

## Vigilancia de *Neisseria meningitidis* en Argentina, 1993-2005: distribución de serogrupos, serotipos y serosubtipos causantes de enfermedad invasiva

L. CHIAVETTA<sup>1\*</sup>, E. CHÁVEZ<sup>1</sup>, A. RUZIC<sup>1</sup>, M. MOLLERACH<sup>2</sup>, M. REGUEIRA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Vélez Sársfield 563 (1281) Ciudad Autónoma de Buenos Aires; <sup>2</sup>Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956 (1113) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

\*Correspondencia. E-mail: lchiavetta@anlis.gov.ar

### RESUMEN

*Neisseria meningitidis* es agente causal de enfermedades severas como meningitis, bacteriemia y síndrome de shock séptico. Se presenta la distribución en serogrupos, serotipos y serosubtipos de 2244 aislamientos de *N. meningitidis* obtenidos de cuadros de meningitis y/o meningococcemia durante el período 1993-2005 y analizados en el Laboratorio Nacional de Referencia del INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Estos aislamientos eran provenientes de 33 hospitales de todo el país, conformados en una red nacional de laboratorios para el estudio de meningitis bacteriana. Durante el período 1993-1995 prevaleció el serogrupo B (66%), mientras que entre los años 1995 y 2001 prevaleció el serogrupo C (65%); a partir de esta fecha se restableció la prevalencia de B. En los últimos 5 años los serogrupos Y y W135 representaron en su conjunto el 15,6%, mientras que hasta el año 2000 no superaron el 4,7%. Se registró mayor diversidad en la distribución de serotipos y serosubtipos dentro del serogrupo B que dentro del serogrupo C. Los aislamientos no subtipables durante todo el período de estudio representaron el 52,8%; este elevado porcentaje evidencia la limitada capacidad de la serología para la determinación de subtipos de meningococo.

**Palabras clave:** *Neisseria meningitidis*, serogrupos, serotipos, serosubtipos, vigilancia

### ABSTRACT

**Surveillance of *Neisseria meningitidis* in Argentina, 1993-2005: Distribution of serogroups, serotypes and serosubtypes isolated from invasive disease.** *Neisseria meningitidis* is an important cause of meningitis, bacteremia and septic shock syndrome. We herein present the distribution of serogroups, serotypes and serosubtypes of 2244 isolates of *N. meningitidis* from patients with meningitis or meningococemia, received within the period 1993-2005, in the National Reference Laboratory, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", from 33 Argentine hospitals that are included in a National Network devoted to for the study of bacterial meningitis. Between 1993-1995, serogroup B was prevalent (66%) whereas in the period from 1995-2001, serogroup C prevailed (65%). However, following but after that period, the prevalence of serogroup B was recovered. In the last 5 years of the studied period, the serogroups Y and W135 represented as a whole a 15.6% as a whole whereas up to the year 2000 during the first 6 years they accounted for it was of 4.7%. Higher diversity in the distribution of serotypes and serosubtypes was observed within serogroup B. The nonsubtypable isolates throughout the period of study represented the 52.8%, this high percentage demonstrates the limited capacity of the serotyping for the determination of meningococcal/meningococcus subtypes. of meningococco.

**Key words:** *Neisseria meningitidis*, serogroup, serotypes, serosubtypes, surveillance

### INTRODUCCIÓN

*Neisseria meningitidis* es el agente causal de enfermedades graves como meningitis, bacteriemia y síndrome de shock séptico. Estas enfermedades ocurren principalmente en niños de 6 meses a 4 años de edad y con frecuencia afectan también a jóvenes, aunque pueden presentarse casos a cualquier edad.

El reservorio natural es la nasofaringe humana, donde el microorganismo coloniza asintóticamente; la probabilidad de que a partir de la portación se desarrolle la

enfermedad invasiva es altamente dependiente de la cepa adquirida y de las condiciones del hospedador y su entorno. Los meningococos recuperados de individuos portadores presentan una elevada diversidad genética, mientras que ésta es limitada entre las cepas invasivas (26, 11). La portación en períodos interepidémicos puede alcanzar el 25% (3, 14, 27). Existen factores que favorecen la diseminación y la colonización, como el hacinamiento y el humo del tabaco o de la leña (8, 23, 24); asimismo se han descrito factores de riesgo vinculados al hospedador y asociados al desarrollo de la enferme-

dad meningocócica, tales como infecciones virales, deficiencias de factores del complemento (C3, C5-9) (7) y otras alteraciones del sistema inmune (6, 16, 22, 25).

La enfermedad meningocócica es un grave problema de salud pública en muchos países del mundo. *N. meningitidis* causa tanto enfermedad endémica como epidémica, pero esta última ocurre más frecuentemente en países en desarrollo. En países industrializados, la tasa de incidencia de esta enfermedad en períodos endémicos es de 1 a 3 casos cada 100.000 habitantes por año. Durante una epidemia la tasa de incidencia puede llegar a valores mayores a 500 casos cada 100.000 habitantes por año (6, 10, 22).

En Argentina la tasa de incidencia ha disminuido, pasando de 2,6 casos cada 100.000 habitantes por año en 1993 a 0,6 casos cada 100.000 habitantes por año en el 2005, según datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación (<http://www.direpi.vigia.org.ar>).

Existen 12 serogrupos de *N. meningitidis* (A, B, C, X, Y, Z, 29E, W135, H, I, K, L) de acuerdo al polisacárido capsular. Sólo cinco de ellos, A, B, C, Y y W135 son causa frecuente de enfermedad invasiva. Los serogrupos A y C son causa de enfermedad epidémica importante. El serogrupo A es responsable de grandes epidemias que ocurren de manera cíclica cada 8 a 10 años en el llamado "cinturón de la meningitis", una región subsahariana que se extiende desde Sudán hasta Gambia. Los meningococos del serogrupo B son una causa importante de enfermedad endémica y brotes epidémicos esporádicos en los países desarrollados. En Europa, Canadá y Estados Unidos los serogrupos B y C han sido la mayor causa de enfermedad meningocócica (4, 10, 18, 19).

En las últimas décadas se registraron en nuestro continente diferentes brotes epidémicos asociados principalmente a los serogrupos B y C. En Brasil, entre 1971 y 1974 hubo brotes por el serogrupo C, mientras que entre 1974 y 1976 se registraron brotes por el grupo A (20). En Cuba (1982-1984), Chile (1986-1993) y Brasil (1988-1989) se registraron epidemias por el serogrupo B, mientras que en la década del noventa hubo brotes en Brasil por serogrupo C y en Colombia por serogrupo B (21). En Uruguay, en el año 2001 se registró un brote por serogrupo B (5, 17).

En el año 2000 se registraron brotes por W135 en varios países europeos (Inglaterra, Francia, Alemania, Bélgica, Suiza, Noruega, Finlandia, Holanda y Suecia), luego de una peregrinación islámica (2).

Existen vacunas polisacáridicas conjugadas, con eficacia demostrada para los serogrupos A, C, Y y W135, pero para el serogrupo B no existe una vacuna apropiada, debido a la baja inmunogenicidad del polisacárido capsular (6, 9). Las nuevas estrategias de inmunización para el serogrupo B se enfocan en antígenos no capsulares, como PorB y PorA, que son proteínas de mem-

brana externa (OMP) que tienen buenas propiedades inmunogénicas y se utilizan para la clasificación de *N. meningitidis* en serotipos y serosubtipos, respectivamente. En la actualidad, PorA está siendo incluida en la formulación de nuevas vacunas en desarrollo (6, 9, 13).

Este trabajo muestra la distribución en serogrupos, serotipos y serosubtipos de un importante número de aislamientos de *N. meningitidis* obtenidos de cuadros de meningitis y/o meningococcemia diagnosticados en el país durante el período 1993-2005. Estos aislamientos, provenientes de 33 hospitales argentinos conformados en una red nacional de laboratorios para el estudio de meningitis bacteriana, fueron analizados en el Laboratorio Nacional de Referencia del INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Los laboratorios que integran esta red reciben capacitación en el tema, a través de talleres y cursos dictados en el INEI-ANLIS. Un informe anual de resultados de la vigilancia se remite a la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación, para su incorporación al Boletín Epidemiológico Nacional.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Desde enero de 1993 hasta diciembre de 2005 se recibieron en el Servicio de Bacteriología Clínica del INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" 2244 aislamientos de *N. meningitidis* recuperados de líquido cefalorraquídeo y/o sangre de pacientes con meningitis y/o meningococcemia. Estos se remitieron acompañados de una planilla con datos de laboratorio.

Todos los aislamientos fueron identificados por producción de citocromo-oxidasa y catalasa, hidrólisis de tributirina, detección de la actividad  $\alpha$ -glutamyl-transferasa,  $\beta$ -galactosidasa (ONPG), utilización de azúcares (glucosa, maltosa, lactosa, sacarosa, fructosa) y determinación de desoxirribonucleasa (12).

Se determinó el serogrupo por la técnica de aglutinación en portaobjeto utilizando antisueros policlonales (Difco, USA). La identificación de los serotipos y serosubtipos se realizó por la técnica de enzimo-inmunoensayo (ELISA) con células enteras y anticuerpos monoclonales, según Abdillahi y Poolman (1). El conjunto completo de anticuerpos monoclonales utilizados incluyó antisueros para los tipos 1, 2a, 2b, 4, 14, 15 (National Institute for Public Health and Environment Protection, RIVM, Bilthoven, The Netherlands), 9 y 17 (gentilmente provistos por IAL, Instituto Adolfo Lutz, Brasil); y antisueros para los subtipos P1.1, P1.2, P1.4, P1.5, P1.6, P1.7, P1.9, P1.10, P1.12, P1.13, P1.14, P1.15, P1.16 (National Institute for Public Health and Environment Protection, RIVM, Bilthoven, The Netherlands) y P1.22-1 (IAL, Brasil).

## RESULTADOS

Durante 13 años se recibieron en el Laboratorio Nacional de Referencia un total de 2244 aislamientos de *N. meningitidis*, a los cuales se les confirmó la identificación a nivel de especie. En la Tabla 1 se presenta el número de aislamientos recolectados anualmente y se indican las tasas de incidencia correspondientes, según datos del SINAVE.

El análisis referido a la edad de los pacientes se realizó sobre 1842 aislamientos, dado que no se disponía de esta información para la totalidad de ellos.

**Tabla 1.** Distribución anual de aislamientos invasivos de *N. meningitidis* recibidos en el Laboratorio de Referencia (n=2244) y tasas anuales de incidencia del período 1993-2005

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
N° de aislamientos	233	265	196	193	202	229	241	174	115	102	125	83	87
Tasa de incidencia <sup>(1)</sup>	2,6	2,4	2,3	2,8	2,9	2,1	1,8	1,4	1,3	1,1	1,1	0,9	0,6

<sup>1</sup> Datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Ministerio de Salud.

El 58,5% de los aislamientos se recuperaron de la población infantil menor de 4 años: el 32,5% de niños entre 1 y 4 años y el 26% de menores de 12 meses. En tercer lugar se encuentra el grupo de pacientes con edades comprendidas entre 5 y 9 años (Figura 1).

La prevalencia de los serogrupos en todo el período de estudio fue: C 47%, B 46%, Y 3,8%, W135 3% y otros 0,2%; sin embargo, el análisis de la evolución de cada serogrupo a través del tiempo mostró que durante el período 1993-1995 prevaleció el serogrupo B (66%) con respecto a los demás, y a partir de 1995 ocurrió un cambio de este patrón, con prevalencia del serogrupo C (65%) hasta el año 2001, cuando se observa una nueva inversión (Figura 2).

En el período 2001-2005, el número de aislamientos de los serogrupos Y y W135 en su conjunto presentó un aumento significativo y alcanzó el 15,6%, mientras que en el período 1993-2000 no superó el 4,7% ( $p < 0,0001$ ).

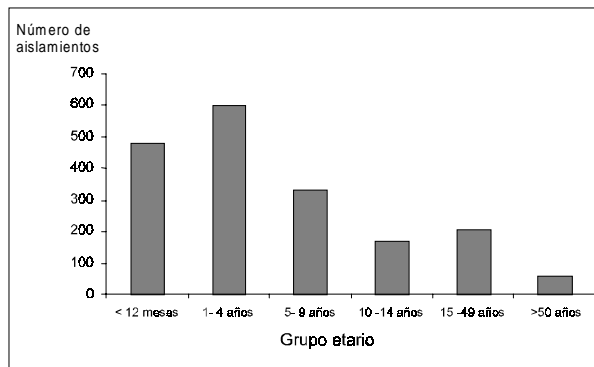
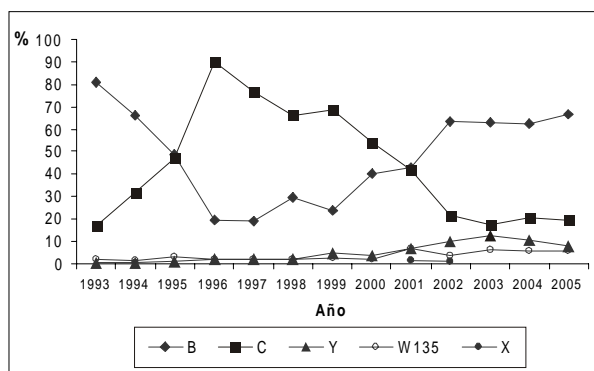
En las Tablas 2 y 3 se presenta la distribución de los aislamientos en serotipos dentro del serogrupo B y C, respectivamente. Se detallaron sólo los serotipos que presentaron más de 3 aislamientos en alguno de los años del estudio; los serotipos poco frecuentes (con menos de 3 aislamientos/año) se incluyeron en el grupo denominado "otros".

Los resultados de serosubtipificación obtenidos para los grupos B y C se presentan en las Tablas 4 y 5. Los serosubtipos más frecuentes del grupo B en el período 1993-1999 fueron P1.10; P1.7,16; P1.15 y P1.14; mientras que en el período 2000-2005 fueron P1.7,16; P1.14 y P1.15, con una marcada disminución de P1.10.

En las Tabla 6 y 7 se presentan las combinaciones más frecuentes registradas en cada año del período estudiado, para los grupos B y C.

## DISCUSIÓN

El control de la enfermedad meningocócica es un problema de salud de alta prioridad, debido a las elevadas tasas de mortalidad asociadas a las infecciones invasivas, a las graves secuelas y a su naturaleza epidémica. En varios países del mundo se ha desarrollado una rigurosa vigilancia epidemiológica de esta enfermedad como una de las bases fundamentales para su control,

**Figura 1.** Distribución de aislamientos de *N. meningitidis* según grupo etario (n=1842).**Figura 2.** Distribución de serogrupos de *N. meningitidis* en Argentina desde 1993 hasta 2005 (n=2244).

con una fuerte orientación hacia el desarrollo de estrategias de prevención.

Los datos presentados en este trabajo representan una descripción de la principal colección de aislamientos de *N. meningitidis* de Argentina con respecto a la evolución de serogrupos, serotipos y serosubtipos prevalentes desde el año 1993 hasta el 2005. En los últimos años, desde el 2002 hasta el 2005, la frecuencia de los serogrupos B y C se ha mantenido relativamente constante, el meningococo B es actualmente prevalente (63-67% del total de aislamientos) y el meningococo C, que había alcanzado un pico en 1996 y representaba el 90% de los aislamientos estudiados, disminuyó gradualmente

**Tabla 2.** Distribución en serotipos de aislamientos de *N. meningitidis* serogrupo B, Argentina, 1993-2005

SEROTIPO	Número de aislamientos de <i>N. meningitidis</i> serogrupo B													
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
1	0	1	0	0	0	0	0	6	3	3	7	7	10	37
2b	41	60	22	5	7	3	4	0	0	0	0	0	0	142
4	7	29	4	8	5	21	18	25	16	20	27	18	9	207
14	3	0	0	0	0	0	1	6	2	5	2	0	5	24
15	5	30	13	6	5	13	12	27	18	24	24	19	24	220
NT	23	11	7	9	10	11	23	4	1	12	18	7	10	146
Otros <sup>(1)</sup>	0	2	5	1	0	5	0	0	5	0	1	1	0	20
<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>133</b>	<b>51</b>	<b>29</b>	<b>27</b>	<b>53</b>	<b>58</b>	<b>68</b>	<b>45</b>	<b>64</b>	<b>79</b>	<b>52</b>	<b>58</b>	<b>796</b>

<sup>1</sup> En este grupo se incluyeron los serotipos que presentaron menos de 3 aislamientos/año

NT: no serotipable

**Tabla 3.** Distribución en serotipos de aislamientos de *N. meningitidis* serogrupo C, Argentina, 1993-2005

SEROTIPO	Número de aislamientos de <i>N. meningitidis</i> serogrupo C													
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
2b	13	6	34	61	96	60	109	50	24	12	12	13	10	500
2a	13	0	2	3	4	1	0	3	0	0	0	0	0	26
4	0	0	0	0	0	3	2	2	0	0	1	0	1	9
NT	2	7	7	11	33	49	1	9	1	10	9	4	5	149
Otros <sup>(1)</sup>	0	0	0	0	0	0	49	1	1	0	0	0	1	51
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>13</b>	<b>43</b>	<b>75</b>	<b>133</b>	<b>113</b>	<b>161</b>	<b>65</b>	<b>26</b>	<b>22</b>	<b>22</b>	<b>17</b>	<b>17</b>	<b>735</b>

<sup>1</sup> En este grupo se incluyeron los serotipos que presentaron menos de 3 aislamientos/año

NT: no serotipable

**Tabla 4.** Distribución de serosubtipos de *N. meningitidis* serogrupo B, Argentina 1993-2005

SEROSUBTIPOS	Número de aislamientos de <i>N. meningitidis</i> serogrupo B													
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
P1.2,5	0	2	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0	6
P1.6	1	3	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	9
P1.7	0	1	2	0	2	0	1	3	5	5	4	1	2	26
P1.7,16	2	17	5	5	3	15	10	21	9	15	12	5	10	129
P1.10	26	29	13	1	1	3	1	0	0	1	0	0	0	75
P1.12	0	0	1	2	0	1	4	3	3	1	0	0	1	16
P1.14	4	3	6	3	3	1	3	7	5	7	19	0	1	62
P1.15	3	17	0	2	2	7	5	6	0	4	4	1	5	56
P1.16	0	1	1	0	0	0	3	0	2	2	6	2	7	24
P1.22-1,14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	7	16
NST	42	60	19	12	16	21	14	25	19	28	30	24	15	325
Otros <sup>(1)</sup>	1	0	3	4	0	5	16	0	2	0	3	9	9	52
<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>133</b>	<b>51</b>	<b>29</b>	<b>27</b>	<b>53</b>	<b>58</b>	<b>68</b>	<b>45</b>	<b>64</b>	<b>79</b>	<b>52</b>	<b>58</b>	<b>796</b>

<sup>1</sup> En este grupo se incluyeron los serosubtipos que presentaron menos de 3 aislamientos/año

NST: no serosubtipable

**Tabla 5.** Distribución de serosubtipos de *N. meningitidis* serogrupo C, Argentina 1993-2005

Serosubtipo	Número de aislamientos de <i>N. meningitidis</i> serogrupo C													Total
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
NST	14	6	30	41	94	84	103	46	13	19	16	12	6	484
P1.2	12	2	1	0	2	0	2	0	1	0	0	0	0	20
P1.5	0	3	7	26	33	25	32	15	12	2	5	5	6	171
P1.2,5	1	2	4	7	2	2	1	2	0	0	1	0	1	23
Otros <sup>(1)</sup>	1	0	1	1	1	2	23	2	0	1	0	0	3	17
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>13</b>	<b>43</b>	<b>75</b>	<b>133</b>	<b>113</b>	<b>161</b>	<b>65</b>	<b>26</b>	<b>22</b>	<b>22</b>	<b>17</b>	<b>17</b>	<b>735</b>

<sup>1</sup> En este grupo se incluyeron los serosubtipos que presentaron menos de 3 aislamientos/año  
NST: no serosubtipable

**Tabla 6.** Distribución de fenotipos más frecuentes de PorB y PorA de *N. meningitidis* serogrupo B, Argentina 1993-2005. Se muestran los porcentajes de las combinaciones que presentaron más de tres aislamientos/año.

	Fenotipos más frecuentes de PorB y PorA en <i>N. meningitidis</i> B (%)													
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
B:2b:P1.10	27	17	20											
B:2b:NST	25	27	16	14	26		5							
B:NT:NST	20	5		21	26	15				12	9			
B:15:P1.7,16		11	8	14		19	10	33	9	12	7	6	12	
B:4:NST	5	3	8			17	20	15		15	6	8		
B:4:P1.15		13				13	8	8		5			8	
B:15:NST		6					7	9	15	15	15	19	8	
B:4:P1.14				10					9		20			
B:4:P1.7,16						8	5		11	10		4		
B:15:P1.7									11	6				
B:1:NST													10	

**Tabla 7.** Distribución de fenotipos más frecuentes de PorB y PorA de *N. meningitidis* serogrupo C, Argentina 1993-2005. Se muestran los porcentajes de las combinaciones que presentaron más de tres aislamientos/año.

	Fenotipos más frecuentes de PorB y PorA en <i>N. meningitidis</i> C (%)													
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
C:2b:NST	46	38	64	49	51	34	50	52	46	45	40	53	35	
C:2b:P1.5		8	14	27	20	17	17	15	42	9	13	23		
C:NT:NST	4	7	5	5	19	37	14	8		41	23		30	
C:2a:P1.2	39													

hasta el año 2002, y a partir de ese momento se mantuvo en un nivel cercano al 20%.

El relevamiento de la prevalencia de serogrupos es fundamental para la toma de decisiones relacionadas con estrategias de vacunación, dado que las vacunas disponibles son serogrupo capsular específicas. El serogrupo B, responsable actualmente de la mayor parte de los casos de enfermedad meningocócica en Argentina, pre-

senta un polisacárido capsular de baja inmunogenicidad, por ello no se ha logrado el desarrollo de vacunas basadas en este tipo de antígeno. En cambio, los polisacáridos A, C, Y y W135 han sido utilizados como base de diversas vacunas polisacáridicas y/o conjugadas, entre las cuales se destaca la vacuna conjugada tetravalente (Menactra®, Sanofi Pasteur), licenciada en Estados Unidos en enero de 2005 para el grupo etario de 11 a 55

años. Su aplicación en ese país está recomendada en adolescentes jóvenes (11-12 años); en aquellos que no hubieran recibido la vacuna se recomienda que la reciban antes de entrar a la universidad y también se recomienda para personas con alto riesgo de contraer enfermedad (personas con asplenia anatómica o funcional, o con deficiencias del complemento, a los que viajan a países con hiperendemia o epidemias, reclutas militares, microbiólogos, a quienes rutinariamente están expuestos al microorganismo) (6).

Con respecto al serogrupo B, ya han transcurrido más de 30 años desde que se iniciaron los primeros ensayos para obtener una vacuna efectiva para prevenir la enfermedad meningocócica causada por meningococo B, pero lamentablemente aún no se ha logrado alcanzar este objetivo (13). Las enfermedades causadas por *N. meningitidis* serogrupo B pueden asociarse a dos patrones epidemiológicos: enfermedad endémica y brotes epidémicos prolongados. La elevada diversidad de cepas asociadas a enfermedad endémica es una de las dificultades para el desarrollo de vacunas. En cambio, para el control de brotes epidémicos prolongados, tal como ha ocurrido en países como Nueva Zelanda, se ha aplicado una vacuna basada en vesículas de membrana externa derivadas de la cepa epidémica B:4:P1.7b,4 (15). Este tipo de vacunas diseñadas "a la carta" generan protección específica para el tipo y subtipo de la cepa causante del brote. Recientemente, se ha revisado de manera comparativa la aplicación de vacunas basadas en vesículas de membrana externa para el control de brotes, así como también otras alternativas en desarrollo (9).

La vigilancia continua de la distribución en serotipos y serosubtipos de meningococo presenta una importancia crucial frente a la perspectiva de las vacunas basadas en proteínas de envoltura externa. En el período estudiado se observó mayor heterogeneidad en la distribución de serotipos y serosubtipos dentro del serogrupo B que dentro del C. Los datos recogidos muestran que en el período 1993-1999 los serotipos de meningococo B más frecuentes, en orden decreciente, fueron 2b, 4 y 15, mientras que en el período 2000-2005 fueron 15, 4, 1 y 14. A partir del año 2000 no se recibió ningún aislamiento de serotipo 2b, que era uno de los prevalentes en los primeros años de este estudio. El serogrupo C presentó menor variabilidad de epitopes que determinan el serotipo; el serotipo 2b fue prevalente durante los 13 años del estudio y alcanzó el 68% del total de los aislamientos de meningococo C recibidos.

El 52,8% de los aislamientos estudiados resultó no subtipable; este elevado porcentaje evidencia la limitada capacidad de la serología para determinar subtipos de meningococo. La caracterización genotípica mediante la secuenciación de las regiones variables del gen *porA* es la alternativa disponible para conocer los tipos de Por A

más frecuentes, que deberían estar incluidos en una vacuna para el control endémico de la enfermedad meningocócica causada por el serogrupo B en nuestra región. Los serosubtipos más frecuentes del grupo B en el período 1993-1999 fueron P1.10; P1.7,16; P1.15 y P1.14, mientras que en el período 2000-2005 fueron P1.7,16; P1.14 y P1.15, con una marcada disminución de P1.10 (Tabla 4). Durante la década del 90 se utilizó en nuestro país una vacuna producida por el Instituto Finlay (Cuba) que contenía OMP de la cepa de *N. meningitidis* CU385, B:4:P1.15; esta combinación se presentó en tercer lugar en el orden de prevalencia en los años 1994 y 1999 (Tabla 6). En cuanto al serotipo 2b del serogrupo C, el 26% se combinó con el serosubtipo P1.5 en todo el período de estudio (Tabla 7).

Los datos presentados en este trabajo muestran la caracterización fenotípica de los aislamientos de meningococo causante de enfermedad invasiva entre 1993 y 2005. Actualmente nuestros esfuerzos están orientados a obtener datos genotípicos, los que permitirán completar la caracterización de tipos y subtipos de meningococo. En este sentido, y teniendo en cuenta el elevado número de aislamientos no serosubtipables que causan enfermedad invasiva en nuestro país, hemos iniciado estudios de secuenciación de regiones variables de *porA* en aislamientos no serosubtipables de esta colección, con el principal objetivo de generar información que pueda ser utilizada en estrategias de control y prevención de la enfermedad meningocócica.

**Agradecimientos:** Grupo de trabajo de *N. meningitidis*: B. Gatti (Htal. de Niños "Sor María Ludovica", La Plata, Bs. As.); S. Grenon, M. Von Specht (Htal. Prov. de Pediatría, Posadas, Misiones); L. Carabajal (Htal. de Niños "Santisima Trinidad", Córdoba); S. Yudowski (Htal. Infantil Municipal, Córdoba); A. Littvik (Htal. Rawson, Córdoba); D. Gómez (H.I.E.M.I "Dr. V. Tetamanti", Mar del Plata, Bs. As.); M. Vallejo (Htal. Priv. de la Comunidad, Mar del Plata, Bs. As.); A. Nepote (Laboratorio Central S. Pública- Santa Fe); A. Badano (Htal. de Niños "Dr. V. J. Vilela", Rosario, Santa Fe); M. R. Pizarro (Laboratorio Central S. Pública, Jujuy); L. Balbi (Htal. Ped. H. Notti, Mendoza); S. Vaylet (Htal. Interzonal de Agudos "Dr. José Penna", Bahía Blanca, Bs. As.); T. Paniccia (Htal. Municipal de Agudos "L. Lucero", Bahía Blanca, Bs. As.); M. Machaín (Htal. Zonal de Agudos "Dr. Piñeyro", Junín, Bs. As.); M. Turco (Htal. de Niños "Dr. R. Gutiérrez", Cap. Fed.); G. Gau de Cornejo (Htal. Lucio Molas); A. Pereyra (Htal. Gobernador Centeno, Gral. Pico, La Pampa); M. Flores (Htal. Zonal Trelew, Chubut); A. Melo; C. Kremer; C. Pérez (Htal. Provincial "Castro Rendón", Neuquén); A. Villagra de Trejo (Htal. del Niño Jesús, Tucumán); C. Monzón (Htal. Juan Pablo II, Corrientes); S. Kaufman (Htal. Gral de Agudos "Dr. J. A. Fernández", Cap. Fed.); W. Krause (Htal. Regional Río Gallegos, Sta. Cruz); M. Rabich (Htal. Materno Infantil, Salta); C. Carranza (Htal. Zonal Cipolletti, Río Negro); A. Gerra (Htal. Regional Tierra del Fuego); A. Mola (Htal. Materno Infantil "Argentino Diego", Azul, Bs. As.); V. David (Htal. Interzonal "San Juan Bautista", Catamarca); G. Peluffo (Htal. Nacional "Prof. A. Posadas", Haedo, Bs. As.); A. Melo (Htal. Zonal de Agudos "Virgen del Carmen", Zárate, Bs. As.); A. Fuster (Htal. Regional "Dr. Ramón Carrillo", Santiago del Estero); G. Fourcade (Complejo Sanitario, San Luis); A. M. Dakof (Htal. Ped. A. Castelán, Chaco).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abdillahi H, Poolman JT. Whole-cell ELISA for typing *Neisseria meningitidis* with monoclonal antibodies. *FEMS Microbiol Lett* 1987; 48: 367-71.
2. Aguilera JF, Perrocheau A, Meffre C, Hahné S. Outbreak of serigroup W135 meningococcal disease after the Hajj Pilgrimage, Europe, 2000. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 761-7.
3. Ala' Aldeen DAA, Neal DA, Ait-Tahar K, Nguyen-Van-Tam JS, English A, Falla TJ, *et al.* Dynamics of meningococcal long-term carriage among university students and their implications for mass vaccination. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2311-6.
4. Alcalá B, Salcedo C, Arreaza L, Berrón S, De La Fuente L, Vázquez JA. The epidemic wave of meningococcal disease in Spain in 1996-1997: probably a consequence of strain displacement. *J Med Microbiol* 2002; 51: 1102-6.
5. Almeida González LPC, Pérez LF, Santos Preciado JI. Enfermedad por meningococo, *Neisseria meningitidis*: perspectiva epidemiológica, clínica y preventiva. *Salud Pública Mex* 2004; 46: 438-50.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Disease. *MMWR* 2005; 1-21.
7. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 359-95.
8. Fischer M, Hedberg K, Cardosi P, Plikaytis BD, Hoesly FC, Steingart KR, *et al.* Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 979-83.
9. Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 142-64.
10. Hubert B, Caugant D. Recent Changes in meningococcal disease in Europe. *Euro Surveill* 1997; 2: 69-71.
11. Jolley KA, Kalmusova J, Feil EJ, Gupta S, Musilek M, Kriz P, *et al.* Carried meningococci in the Czech Republic: a diverse recombining population. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4492-8.
12. Koneman EW, Stephen DA, Williams MJ, Schrenberger PC, Washington CW. *Diagnóstico Microbiológico*. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 1999, p. 481-512.
13. Navarro-Alonso JA. La inmunización activa frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2003; 9:513-9.
14. Neal KR, Nguyen-Van-Tam JS, Jeffrey N, Slack RC, Madeley RJ, Ait-Tahar K, *et al.* Changing carriage rate of *Neisseria meningitidis* among university students during the first week of term: cross sectional study. *BMJ* 2000; 320: 846-9.
15. O'Hallahan J, Lennon D, Oster P. The strategy to control New Zealand's epidemic of group B meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis*. 2004; 23: S293-8.
16. Pérez O, Lastre M, Lapinet J, Bracho G, Díaz M, Zayas C, *et al.* Immune response induction and new effector mechanisms possibly involved in protection conferred by the Cuban anti-meningococcal BC vaccine. *Infect Immun* 2001; 69: 4502-8.
17. Pérez C, Picón T, Galazka J, Rubio I, Montano A, Ferrari AM. Control de un brote epidémico de enfermedad meningocócica por *Neisseria meningitidis* serogrupo B. *Rev Med Uruguay* 2004; 20: 92-101.
18. Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S274-9.
19. Rosenstein N, Perkins B, Stephens D, Popovic T, Hughes J. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1378-88.
20. Sacchi CT, Pessoa LL, Ramos SR, Milagres LG, Camargo MC, Hidalgo NTR, *et al.* Ongoing group B *Neisseria meningitidis* epidemic in São Paulo, Brazil, due to increased prevalence of a single clone of the ET-5 complex. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1734-8.
21. Sacchi CT, Tondella ML, de Lemos AP, Gorla MC, Berto DB, Kumiochi NH, *et al.* Characterization of epidemic *Neisseria meningitidis* serogroup C strains in several Brazilian states. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1783-7.
22. Schwartz B, Moore PS, Broome CV. Global epidemiology of meningococcal disease. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: S118-24.
23. Stanwell-Smith RE, Stuart JM, Hughes AO, Robinson P, Griffin MB, Cartwright K. Smoking, the environment and meningococcal disease: a case control study. *Epidemiol Infect* 1994; 112: 315-28.
24. Stuart JM, Cartwright KA, Robinson PM, Noah ND. Effect of smoking on meningococcal carriage. *Lancet North Am Ed* 1989; 2: 723-5.
25. Takahashi H, Kuroki T, Watanabe Y, Tanaka H, Inouye H, Yamai S, *et al.* Characterization of *Neisseria meningitidis* isolates collected from 1974 to 2003 in Japan by multilocus sequence typing. *J Med Microbiol* 2004; 53: 657-62.
26. Taha M-K. Molecular detection and characterization of *Neisseria meningitidis*. *Expert Rev Mol Diagn* 2002; 2: 89-96.
27. Yazdankhah SP, Caugant DA. *Neisseria meningitidis*: an overview of the carriage state. *J Med Microbiol* 2004; 53: 821-32.