



BOLETIN

Instituto de Salud Pública de Chile

Vol. 4, No. 3, Marzo 2014.

Vigilancia de Enfermedad Invasora *Streptococcus pneumoniae*. Chile, 2007 – 2013.

1. Antecedentes

Streptococcus pneumoniae es una bacteria Gram positiva, que coloniza con frecuencia la nasofaringe de los humanos, puede causar otitis media, sinusitis y puede también ser la etiología de cuadros invasores como septicemia, meningitis y neumonía (1). Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* son la primera causa de muerte por enfermedades inmunoprevenibles, estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que son responsables de 1.6 millones de muertes, de las cuales entre 333.000 y 529.000 muertes ocurre en menores de 5 años (2, 3, 4). Los grupos de riesgo de desarrollar Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) son los menores de 2 años, los adultos mayores y los inmunocomprometidos (5).

La virulencia de *S. pneumoniae* está relacionada con la composición y cantidad de antígenos capsulares expresada por la cepa (6). Se describen más de 90 serotipos de *S. pneumoniae* inmunológicamente diferenciables por sus cápsulas polisacáridas (7). Alrededor de 20 de estos serotipos son responsables de más del 80% de las infecciones invasivas y 11 más comunes dan cuenta del 70-75% de las formas graves en niños (8).

A partir de 1964 se reportaron cepas de *S.pneumoniae* resistentes a penicilina (CIM > 0,06 µg/ml) y posteriormente el incremento de la resistencia a ésta y otros antimicrobianos, expandida a casi todos los países del mundo, ha generado un grave problema de Salud Pública, señalando la necesidad de

controlar las infecciones neumocócicas por medios más efectivos, como la prevención a través de vacunas conjugadas específicas (7).

En Estados Unidos, en el año 2000 por primera vez se comienza a utilizar la vacuna conjugada heptavalente, los serotipos incluidos correspondían a los causantes de la mayoría de la ENI en ese país, 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F (9). En Chile desde enero de 2011 comenzó aplicarse la vacuna 10-valente (que incluye los antígenos 1, 4, 5, 14, 18C, 19F, 23F, 6B, 7F, 9V) a los niños nacidos desde el 1 de noviembre de 2010, mediante un esquema a los 2, 4 y 12 meses de edad. Asimismo, el Programa Nacional de Inmunizaciones del Ministerio de Salud de Chile incluye la vacuna 23-valente para los adultos mayores de 65 años (9).

Como toda enfermedad inmunoprevenible, debe conocerse el impacto en Salud Pública que la introducción de la vacuna generará en la carga de la ENI, así como también los serotipos más prevalentes causantes de ella. Ello se realiza a través del Sistema de Vigilancia de la infección neumocócica, adecuado para evaluar especialmente a través de la vigilancia de laboratorio los serotipos de reemplazo que aparezcan en la población general y en los vacunados (10).

El Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), es el Laboratorio Nacional y de Referencia para *Streptococcus pneumoniae*, y le corresponde según lo establece el Reglamento sobre Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria D.S. Nº158/2004, confirmar, serotipificar y vigilar la susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* de enfermedad invasora realizados por los laboratorios clínicos públicos y privados del país (11).

Chile, a través del ISP, forma parte del Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis (SIREVA II), implementado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a partir del año 2004, con el objetivo de conocer la distribución de los diversos serotipos y registrar la evolución de la resistencia a los antibióticos de elección para el tratamiento de esas infecciones (12).

2. Materiales y métodos

Se analizó la base de datos correspondiente a todas las cepas derivadas desde los laboratorios locales al ISP y que fueron confirmadas como *Streptococcus pneumoniae* por el Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana, entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2013.

El Laboratorio de Referencia de Bacteriología realiza la confirmación microbiológica a través de técnicas convencionales como Tinción de Gram, Solubilidad en bilis, y Susceptibilidad a la optoquina.

El estudio de susceptibilidad antimicrobiana es realizado por el método de difusión en agar y la determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) a penicilina y cefotaxima mediante la técnica de micro-dilución en caldo, según estándares del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) vigentes. La serotipificación capsular (Técnica de Quellung) se realiza según recomendaciones de la red SIREVA-OPS/OMS.

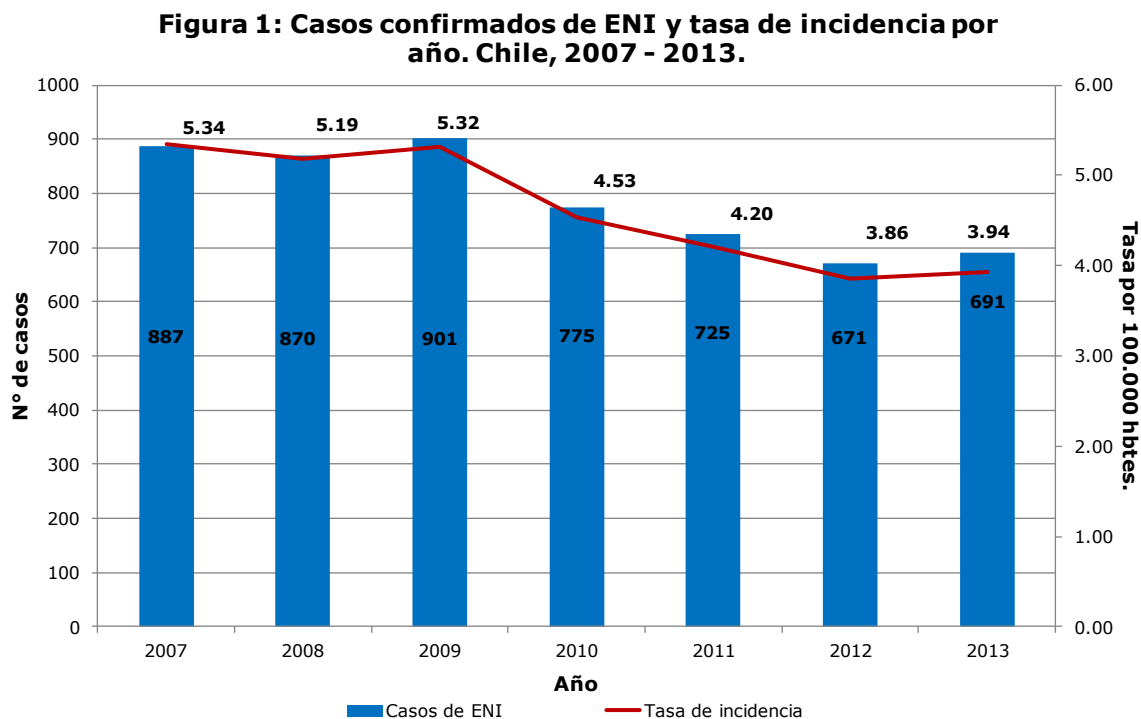
Los análisis se realizaron según fecha de obtención. Los datos se capturaron y procesaron en el paquete Excel 2007 y el software estadístico para el análisis de los datos, Stata 11. **Para el análisis de las cepas de *S. pneumoniae* se depuró la base de modo de asegurar que los análisis correspondan a casos.** Los resultados se representaron en tablas y gráficos para su mejor comprensión.

3. Resultados vigilancia de *Streptococcus pneumoniae* 2007 – 2013

En el periodo de vigilancia comprendido entre los años 2007 y 2013, se confirmaron 5.520 casos de Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) en el ISP. El año en que se confirmó el mayor número de casos fue el 2009, con el 16,3% del total de casos del periodo analizado (901 casos), y se observó una tendencia al descenso entre los años 2009 y 2012. Sin embargo, el año 2013 el número de casos aumentó un 3,0% respecto al año 2012, alcanzando los 691 casos.

Casos de ENI y tasa de incidencia, por año.

La tasa de incidencia del total de casos de ENI confirmados por laboratorio experimentó un descenso del 27,8% entre los años 2007 y 2012 (tasa de 5,34 por 100.000 habitantes en el año 2007 a 3,86 en el año 2012). El año 2013 la tasa fue de 3,94 casos por 100.000 habitantes. La tasa más alta se observó el año 2007, llegando a los 5,34 casos por 100.000 habitantes (figura 1).

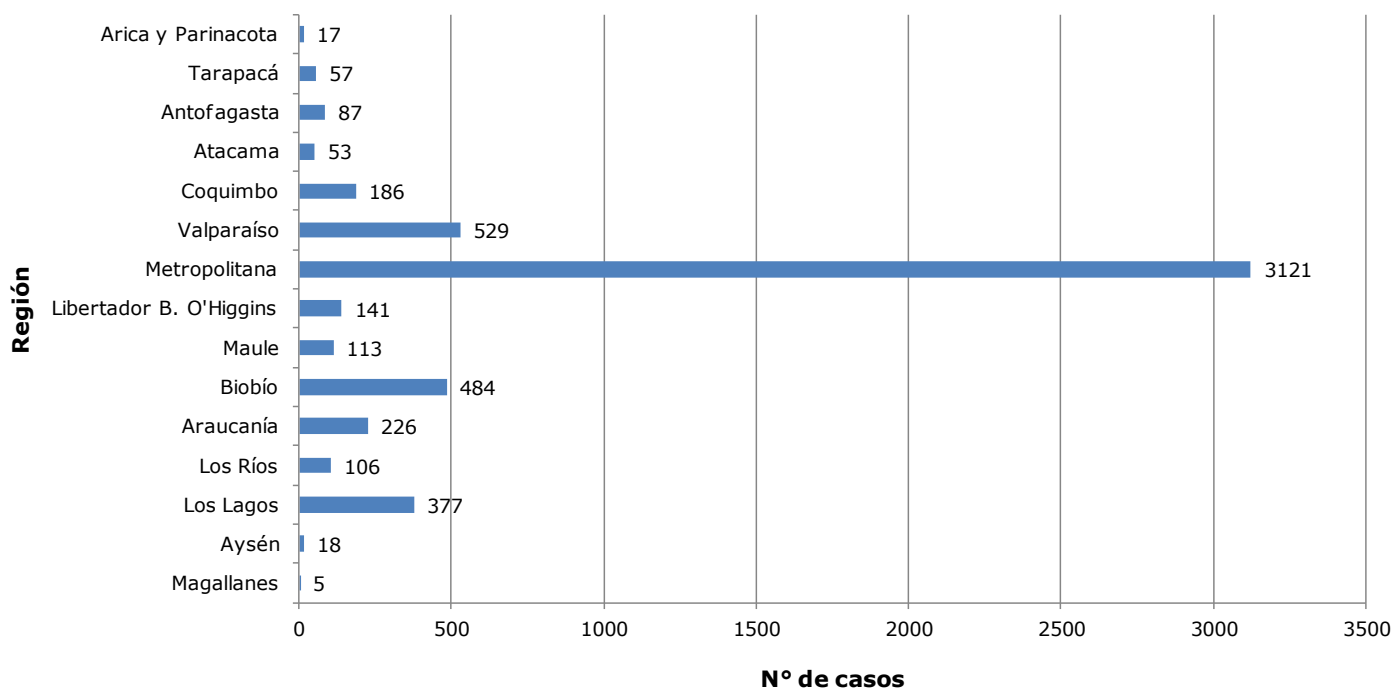


Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2014.

Casos de ENI y tasa de incidencia, por región.

Del total de casos confirmados de enfermedad invasora por *S. pneumoniae* en el periodo 2007 - 2013 (5.520 casos), el 56,5% provenían de la Región Metropolitana. Le siguen las regiones de Valparaíso y del Biobío con porcentajes de 9,6% y 8,8% (figura 2).

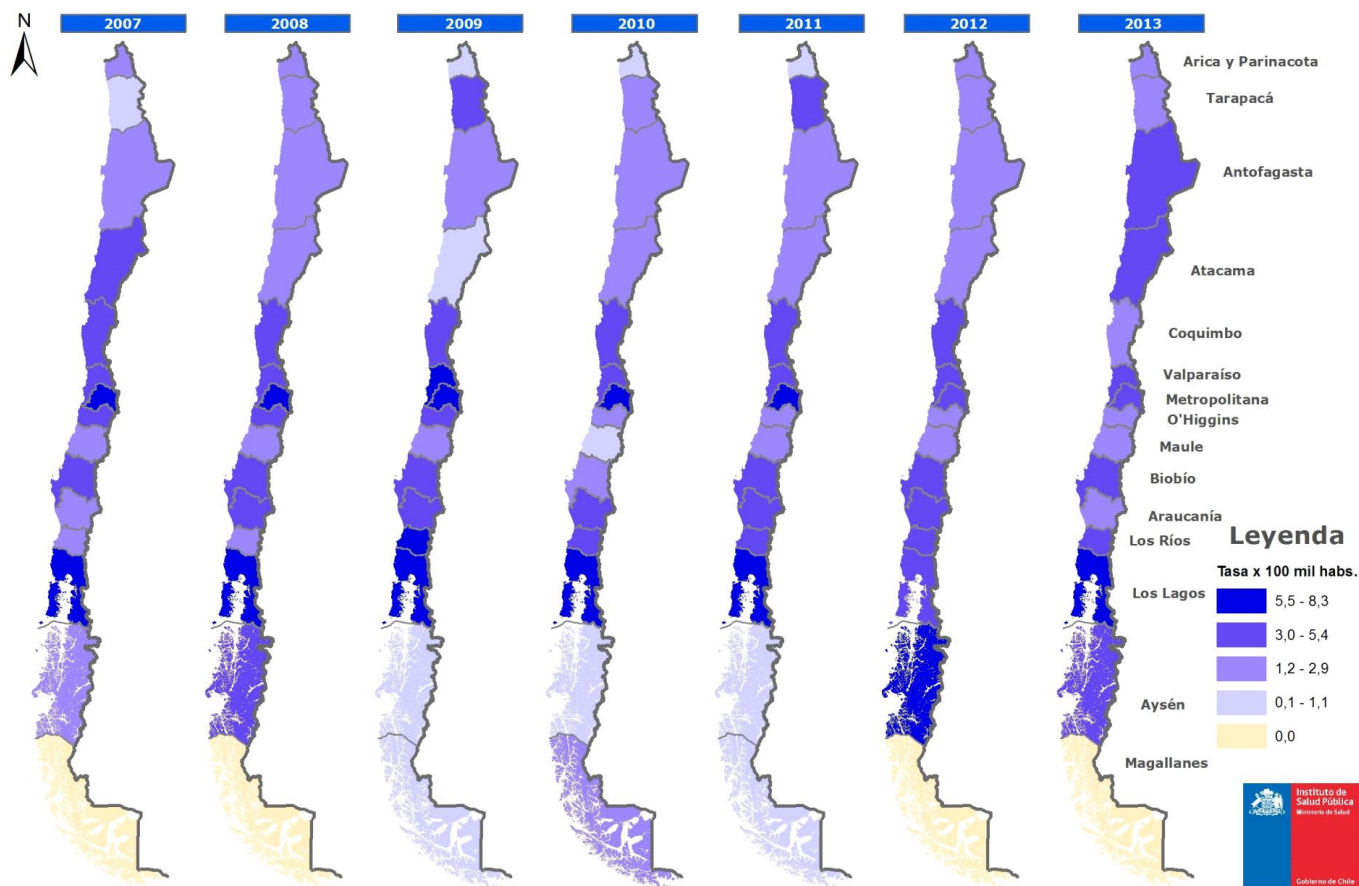
Figura 2: Distribución regional de casos confirmados de ENI. Chile, 2007 - 2013.



Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2014.

La figura 3, muestra la distribución regional de la tasa por 100.000 habitantes de casos de ENI confirmados por laboratorio en cada año de estudio. Se observó que las mayores tasas se concentraron en las regiones del centro y sur del país; a pesar que el año 2013 las regiones del norte como Antofagasta y Atacama mostraron un leve aumento.

Figura 3: Tasa de incidencia de ENI por 100.000 habitantes, por Región y año. Chile, 2007 - 2013.



Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2014.

Casos de ENI por grupos de edad.

En el total de casos confirmados de *S. pneumoniae* entre los años 2007 y 2013; 385 casos (7,0%) no disponen de información sobre la edad del paciente por lo que se descartaron de este análisis. Sin embargo, debemos destacar que el porcentaje de casos sin el dato de edad fue disminuyendo cada año, de 119 casos (13,4%) en el año 2007 llegando a un 1,0% durante el año 2013 (7 casos).

Los grupos etarios más afectados en el total de casos confirmados de ENI con información de la edad del paciente (5.135 casos) fueron los correspondientes

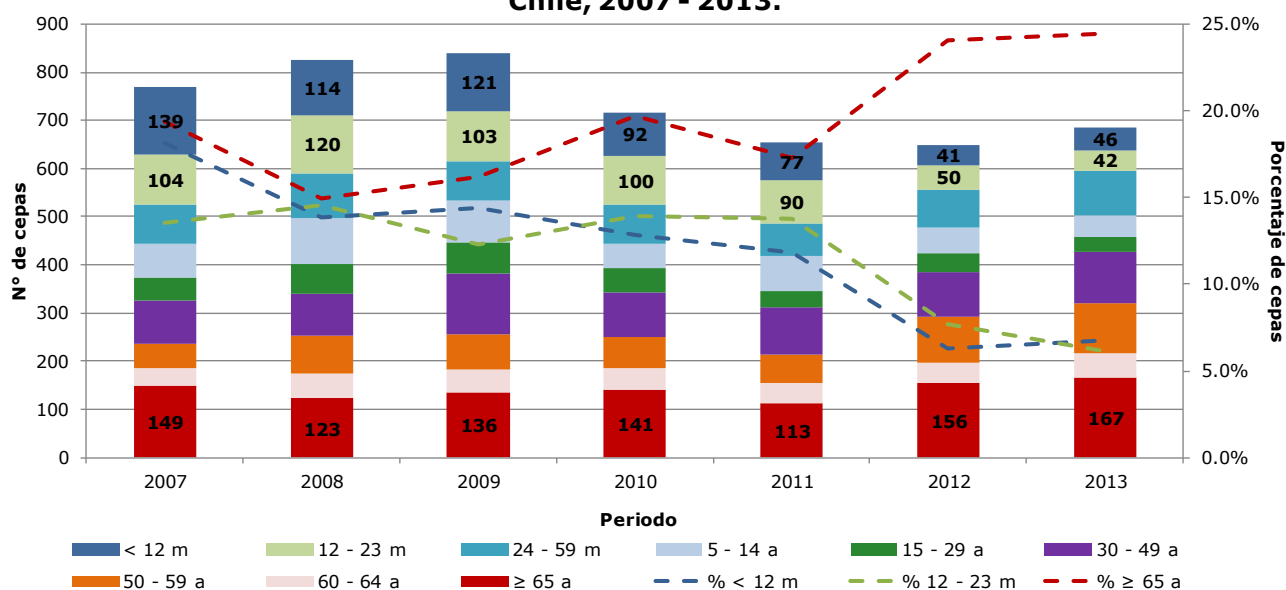
a adultos mayores de 65 o más años, adultos de 30 a 49 años, y menores de 12 meses, con porcentajes de 19,2%, 13,6% y 12,3% respectivamente.

Al comparar los casos de ENI por grupo etario entre los años 2007 y 2013, se observó que el número de casos en los menores de 12 meses disminuyó 66,9% entre 2007 y 2013, y 50,0% entre 2010 y 2013. En el grupo de 12 a 23 meses el número de casos disminuyó 59,6% entre 2007 y 2013, y 58,0% entre 2010 y 2013.

En los adultos de 65 o más años, el número de casos aumentó un 12,1% entre 2007 y 2013, y 18,4% entre 2010 y 2013. En el año 2013 se observó el mayor número de casos.

La figura 4 muestra la disminución del porcentaje correspondiente a menores de 12 meses y niños de 12 a 23 meses, y el aumento del porcentaje correspondiente a adultos mayores de 65 o más años.

Figura 4: Casos confirmados de ENI anualmente por grupo etario, y porcentaje correspondiente a menores de 2 y mayores de 64 años. Chile, 2007 - 2013.



Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2014.

La tabla 1 muestra la evolución de la tasa de ENI por grupos etarios, para los años 2007 al 2013. Los principales cambios se observaron en niños menores de 12 meses y en niños de 12 a 23 meses.

En los menores de 12 meses se observó una disminución de 67,5% en la tasa de incidencia entre 2007 y 2013, y del 50,0% entre 2010 y 2013; con tasas de 56,1 casos por 100.000 menores de 12 meses en 2007, 36,5 casos por 100.000 menores de 12 meses en 2010 y 18,2 casos por 100.000 menores de 12 meses en 2013.

En niños de 12 a 23 meses la tasa disminuyó 60,3% entre 2007 y 2013, 58,1% entre 2010 y 2013; con tasas de 42,0 casos por 100.000 niños de 12 a 23 meses en 2007, 39,9 casos por 100.000 niños de 12 a 23 meses en 2010 y 16,7 casos por 100.000 niños de 12 a 23 meses en 2013.

Tabla 1: Número de casos confirmados de ENI y tasa por 100.000 habitantes, por grupo etario y año. Chile, 2007 - 2013.

Grupo etario		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
< 12 m	n° de casos	139	114	121	92	77	41	46
	Tasa	56.1	45.8	48.3	36.5	30.5	16.3	18.2
12 - 23 m	n° de casos	104	120	103	100	90	50	42
	Tasa	42.0	48.3	41.2	39.9	35.8	19.9	16.7
24 - 59 m	n° de casos	81	93	83	81	68	80	93
	Tasa	10.8	12.5	11.1	10.9	9.1	10.7	12.4
5 - 14 a	n° de casos	70	97	87	51	71	53	46
	Tasa	2.6	3.6	3.3	2.0	2.8	2.1	1.8
15 - 29 a	n° de casos	47	60	64	49	35	40	30
	Tasa	1.2	1.4	1.5	1.1	0.8	0.9	0.7
30 - 49 a	n° de casos	90	89	126	95	98	93	106
	Tasa	1.9	1.8	2.6	1.9	2.0	1.9	2.2
50 - 59 a	n° de casos	50	77	72	62	60	93	103
	Tasa	2.9	4.4	3.9	3.2	3.0	4.5	4.8
60 - 64 a	n° de casos	38	52	48	46	41	42	51
	Tasa	6.2	8.2	7.4	6.8	5.9	5.8	6.8
≥ 65 a	n° de casos	149	123	136	141	113	156	167
	Tasa	10.7	8.5	9.1	9.1	7.1	9.4	9.7
Sin dato	n° de casos	119	45	61	58	72	23	7
Total		887	870	901	775	725	671	691

Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2014.

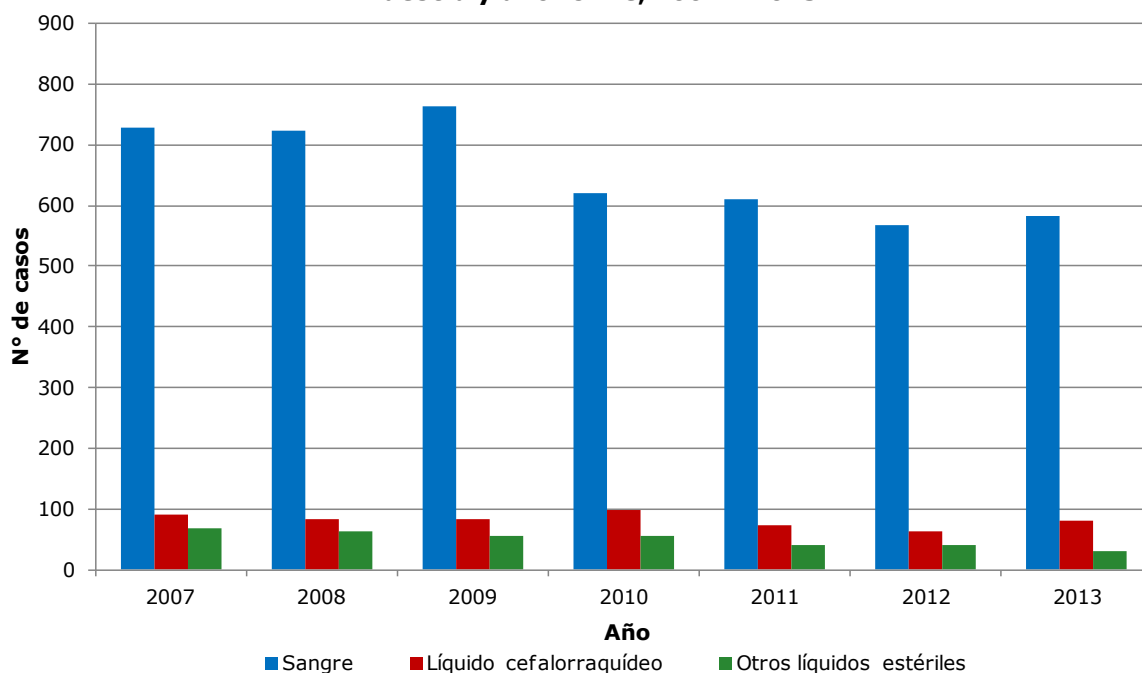
Casos de ENI por tipo de muestra.

Del total de casos confirmados de ENI en el periodo 2007 – 2013 (5.520 casos), el 83,2% provenía de muestras de hemocultivo, 10,4% provenía de muestras de líquido cefalorraquídeo y 6,4% de otros líquidos estériles.

La figura 5, muestra la distribución de los casos de ENI por tipo de muestra para los años del 2007 al 2013. En esta se observa que la distribución de los casos fue similar en cada año del periodo, predominando los casos provenientes de hemocultivo, seguido de los provenientes de líquido cefalorraquídeo.

Los tipos de muestra tales como líquido pleural, peritoneal, ascítico, articular, y otros menos frecuentes se clasificaron como “otros líquidos estériles”.

Figura 5: Distribución de casos confirmados de ENI por tipo de muestra y año. Chile, 2007 - 2013.



Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2013.

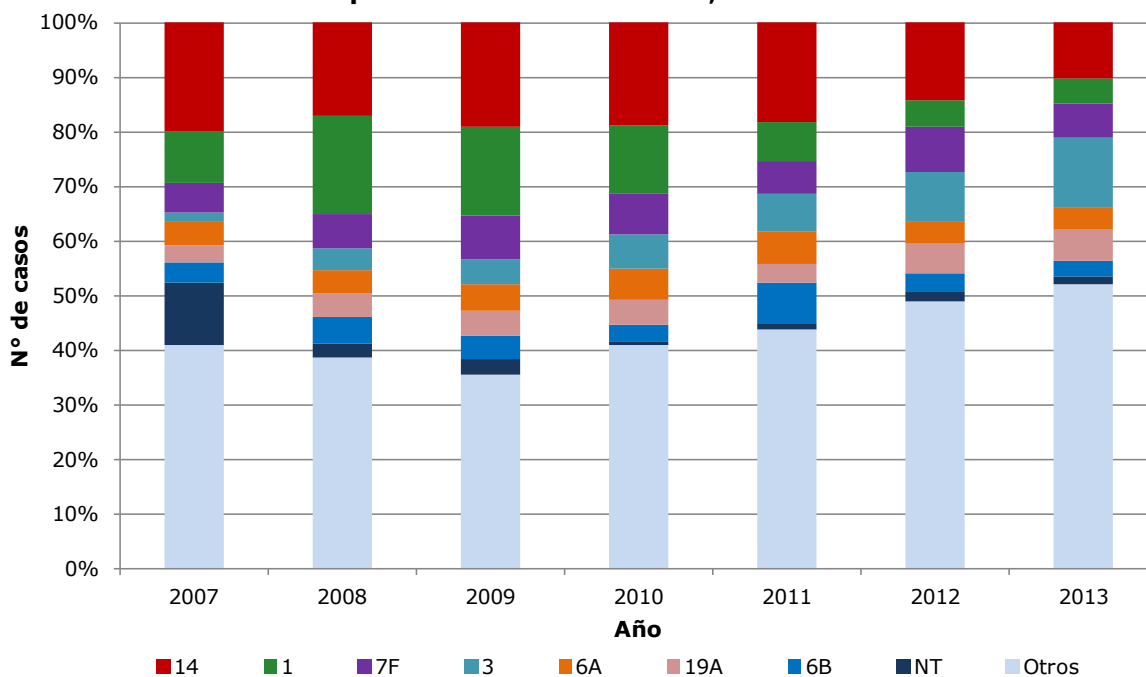
Casos de ENI por serotipo.

En el total de casos confirmados de ENI en el periodo de estudio, los serotipos más frecuentes fueron los serotipos 14, 1 y 7F, con porcentajes de 17,1%, 10,9% y 6,9% respectivamente. Les siguen los serotipos 3, 6A, 19A y 6B con porcentajes menores.

La figura 6 muestra la distribución de los casos confirmados de ENI en los serotipos más frecuentes. Se observó que los años 2007, 2009, 2010, 2011 y 2012 predominó el serotipo 14 respecto al resto de los serotipos, mientras que el año 2008 el serotipo 1 fue el más prevalente, y el 2013 el serotipo 3.

Se observa también un aumento en el número de casos correspondientes al serotipo 3 (14 casos en 2007, 61 en 2012, 88 en 2013).

Figura 6: Distribución porcentual de casos de ENI por año y serotipos más frecuentes. Chile, 2007 - 2013.



Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2014.

La tabla 2 muestra el número de casos de ENI por serotipo, su respectivo porcentaje, y el porcentaje de casos con serotipos incluidos en las vacunas 10 y 13-valente, en el periodo 2007 – 2013.

Al comparar la distribución de casos de ENI por serotipos antes y después del inicio de la vacunación, se destaca la disminución en el porcentaje de casos correspondientes al serotipo 1 entre 2010 y 2013 (de un 13% a un 5%). También se observó una disminución en los porcentajes correspondientes a los serotipos 5 y 14. En cuanto al serotipo 3, el cual no está incluido en la vacuna 10-valente, se observó un aumento en el porcentaje de casos entre 2010 y 2013; de un 6% a un 13% del total de casos.

El 57,1% de los casos confirmados de ENI en el periodo 2007 – 2013 correspondieron a serotipos incluidos en la vacuna 10-valente y 72,4% a serotipos incluidos en la vacuna 13-valente.

Tabla 2: Número y porcentaje de casos de ENI por serotipo y año. Chile, 2007 - 2013.

Serotipo	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		Total		10V	13V
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
1	84	9%	155	18%	147	16%	98	13%	52	7%	34	5%	31	4%	601	10.9%	X	X
3	14	2%	34	4%	39	4%	49	6%	49	7%	61	9%	88	13%	334	6.1%		X
4	17	2%	29	3%	19	2%	25	3%	23	3%	8	1%	30	4%	151	2.7%	X	X
5	30	3%	9	1%	23	3%	31	4%	25	3%	14	2%	2	0%	134	2.4%	X	X
6A	39	4%	39	4%	44	5%	43	6%	43	6%	27	4%	28	4%	263	4.8%		X
6B	33	4%	42	5%	39	4%	25	3%	53	7%	23	3%	21	3%	236	4.3%	X	X
7F	49	6%	55	6%	74	8%	57	7%	44	6%	55	8%	44	6%	378	6.8%	X	X
9V	9	1%	23	3%	20	2%	11	1%	13	2%	13	2%	19	3%	108	2.0%	X	X
14	176	20%	150	17%	171	19%	146	19%	132	18%	95	14%	71	10%	941	17.0%	X	X
16F	0	0%	0	0%	2	0%	3	0%	2	0%	8	1%	4	1%	19	0.3%		
18C	31	3%	32	4%	27	3%	27	3%	19	3%	25	4%	23	3%	184	3.3%	X	X
19A	28	3%	36	4%	43	5%	36	5%	26	4%	37	6%	39	6%	245	4.4%		X
19F	48	5%	36	4%	31	3%	36	5%	32	4%	21	3%	17	2%	221	4.0%	X	X
23F	36	4%	23	3%	36	4%	34	4%	20	3%	24	4%	26	4%	199	3.6%	X	X
NT	102	11%	24	3%	24	3%	3	0%	8	1%	11	2%	10	1%	182	3.3%		
Otros	191	22%	183	21%	162	18%	151	19%	184	25%	215	32%	238	34%	1324	24.0%		
Total	887		870		901		775		725		671		691		5520		57,1%*	72,4%*

*Porcentaje de casos con serotipos incluidos en las vacunas 10-valente y 13-valente.

Fuente: Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2014.

Casos de ENI por serotipo y edad.

La figura 7 muestra la distribución de casos por serotipos y grupo etario en menores de 15 años, comparando el periodo 2007 – 2010 con los años 2011, 2012 y 2013.

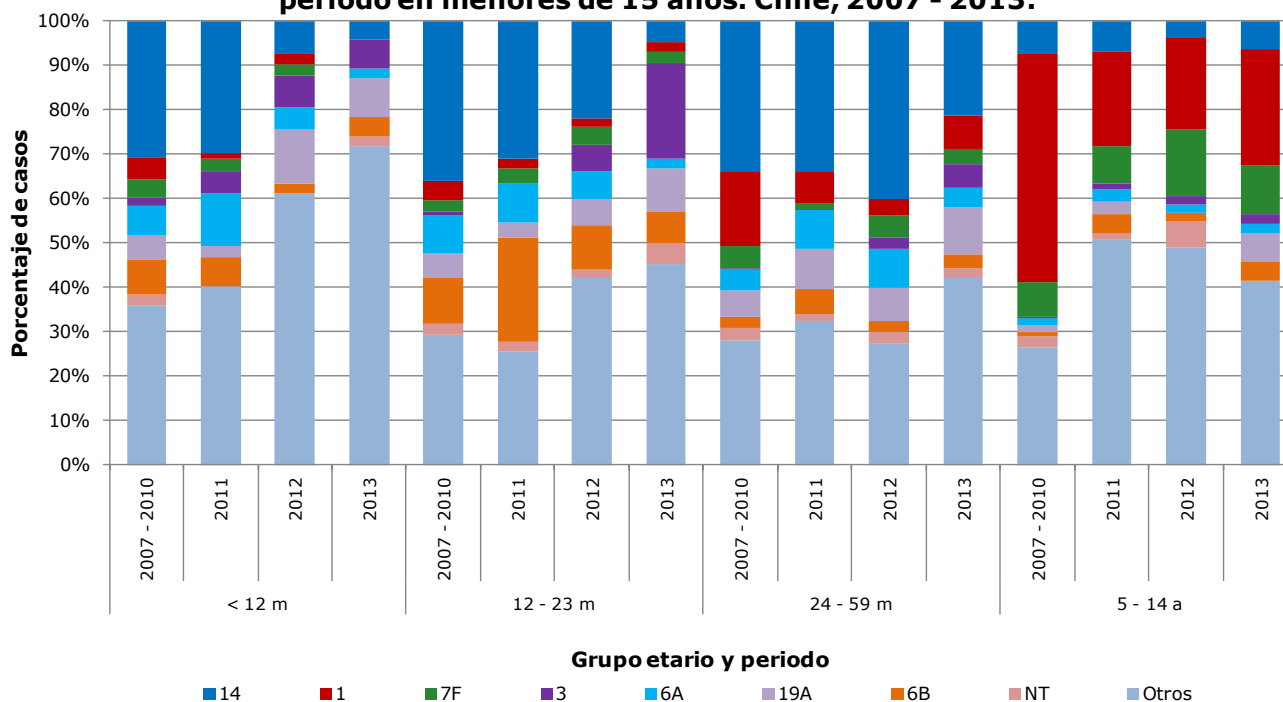
En menores de 12 meses se destaca la disminución de varios serotipos; el serotipo 14 disminuyó de 31% de los casos en 2007 – 2010 al 4% en 2013, el serotipo 1 de 5% en 2007 - 2010 a no aislarse en 2013, y el serotipo 7F de 4% en 2007 - 2010 a no aislarse en 2013. Los serotipos 6A y 6B también disminuyeron en este grupo etario.

En cuanto al serotipo 3, se observó un aumento al comparar el periodo 2007-2010 con el año 2013 (2% a 7%), al igual que el serotipo 19A, el cual aumentó de 6% en 2007 – 2010 a 9% en 2013, en este grupo etario (menores de 12 meses).

Al comparar la distribución de casos por serotipos en el periodo 2007-2010 con el año 2013 en niños de entre 12 y 23 meses, se observó la disminución del serotipo 14; de 36% al 5%, y el aumento en el serotipo 3; de 1% a 21%.

En niños de entre 24 y 59 meses no se observaron grandes cambios, y en niños de 5 a 14 se destacó la disminución del serotipo 1 entre 2007-2010 y 2013 (52% a 26%).

Figura 7: Distribución porcentual de casos de ENI por serotipo y periodo en menores de 15 años. Chile, 2007 - 2013.



Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2014.

La tabla 3 muestra la evolución del total de casos de ENI en menores de 2 años por serotipo, su respectivo porcentaje, y además el porcentaje de casos correspondientes a serotipos incluidos en las vacunas 10 y 13-valente.

Al comparar la distribución de los casos por serotipo en los años 2010 y 2013, en menores de 2 años, los principales cambios se observaron en los serotipos 14, 6A y 3. En los serotipos 14 y 6A se observó una disminución del porcentaje de casos; de 33% en 2010 a 5% en 2013 para el serotipo 14, y de 9% en 2010 a 2% en 2013 para 6A, mientras que el porcentaje correspondiente al serotipo 3 presentó un aumento de 0% en 2010 a 14% en 2013.

**Tabla 3: Número y porcentaje de casos de ENI en menores de 2 años, por serotipo y año.
Chile, 2007 - 2013.**

Serotipo	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		Total		10V	13V
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
1	7	3%	8	3%	20	9%	7	4%	3	2%	2	2%	1	1%	48	4%	X	X
3	2	1%	3	1%	8	4%	0	0%	4	2%	6	7%	12	14%	35	3%	X	X
4	5	2%	5	2%	2	1%	6	3%	3	2%	0	0%	0	0%	21	2%	X	X
5	4	2%	5	2%	6	3%	4	2%	4	2%	2	2%	0	0%	25	2%	X	X
6A	15	6%	17	7%	17	8%	17	9%	17	10%	5	5%	2	2%	90	7%		X
6B	21	9%	27	12%	19	8%	14	7%	26	16%	6	7%	5	6%	118	10%	X	X
7F	6	2%	11	5%	7	3%	6	3%	5	3%	3	3%	1	1%	39	3%	X	X
9V	0	0%	4	2%	3	1%	0	0%	2	1%	2	2%	2	2%	13	1%	X	X
14	81	33%	74	32%	78	35%	64	33%	51	31%	14	15%	4	5%	366	30%	X	X
16F	0	0%	0	0%	0	0%	1	1%	0	0%	1	1%	0	0%	2	0%		
18C	14	6%	12	5%	8	4%	12	6%	5	3%	5	5%	1	1%	57	5%	X	X
19A	12	5%	19	8%	8	4%	11	6%	5	3%	8	9%	8	9%	71	6%		X
19F	23	9%	11	5%	10	4%	16	8%	12	7%	1	1%	2	2%	75	6%	X	X
23F	14	6%	8	3%	11	5%	10	5%	4	2%	1	1%	3	3%	51	4%	X	X
NT	14	6%	6	3%	1	0%	1	1%	2	1%	1	1%	3	3%	28	2%		
Otros	25	10%	24	10%	26	12%	23	12%	24	14%	34	37%	44	50%	200	16%		
Total	243		234		224		192		167		91		88		1239		65,6%*	81,4%*

*Porcentaje de casos con serotipos incluidos en las vacunas 10-valente y 13-valente.

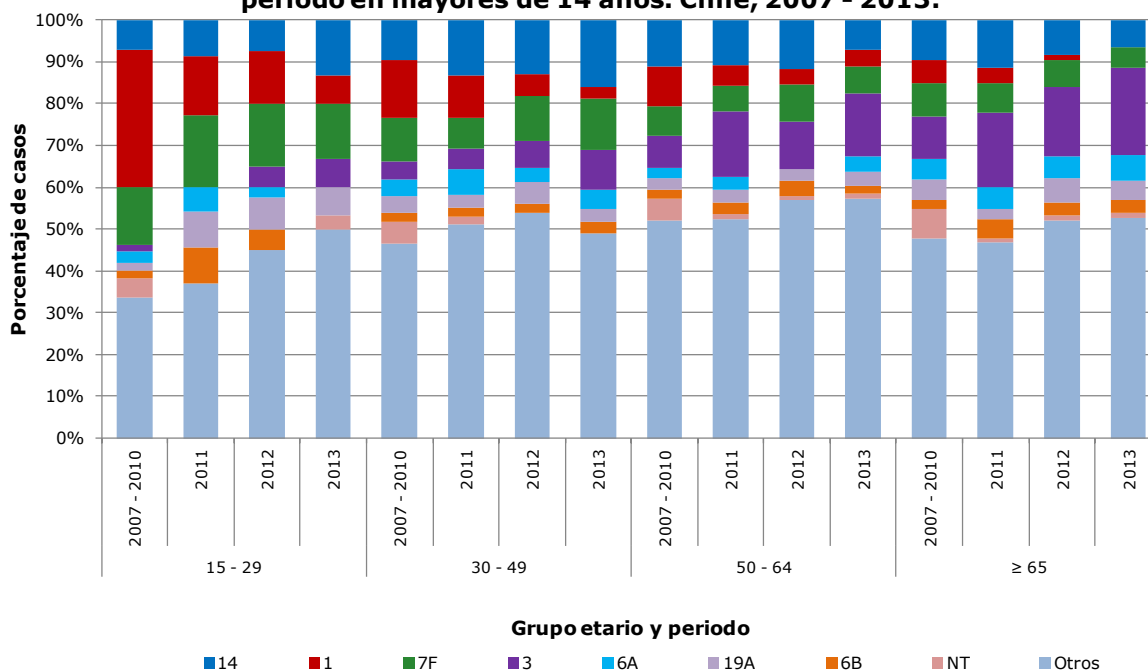
Fuente: Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2014.

La figura 8 muestra la distribución de casos por serotipos y grupo etario en mayores de 14 años, comparando el periodo 2007 - 2010 con los años 2011, 2012 y 2013. En el grupo de 15 a 29 años se destaca una disminución del porcentaje de casos correspondientes al serotipo 1; de 33% de los casos en el periodo 2007 - 2010 al 7% de los casos en 2013.

En adultos entre 30 y 49 años también se observó una disminución del serotipo 1; del 14% en 2007 - 2010 a 3% en 2013. En el grupo de 50 a 64 años no se observaron grandes cambios en la distribución de casos por serotipo.

En adultos mayores de 65 o más años se observó un aumento en el porcentaje de casos correspondientes al serotipo 3; del 10% en 2007 - 2010, al 21% en 2013, y una disminución del serotipo 1; del 5% en 2007 - 2010 a 0% en 2013.

Figura 8: Distribución porcentual de casos de ENI por serotipo y periodo en mayores de 14 años. Chile, 2007 - 2013.



Fuente: Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2014.

Análisis de susceptibilidad antimicrobiana.

La tabla 4 muestra el porcentaje de cepas sensibles, con sensibilidad intermedia, y resistentes a penicilina y cefotaxima, para cada año del periodo de estudio y según diagnóstico (meningitis y no meningitis).

En casos de meningitis se observó un porcentaje de sensibilidad a penicilina entre 67% y 78%. En cepas con diagnósticos distintos de meningitis, el porcentaje de sensibilidad a penicilina osciló entre 94% y 99% en todo el periodo.

El porcentaje de cepas sensibles a cefotaxima aisladas de casos de meningitis alcanzó el 96% en el año 2013. En cepas aisladas de diagnósticos distintos a meningitis, el porcentaje de sensibilidad osciló entre 92% y 99%.

Tabla 4: Susceptibilidad in vitro a penicilina y cefotaxima en cepas de *S. pneumoniae* . Chile, 2007 - 2013.

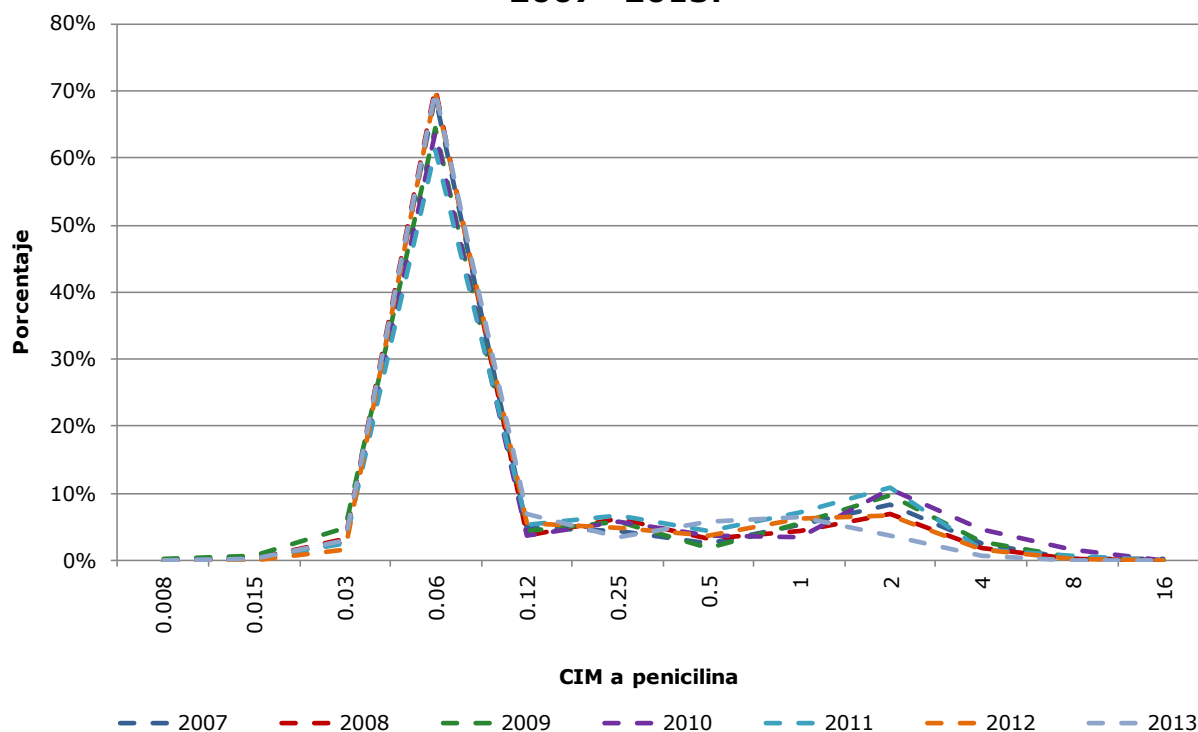
Antimicrobiano			2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Penicilina	Meningitis	% S	72%	78%	69%	67%	73%	75%	76%
		% R	28%	22%	31%	33%	28%	25%	24%
		n	109	102	97	105	80	73	85
	No meningitis	% S	97%	99%	97%	94%	98%	98%	99%
		% I	3%	2%	3%	5%	1%	2%	1%
		% R	0%	0%	0%	1%	1%	0%	0%
n		776	767	804	670	644	598	605	
Cefotaxima	Meningitis	% S	90%	93%	89%	89%	86%	95%	96%
		% I	6%	4%	10%	4%	13%	5%	4%
		% R	5%	3%	1%	8%	1%	0%	0%
		n	109	102	97	105	80	73	85
	No meningitis	% S	96%	98%	98%	92%	98%	98%	99%
		% I	3%	2%	1%	6%	2%	1%	1%
		% R	0%	0%	0%	1%	0%	0%	0%
		n	776	767	804	670	644	598	605

%S, %I, %R: porcentaje de cepas sensibles, con sensibilidad intermedia, y resistentes. n: total cepas analizadas.

Las cepas provenientes de LCR y/o con diagnóstico de meningitis se consideraron casos de meningitis.

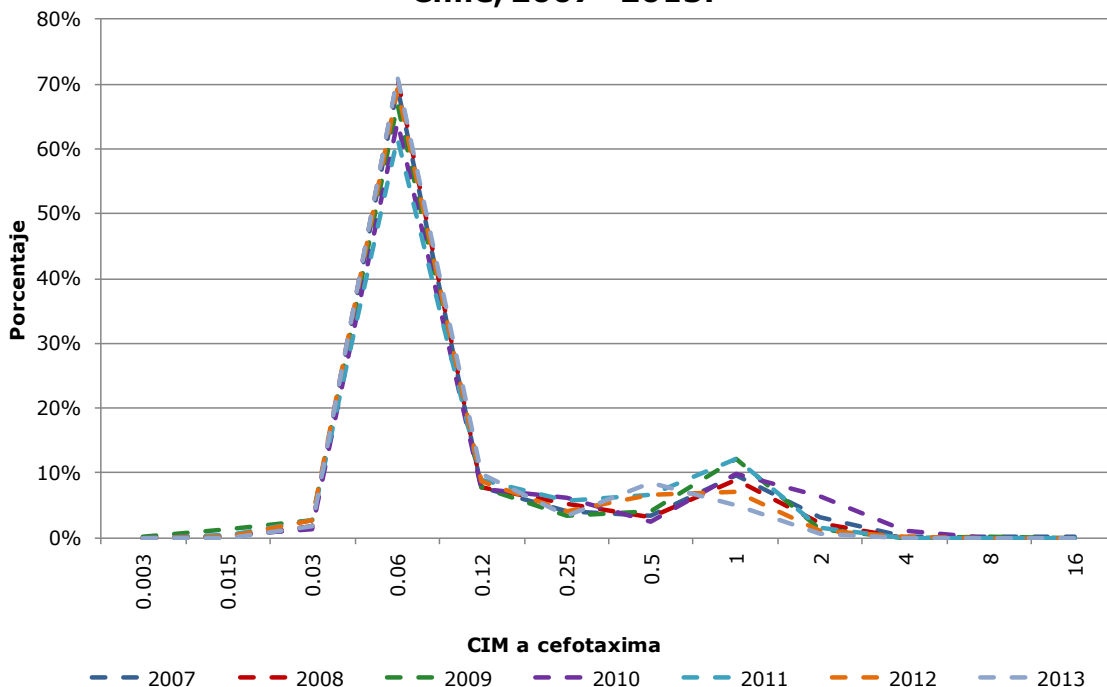
Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2014.

Figura 9: Susceptibilidad in vitro a penicilina, por año. Chile, 2007 - 2013.



Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2014.

Figura 10: Susceptibilidad in vitro a cefotaxima, por año. Chile, 2007 - 2013.



Fuente: Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2013.

La tabla 5 muestra la susceptibilidad a eritromicina, levofloxacino y vancomicina de las cepas provenientes de casos de ENI, para cada año del periodo de estudio. Los porcentajes de sensibilidad se mantuvieron relativamente constantes a través del tiempo, para cada uno de los antimicrobianos, con menores niveles de sensibilidad para eritromicina.

Tabla 5: Resultados análisis de susceptibilidad a eritromicina, levofloxacino y vancomicina en cepas de *S. pneumoniae*. Chile, 2007 - 2013.

Antimicrobiano		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Eritromicina	% S	73%	73%	72%	69%	64%	71%	74%
	% I	1%	1%	1%	1%	1%	0%	1%
	% R	26%	26%	27%	30%	35%	29%	24%
	n	886	870	901	775	725	671	691
Levofloxacino	% S	95%	93%	97%	99%	99%	99%	99%
	% I	4%	6%	3%	1%	1%	1%	0%
	% R	0%	1%	0%	0%	0%	0%	0%
	n	887	870	901	775	725	671	691
Vancomicina	% S	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	n	887	870	901	775	725	671	691

%S, %I, %R: porcentaje de cepas sensibles, con sensibilidad intermedia, y resistentes. n: total cepas analizadas.

Fuente: Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2014.

Análisis de susceptibilidad antimicrobiana por grupos etarios.

La tabla 6 muestra los resultados del análisis de susceptibilidad a penicilina y cefotaxima por grupos etarios. Se excluyeron del análisis las cepas sin información acerca de la edad del caso.

En casos de meningitis se observó un porcentaje superior de resistencia a penicilina en menores de 5 años, al comparar con el resto de los grupos etarios. En casos correspondientes a cuadros clínicos distintos de meningitis se observaron resultados similares en cuanto a la susceptibilidad a penicilina entre los distintos grupos etarios.

En casos de meningitis se observó un menor porcentaje de resistencia cefotaxima en mayores de 14 años. En casos con otros diagnósticos no se observó resistencia a cefotaxima en ningún grupo de edad.

Tabla 6: Susceptibilidad in vitro a penicilina y cefotaxima en cepas de *S. pneumoniae* por grupos etarios. Chile, 2007 - 2013.

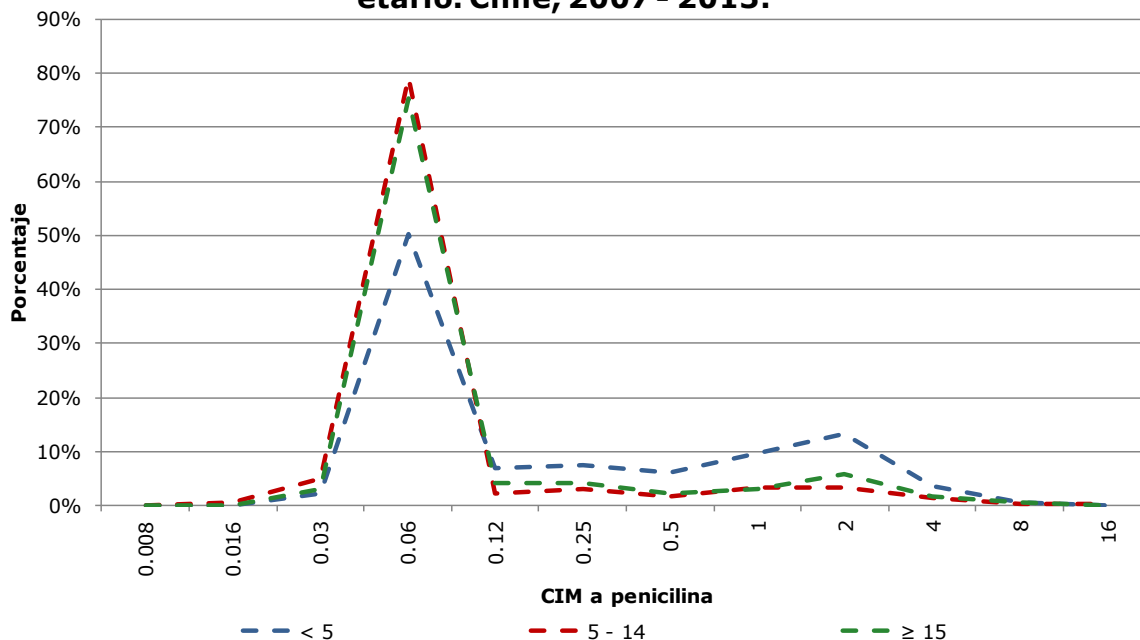
Antimicrobiano			< 5	5 - 14	≥ 15	Total
Penicilina	Meningitis	% S	62%	73%	77%	72%
		% R	38%	27%	23%	28%
		n	188	60	364	612
	No meningitis	% S	96%	99%	98%	97%
		% I	4%	1%	2%	2%
		% R	0%	0%	0%	0%
n		1628	415	2476	4519	
Cefotaxima	Meningitis	% S	85%	87%	94%	91%
		% I	10%	10%	4%	7%
		% R	5%	3%	2%	3%
		n	188	60	364	612
	No meningitis	% S	95%	99%	98%	97%
		% I	5%	0%	1%	3%
		% R	0%	0%	0%	0%
		n	1628	415	2476	4519

%S, %I, %R: porcentaje de cepas sensibles, con sensibilidad intermedia, y resistentes. n: total cepas analizadas.

Las cepas provenientes de LCR y/o con diagnóstico de meningitis se consideraron casos de meningitis.

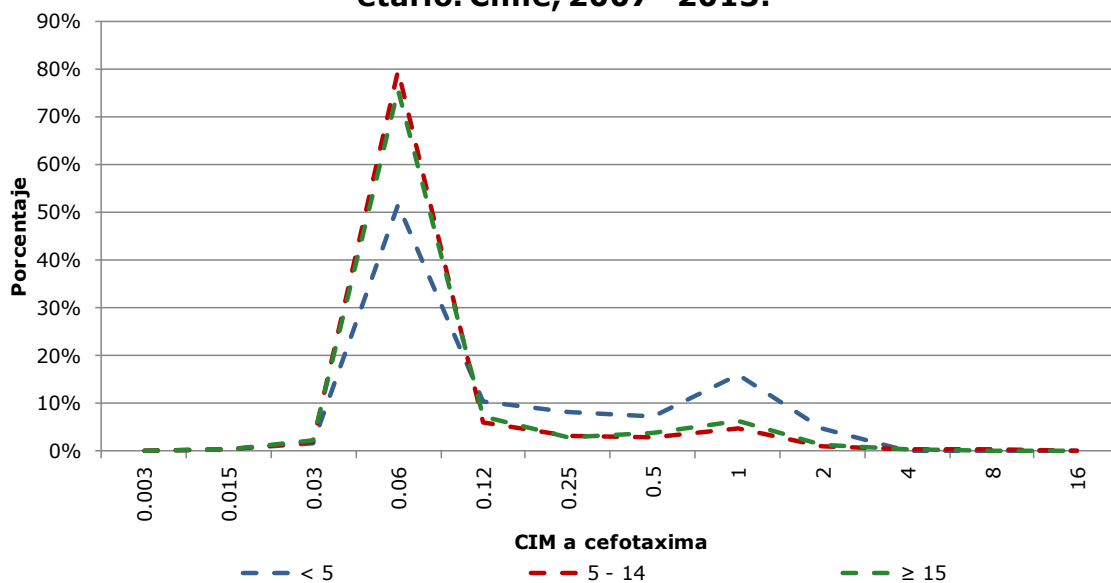
Fuente: Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2014.

Figura 11: Susceptibilidad in vitro a penicilina, por grupo etario. Chile, 2007 - 2013.



Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2014.

Figura 12: Susceptibilidad in vitro a cefotaxima, por grupo etario. Chile, 2007 - 2013.



Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2014.

La tabla 7 muestra la susceptibilidad a eritromicina, levofloxacino y vancomicina de las cepas provenientes de casos de ENI, por grupos etarios.

Se observó un menor porcentaje de cepas sensibles a eritromicina en menores de 5 años, al comparar con el resto de los grupos etarios. En cuanto a la susceptibilidad a levofloxacino, se observaron resultados similares en todos los grupos, con porcentajes de sensibilidad sobre un 96%.

Tabla 7: Resultados análisis de susceptibilidad a eritromicina, levofloxacino y vancomicina en cepas de *S. pneumoniae* por grupos etarios. Chile, 2007 - 2013.

Antimicrobiano		< 5	5 - 14	≥ 15	Total
Eritromicina	% S	52%	87%	81%	71%
	% I	1%	1%	1%	1%
	% R	47%	13%	19%	28%
	n	1818	475	2841	5134
Levofloxacino	% S	98%	97%	97%	97%
	% I	2%	3%	3%	3%
	% R	0%	0%	0%	0%
	n	1818	475	2842	5135
Vancomicina	% S	100%	100%	100%	100%
	n	1818	475	2842	5135

%S, %I, %R: porcentaje de cepas sensibles, con sensibilidad intermedia, y resistentes. n: total cepas analizadas.

Fuente: Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP, 2014.

4. Conclusión

En el periodo de estudio enero 2007 –2013 se confirmó un total de 5.520 casos de ENI. La menor cantidad de casos anual se confirmó en el año 2012 (671 casos). Al comparar la tasa de ENI de cada año del periodo, se observó una disminución del 27,8% entre 2007 y 2012; 5,34 por 100.000 habitantes en 2007 a 3,86 en 2012, luego aumentando levemente en 2013 llegando a una tasa de 3,94.

En el total de casos confirmados de ENI en el periodo de estudio, el 56,5% de los casos provenían de la Región Metropolitana, seguida de las regiones de Valparaíso y Biobío. La distribución regional de los casos de ENI fue similar en los distintos años del periodo.

Los grupos etarios más frecuentes en los casos de ENI confirmados entre los años 2007 y 2013, fueron los correspondientes a adultos mayores de 65 o más años (19,2%), de 30 a 49 años (13,6%), y niños menores de 12 meses (12,3%).

Al comparar las tasas de ENI por grupos etarios entre 2007 y 2013, se observó una disminución en los menores de 12 meses de 67,5% entre 2007 y 2013; 56,1 casos por 100.000 menores de 12 meses en 2007 a 18,2 en 2013. En niños de 12 a 23 meses la tasa de ENI disminuyó 60,3% entre 2007 y 2013; 42,0 casos por 100.000 niños de 12 a 23 meses en 2007 a 16,7 en 2013.

Los serotipos 14, 1 y 7F fueron los detectados con mayor frecuencia en el periodo de estudio, con porcentajes de 17,1%, 10,9% y 6,9%, respectivamente. Entre los años 2007 y 2013 se observó una disminución de 9% a 4% en el porcentaje de casos correspondientes al serotipo 1, y de 20% a 10% en los casos del serotipo 14. El porcentaje de casos correspondientes al serotipo 3 aumentó de 2% a 13%.

En cuanto a la distribución por serotipos, en menores de 2 años los principales cambios se observaron en los serotipos 14, 6A y 3. Se observó una

disminución en el porcentaje de casos correspondientes a los serotipos 14 y 6A, y un aumento el porcentaje correspondiente al serotipo 3.

En menores de 2 años, el 65,6% de los casos correspondieron a serotipos incluidos en la vacuna 10-valente y 81,4% de los casos a serotipos incluidos en la vacuna 13-valente. Sin embargo, para la totalidad de los casos, el 57,1% correspondió a serotipos incluidos en la vacuna 10-valente y el 72,4% a serotipos incluidos en la vacuna 13-valente.

Se observó una disminución en los casos correspondientes al serotipo 14 en menores de 12 meses; 31% de los casos en 2007 - 2010 a 4% en 2013, y en niños de 12 a 23 meses; de 36% en 2007 - 2010 a 5% en 2013. En este último grupo también se observó un aumento en el porcentaje de casos del serotipo 3, de 1% en 2007 - 2010 a 21% en 2013.

Con respecto al análisis de susceptibilidad a la penicilina, en los casos de meningitis se observó un porcentaje superior de resistencia en menores de 5 años. En casos de meningitis se observó un menor porcentaje de resistencia cefotaxima en mayores de 14 años.

5. Bibliografía

1. Flasche S, Van Hoek AJ, Sheasby E, Waight P, Andrews N, Sheppard C, et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccination on Serotype-Specific Carriage and Invasive Disease in England: A Cross-Sectional Study. Klugman KP, editor. PLoS Medicine. 5 de abril de 2011;8(4):e1001017.
2. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008. Recuperado a partir de: (http://who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/index.html).
3. World Health Organization. Weekly epidemiological record 2012; 14, 87: 129-144.
4. World Health Organization. Weekly epidemiological record [Internet]. 2007;82:93-104. Report No.: 12. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/wer/2007/wer8212.pdf>
5. Gladstone RA, Jefferies JM, Faust SN, Clarke SC. Continued control of pneumococcal disease in the UK - the impact of vaccination. Journal of Medical Microbiology. 2010;60(1):1-8.
6. Tali-Maamar H, Laliem R, Bentchouala C, Touati D, Sababou K, Azrou S, et al. Serotyping and antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Algeria from 2001 to 2010. Médecine et Maladies Infectieuses. Febrero de 2012;42(2):59-65.
7. Ruvinski RO. *Streptococcus pneumoniae*: Epidemiología y resistencia a antimicrobianos de las enfermedades invasoras en Latinoamérica. Rev Chil Infectol. 2001;18(Supl 1):10-4.
8. Johnson HL et al. Systematic Evaluation of Serotypes Causing Invasive Pneumococcal Disease among Children Under Five: The Pneumococcal Global Serotype Project. PLoS Medicine. 2010;7(10):e1000348.

9. Ministerio de Salud de Chile. Informe final Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI). Enero - Junio 2012 [Internet]. [citado 1 de febrero de 2013]. Recuperado a partir de: http://www.dipres.gob.cl/574/articles-89691_doc_pdf.pdf
10. Ministerio de Salud de Chile. Comité Asesor en vacunas y Estrategias de Inmunización (CAVEI). Fundamentos de las recomendaciones uso de vacuna neumococica [Internet]. 2010. Recuperado a partir de: <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/a5ae69ac6f4d0101e04001011e017b55.pdf>
11. Ministerio de Salud de Chile. Reglamento sobre Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria. Decreto Supremo N° 158. Departamento Asesoría Jurídica: Ministerio de Salud. Chile. 22 de octubre de 2004. (Disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/html/normas/DECRETO%20158.pdf>).
12. Cohen AL, Taylor T, Farley MM, Schaffner W, Leshner LJ, Gershman KA, et al. An Assessment of the Screening Method to Evaluate Vaccine Effectiveness: The Case of 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the United States. PLoS ONE. 2012;7(8):e41785.

Agradecimientos

Agradecemos especialmente a todas las personas que han participado en la recolección, envío, recepción, procesamiento y registro de las muestras, así como aquellas que han participado en la revisión de este documento.