activa para la EM<sup>1</sup>.

##### Criterios de inclusión

Según la definición clínica de caso de EM hecha por el *meningococcal disease surveillance group*, incluyendo aquellos

con confirmación microbiológica o con cultivo negativo<sup>2</sup>.

Los casos se han clasificado en esporádicos o asociados según esta definición:

- **caso esporádico:** aquel caso de EM que ocurre en una comunidad donde no hay evidencia de asociación (personal, espacial, temporal) con otro caso.
- **caso asociado:** aquel caso que ocurre en una comunidad asociado con otro en el tiempo, en el espacio (pertenecientes al mismo ámbito familiar, escolar, laboral o de relación) en los que no se determinen serogrupos diferentes de *N. meningitis*.
- **casos asociados confirmados:** cuando además de cumplir los criterios anteriores, los marcadores biológicos de las cepas son concordantes.

##### VARIABLES DEL ESTUDIO

- **Sociodemográficas, de contactos y ambientales:** edad, sexo, ocupación del cabeza de familia, lugar de residencia, metros cuadrados de la vivienda y de la clase, n.º de contactos íntimos y mediana de edad, ámbito donde se ha

Correspondencia:  
Ángeles Orcau Palau  
Paseo de Lluís Companys, 7  
08003 Barcelona

producido el caso, no de alumnos de la clase y mediana de edad.

- **Clínicas:** forma clínica, antecedentes de tratamiento antibiótico previo y de enfermedad infecciosa previa, tratamiento de la enfermedad y evolución.
- **Del agente causal:** serogrupo, serotipo, subtipo y estudio de las características genéticas.
- **De cumplimiento de la quimioprofiaxis (QP):** retraso en la declaración, retraso en el inicio de la QP en la familia y en la escuela, cumplimiento correcto del tratamiento. Hemos considerado tratamiento correcto cuando todos los contactos íntimos se han identificado, el tratamiento se ha realizado con rifampicina a dosis de 10 mg/kg ó 600 mg/ 12 h/ 2 días y todos los contactos la han realizado a la vez.

Para cada caso incluido en el estudio se ha realizado una encuesta epidemiológica con las variables citadas. Para todas las cepas aisladas, se ha facilitado el envío al la-

boratorio de referencia de meningococos (LRM) del CNMVIS. En este centro se ha determinado el serotipo, subtipo y los marcadores genéticos de las cepas mediante técnicas de epidemiología molecular.

### Análisis

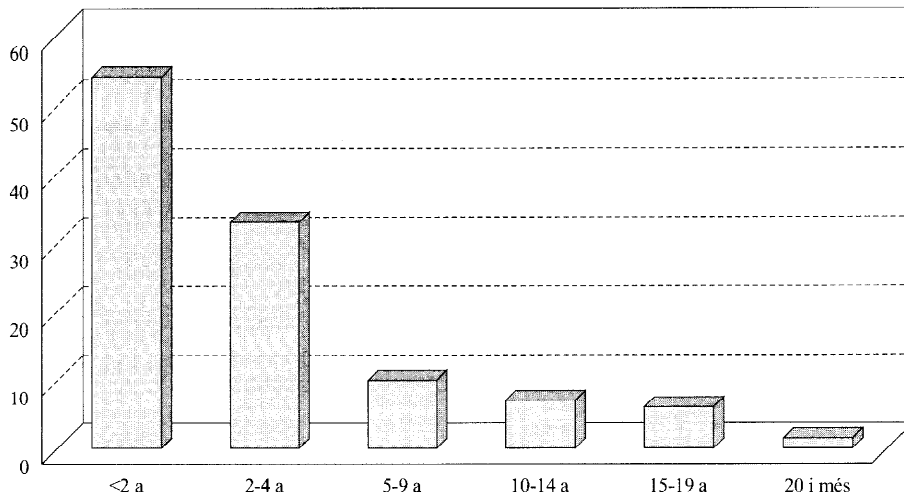
La comparación entre los casos esporádicos y los asociados se ha realizado mediante análisis estadístico bivalente (chi cuadrado, análisis de la varianza).

## RESULTADOS

### Incidencia y características sociodemográficas

Durante el período de estudio se han declarado en esta provincia 499 casos de EM. La tasa de incidencia de 1995 fue 3,4 casos por 100.000 hb y las de 1996 y 1997 fueron de 4,5 casos por 100.000 hb. La tasa de incidencia acumulada (IA) para el período ha sido 10,7 casos por 100.000 hb. La enfermedad presenta incidencias más elevadas en los menores de 5 años (figura 1). La TA por

Figura 1  
Incidencia por grupos de edad  
(tasa media 1995-1997)



géneros ha sido de 10,4 en hombres y 11 en mujeres. A pesar de que las tasas de incidencia de 1996 y 1997 fueron iguales, la distribución temporal del período estudiado, muestra que en 1997 hubo un acúmulo de casos en el primer trimestre (figura 2). La distribución de los casos según la ocupación del cabeza de familia muestra que la mayoría se producen en familias de trabajadores cualificados y no cualificados (59%). La media en metros cuadrados de las viviendas de los enfermos fue de 96 y la mediana 80.

La presentación **clínica** más frecuente fue la sepsis con o sin meningitis (69,5%). Un 35% de los pacientes tuvieron una enfermedad infecciosa en las dos semanas anteriores al inicio de su enfermedad (catarro de vías altas 69%, otitis-amigdalitis-bronquitis 20%, otras 11%). Habían recibido tratamiento antibiótico previo al diagnóstico el 18% de los enfermos, aislándose en este grupo *N. meningitidis* en un 39%. En los casos sin tratamiento antibiótico previo, se aisló la bacteria en un 70%. ( $p=0,0001$ ).

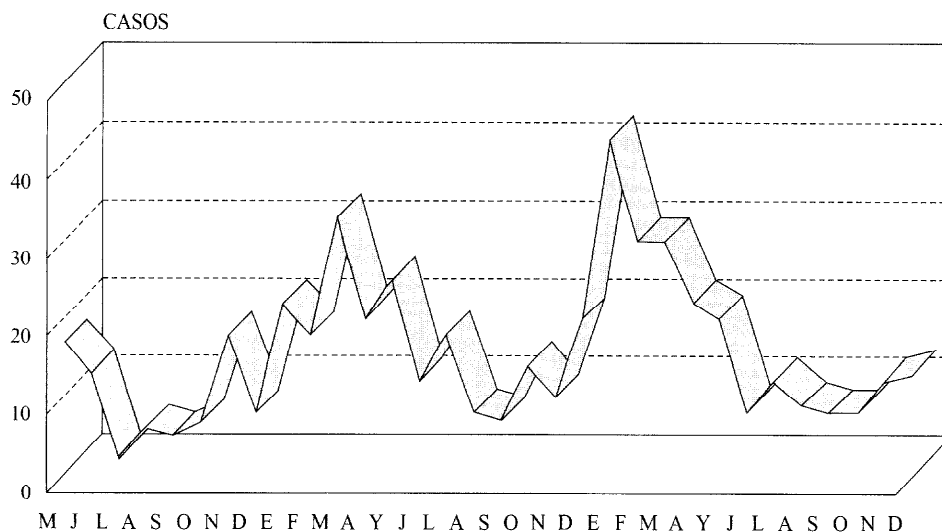
El total de aislamientos fue de 317 (64%) siendo los serogrupos más frecuentes el B (56%) y el C (36%). Dentro del serogrupo B, el subserotipo encontrado con mayor frecuencia fue 4:p 1. 15 (45% de los aislados), aunque de este serogrupo se han detectado hasta 29 combinaciones de subserotipos diferentes. En el serogrupo C, el subserotipo más frecuente fue 2b:p 1. 2,5 (42% de los aislados), encontrándose hasta 12 combinaciones diferentes. La enfermedad se trató con cefotaxiina en un 75% de los pacientes y con ceftriaxona un 10%. Sólo el 2% fueron tratados con penicilina.

Murieron 32 pacientes, con una letalidad global del 6,5%, siendo ligeramente superior en el serogrupo C (8,5) que el B (6%), aunque las diferencias no han sido estadísticamente significativas ( $p=0,39$ ).

### Características de la quimioprofiaxis

El retraso en la notificación de los casos fue de 1 día de mediana (0-36). La media de

Figura 2  
Distribución temporal  
Mayo 1995 a diciembre 1997



tratamiento QP correcto en la familia fue de 93,6% con una mediana de 100%. El tiempo medio desde la notificación de los casos hasta el inicio de la QP en los contactos escolares fue de 0,5 días con un cumplimiento correcto medio del 99%.

### Análisis de las características de los casos asociados

Habían tenido relación con un caso 31 enfermos (6,4%) del total. El ámbito de relación de los casos asociados fueron: 13 casos compartían parvulario, 6 eran compañeros de escuela primaria, 4 reconocían entre ellos un contacto esporádico, 3 tenían relaciones familiares, 5 tenían relación con un acuartelamiento militar, siendo 4 de ellos contactos íntimos de soldados.

Los casos asociados se agruparon en 13 brotes, seis se confirmaron epidemiológica y microbiológicamente (3 de ellos con campo pulsado) y siete se relacionaron epidemiológicamente.

La mediana de tiempo de aparición entre el caso primario y los secundarios fue de 12 días con un rango entre 1 día y 11 meses. Siete brotes fueron causados por el serogrupo B, siendo el subtipo más frecuente el 4:Pl.15. Seis brotes fueron causados por el serogrupo C, siendo el subtipo más frecuente el 2b:pl.2,5. Ver tabla 2.

### Análisis de las diferencias entre los casos aislados (453) y los casos asociados (31)

**De las características sociodemográficas:** No se han encontrado diferencias en la distribución por edad, sexo y comarcas. Tampoco se han encontrado diferencias en la ocupación del cabeza de familia ni el tamaño de la vivienda y aula.

**De las características clínicas:** Hubieron diferencias en cuanto a los antecedentes de haber hecho quimioprofilaxis antes de la enfermedad. No encontramos diferencias en la presentación clínica, evolución y serogrupo causal (tabla 3).

**Tabla 1**  
Características de los contactos familiares y escolares

<i>Contactos familiares</i>		
<i>Característica</i>	<i>Media (DE)</i>	<i>Mediana (Min-Máx)</i>
Personas viven mismo domicilio	2,5 (1,5)	2 (0-13)
Personas duermen con el caso	0,8 (0,8)	0 (0-6)
Personas pasan mínimo 4 h diarias con el caso	1,9 (2,6)	1 (0-15)
Dormir más de una noche con caso	0,1 (0,5)	0 (0-6)
Edad convivientes	31 (11)	29 (12-82)
Edad no convivientes	35 (19)	32 (1-85)
Las características de los contactos escolares, para aquellos casos que asistían a escuelas (254, 52%) fueron:		
<i>Característica</i>	<i>Media (DE)</i>	<i>Mediana (Min-Máx)</i>
Metros cuadrados clase	43 (16)	42 (12-113)
Alumnos clase	22,5 (8,4)	23 (2-89)
Edad contactos clase	7,6 (5,2)	6 (1-25)
Alumnos mesa clase	3,3 (3,4)	2 (0-33)

Tabla 2

## Descripción de los casos asociados

Casos asociados	Tiempo aparición	Edades	Ámbito relación	Serogrupo serotipo	Campo pulsado
3	3 días	4 años	misma clase parvulario	C-2a:Pl.5 C-2 <sup>a</sup> NA	confinado —
2	11 meses	3-8 años	hermanos	NA B-4:P 1. 15	—
2	5 meses	3-4 años	misma clase parvulario	B-4:p 1. 15 NA	—
2	3 días	16-75 años	mismo pueblo	C-2b:pl.2,5	pendiente
5	12 días	11-19 años	soldado contactos íntimos de reclutas misma compañía	2-NA 2-C-2b L-C-NT	confirmado
2	37 días	6-29 años	contacto esporádico mismo pueblo	C-2b:Pl.2 C-2b	confirmado
2	9 meses	4-5 años	misma clase parcelario	NA B-4:p 1. 15	—
4	6 meses	3-62 años	mismo parvulario  abuela niño parvulario	NA 2-C-2b:Pl.2,5 1-C pdte	pendiente
2	3 meses	4-5 años	misma planta parvulario	B-4:p 1. 15	pendiente
3	45 días	3-7 años	misma escuela/hermano	NA 2-B-15:pl.16	pendiente
2	8 meses	3-4 años	mismo parvulario	2-B pdte	pendiente
3	17 días	5-10 años	misma escuela	2 NA C	—
2	2 días	1 año	misma guardería	2-B pdte	pendiente

**De las características de los contactos:** Sólo encontramos diferencias en cuanto al antecedente que el caso tuviera relaciones familiares con alguien que estuviera realizando el servicio militar (tabla 4).

**De las características de la quimioprofilaxis indicada:** No se encontraron diferencias en los cumplimientos de las pautas indicadas. Tampoco fueron diferentes el retraso desde la declaración hasta el inicio de la QP.

## CONCLUSIONES Y LIMITACIONES

La incidencia de la EM ha aumentado ligeramente en nuestra provincia en los dos

últimos años, aunque se encuentra por debajo de las incidencias encontradas a finales de los ochenta.

En nuestro medio la forma de presentación clínica más frecuente es la sepsis, una tercera parte de los enfermos habían tenido una infección previa, mayoritariamente de vías respiratorias altas, y casi un 20% habían tomado antibiótico previo, disminuyendo en gran medida el aislamiento del germen (39%). El serogrupo predominante ha sido el B (56%) aunque el serogrupo C se sitúa en un 36%. Respecto a las combinaciones de subserotipo, dentro del serogrupo B se han detectado hasta 29 combinaciones diferentes, siendo la mayoritaria B:4:p 1.15. Dentro

**Tabla 3**

<i>Significación</i>	<i>Casos aislados n=453</i>	<i>Casos asociados n=31</i>	<i>Significación estadística</i>
<b>Entidad clínica</b>			
Meningitis	124 (27,4%)	6 (19,4%)	NS
Sepsis	237 (52,3%)	15 (48,4%)	
Meningitis y Sepsis	76 (16,8%)	9 (29%)	
<b>Evolución</b>			
Curación	426 (94%)	30 (97%)	NS
Muerte	27 (6,0%)	1 (3%)	
<b>Antibiótico tratamiento</b>			
Penicilina	8 (1,3%)	1 (3,2%)	NS
Cefotaximia	337 (75,4%)	21 (67,7%)	
Ceftriaxona	44 (9,8%)	5 (16,1%)	
Otros	58 (12,8%)	4 (13%)	
<i>Antec enf infecc previa</i> <sup>1</sup>	159 (35,3%)	13 (42%)	
<b>Trat antibiótico previo</b>	86 (19%)	3 (10%)	p=0.000016
<b>QP anterior del caso</b>	5 (1,1%)	6 (19,4%)	
<b>Aislamiento N. Meningitidis</b>	288 (63,6)	22 (71%)	
<b>Serogrupo</b>			
B	165 (57,3%)	9 (41%)	NS
C	100 (34,7%)	13 (59,1%)	

**Tabla 4**

<i>Significación</i>	<i>Casos aislados n=453</i>	<i>Casos asociados n=31</i>	<i>Significación estadística</i>
Media de contactos en domicilio (1)	3,2 (1,6)	3,4(1,3)	25 (6,6%)
Mediana de contactos en domicilio (2)	3 (0-15)	3 (2-6)	2 (7,4%)
Porcentaje casos con novio/a	1 (0,3 %)	1 (4,2 %)	p=0,13
El caso estaba haciendo la mili	7 (2,1 %)	4 (16%)	p=0,004
El caso tenía contacto con alguien que hacia la mili	13 (0-85)	17 (0-69)	
Mediana edad familiares no convivientes	29 (0-82)	30 (16-61)	
Mediana edad convivientes	6 (1-25)	4 (1-17)	
Mediana y media de edad de la clase de un caso	7,8 (5,2)	5,9 (4,2)	p=0,08

(1) Entre paréntesis la

(2) Entre paréntesis el rango.

del serogrupo C, se han encontrado menos combinaciones de subserotipo(12), siendo la más frecuente C;2b:pl.2,5. Los enfermos fueron tratados con cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona), siendo tratados con penicilina sólo el 2% de los casos.

La legalidad global que hemos encontrado ha sido baja (6,5%) y aunque ha sido ligeramente superior para el serogrupo C, las diferencias con el B no han sido significativas.

Aproximadamente la mitad de los enfermos, 254 (52%) asistían a un centro escolar. Respecto al número de contactos familiares y escolares de los casos, la mediana de metros cuadrados por persona en el domicilio es alta (20m) y en la escuela de casi 2 metros.

En el período de estudio, se han producido casos asociados en un 6,5%, dando lugar a 13 brotes con 31 casos asociados en total. La parte más compleja de nuestro estudio ha sido decidir si dos casos aparecidos en el

mismo ámbito estaban asociados o no. La decisión se tomaba de manera muy individualizada, teniendo en cuenta las características de riesgo de cada ámbito (familiar y parvulario versus escuela primaria u otros ámbitos), la proximidad en el tiempo y las características microbiológicas.

La mayoría de los casos secretos aparecieron en menos de un mes de la aparición del caso índice, pero en algunos casos se han considerado asociados casos aparecidos en la misma familia en que el tiempo pasado era de casi un año. La duración del estado de portador, que puede ser de casi un año, de esta enfermedad dificulta establecer el tiempo máximo en que dos casos pertenecientes al mismo ámbito pertenezcan a la misma cadena de transmisión<sup>3,4</sup>.

Estudiando los ámbito de aparición, la mayoría se han producido en aquellos considerados de riesgo, como la familia y el parvulario, aunque algunos brotes se han producido en escuelas primarias y entre personas que habían mantenido contactos esporádicos<sup>3,4,7</sup>. El brote más importante de los estudiados se ha producido entre contactos familiares de soldados de un mismo acuartelamiento militar, donde se había producido un solo caso, y que pertenecían a dos compañías diferentes.

El pequeño número de brotes estudiados, y las características encontradas dificulta establecer un patrón de comportamiento reproducible.

El análisis comparativo entre los casos esporádicos y los asociados no ha mostrado diferencias en las características sociodemográficas, clínicas, microbiológicas, de contactos o de cumplimiento de la quimioprofilaxis. El hecho de no haberlas encon-

trado puede ser debido en parte a los pocos efectivos estudiados, por eso hemos decidido alargar el período de estudio durante un año, para intentar tener un mayor número de casos asociados.

Finalmente comentar que la logística necesaria para poder confirmar casos asociados sospechosos a través del análisis fenotípico y genotípico de las cepas aisladas es muy compleja y probablemente no viable en circunstancias normales de vigilancia epidemiológica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dougan M, Orcau A., Álvarez J. Et al. Casos asociados de enfermedad meningocócica en Barcelona. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992; 10(supl 2):47.
2. Barquet N, Domingo P, Cyulà JA., et al. Epidemiologic features of meningococcal disease in Barcelona (1987-1990). Abstract book of the 6<sup>th</sup> International Congress for Infectious Diseases. Praga, 26-30 abril 1994. Praga: International Society for Infectious Diseases; 1994. p.119 (313).
3. Olivares R., Hubert B. Clusters of Meningococcal disease in France 1987-1988. *Eur J Epidemiol* 1992; 8:737-742.
4. Wall R, Wilson JJ, McArdle B. et al. Meningococcal infection: evidence for school transmission. *J Infection* 1991; 23:155-9.
5. Hudson PJ, Vogt RL., Heun EM et al. Evidence for school transmission of *Neisseria meningitidis* during a Vermont outbreak. *Ped Infect Dis* 1986; 5:213-8.
6. Jacobson JA., Moreira Camargos PA, Teubner Ferreira J. Et al. The risk of meningitis among classroom contacts during an epidemic of meningococcal disease. *Am J Epidemiol* 1976; 104:552-5.
7. Riodan T. A College outbreak of group C meningococcal infection: how widely should investigation and profilaxis extend? *Com D Rep* 1997; 7:1:5-9.