

VIGILANCIA DE LABORATORIO ENFERMEDAD INVASORA

Neisseria meningitidis 2011-2019

VOL. 10, NO. 2, FEBRERO 2020.



***Neisseria meningitidis* 2011-2019**

1. ANTECEDENTES

Neisseria meningitidis (*Nm*) pertenece al género *Neisseria* dentro de la Familia *Neisseriaceae* (1). Este agente es un diplococo cuya morfología es parecida a los granos de café, gramnegativo aerobio, oxidasa y catalasa positivo, produce ácido a través de oxidación de carbohidratos, crece en agar sangre, agar chocolate y en el agar selectivo Thayer Martin; es aislada únicamente del ser humano siendo éste su único hospedero (1).

Los factores de virulencia de *Nm* están compuestos por una cápsula polisacárida, la expresión de múltiples proteínas adhesivas en su membrana externa (pili, porinas PorA y PorB, moléculas de adhesión Opa y Opc), mecanismos de captación de hierro (proteínas FetA y de unión a transferrina) y endotoxina (Lipooligosacárido, LOS) (2,3). Asimismo, *Nm* ha desarrollado una serie de mecanismos genéticos que le permiten adaptarse a las superficies mucosas e invadir el organismo (2).

Tanto virus, hongos y bacterias pueden ser agentes causales de meningitis, donde *Nm* produce una de las formas bacterianas denominada meningitis meningocócica. Esta infección, afecta al tejido meníngeo y puede producir daño cerebral severo causando la muerte en el 50% de los casos que no reciben tratamiento (4), sin embargo, con un diagnóstico oportuno y acceso a tratamiento, la tasa de letalidad se reduce a un 5 y 15% (5).

La importancia de este agente, es su potencial para causar grandes epidemias. Se han identificado doce serogrupos de *Nm* (A, B, C, 29E, W, X, Y, Z, H, I, J y L), seis de ellos capaces de producir epidemias (A, B, C, W, X y el Y) (3,4). Así también, la meningitis meningocócica se puede presentar como casos esporádicos, brotes o epidemias, con variaciones estacionales, afectando a individuos de todas las edades, principalmente a lactantes, preescolares y jóvenes (4).

La meningitis meningocócica se presenta en todo el mundo, sin embargo, la mayor carga de esta enfermedad se registra en África subsahariana central, zona conocida como el cordón de la meningitis que se ubica entre Senegal y Etiopía (4), donde esta infección suele ser causada por microorganismos del grupo A (5).

La ubicación más frecuente de colonización y portación de *Nm* es la nasofaringe humana, además de ser la principal fuente de transmisión a otros seres humanos, siendo la colonización un proceso dinámico de interacción meningocócica con la mucosa de las vías respiratorias superiores (6).

En países donde la infección por *Nm* es endémica, entre un 5 a 10% de la población son portadores asintomáticos en la nasofaringe (5), sin embargo, en situaciones epidémicas la portación puede ser más alta alcanzando entre 10 y 25% (4). En Chile, estudio realizado en individuos entre 10 y 19 años, determinó un 6,5% de portación nasofaríngea (7). En una minoría de los individuos con colonización nasofaríngea, se produce evolución a la forma invasora de esta infección (5).

La transmisión de esta enfermedad se produce por contacto directo persona a persona a través de aerosoles de secreciones respiratorias (1) y su período de incubación es de tres a cuatro días, con un rango de 2 a 10 días (5).

Factores de riesgo que influyen en la transmisión y colonización meningocócica, son el hacinamiento o el contacto estrecho, la exposición mediante migraciones o viajes, la estación del año, el tabaquismo activo o pasivo y las coinfecciones respiratorias (6).

La colonización nasofaríngea requiere de una serie de interacciones de adhesinas meningocócicas como las proteínas Opa o los pili con sus ligandos en la mucosa epitelial (3). No obstante, una serie de adaptaciones como la producción de proteasas como IgA1 que reduce la acción de la inmunoglobulina A en la mucosa, así como la cápsula polisacárida que constituye un importante factor de virulencia al impedir la fagocitosis, están presentes en serogrupos invasores de *Nm* y frente a ciertas condiciones del hospedero producen infección invasora ingresando al líquido céfalo raquídeo (LCR) o torrente sanguíneo causando enfermedad meningocócica; la mayoría de las cuales son producidas por seis serogrupos capsulares: A, B, C, W-135, X e Y (3,6,8).

La enfermedad meningocócica (EM) es una patología de rápida evolución con posible riesgo vital, con consecuencias fatales en el 50 a 80% de los casos sin tratamiento, bajando a un 10 a 15% en pacientes que sí reciben tratamiento y dejando secuelas en un 12–20% de los sobrevivientes, como déficit auditivo, parálisis, déficit cognitivo, entre otras (9). Las formas más comunes de EM invasora, son la meningitis y la sepsis, pudiendo también presentarse infecciones localizadas como neumonía, endoftalmitis, artritis, pericarditis o miocarditis (9).

La meningitis es una inflamación de las meninges y el espacio subaracnoideo que también puede involucrar la corteza cerebral y el parénquima (10). La meningitis meningocócica se manifiesta clínicamente con fiebre, cefalea y rigidez de nuca. También se pueden presentar náuseas, vómitos, fotofobia y confusión (8). Sin embargo, en niños pequeños los síntomas pueden ser poco específicos como fiebre y vómitos (1). La mortalidad de la meningitis meningocócica puede alcanzar un 100% sin tratamiento, bajando a menos de un 10% con un tratamiento antibiótico oportuno, con una baja frecuencia de secuelas neurológicas (1).

La septicemia meningocócica o meningococcemia, se produce frente al ingreso de *Nm* al torrente sanguíneo, donde este agente se multiplica dañando las paredes de los vasos sanguíneos provocando sangramiento en los órganos y la piel (8). La meningococcemia es una patología de riesgo vital que se puede presentar asociada o no a meningitis (1). Se produce trombosis de pequeños vasos sanguíneos y falla multiorgánica (1). Los síntomas incluyen fiebre, calofríos, fatiga, vómitos, extremidades frías, artralgias, mialgias, bradipnea, diarrea y lesiones petequiales en la piel (8).

El diagnóstico de infección invasora por *Nm* se realiza por su cuadro clínico y su confirmación por laboratorio se basa en el aislamiento bacteriológico en cultivos, o la identificación del ADN mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de *Nm* en un líquido corporal normalmente estéril como sangre, LCR, líquido sinovial, pleural, pericárdico u orina (6). En el caso de meningitis meningocócica, la confirmación se realiza frente a pleocitosis del LCR y la presencia de diplococos gramnegativos en la tinción Gram y por el cultivo de LCR, aglutinación en látex para detectar polisacárido capsular meningocócico o PCR para identificar *Nm* en LCR (6). La confirmación etiológica es importante para instaurar prevención de casos secundarios, prever las complicaciones, así como realizar cultivos o pruebas de ADN para establecer susceptibilidad antibiótica y la epidemiología, con la identificación de serogrupos (4,6).

El tratamiento antibiótico debe iniciarse lo antes posible para reducir el riesgo de muerte, junto con medidas de soporte vital según los requerimientos de cada paciente (8).

El Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) es el Laboratorio Nacional y de Referencia para *Nm*, y según el Reglamento sobre notificación de enfermedades transmisibles de declaración obligatoria Decreto Supremo N° 158/04, le corresponde confirmar los aislamientos de *Nm* realizados por los laboratorios clínicos públicos y privados del país y realizar vigilancia de la resistencia a antimicrobianos (11).

2. MATERIAL Y MÉTODO

Para la confirmación de las cepas enviadas al ISP, el Laboratorio Nacional y de Referencia para *Nm*, realiza una batería bioquímica con el fin de detectar la producción de ácido a partir de diferentes carbohidratos. Además, se realiza determinación de serogrupo mediante la técnica de aglutinación en lámina.

Frente a casos clínicos sospechosos que presenten cultivos negativos, los laboratorios clínicos deben enviar las muestras de sangre o LCR para confirmación al ISP (12), donde se dispone de un protocolo de reacción de PCR en tiempo real, para identificar material genético de patógenos meníngeos, incluido *Nm*, utilizando como blanco el gen *ctrA*. A partir del año 2013, además se realiza identificación molecular de serogrupo por PCR en tiempo real de acuerdo al protocolo estandarizado por SIREVA-OPS (Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas - Organización Panamericana de la Salud)(13).

Por otro lado, también se realiza vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana a penicilina, ceftriaxona, cloranfenicol, rifampicina, ciprofloxacino y azitromicina mediante el método de concentración inhibitoria mínima (CIM) por epsilometría, y microdilución en caldo, según estándares del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) vigentes (14). A su vez, el Laboratorio Nacional y de Referencia para *Nm* del ISP participa en la Red Latinoamericana SIREVA, amparada por la OPS, encargada de la estandarización y control de calidad de estas metodologías en nuestra región y participa en el control de calidad para agentes meníngeos UK NEQAS de Inglaterra (15).

Asimismo, el ISP realiza la caracterización molecular de los aislamientos a través de técnicas moleculares de subtipificación como Secuenciación de Multilocus (MLST) que consiste en el análisis de fragmentos internos de siete genes constitutivos y la serosubtipificación mediante secuenciación de la proteína de superficie PorA, regiones 1, 2 y 3. Los resultados obtenidos son analizados en la base de datos internacional PubMLST: <http://pubmlst.org/neisseria/>.

Nm es un patógeno clasificado en grupo de riesgo 2, por lo tanto, debe ser manipulado en laboratorios que apliquen medidas de contención de nivel 2. Este tipo de laboratorio debe contar con una cabina de seguridad biológica de clase II diseñada para proteger al operador y al ambiente de los riesgos asociados al manejo de este microorganismo (16,17).

En este boletín de vigilancia, los análisis se realizaron según fecha de obtención de la muestra y procedencia de la cepa o muestra. Los datos se capturaron y procesaron en el programa Microsoft Excel 2010.

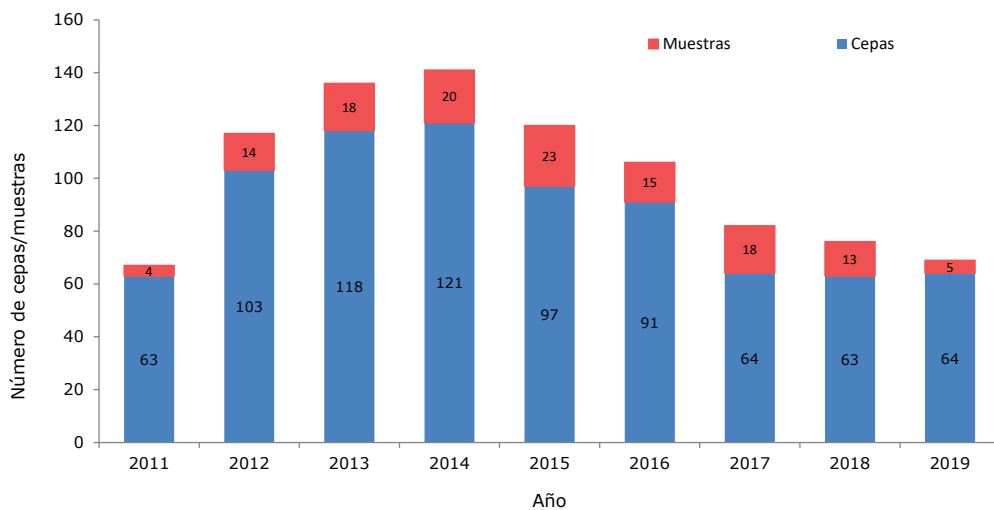
Para el análisis de las cepas o muestras de *Nm* se depuró la base de modo de asegurar que los análisis correspondan a casos de enfermedad meningocócica invasora (EMI) confirmados por laboratorio. Los resultados se representaron en tablas y gráficos para su mejor comprensión.

3. RESULTADOS

Entre el año 2011 y el 2019, el Laboratorio de Referencia del ISP confirmó 914 casos de enfermedad invasora por *Nm* (784 cepas y 130 muestras). De estos, el 86,0% (784/914) fueron confirmados mediante cultivo y el 14,2% (130/914) mediante el estudio de muestras por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT).

La Figura 1 indica el número de cepas y muestras confirmadas con *Nm* por año del período evaluado. En el año 2011 se registró el menor número de cepas y muestras confirmadas (n=67), para luego presentar un aumento en los años siguientes hasta alcanzar el máximo número el año 2014 (n=141) y volver a disminuir hasta el último año analizado.

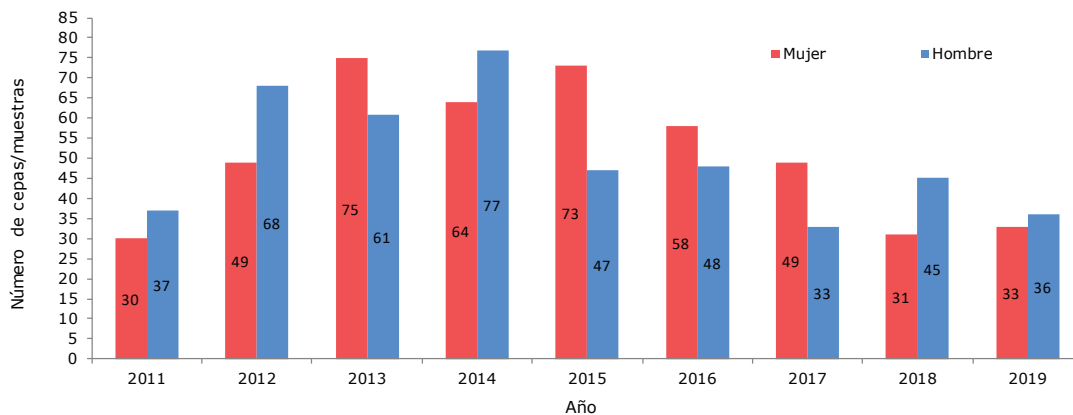
Figura 1. Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* según técnica de confirmación. Chile 2011-2019



Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas. Instituto de Salud Pública de Chile.

En relación a la distribución según sexo, el 50,5% (462/914) de las cepas y muestras pertenecían a mujeres y 49,5% (452/914) a hombres (Figura 2).

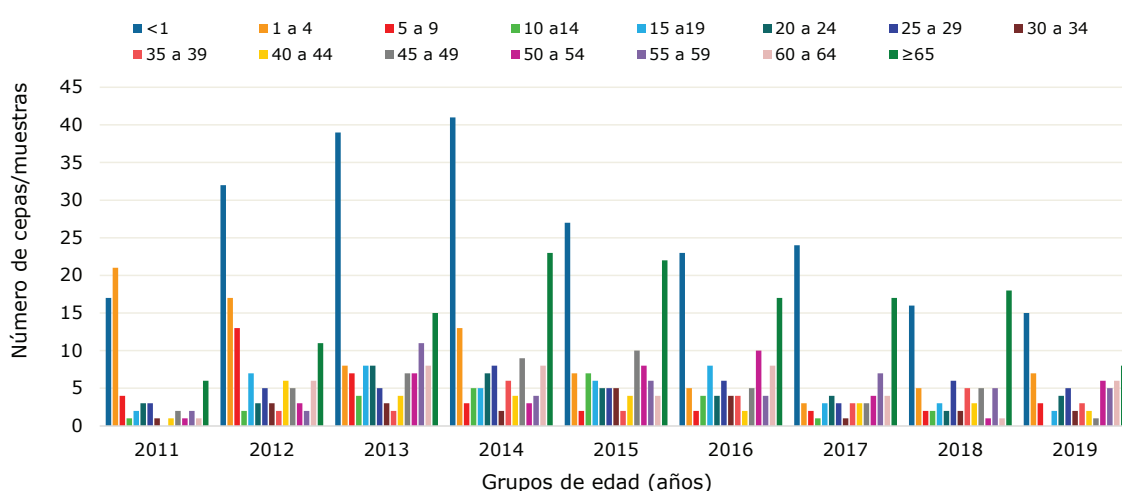
Figura 2. Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis*, según sexo y año. Chile 2011-2019



Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas. Instituto de Salud Pública de Chile.

En el análisis según edad, este dato no estaba registrado en 2 cepas del año 2011. Considerando todo el período de estudio, las cepas y muestras pertenecientes al grupo de menores de un año fueron las más frecuentes con 25,7% (234/912), seguido por el grupo de 65 años y más con un 15,0% (137/912) y de 1 a 4 años con un 9,4% (86/912), observando una disminución de este último grupo de edad desde el año 2013 en adelante (Figura 3).

Figura 3. Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis*, según edad y año. Chile 2011 - 2019



Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas. Instituto de Salud Pública de Chile

En relación a la procedencia de la cepa o muestra confirmada de *Nm* por el ISP, durante el periodo analizado el 53,7% (491/914) fueron derivadas desde la Región Metropolitana (RM), el 13,2% (121/914) de la Región de Valparaíso y el 6,9% (63/914) de Biobío. Asimismo, del total de cepas y muestras recibidas de la RM, el 64,4% (316/491) provenían del sector público de salud (Tabla 1).

Tabla 1. Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* según procedencia. Chile 2011 -2019

Región	Servicio de Salud	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total	Total Región
Arica y Parinacota	Arica	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	3
	Privado	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
Tarapacá	Iquique	2	1	2	1	2	1	0	3	0	12	14
	Privado	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2	
Antofagasta	Antofagasta	1	3	3	4	2	2	1	1	2	19	26
	Privado	0	0	2	1	2	1	0	0	0	6	
	Otros**	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
Atacama	Atacama	0	1	3	3	3	0	1	1	2	14	14
Coquimbo	Coquimbo	2	0	2	5	2	4	4	5	4	28	29
	Privado	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
Valparaíso	Aconcagua	1	2	4	2	7	2	2	2	0	22	121
	Valparaíso-San Antonio	2	14	6	4	3	7	2	1	2	41	
	Viña del Mar-Quillota	3	5	10	8	10	4	3	1	1	45	
	Privado	0	0	0	3	1	2	1	2	0	9	
	Otros**	0	1	0	1	1	1	0	0	0	4	
Metropolitana	Central	5	5	5	6	9	6	4	6	1	47	491
	Norte	6	5	8	5	5	5	3	6	7	50	
	Occidente	7	5	3	6	5	5	6	4	2	43	
	Oriente	6	8	11	4	5	6	4	2	1	47	
	Sur	2	9	7	15	10	3	7	2	4	59	
	Sur Oriente	4	12	12	18	4	3	6	8	3	70	
	Privado	11	18	22	29	21	20	11	8	16	156	
Otros**	2	2	7	3	3	1	0	1	0	19		
O' Higgins	O' Higgins	0	5	5	4	2	4	1	2	2	25	29
	Privado	0	0	0	0	1	0	1	2	0	4	
Maule	Maule	3	1	3	1	2	4	4	6	5	29	32
	Privado	0	0	0	0	1	1	0	1	0	3	
Ñuble ¹	Ñuble	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1
Biobío	Biobío	0	1	2	3	1	2	1	0	0	10	63
	Concepción	3	1	3	1	2	4	3	0	5	22	
	Ñuble	0	2	3	2	1	1	2	0	0	11	
	Talcahuano	0	5	1	1	3	2	3	1	0	16	
	Privado	0	0	2	0	0	0	0	0	2	4	
Araucanía	Araucanía sur	2	2	2	1	3	4	3	3	1	21	24
	Araucanía norte	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Privado	0	1	0	0	1	0	0	0	1	3	
Los Ríos	Valdivia	1	1	0	6	4	5	1	2	1	21	23
	Privado	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	
Los Lagos	Reloncaví	0	2	1	0	2	4	4	2	4	19	39
	Chiloé	1	0	0	0	0	1	1	0	0	3	
	Osorno	1	1	3	3	0	1	2	1	1	13	
	Privado	0	1	1	0	1	0	0	0	1	4	
Aysén	Aysén	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Magallanes	Magallanes	2	1	0	0	0	0	0	2	0	5	5
Total		67	117	136	141	120	106	82	76	69	914	914

** Otros: Públicos no pertenecientes al Sistema Nacional de Servicios de Salud.

¹: A partir del año 2019 se incluyen los casos cuyo establecimiento de origen corresponde a la Región de Ñuble.

Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas. Instituto de Salud Pública de Chile.

La Tabla 2 presenta el número y tasa de muestras y cepas confirmadas según región de derivación de la cepa o muestra, donde se observa que la RM presenta tanto el número como la tasa más elevada 6,7 por 100.000 habitantes (hab.), seguida por la Región de Valparaíso con una tasa de 6,6 por 100.000 hab. y Los Ríos con una tasa de 5,8 por 100.000 hab.

Tabla 2. Número y tasa* de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* según procedencia. Chile 2011 -2019

	2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		Total	
	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa
Arica y Parinacota	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0	0,0	1	0,4	0	0,0	1	0,4	0	0,0	0	0,0	3	1,3
Tarapaca	2	0,7	1	0,3	3	1,0	1	0,3	2	0,6	1	0,3	0	0,0	4	1,1	0	0,0	14	4,3
Antofagasta	1	0,2	3	0,5	5	0,9	6	1,0	4	0,7	3	0,5	1	0,2	1	0,2	2	0,3	26	4,3
Atacama	0	0,0	1	0,3	3	1,0	3	1,0	3	1,0	0	0,0	1	0,3	1	0,3	2	0,6	14	4,7
Coquimbo	2	0,3	0	0,0	3	0,4	5	0,7	2	0,3	4	0,5	4	0,5	5	0,6	4	0,5	29	3,8
Valparaíso	6	0,3	22	1,2	20	1,1	18	1,0	22	1,2	16	0,9	8	0,4	6	0,3	3	0,2	121	6,6
Metropolitana	43	0,6	64	0,9	75	1,1	86	1,2	62	0,9	49	0,7	41	0,5	37	0,5	34	0,4	491	6,7
O'Higgins	0	0,0	5	0,6	5	0,5	4	0,4	3	0,3	4	0,4	2	0,2	4	0,4	2	0,2	29	3,1
Maule	3	0,3	1	0,1	3	0,3	1	0,1	3	0,3	5	0,5	4	0,4	7	0,6	5	0,4	32	3,0
Ñuble ¹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,2	1	-
Biobío	3	0,2	9	0,6	11	0,7	7	0,4	7	0,4	9	0,6	9	0,6	1	0,1	7	0,4	63	3,9
Araucanía	2	0,2	3	0,3	2	0,2	1	0,1	4	0,4	4	0,4	3	0,3	3	0,3	2	0,2	24	2,4
Los Ríos	1	0,3	2	0,5	1	0,3	6	1,5	4	1,0	5	1,3	1	0,3	2	0,5	1	0,2	23	5,8
Los Lagos	2	0,2	4	0,5	5	0,6	3	0,4	3	0,4	6	0,7	7	0,8	3	0,3	6	0,7	39	4,6
Aysén	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Magallanes	2	1,2	1	0,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	1,2	0	0,0	5	3,0
Total	67	0,4	117	0,7	136	0,8	141	0,8	120	0,7	106	0,6	82	0,4	76	0,4	69	0,4	914	5,1

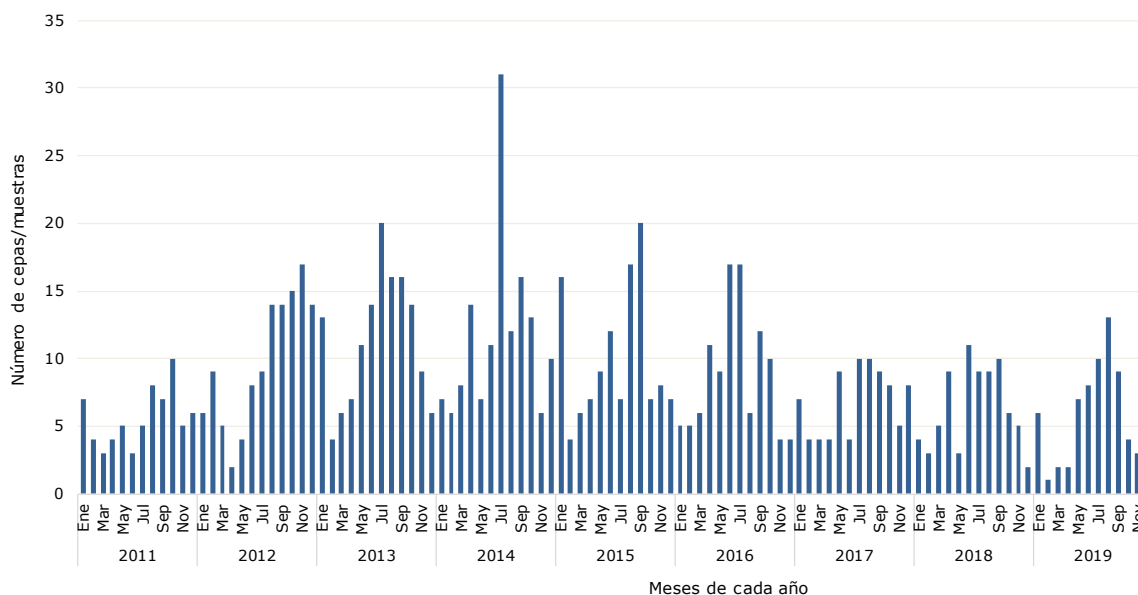
¹: A partir del año 2019 se incluyen los casos cuyo establecimiento de origen corresponde a la Región de Ñuble.

*: Tasa por 100.000 habitantes según proyecciones INE 2019. La tasa total 2011-2019 se calculó utilizando la población estimada 2015 (mitad de período).

Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas. Instituto de Salud Pública de Chile.

En la Figura 4 se observa un patrón estacional con aumento en el número de cepas y muestras confirmadas durante los meses de invierno e inicios de primavera.

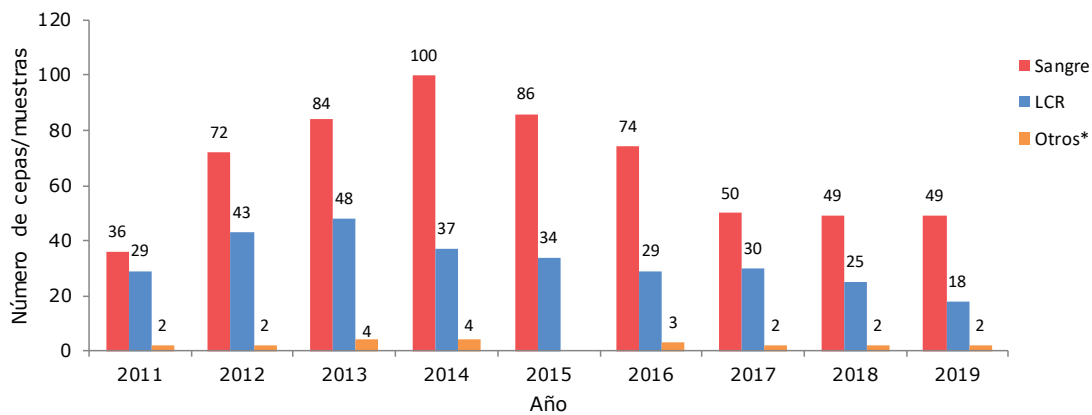
Figura 4. Número de cepas y muestras confirmadas de *Neisseria meningitidis*, según sexo y año. Chile 2011 -2019



Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas. Instituto de Salud Pública de Chile

Del total de casos confirmados de *Nm* durante el período, ya sea por PCR o método fenotípico, el 65,6% (600/914) provenían de muestras de sangre, el 32,1% (293/914) de LCR y 21 casos de otros líquidos estériles (Figura 5).

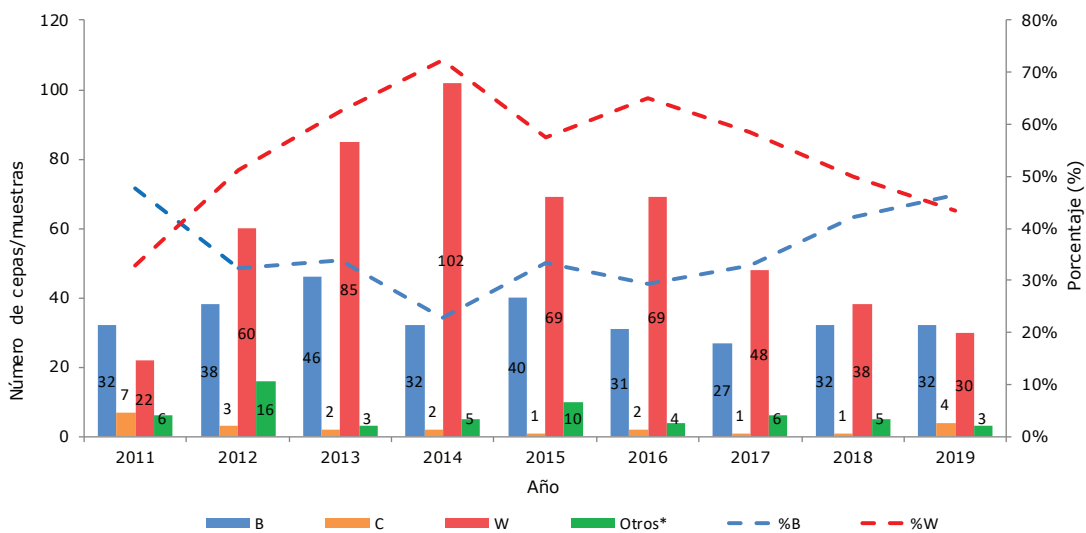
Figura 5. Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* según tipo de muestra y año de confirmación. Chile 2011 - 2019



* Otros: incluye líquidos estériles como líquido articular y pericárdico
Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas. Instituto de Salud Pública de Chile.

En relación al serogrupo de *Nm*, entre los años 2011 y 2019 el serogrupo W presentó la mayor frecuencia de cepas y muestras confirmadas con el 57,2% (523/914), donde en el año 2014 se alcanzó la cifra más elevada con un 72,3% (102/141) de las cepas y muestras de ese año. Lo sigue en frecuencia el serogrupo B con un 33,9% (310/914) de las cepas y muestras confirmadas durante el período, presentado la cifra más alta en el año 2013 con un 33,8% (46/136) de las cepas y muestras confirmadas ese año (Figura 6).

Figura 6. Número y porcentaje de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* según serogrupo y año. Chile 2011-2019

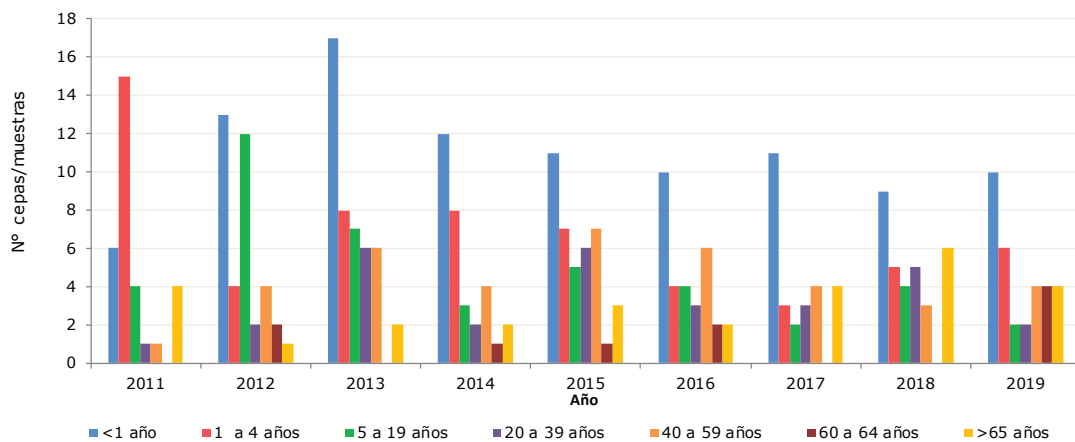


* Agrupa serogrupos Y, Z y no serotificables.
Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas. Instituto de Salud Pública de Chile.

N. meningitidis serogrupo B

Entre los años 2011 y 2019 se registraron 310 cepas y muestras de *Nm* serogrupo B. Al analizar su distribución según edad, una cepa no contaba con este dato, por lo que se evaluaron 309 cepas y muestras para esta variable. En este análisis se observó que durante todo el período estudiado el grupo de menores de 1 año presentó la frecuencia más elevada con un 32,0% (99/309), registrando la cifra más elevada en el año 2013 con un 37,0% (17/46) de las cepas y muestras confirmadas. Lo sigue el grupo de 1 a 4 años con un 19,4% (60/309) de las cepas y muestras confirmadas en el período evaluado, sin embargo, en el año 2011 este grupo registró un 48,4% (15/31) de las cepas y muestras confirmadas por el ISP ese año (Figura 7).

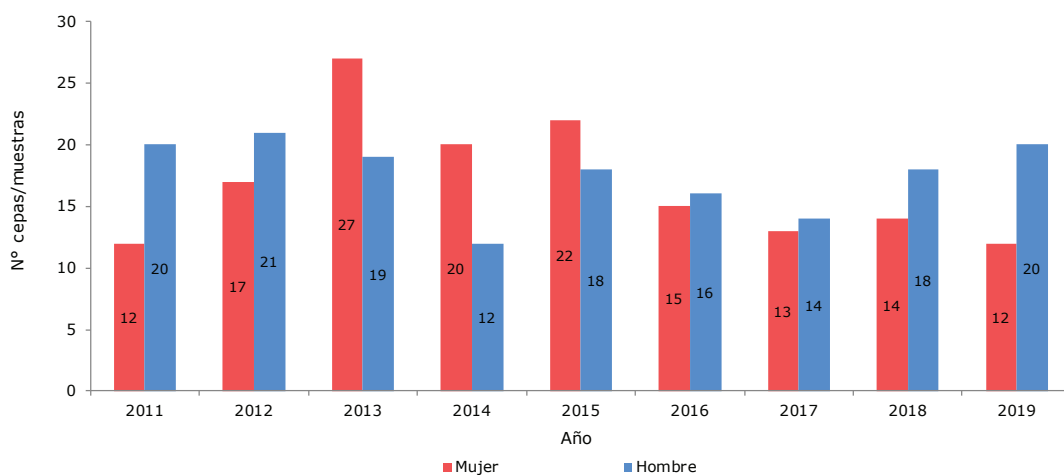
Figura 7. Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* serogrupo B según grupo de edad y año. Chile 2011 -2019



Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas. Instituto de Salud Pública de Chile.

Durante el periodo analizado, el 51% de las cepas y muestras confirmadas de *Nm* serogrupo B correspondieron a hombres (Figura 8).

Figura 8. Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* serogrupo B según sexo y año. Chile 2011 -2019



Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas. Instituto de Salud Pública de Chile.

La Tabla 3 presenta el número de casos confirmados por laboratorio de *N. meningitidis* serogrupo B por región y año. El 43,5% (135/310) de las cepas y muestras confirmadas en el periodo de estudio provienen de la RM, seguida de la Región de Valparaíso con el 15,8% (49/310).

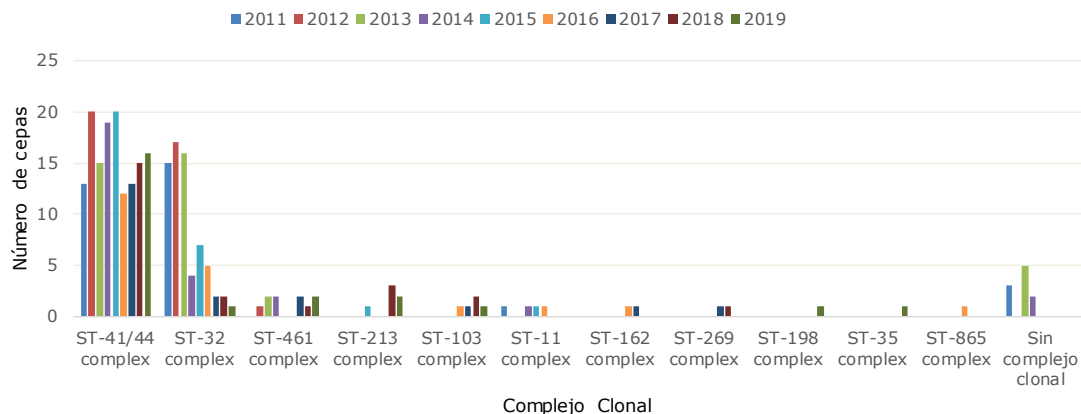
Tabla 3. Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* serogrupo B según procedencia y año. Chile 2011 -2019

Región	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Arica y Parinacota	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tarapaca	0	0	1	1	2	0	0	2	0	6
Antofagasta	1	2	3	1	0	1	1	1	0	10
Atacama	0	0	0	0	1	0	0	0	2	3
Coquimbo	1	0	1	1	1	3	2	2	4	15
Valparaíso	4	15	10	2	8	4	2	2	2	49
Metropolitana	15	10	16	19	19	11	16	15	14	135
O'Higgins	0	2	5	0	1	2	0	2	1	13
Maule	3	0	2	0	1	3	2	3	1	15
Ñuble	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Biobío	3	6	6	4	3	4	2	1	2	31
Araucanía	2	1	0	1	1	1	2	2	0	10
Los Ríos	0	0	0	1	2	2	0	1	1	7
Los Lagos	2	2	2	2	1	0	0	0	4	13
Aysén	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Magallanes	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2
Total	32	38	46	32	40	31	27	32	32	310

Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas. Instituto de Salud Pública de Chile.

Del total de 310 cepas y muestras de *Nm* serogrupo B, la caracterización molecular se realiza únicamente en cepas (n=259) y no en muestras (n= 51), sin embargo, 5 cepas no contaban con información por lo que se estudiaron 254 cepas. El complejo clonal más frecuente del período evaluado fue ST-41/44 complex con un 56,3% (143/254), donde el 55,2% (79/143) fueron del serosubtipo 19,13-1. En segundo lugar destaca el complejo clonal ST-32 complex con 27,2% (69/254), donde el 47,8% (33/69) fueron del serosubtipo 7-2,3 (Figura 9).

Figura 9. Distribución de complejos clonales de cepas de *Neisseria meningitidis* serogrupo B. Chile 2011-2019

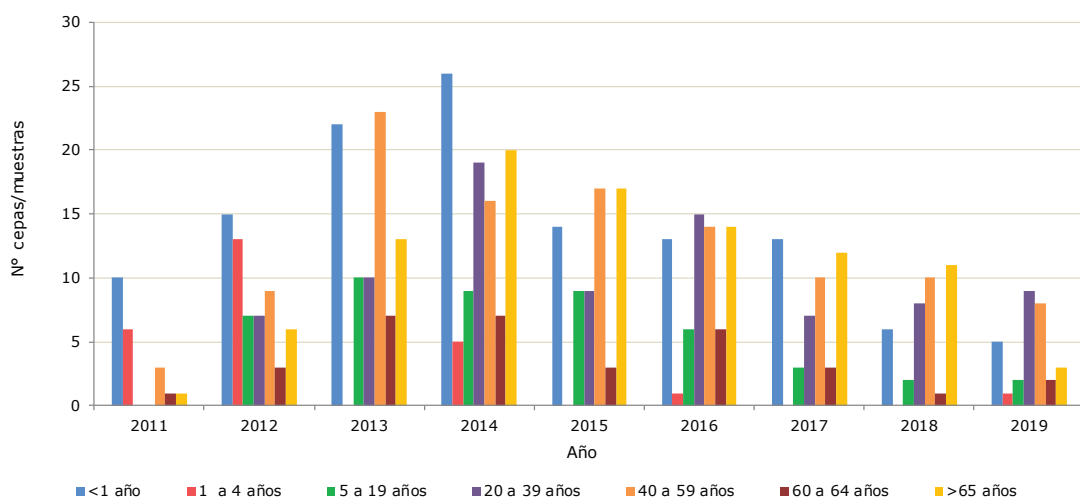


Fuente: Subdepartamento de Genética Molecular. Instituto de Salud Pública de Chile.

N. meningitidis serogrupo W

Entre los años 2011 y 2019 se registraron 523 cepas y muestras de *Nm* serogrupo W. Al analizar su distribución según edad, una cepa no registraba este dato en el año 2011, por lo que se evaluaron 522 cepas y muestras para esta variable. Durante el total del período estudiado, el grupo de edad menores de 1 año presentó la frecuencia más elevada con un 23,8% (124/522), alcanzando su cifra más elevada en el año 2014 con un 25,5% (26/102) de las cepas y muestras confirmadas ese año. Lo siguió en frecuencia el grupo de 40 a 59 años con 21,1% (110/522) del total, registrando el año 2013 la cifra más alta con un 27,1% (23/85) de las cepas y muestras confirmadas durante ese año y luego el grupo de 65 y más años con un 18,6% (97/522), registrado su cifra más elevada en el año 2014 con 19,6% (20/102) de las cepas y muestras confirmadas ese año. Durante el período analizado destaca la importante disminución de cepas y muestras confirmadas de *Nm* serogrupo W en el grupo de edad de 1 a 4 años desde el año 2013 en adelante (Figura 10).

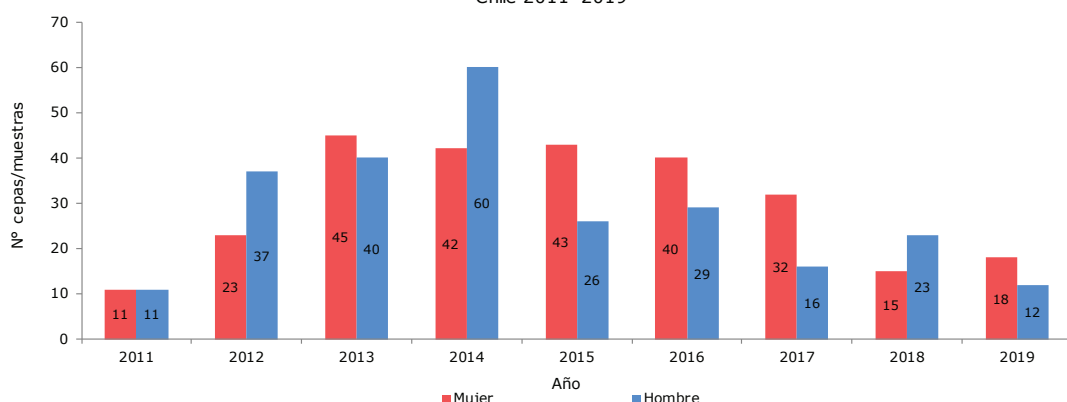
Figura 10. Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* serogrupo W según grupo de edad y año. Chile 2011 -2019



Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas. Instituto de Salud Pública de Chile.

La Figura 11 muestra el número de cepas y muestras confirmadas de *Nm* serogrupo W según sexo y año, donde el 51,4% (269/523) correspondieron a mujeres.

Figura 11. Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* serogrupo W según sexo y año. Chile 2011 -2019



Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas. Instituto de Salud Pública de Chile.

La Tabla 4 presenta el número de cepas y muestras confirmadas por laboratorio de *N. meningitidis* serogrupo W según región de procedencia y año. La RM registra la frecuencia más elevada con 60,0% (314/523) de las cepas y muestras confirmadas, seguida por la Región de Valparaíso con 11,5% (60/523) y Biobío con 5,2% (27/523).

Tabla 4. Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* serogrupo W según procedencia y año. Chile 2011 - 2019

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Arica y Parinacota	0	1	0	0	1	0	1	0	0	3
Tarapaca	0	1	2	0	0	1	0	2	0	6
Antofagasta	0	1	1	3	4	2	0	0	1	12
Atacama	0	0	3	3	1	0	1	1	0	9
Coquimbo	0	0	2	4	1	1	1	3	0	12
Valparaíso	0	4	9	15	12	11	6	3	0	60
Metropolitana	20	48	56	63	38	32	22	18	17	314
O'Higgins	0	1	0	4	0	6	2	3	1	17
Maule	0	0	1	1	2	2	2	2	4	14
Ñuble	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Biobío	0	0	5	3	4	5	5	1	4	27
Araucanía	0	2	2	0	3	1	1	0	2	11
Los Ríos	1	0	1	5	1	3	1	1	0	13
Los Lagos	0	2	3	1	2	5	6	3	1	23
Aysén	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Magallanes	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2
Total	22	60	85	102	69	69	48	38	30	523

Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas. Instituto de Salud Pública de Chile.

Del total de 523 *Nm* serogrupo W, 484 correspondían a cepas y 39 a muestras. La caracterización molecular se realizó en 476 cepas. De las cepas analizadas, el complejo clonal más frecuente durante el período evaluado fue ST-11 complex con un 98,5% (469/476), donde el 96,4% (452/469) fueron del serosubtipo 5,2 (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución de complejos clonales de cepas de *Neisseria meningitidis* serogrupo W. Chile 2011 - 2019

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
ST-11 complex	19	59	77	88	64	62	42	33	25	469
Sin complejo clonal			1			1				2
ST-103 complex						1				1
ST-22 complex		1								1
ST-32 complex	1									1
ST-35 complex	1									1
ST-41/44 complex	1									1
Total	22	60	78	88	64	64	42	33	25	476

Fuente: Subdepartamento de Genética Molecular. Instituto de Salud Pública de Chile.

Estudio de susceptibilidad antimicrobiana

En relación a la susceptibilidad a los antimicrobianos de *N. meningitidis*, se analizaron según porcentaje de cepas sensibles intermedias y resistentes, para cada uno de los antimicrobianos estudiados por año (Tabla 5).

Entre los años 2011 y 2019, el porcentaje de sensibilidad a penicilina varió entre un valor máximo de 58% el año 2017 hasta un 16% el 2019. Sin embargo, el 100% de las cepas fueron sensibles a ceftriaxona, cloranfenicol, rifampicina y ciprofloxacino.

A partir del año 2015, el ISP realiza estudio de susceptibilidad a azitromicina, registrando el 100% de sensibilidad de las cepas estudiadas hasta el año 2018. En el año 2019 el Laboratorio de Referencia identificó una cepa no sensible a azitromicina mediante métodos fenotípicos y confirmación molecular.

Tabla 6. Susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *N. meningitidis*.
Chile 2011 - 2019

Año	n*	Penicilina		Ceftriaxona	Cloranfenicol	Rifampicina	Ciprofloxacino	Azitromicina
		S	I	S	S	S	S	S
2011	63	33%	67%	100%	100%	100%	100%	-
2012	103	55%	45%	100%	100%	100%	100%	-
2013	118	51%	49%	100%	100%	100%	100%	-
2014	121	51%	49%	100%	100%	100%	100%	-
2015	97	48%	52%	100%	100%	100%	100%	100%
2016	91	55%	45%	100%	100%	100%	100%	100%
2017	64	58%	42%	100%	100%	100%	100%	100%
2018	62	34%	66%	100%	100%	100%	100%	100%
2019	64	16%	84%	100%	100%	100%	100%	98%**

S: Sensible, I: Intermedio

* Se analizaron 783 cepas en el período, ya que una cepa fue confirmada por biología molecular y no a través de cultivo.

** Una cepa resultó no sensible para azitromicina.

Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas. Instituto de Salud Pública de Chile.

4. SÍNTESIS DE RESULTADOS

Durante el período 2011 – 2019, el Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacterianas del ISP confirmó 914 casos de enfermedad invasora por *Neisseria meningitidis*. De estos, el 86,0% (n=784) fueron cepas confirmadas principalmente mediante cultivo y un caso por biología molecular y el 14,2% (n=130) fueron muestras confirmadas a través de PCR.

En el año 2011 se registró el menor número de cepas y muestras confirmadas (n=67) y el año 2014 el mayor (n=141). El 50,5% de las cepas y muestras pertenecían a mujeres y el 49,5% a hombres. Durante el período evaluado, las cepas y muestras más frecuentes fueron aquellas pertenecientes a menores de 1 año con un 25,7%, seguido por el grupo de 65 y más años con 15,0% y luego por el grupo de 1 a 4 años con 9,4%; este último grupo presentó una disminución desde el año 2013.

El 53,7% de las cepas y muestras provenían de la Región Metropolitana (RM), donde el 64,4% correspondían al sector público de salud. Lo seguían la Región de Valparaíso con 13,2% y Biobío con el 6,9% de las cepas y muestras confirmadas. En relación a la tasa la RM registró 6,7 por 100.000 hab., seguida por Región de Valparaíso con 6,6 por 100.000 hab. y Los Ríos con una tasa de 5,8 por 100.000 hab.

Así también, se observó un patrón estacional de las cepas y muestras confirmadas con mayor frecuencia en los meses de invierno e inicios de primavera.

De los 914 casos confirmados de *Nm* por cultivo o PCR, el 65,6% provenían de muestras de sangre, el 32,1% de LCR y el resto de otros líquidos normalmente estériles.

El serogrupo W presentó la mayor frecuencia de cepas y muestras confirmadas durante el período con un 57,2%, alcanzando el 72,3% de las cepas y muestras del año 2014. Lo siguió en frecuencia el serogrupo B con un 33,9% del total de las cepas y muestras confirmadas durante el período, serogrupo que mantuvo una frecuencia estable.

En relación a *Nm* serogrupo B, las cepas y muestras pertenecientes al grupo de edad de menores de 1 año fueron las más frecuentes con 32,0%, alcanzando la cifra más alta en el año 2013 (37,0% de las cepas y muestras confirmadas ese año), seguido por el grupo de 1 a 4 años con un 19,4% del total, mientras que en el 2011 este grupo de edad alcanzó al 48,4% de las cepas y muestras confirmadas ese año. Así también, el 51% de las cepas y muestras de *Nm* serogrupo B se obtuvieron de hombres y el 43,5% procedían de la Región Metropolitana.

En el análisis genético de las cepas de *Nm* serogrupo B, el complejo clonal más frecuente fue el ST-41/44 complex con un 56,3%, donde el 55,2% fueron del serosubtipo 19,13-1, seguido por el complejo clonal ST-32 complex con 27,2%, donde el 47,8% fueron del serosubtipo 7-2,3.

Respecto a *Nm* serogrupo W, la mayor frecuencia de cepas y muestras confirmadas en el período correspondió al grupo de menores de 1 año con 23,8%, alcanzando la cifra más alta en el año 2014 (25,5% de las cepas y muestras confirmadas ese año). Lo siguió en frecuencia el grupo de 40 a 59 años con un 21,1% del total, registrando la cifra más elevada en el año 2013 (27,1% de las cepas y muestras confirmadas ese año) y el grupo de 65 años y más con un 18,6% (97/522), registrado su mayor cifra en el año 2014 (19,6% de las cepas y muestras confirmadas ese año). Durante el período analizado, destaca la importante disminución de cepas y muestras confirmadas en el grupo de 1 a 4 años desde el año 2013 en adelante. Así también, el 51,4% de las cepas y muestras de *Nm* serogrupo W correspondieron a mujeres y un 60% provenían de la Región Metropolitana.

En el análisis genético de las cepas de *Nm* serogrupo W, el complejo clonal más frecuente del período evaluado fue el ST-11 complex con un 98,5%, donde el 96,4% fueron del serosubtipo 5,2, por lo que el clon predominante sería *Nm* serogrupo W ST-11 serosubtipo 5,2.

En relación a la susceptibilidad antimicrobiana, el 100% de las cepas fueron sensibles a ceftriaxona, cloranfenicol, rifampicina y ciprofloxacino. En el período estudiado se observa una disminución en la sensibilidad a penicilina debida a mecanismos no enzimáticos, principalmente mutaciones de PBP (Penicillin Binding Proteins).

Es esencial mantener la vigilancia de laboratorio de enfermedad invasora por *Neisseria meningitidis* a nivel nacional como importante fuente de información para la toma de decisiones en salud.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology. 8th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 836 p.
2. Roupheal NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: Biology, Microbiology, and Epidemiology. Methods in molecular biology (Clifton, NJ). 2012;799:1.
3. Kasper DL, Harrison. Principios de medicina interna. Mexico D.F.: McGraw-Hill Educación; 2016.
4. Organización Mundial de la Salud. Meningococcal meningitis [Internet]. 2019 [citado 21 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis>
5. Chin J, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre: informe oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2001.
6. Bennett JE, Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica- ClinicalKey [Internet]. 2016 [citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.uchile.idm.oclc.org/#!/browse/book/3-s2.0-C20140042335>
7. Díaz J, Cárcamo M, Seoane M, Pidal P, Cavada G, Puentes R, et al. Prevalence of meningococcal carriage in children and adolescents aged 10–19 years in Chile in 2013. Journal of Infection and Public Health. julio de 2016;9(4):506-15.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal | About the Disease | CDC [Internet]. 2019 [citado 25 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/meningococcal/about/index.html>
9. Borrow R, Alarcón P, Carlos J, Caugant DA, Christensen H, Debbag R, et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. Expert Review of Vaccines. 3 de abril de 2017;16(4):313-28.
10. Van de Beek D, Brouwer M, Hasbun R, Koedel U, Whitney CG, Wijdicks E. Community-acquired bacterial meningitis. Nat Rev Dis Primers. diciembre de 2016;2(1):16074.
11. Ministerio de Salud de Chile. Reglamento sobre notificación de enfermedades transmisibles de declaración obligatoria Decreto Supremo N° 158/04 [Internet]. EPI – Departamento de Epidemiología. 2005 [citado 1 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/aspectos-legales-decretos/>
12. Ministerio de Salud de Chile. ORD B51 No 08 – Vigilancia Epidemiológica de casos sospechosos de enfermedad meningocócica y medidas de control. [Internet]. EPI – Departamento de Epidemiología. [citado 1 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/aspectos-legales-circulares/>
13. Organización Panamericana de la Salud. OPS/OMS | SIREVA II [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2019 [citado 9 de diciembre de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5536:2011-sireva-ii&Itemid=3966&lang=es
14. Patel JB, Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [Internet]. 2017. Disponible en: https://clsi.org/media/1930/m100ed28_sample.pdf
15. UK NEQAS. Home - UK NEQAS | External Quality Assessment Services [Internet]. UK NEQAS. 2019 [citado 1 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://ukneqas.org.uk/>
16. Organización Mundial de la Salud. Manual de Bioseguridad en el Laboratorio. Ginebra (Suiza): OMS; 2005.
17. Instituto de Salud Pública de Chile. Guía de Bioseguridad para Laboratorios Clínicos. segunda edición. 2019.