



# BOLETIN

## Instituto de Salud Pública de Chile

---

*Boletín Vol. 2, No 2, Marzo 2012.*

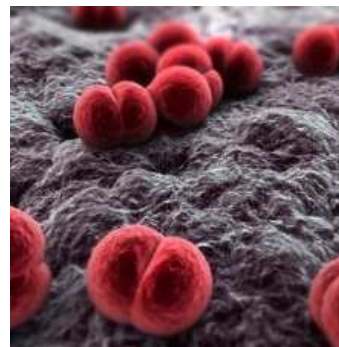
### **Vigilancia de Laboratorio de enfermedad invasora *Neisseria meningitidis*. Laboratorio de Referencia 2006 – 2011.**

#### **1. Antecedentes**

En el año 1805, Gaspard Vieusseux describió clínicamente por primera vez la meningitis, durante una epidemia que azotó las afueras de Ginebra, Suiza, y fue Weichselbaum, quien en Viena en 1887 hizo cultivos de ocho casos de meningitis, encontrando dos neumococos y seis diplococos gram negativos en “granos de café”, similares al gonococo en la forma, en su presencia al interior de los piocitos y en su dificultad para cultivarlos. Weichselbaum bautizó su germen como *Diplococcus intracellularis meningitidis*; había aislado por primera vez *Neisseria meningitidis* (1,2).

La meningitis bacteriana es uno de los grandes problemas de la salud pública mundial. En particular, la infección por *Neisseria meningitidis* afecta tanto a los países desarrollados como a aquellos en desarrollo, y se presenta en forma endémica y epidémica. La enfermedad meningocócica se puede manifestar clínicamente no solo como meningitis, sino como cuadros fulminantes de meningococcemia (3). La persistencia de *Neisseria meningitidis* se debe al gran porcentaje de portadores y a la dinámica de transmisión de la bacteria. Aproximadamente 500 millones de personas en el mundo son portadoras de *N. meningitidis* en la nasofaringe (3). Entre el 5% y el 20% de la población pueden ser portadores en períodos intraepidémicos, pero el estado de portador es variable y no se correlaciona con el riesgo de un brote o epidemia (4). La transmisión se

produce por contacto de persona a persona, o por la inhalación de gotas respiratorias que contienen meningococos (5, 6).



La *Neisseria meningitidis* es un diplococo gramnegativo, inmóvil, no esporulada, usualmente encapsulada y piliada, con un diámetro aproximado de 0,8  $\mu\text{m}$ . Al respecto, se han identificado 13 serogrupos mediante la especificidad inmunitaria de los polisacáridos capsulares, que constituyen la base para el desarrollo de vacunas actualmente disponibles (7).

Los serogrupos que se relacionan con enfermedad en seres humanos son A, B, C, Y y W-135 (7). Los serogrupos A, B, y C producen la mayoría de los casos a escala mundial, siendo los serogrupos B y C responsables por la mayoría de éstos en Europa y América (2). El serogrupo B tiene un polisacárido poco inmunogénico, debido



“Cinturón africano”

probablemente a su contenido de ácido polisiálico, que también se encuentra en células neuronales fetales en humanos (8). Los casos causados por los serogrupos Y y W-135 van en aumento en varias regiones del mundo (9).

La zona más afectada en el mundo desde principios del siglo XX, es una franja de 4.200 km. de oeste a este de África subsahariana entre 8° y 16° de latitud, denominada “cinturón africano”, que incluye países como Sudán, Alto Volta, Nigeria y Chad, pasando por algunos de los lugares más pobres y más marcados por la guerra, condiciones climáticas extremas (tormentas de arena y noches frías) y sobrepoblación. Estas condiciones llevan a esta región a tener casi la mitad de los casos del mundo (generalmente serogrupo A). Presentan además brotes que se han exacerbado en las últimas décadas por peregrinaciones religiosas

musulmanas a la zona de La Meca en Arabia Saudita (10,11). Informes publicados, señalan que en esta zona hubo 188.341 casos con 20.000 muertes entre enero y octubre de 1996 (12,13).

Los meningococos del serogrupo B son causa importante de enfermedad endémica y brotes epidémicos esporádicos en países desarrollados. En Europa, Canadá y Estados Unidos los serogrupos B y C han sido la mayor causa de enfermedad meningocócica (8,14). En las últimas décadas se han registrado brotes en nuestro continente asociados principalmente a los serogrupos B y C. En Brasil entre 1971 y 1974 hubo brotes por serogrupo C, en cambio entre 1974 y 1976 se registraron brotes por serogrupo A (15).

En Chile se ha mantenido una vigilancia del comportamiento epidemiológico y bacteriológico de *Neisseria meningitidis* desde 1976, época en que existía franco predominio endémico del serogrupo C (90% de los casos) y donde se identifica un desplazamiento de los casos a mayores de 5 años de edad y resistencia a sulfadiazina para el tratamiento de contactos portadores (16). En el año 1978 ocurre un brote importante en Santiago que da origen a un programa de vacunación masiva de la población (vacuna A-C) acompañado de un estudio serológico de la respuesta inmune por grupo de edad (17,18) que demostró buena respuesta de los vacunados.

La enfermedad meningocócica causada por los grupos A, C, W-135 e Y es actualmente prevenible por vacuna. Queda así por resolver el problema del serogrupo B.

Desde mediados de la década del 90, se hace evidente en Chile el resurgimiento del serogrupo C, que pasa a representar el 20% de los casos. Época en que los casos esporádicos representan el 98% y los brotes son más bien esporádicos, pero que obviamente causan impacto en la población local por las características propias de la enfermedad. En este período desde mediados de los 90 se estabiliza la incidencia en alrededor de 3,7 casos por 100.000 habitantes (lo que representa alrededor de 500 casos anuales). Luego del inicio del año 2000, comienza un descenso de los casos hasta alcanzar el 2006 una tasa de notificaciones de 0,8 casos por 100.000 habitantes (alrededor de 120 notificaciones anuales). El grupo

de edad más afectado es el de los menores de 5 años, y de ellos, los menores de 1 año de edad (19).

## **2. Diagnóstico de laboratorio**

El Instituto de Salud Pública es el Laboratorio Nacional y de Referencia para *Neisseria meningitidis*, y le corresponde, según Decreto Supremo de Notificación Obligatoria D.S. 158/2004, confirmar los aislamientos de *Neisseria meningitidis* realizados por los laboratorios clínicos públicos y privados del país, y realizar vigilancia de la resistencia a antimicrobianos.

Para la confirmación de las cepas, se realiza una batería bioquímica en la que se observa la producción de ácido a partir de diferentes carbohidratos, se determina el grupo serológico mediante la técnica de aglutinación en lámina y se vigila la susceptibilidad de la bacteria a Penicilina, Ceftriaxona, Cloranfenicol, Rifampicina y Ciprofloxacino, mediante el método de concentración inhibitoria mínima (CIM) por epsilometría, y microdilución en caldo (solo realizada el año 2011), según estándares CLSI vigentes (20). El Laboratorio de Referencia del Instituto de Salud Pública participa en la Red Latinoamericana SIREVA, amparada por la OPS, que se ha encargado de la estandarización y control de calidad de estas metodologías en nuestra región.

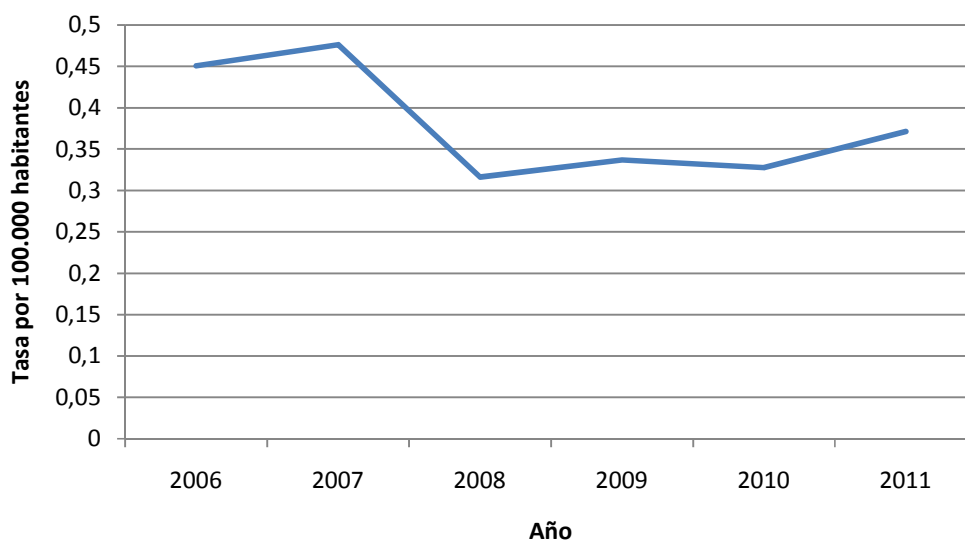
## **3. Resultados de Vigilancia de *Neisseria meningitidis* 2006 - 2011**

Durante el período comprendido entre enero 2006 y diciembre 2011 el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) confirmó un total de 383 casos de *Neisseria meningitidis*, observándose un mayor número de casos en 2007 (79 casos confirmados).

### ***Distribución de casos totales por año.***

La Figura 1 muestra la tasa de casos de *Neisseria meningitidis* por año. Se observa una disminución en el número de casos entre los años 2007 y 2008, después de los cuales el número de casos se mantuvo, para luego aumentar el año 2011.

Figura 1: Tasa de *Neisseria meningitidis*, por año. Chile, 2006 – 2011.

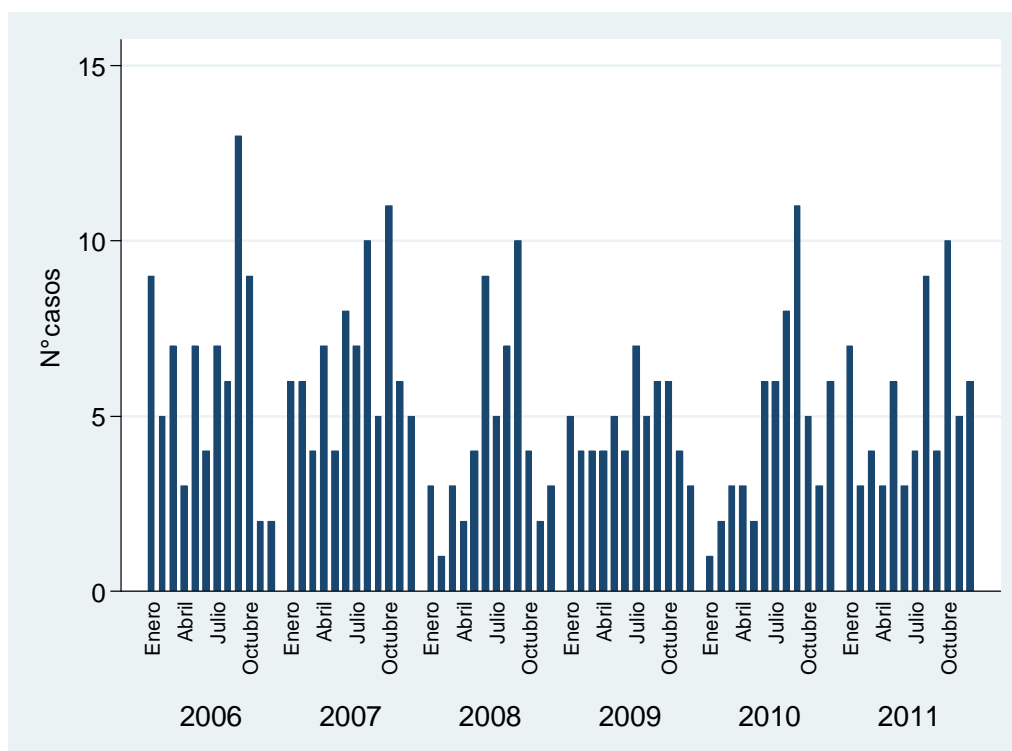


**Fuente:** Instituto de Salud Pública, Departamento Biomédico, Laboratorio Referencia Meningitis, 2012.

### **Distribución de casos totales por mes.**

La Figura 2 muestra la evolución mensual del total de casos de *Neisseria meningitidis* en el período 2006 - 2011, cuyo máximo se alcanzó en septiembre del año 2006 con un reporte de 13 casos. Le siguen los meses de octubre 2007 y septiembre 2010, ambos con un total de 11 casos. El año 2009 no se superaron los 7 casos por mes.

Figura 2: Casos de *Neisseria meningitidis*, por mes. Chile, 2006 –2011.



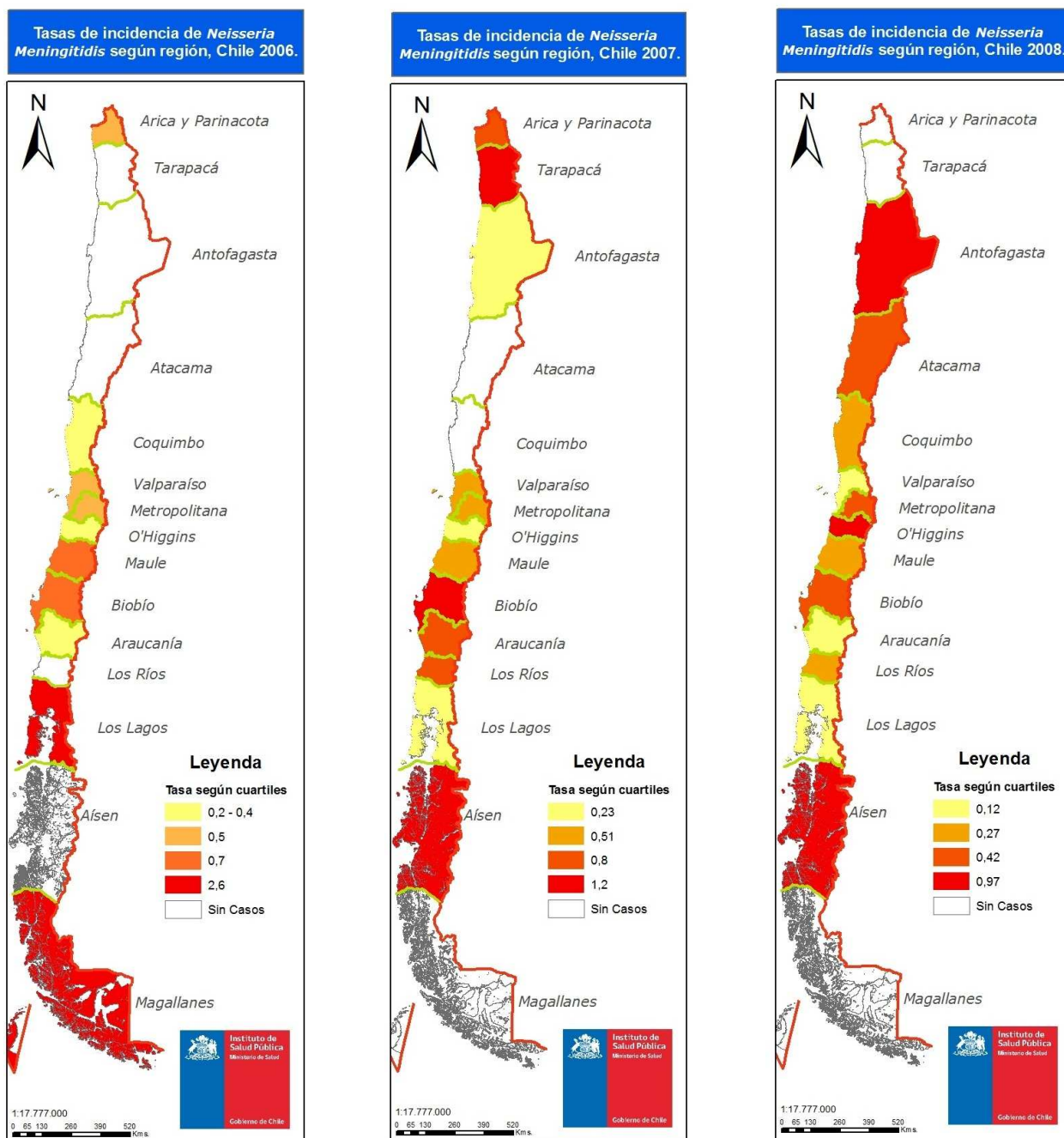
Fuente: Instituto de Salud Pública, Departamento Biomédico, Laboratorio Referencia Meningitis, 2012.

### **Distribución geográfica de la tasa de incidencia de *Neisseria meningitidis*.**

Las Figuras 3 y 4 muestran la distribución de la tasa de incidencia de *Neisseria meningitidis* en las distintas regiones del país, para cada año del estudio.

La distribución de las tasas de incidencia no fue constante en todo el periodo, ya que cada año fueron distintas las regiones que alcanzaron las tasas más altas. Se puede observar que el año 2008 los casos de *Neisseria meningitidis* se expandieron en un mayor territorio que el resto de los años.

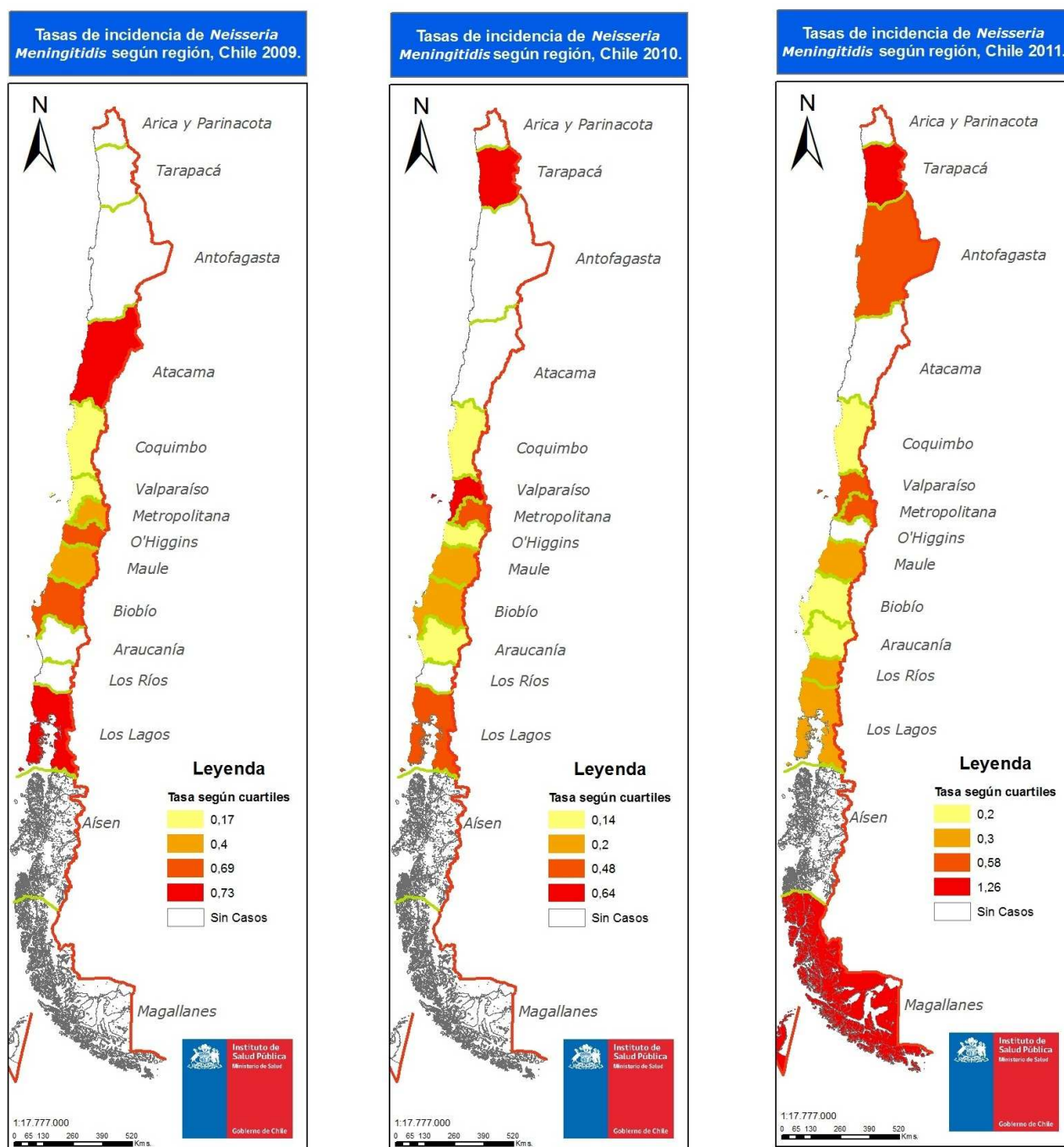
Figura 3: Distribución geográfica de la tasa de *Neisseria meningitidis* por año.  
Chile, 2006 –2008.



Fuente: Instituto de Salud Pública, Departamento Biomédico, Laboratorio Referencia Meningitis, 2012.



Figura 4: Distribución geográfica de la tasa de *Neisseria meningitidis* por año.  
Chile, 2009–2011.



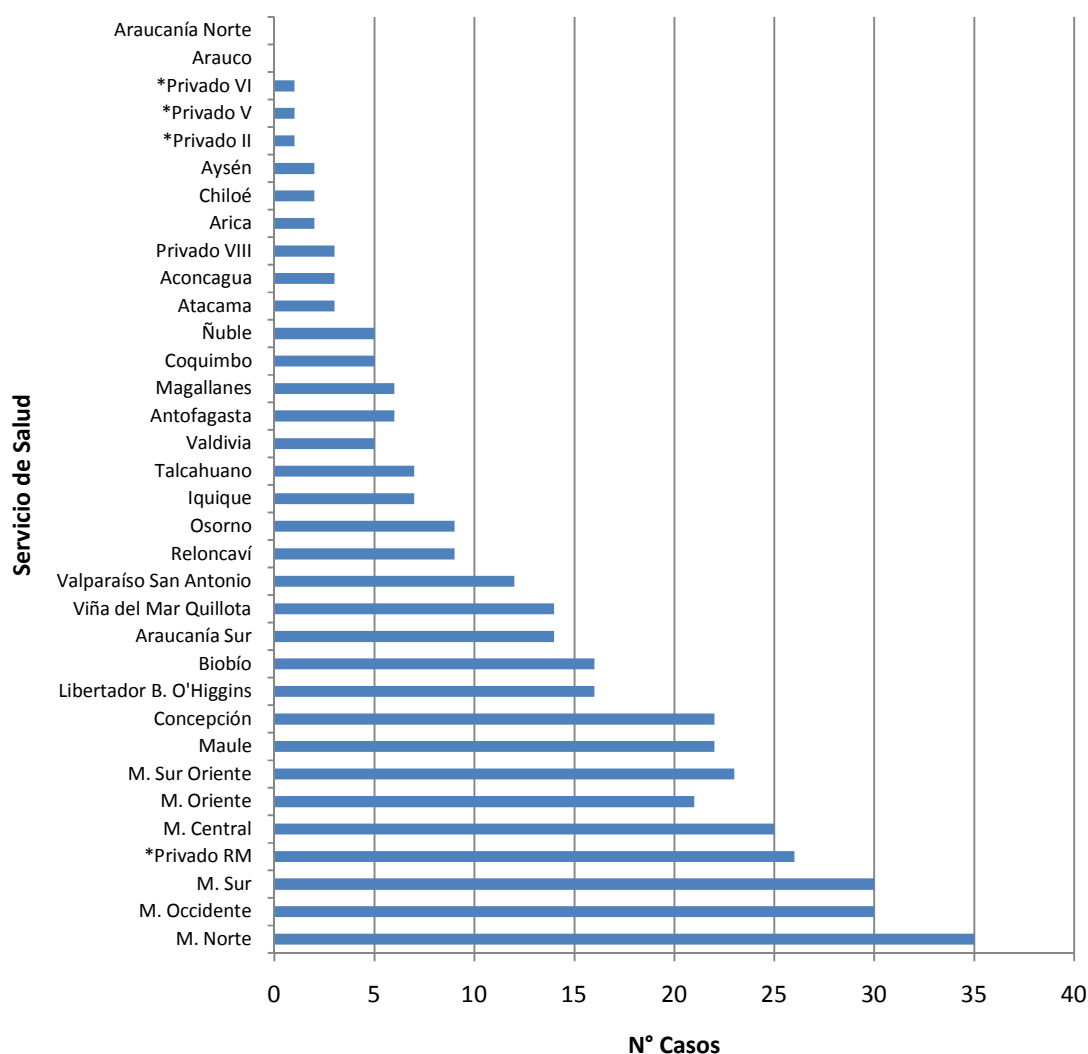
Fuente: Instituto de Salud Pública, Departamento Biomédico, Laboratorio Referencia Meningitis, 2012.



***Distribución de casos según servicio de salud.***

Durante el período 2006 - 2011, los Servicios de Salud que más casos reportaron fueron los de la Región Metropolitana con un 42,8% del total de casos. También se destaca el número de casos reportados por establecimientos privados de la Región Metropolitana, y por los Servicios de Salud del Maule y Concepción (26, 22 y 22 casos respectivamente). No se reportaron casos desde los Servicios de Salud de Arauco y Araucanía norte. La Figura 5 muestra el número de casos reportados por Servicio de Salud durante el período 2006 – 2011.

Figura 5: Casos de *Neisseria meningitidis* por Servicio de Salud. Chile, 2006-2011.



**Fuente:** Instituto de Salud Pública, Departamento Biomédico, Laboratorio Referencia Meningitis, 2012.

\* Establecimientos privados correspondientes a las regiones II, V, VI y RM.

### **Distribución de casos según edad y por año, 2006 – 2011.**

La Tabla 1 muestra la distribución del número de casos por grupo de edad. El grupo etario más afectado es el de los menores de 5 años, el que concentra anualmente cerca de la mitad de los casos cada año. El mayor número de casos confirmados en este grupo etario se reportó en 2007 con 42 casos, lo que corresponde a un 53,2% del total para este año.

Tabla 1: Número de casos de *Neisseria meningitidis* por grupo de edad.  
Chile, 2006 – 2011.

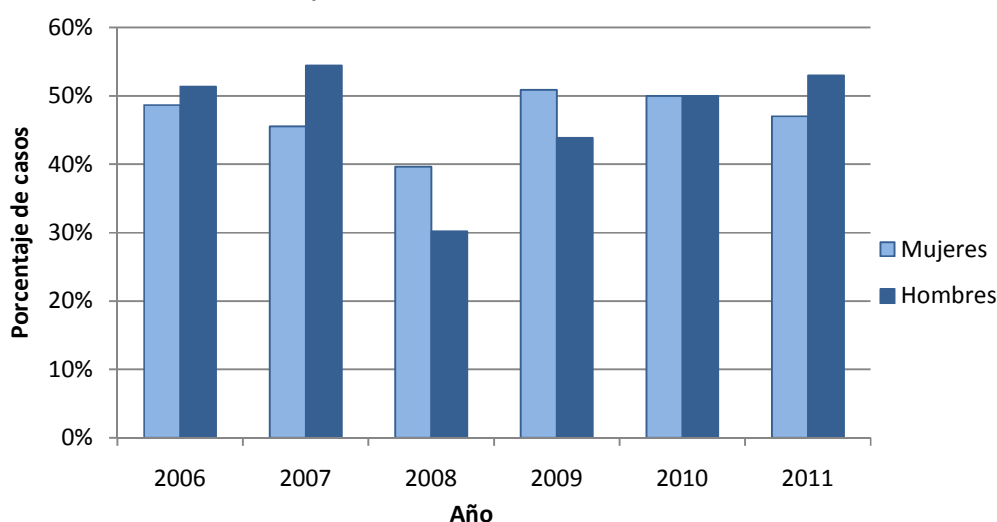
Grupos de Edad	Años											
	2006		2007		2008		2009		2010		2011	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
< 1	19	25,7	25	31,7	16	30,2	8	14,0	13	23,2	16	25,0
1 - 4	20	27,0	17	21,5	8	15,1	16	28,1	14	25,0	21	32,8
< 5	<b>39</b>	<b>52,7</b>	<b>42</b>	<b>53,2</b>	<b>24</b>	<b>45,3</b>	<b>24</b>	<b>42,1</b>	<b>27</b>	<b>48,2</b>	<b>37</b>	<b>53,4</b>
5 - 9	6	8,1	4	5,1	5	9,4	4	7,0	7	12,5	4	6,3
10 - 14	4	5,4	1	1,3	3	5,7	5	8,8	1	1,8	1	1,6
15 - 19	1	1,4	2	2,5	0	0,0	1	1,8	1	1,8	2	3,1
20 - 24	2	2,7	5	6,3	1	1,9	1	1,8	3	5,4	2	3,1
25 - 29	1	1,4	2	2,5	2	3,8	6	10,5	1	1,8	3	4,7
30 - 34	2	2,7	2	2,5	2	3,8	4	7,0	1	1,8	0	0,0
35 - 39	1	1,4	1	1,3	1	1,9	4	7,0	2	3,6	2	3,1
40 - 44	0	0,0	3	3,8	1	1,9	1	1,8	0	0,0	0	0,0
45 - 49	2	2,7	2	2,5	0	0,0	1	1,8	1	1,8	1	1,6
50 - 54	2	2,7	2	2,5	5	9,4	1	1,8	2	3,6	1	1,6
55 - 59	3	4,1	2	2,5	1	1,9	2	3,5	0	0,0	2	3,1
60 - 64	1	1,4	2	2,5	1	1,9	0	0,0	2	3,6	1	1,6
65 - 69	1	1,4	3	3,8	3	5,7	0	0,0	1	1,8	1	1,6
70 - 74	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,5	1	1,8	4	6,3
75 - 79	2	2,7	0	0,0	1	1,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0
80 +	0	0,0	1	1,3	0	0,0	0	0,0	2	3,6	1	1,6
Sin edad	7	9,5	5	6,3	3	5,7	1	1,8	4	7,1	2	3,1
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100</b>	<b>79</b>	<b>100</b>	<b>53</b>	<b>100</b>	<b>57</b>	<b>100</b>	<b>56</b>	<b>100</b>	<b>64</b>	<b>100</b>

Fuente: Instituto de Salud Pública, Departamento Biomédico, Laboratorio Referencia Meningitis, 2012.

### **Distribución de casos según sexo.**

La distribución de los casos por sexo no evidencia diferencias importantes durante el período. El sexo femenino predominó sobre el sexo masculino los años 2008 y 2009 (Figura 6). En los años 2008 y 2009 no fue registrado el sexo de algunos casos, debido a esto la suma de los porcentajes de mujeres y hombres no es igual a un 100%.

*Figura 6: Distribución porcentual de casos de Neisseria meningitidis por sexo. Chile, 2006 –2011.*



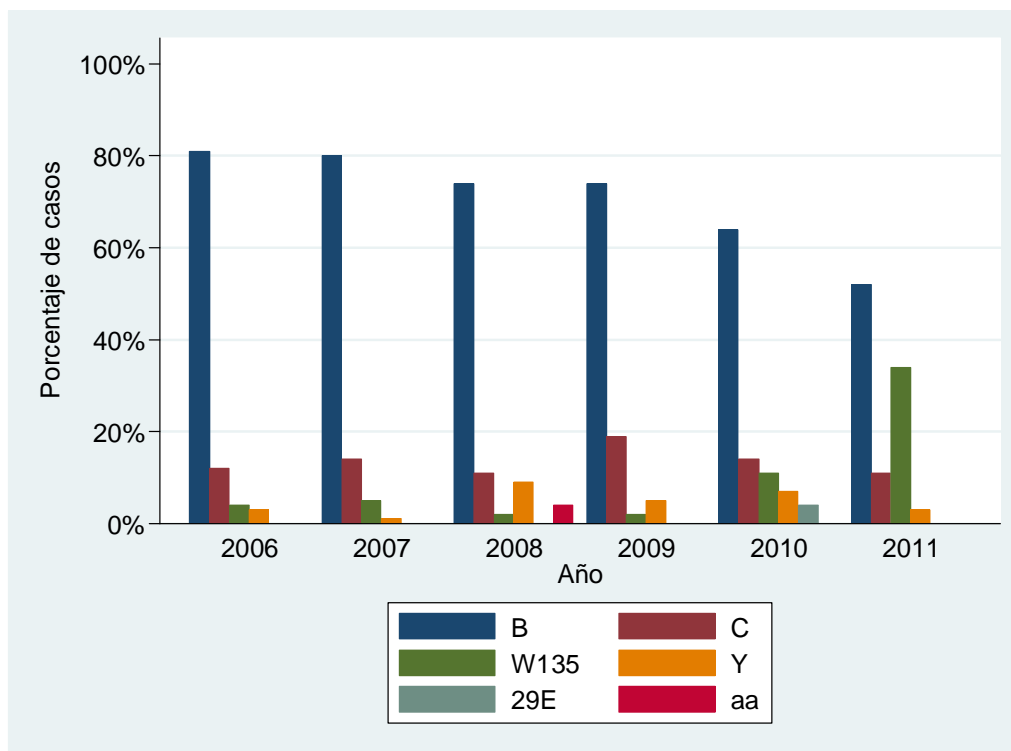
**Fuente:** Instituto de Salud Pública, Departamento Biomédico, Laboratorio Referencia Meningitis, 2012.

### **Distribución de casos según serogrupos.**

En estos seis años se lograron identificar cinco serogrupos; B, C, Y, W135, y 29E (serotipo 29E:NT:P1.9) aislado por primera vez en Chile en 2010. En 2008 se reportaron casos de cepas auto aglutinables, donde no fue posible determinar el serogrupo. El serogrupo B fue el más frecuente durante el período 2006 – 2011 alcanzando un 71,3% del total reportado. Le sigue el serogrupo C con un 13,6% y luego el serogrupo W135 con un 9,7% del total de los casos.

Se observa un aumento importante de casos de *Neisseria meningitidis* correspondientes al serogrupo W135 el año 2011.

*Figura 7: Porcentaje de casos de Neisseria meningitidis según serogrupos identificados. Chile, 2006 –2011.*



**Fuente:** Instituto de Salud Pública, Departamento Biomédico, Laboratorio Referencia Meningitis, 2012.  
aa: cepa auto aglutinable, no se pudo determinar serogrupo.

### **Resistencia antimicrobiana.**

La Tabla 2 muestra el porcentaje de susceptibilidad a distintos antibióticos, entre los años 2009 y 2011. La resistencia a Ciprofloxacino se estudió desde el año 2010.

El 100% de las cepas resultaron sensibles a Ceftriaxona, Cloranfenicol, Rifampicina y Ciprofloxacino.

En cuanto a la penicilina, la susceptibilidad se mantuvo relativamente constante en el periodo. Se encontró un mayor porcentaje de casos intermedios que sensibles, y al igual que con el resto de los antibióticos, no se encontraron casos resistentes a esta.

*Tabla 2: Susceptibilidad antimicrobiana de casos de Neisseria meningitidis. Chile, 2009 –2011.*

Año	N° cepas	Penicilina		Ceftriaxona	Cloranfenicol	Rifampicina	Ciprofloxacino
		Sensible	Intermedio	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
		Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje
2009	57	26,3%	73,7%	100.0%	100.0%	100.0%	
2010	56	19,6%	80,4%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
2011	64	31,3%	68,7%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

*Fuente: Instituto de Salud Pública, Departamento Biomédico, Laboratorio Referencia Meningitis, 2012.*

#### **4. Conclusión**

En el período de estudio, el año con una mayor cantidad de casos fue el 2007 (79 casos). Entre los años 2008 y 2010 el número de casos anuales se mantuvo alrededor de los 55 casos, para luego aumentar a 64 casos el año 2011.

En cuanto a los meses, los años 2006, 2008 y 2010 se produjo el máximo número de casos el mes de septiembre, siendo septiembre de 2006 el mes con más casos de todo el periodo. El año 2007 el mayor número de casos se alcanzó en octubre, el 2009 en julio, y el año 2011 enero y octubre fueron los meses con más casos reportados.

La distribución de las tasas de incidencia de *Neisseria meningitidis* no fue constante en el periodo. El año 2008 los casos se expandieron en un mayor territorio que el resto del periodo.

Los Servicios de Salud que reportaron mayor número de casos durante el período fueron los de la Región Metropolitana, seguidos de los establecimientos privados de esta misma región, y de los Servicios de Salud del Maule y Concepción.

El mayor número de casos se concentró principalmente en los menores de 5 años de edad, con cerca de un 50% de los casos, para cada año del periodo.

En todo el periodo, se identificaron 5 serogrupos, siendo el serogrupo B el más frecuente. También destaca un aumento importante de los casos por serogrupo W135 el año 2011.

Entre los años 2009 y 2011 la susceptibilidad se mantuvo relativamente constante, destacando la resistencia intermedia a penicilina que el año 2011 tuvo un discreto descenso alcanzando el 68.7%. A diferencia de otros países de América Latina y otras regiones del mundo, no se han detectado fenómenos de resistencia en Rifampicina y Ciprofloxacino (21, 22, 23).

### **Bibliografía**

1. Tyler KL. History of bacterial meningitis. Chapter 28. Handb. Clin. Neurol. 2010, 95:417- 33. X
2. Leadermann, Dehnhardt. Una historia personal de las bacterias. Ril Editores. 2007. P 69-73.
3. Lourdes Almeida-González, Carlos Franco-Paredes, Luis Fernando Pérez, José Ignacio Santos-Preciado. Enfermedad por meningococo, *Neisseria meningitidis*: perspectiva epidemiológica, clínica y preventiva. Salud Pública de México. Vol 46,N<sup>o</sup>5, sept-octub. 2004. P.438-450.
4. Pérez L, González L, Paredes C, Preciado I. Enfermedad por meningococo, *Neisseria meningitidis*: perspectivas epidemiológica, clínica y preventiva. Salud pública de México. 2004, v. 46, n. 5.
5. Swartz B., Moore PS, Broome CV. Global epidemiology of meningococcal disease. Clin. Microbiol. Rev. 1989; 2 suppl:S118-S124
6. Swartz B, Moore PS, Broome CV. Global epidemiology of meningococcal disease. Clin. Microbiol. Rev. 1989;suppl:S118-S124
7. Jawetz, Melnick and Adelberg. Medical Microbiology. En: Estreptococos Cap. 5 pag. 253-255. Edictorial Mc Graw Hill 2007.



8. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM, Meningococcal disease. *New England Journal Med.* 2003, 344(18): 1378-1388
9. Nelson JD, Jails. Microbes, and the three-foot barrier. *New. England Journal Medicine* 1996: 335(12): 885-886
10. Pollard, AJ, Santamaría M, Maiden MC, W-135 Meningococcal disease in Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2003;9(11)
11. Dawood Khalil S.D. The epidemiology of cerebrospinal meningitis in Sudan. *New Development in Vaccines. Proceedings of an international Symposium. El Cairo, 1979 pp. 49-60*
12. World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease. *WHO Practical Guidelines. 2°Ed.*
13. Pollard AJ, Santamaría M, Maiden MC. W-135 Meningococcal Disease in Africa. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(11)
14. Pollard AJ, Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. *Pediatr Infectious Dis.* 2004; 23: S274-9
15. Sacci CT, Pessoa LL, Ramos SR, Milagres LG, Camargo MC, Hidalgo NTR. Ongoing group B *Neisseria meningitidis* epidemic in Sao Paulo, Brazil, due to increased prevalence of a single clone of the ET-5 complex. *J. Clinical Microbiology* 1992; 30:1734-8.
16. García J, Prat María, Toro J. Meningitis meningocócica en la ciudad de Santiago a dos años de la vacunación masiva. Evaluación preliminar.

- Boletín del Instituto de salud Pública de Chile. Vol XXI, N° 1 y 2. 1979-1980.
17. García J, Prat M, Maldonado A, Vincent P, Toro J. Meningitis meningocócica en la ciudad de Santiago de Chile en el período 1979-1982. Aspectos bacteriológicos. Boletín del Instituto de Salud Pública de Chile Vol XXIII N°s 1 y 2, 1982
18. García J, Prat M, Vincent P, Calderón B. Evaluación Serológica de la vacuna antimeningocócica polivalente A-C en Chile. Boletín de la Of. Sanitaria Panamericana. 93(2), 1982
19. Vigilancia de meningitis meningocócica. Ministerio de Salud. El Vigía 24. 2007, Vol 10, N°24.
20. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI 2011. January 2011.
21. Lapadula G, Viganò F, Fortuna P, Dolara A, Bramati S, Soria A, Foresti S, Gori Imported ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis*. Emerg Infect Dis. 2009 Nov;15(11):1852-4.
22. Pérez Giffoni G, García Gabarrot G, Alfonso A, Pujadas M, Camou T. [Detection of rifampicin-resistant strains of *Neisseria meningitidis* in Uruguay]. Rev Panam. Salud Publica. 2011 Dec;30(6):540-4.
23. Gorla MC, de Paiva MV, Salgueiro VC, Lemos AP, Brandão AP, Vázquez JA, Brandileone MC. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria meningitidis* strains isolated from meningitis cases in Brazil from 2006 to 2008. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011 Feb;29(2):85-9.

***Agradecimientos***

Agradecemos especialmente a todos los laboratorios públicos, privados, y a las personas que han participado en la recolección, envío, recepción, procesamiento y registro de las muestras analizadas, así como aquellas que han participado en la revisión de este documento.