

Vigilancia de laboratorio enfermedad invasora *Neisseria* *meningitidis* 2012-2022

VOL.13, NO.3, 2023.

Vigilancia de laboratorio enfermedad invasora *Neisseria meningitidis* 2012-2022

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 (4). La meningitis bacteriana afecta al tejido meníngeo y puede producir daño cerebral severo causando la muerte en alrededor de 1 de cada 10 personas y 1 de cada 5 presenta complicaciones graves (5).

Nm produce una de las formas bacterianas denominada meningitis meningocócica. 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 (6).

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 (7).

En países donde la infección por *Nm* es endémica, entre un 5 a 10% de la población son portadores asintomáticos en la nasofaringe (4), 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 (8). En una minoría de los individuos con colonización nasofaríngea, se produce evolución a la forma invasora de esta infección (6).

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 (6).

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 (7).

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 cefalorraquídeo (LCR) o torrente sanguíneo causando enfermedad meningocócica; la mayoría de las cuales son producidas por seis serogrupos capsulares: A, B, C, W, X e Y (3,7,9).

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 (10). 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 (10).

La meningitis es una inflamación de las meninges y el espacio subaracnoideo que también puede involucrar la corteza cerebral y el parénquima (11). La meningitis meningocócica se manifiesta clínicamente con fiebre, cefalea y rigidez de nuca. También se pueden presentar náuseas, vómitos, fotofobia y confusión (9). 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 (9). 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 (9).

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 (7). 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 (7). La confirmación etiológica es importante para instaurar prevención de casos secundarios, prever las complicaciones, así como realizar cultivos para establecer susceptibilidad antibiótica y la epidemiología, con la identificación de serogrupos (4,7).

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 (9).

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° 7/19, 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 (12).

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 (13), 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) (14).

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 (15). 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 la región.

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.

3. LIMITACIONES

Considerando que la información se recopiló mediante un plan de vigilancia y no mediante un plan de muestreo estadístico, cuyo fin es representar de manera apropiada a la población bajo estudio, es que las herramientas estadísticas aplicables al conjunto de datos son limitadas, incluyendo las metodologías en el plano inferencial.

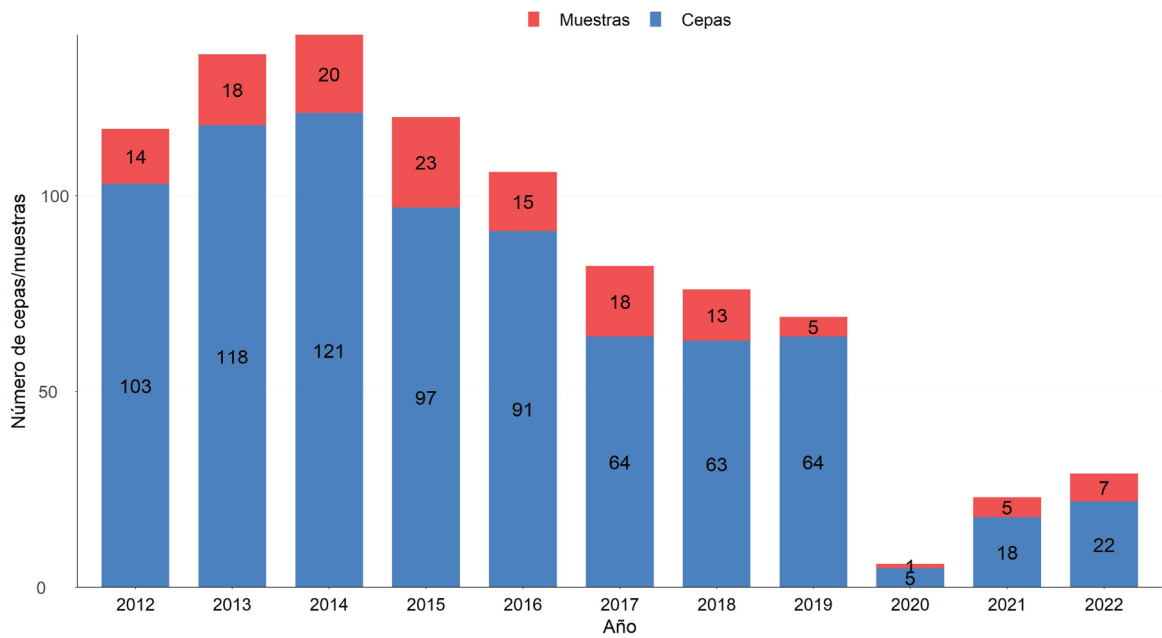
4. RESULTADOS

Entre el año 2012 y el 2022, el Laboratorio de Agentes de Meningitis Bacteriana del ISP confirmó 905 casos de enfermedad invasora por *Nm* (766 cepas y 139 muestras). De estos, el 84,6% (766/905) fueron confirmados mediante cultivo y el 15,4% (139/905) 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 de *Nm* por año del período evaluado. En el año 2014 se registró el mayor número de cepas y muestras confirmadas (n=141), para luego presentar una disminución hasta el año 2020 (n=6) en el contexto de la pandemia de COVID-19. Los años 2021 y 2022 se registró un alza de cepas y muestras confirmadas de *Nm* con 23 y 29 casos, respectivamente.

Figura 1.

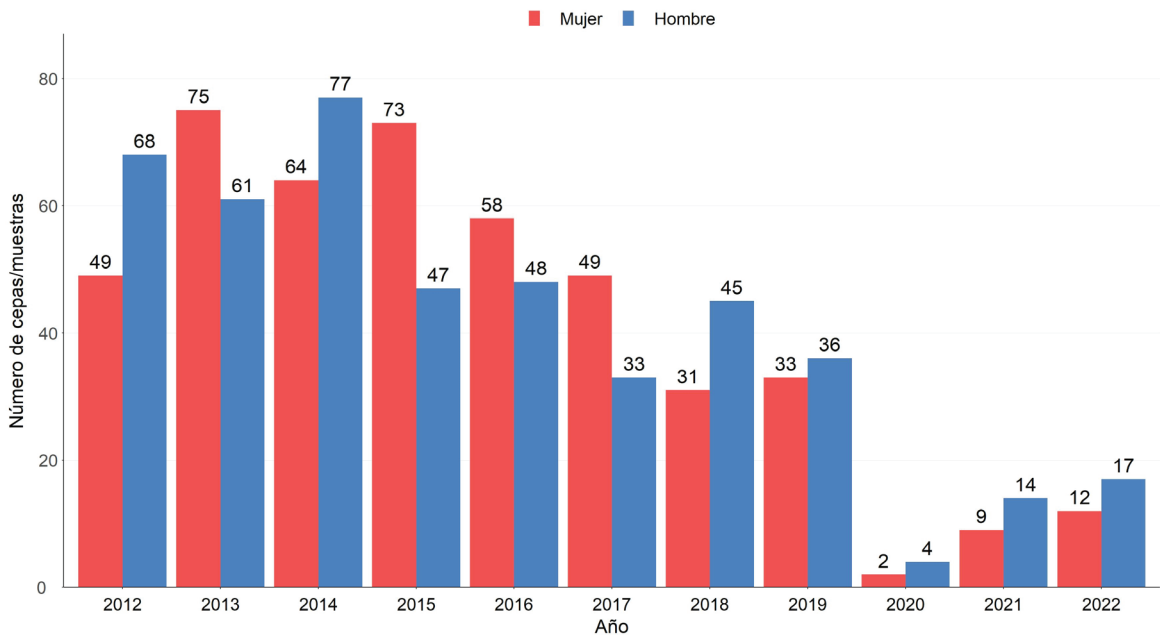
Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis*, según técnica de confirmación. Chile, 2012 – 2022.



Fuente: Laboratorio de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile.

En relación a la distribución según sexo, el 50,3% (455/905) de las cepas y muestras pertenecían a mujeres y 49,7% (450/905) a hombres (Figura 2).

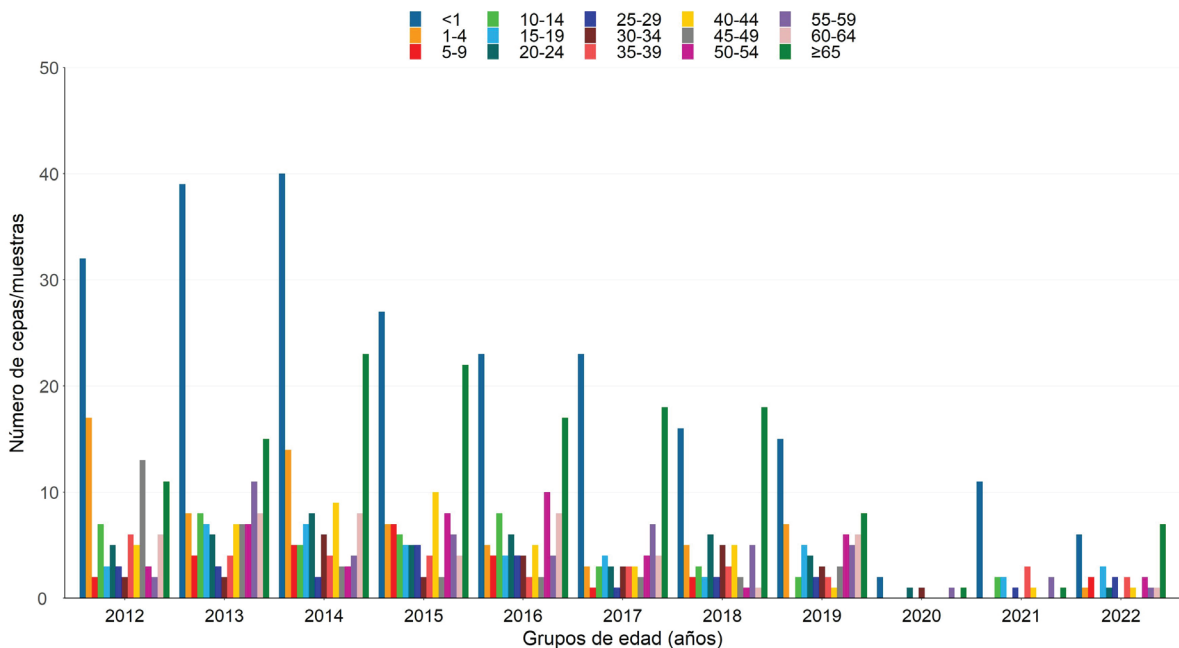
Figura 2.
Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis*, según sexo y año. Chile, 2012 – 2022.



Fuente: Laboratorio de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile.

En el análisis según edad, las cepas y muestras pertenecientes al grupo de menores de un año presentaron la frecuencia más elevada con un 25,9% (234/905), seguido por el grupo de 65 años y más con un 15,6% (141/905) y de 1 a 4 años con un 7,4% (67/905) (Figura 3). Se observa una disminución de la contribución porcentual del grupo de 1 a 4 años desde un 14,5% (17/117) el año 2012 hasta un 3,4% (1/29) en el año 2022.

Figura 3.
Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis*, según edad y año. Chile, 2012 – 2022.



Fuente: Laboratorio de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile.

En relación a la procedencia de la cepa o muestra confirmada de *Nm*, durante el período analizado el 52,7% (477/905) fueron derivadas desde la Región Metropolitana (RM), el 13,3% (120/905) de la Región de Valparaíso y el 7,5% (68/905) de Biobío. Asimismo, del total de cepas y muestras recibidas de la RM, el 65,0% (310/477) provenían del sector público de salud (Tabla 1).

Tabla 1. Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis*, según procedencia. Chile 2012 -2022.

Región	Servicio de Salud	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total	Total Región
Arica y Parinacota	Arica	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	3
	Privado	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Tarapacá	Iquique	1	2	1	2	1	0	3	0	0	0	0	10	12
	Privado	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	
Antofagasta	Antofagasta	3	3	4	2	2	1	1	2	1	1	0	20	28
	Privado	0	2	1	2	1	0	0	0	0	0	1	7	
	Otros* *	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Atacama	Atacama	1	3	3	3	0	1	1	2	0	0	0	14	14
Coquimbo	Coquimbo	0	1	5	2	4	4	5	4	0	0	0	25	27
	Privado	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Valparaíso	Aconcagua	2	4	2	7	2	2	2	0	0	0	0	21	120
	Valparaíso-San Antonio	14	6	4	3	7	2	1	2	0	0	0	39	
	Viña del Mar-Quillota	5	10	8	10	4	3	1	1	2	1	1	46	
	Privado	0	0	3	1	2	1	2	0	0	0	1	10	
	Otros* *	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	4	
Metropolitana	Central	5	5	6	9	6	4	6	1	1	0	4	47	477
	Norte	5	8	5	5	5	3	6	7	1	2	2	49	
	Occidente	5	3	6	5	5	6	4	2	0	4	1	41	
	Oriente	8	11	4	5	6	4	2	1	0	0	3	44	
	Sur	9	7	15	10	3	7	2	4	0	5	0	62	
	Sur Oriente	12	12	18	4	3	6	8	3	0	0	1	67	
	Privado	18	22	29	21	20	11	8	16	0	4	1	150	
	Otros* *	2	7	3	3	1	0	1	0	0	0	0	17	
O' Higgins	O' Higgins	5	5	4	2	4	1	2	2	0	0	1	26	30
	Privado	0	0	0	1	0	1	2	0	0	0	0	4	
Maule	Maule	1	3	1	2	4	4	6	5	0	1	1	28	31
	Privado	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	3	
Ñuble ¹	Ñuble								1	0	0	0	1	1
Biobío	Biobío	1	2	3	1	2	1	0	0	0	0	2	12	68
	Concepción	1	3	1	2	4	3	0	5	0	2	0	21	
	Ñuble	2	3	2	1	1	2	0	0	0	0	2	13	
	Talcahuano	5	1	1	3	2	3	1	0	1	0	1	18	
	Privado	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	4	
Araucanía	Araucanía sur	2	2	1	3	4	3	3	1	0	2	2	23	28
	Araucanía norte	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	
	Privado	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3	
Los Ríos	Valdivia	1	0	6	4	5	1	2	1	0	0	2	22	24
	Privado	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Los Lagos	Reloncaví	2	1	0	2	4	4	2	4	0	0	1	20	39
	Chiloé	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2	
	Osorno	1	3	3	0	1	2	1	1	0	0	0	12	
	Privado	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	5	
Aysén	Aysén	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Magallanes	Magallanes	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	3	3
Total		117	136	141	120	106	82	76	69	6	23	29	905	905

* * Otros: Públicos no pertenecientes al Sistema Nacional de Servicios de Salud.
¹: A partir del año 2019 se registran los casos cuyo establecimiento de origen corresponde a la Región de Ñuble. Entre los años 2012 y 2018 estos casos se incluyeron en la Región de Biobío.
Fuente: Laboratorio de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile.

La Tabla 2 presenta el número y tasa, tanto de las muestras como las cepas confirmadas, según región de derivación. Se observa que la RM presenta tanto el número como la tasa más elevada con un 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 región de procedencia. Chile, 2012 -2022

	2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022		Total 2012-2022	
	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa	n	tasa**
Arica y Parinacota	1	0,5	0	0,0	0	0,0	1	0,4	0	0,0	1	0,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	0,02
Tarapaca	1	0,3	3	1,0	1	0,3	3	0,9	1	0,3	0	0,0	4	1,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	13	0,07
Antofagasta	3	0,5	5	0,9	6	1,0	4	0,7	3	0,5	1	0,2	1	0,2	2	0,3	1	0,1	1	0,1	1	0,1	28	0,15
Atacama	1	0,3	3	1,0	3	1,0	3	1,0	0	0,0	1	0,3	1	0,3	2	0,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	14	0,08
Coquimbo	0	0,0	3	0,4	5	0,7	2	0,3	4	0,5	4	0,5	5	0,6	4	0,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	27	0,15
Valparaíso	22	1,2	20	1,1	18	1,0	22	1,2	16	0,9	8	0,4	6	0,3	3	0,2	2	0,1	1	0,1	2	0,1	120	0,65
Metropolitana	64	0,9	75	1,1	86	1,2	62	0,9	49	0,7	41	0,6	37	0,5	34	0,4	2	0,0	15	0,2	12	0,1	477	2,59
O'Higgins	5	0,6	5	0,6	4	0,4	3	0,3	4	0,4	2	0,2	4	0,4	2	0,2	0	0,0	0	0,0	1	0,1	30	0,16
Maule	1	0,1	3	0,3	1	0,1	3	0,3	5	0,5	4	0,4	7	0,6	5	0,5	0	0,0	1	0,1	1	0,1	31	0,17
Ñuble ¹	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,01
Biobío	9	0,6	11	0,7	7	0,4	7	0,4	9	0,6	9	0,6	1	0,1	7	0,4	1	0,1	2	0,1	5	0,3	68	0,37
Araucanía	3	0,3	2	0,2	1	0,1	3	0,3	4	0,4	3	0,3	3	0,3	2	0,2	0	0,0	3	0,3	3	0,3	27	0,15
Los Ríos	2	0,5	1	0,3	6	1,5	4	1,0	5	1,3	1	0,3	2	0,5	1	0,3	0	0,0	0	0,0	2	0,5	24	0,13
Los Lagos	4	0,5	5	0,6	3	0,4	3	0,4	6	0,7	7	0,8	3	0,3	6	0,7	0	0,0	0	0,0	2	0,2	39	0,21
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	0	0,0	0	0,00
Magallanes	1	0,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	1,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	0,02
Total país	117	0,7	136	0,8	141	0,8	120	0,7	106	0,6	82	0,4	76	0,4	69	0,4	6	0,0	23	0,1	29	0,1	905	4,91

¹ A partir del año 2019 se registran los casos cuyo establecimiento de origen corresponde a la Región de Ñuble. Entre los año 2012 y 2018 estos casos se incluyeron en la Región de Biobío.

* Tasas regionales por 100.000 habitantes según proyecciones INE en base al CENSO 2017.

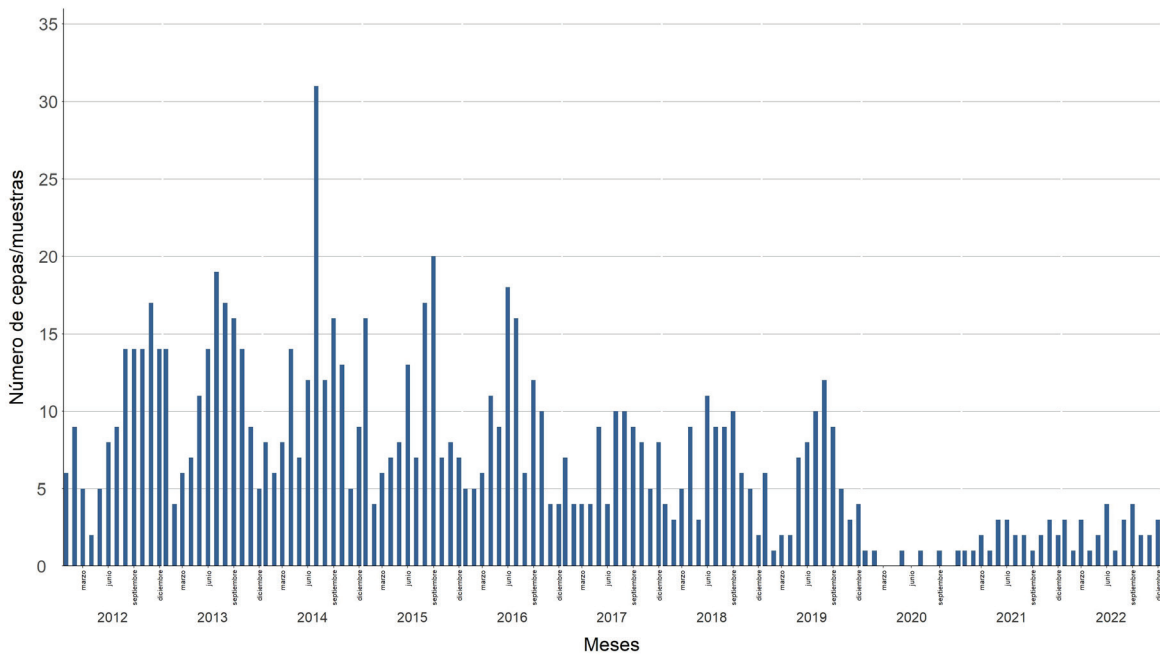
** Tasas totales del período 2012-2022 se calcularon utilizando la población estimada del año 2017 (mitad de período).

Fuente: Laboratorio de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. 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.

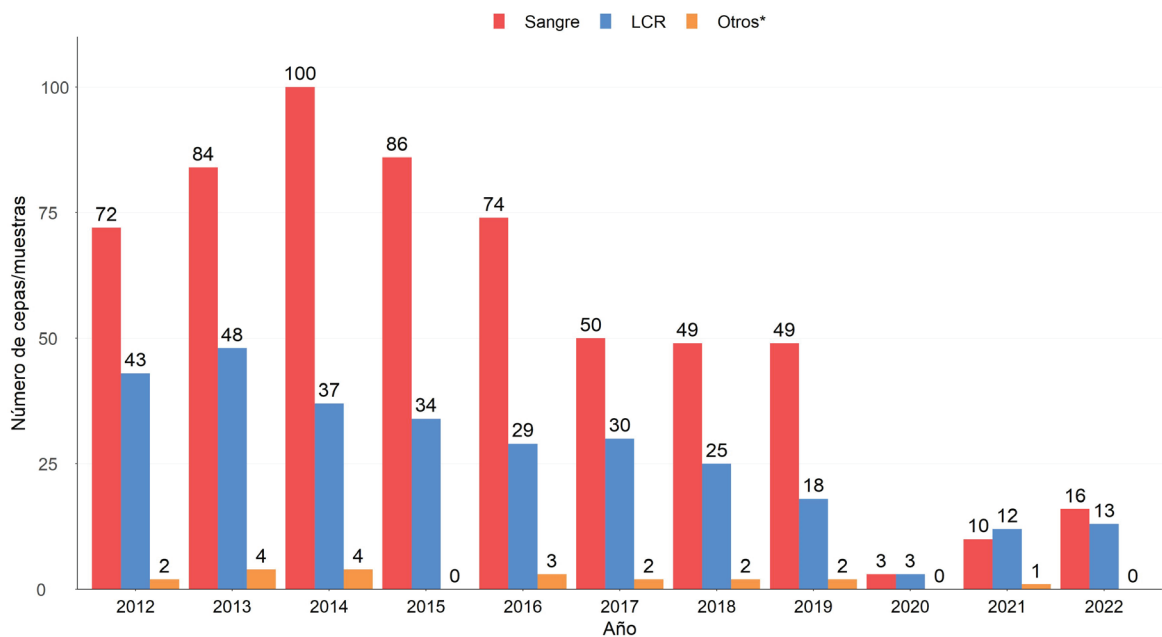
Número de cepas y muestras confirmadas de *Neisseria meningitidis*, según mes y año. Chile 2012 – 2022.



Fuente: Laboratorio de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile.

Del total de casos confirmados de *Nm* durante el período, ya sea por PCR o método fenotípico, el 65,5% (593/905) provenían de muestras de sangre, el 32,3% (292/905) de LCR y 20 casos de otros líquidos estériles (Figura 5).

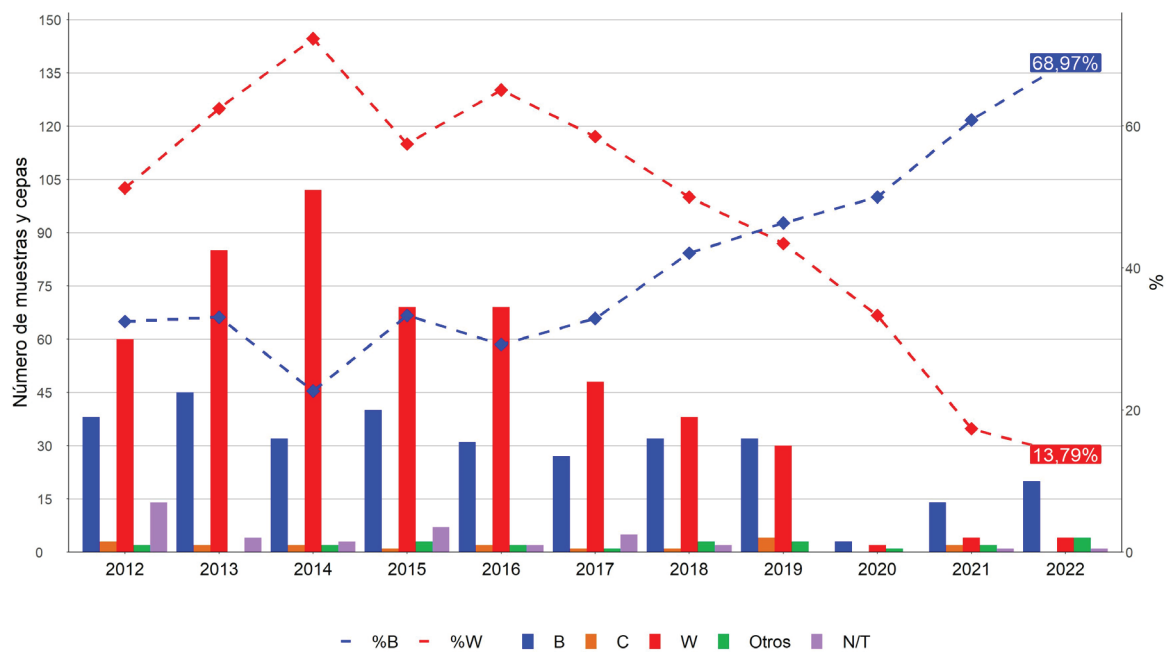
Figura 5.
Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis*, según tipo de muestra y año. Chile 2012 – 2022.



*Otros: Incluye otros líquidos estériles como líquido articular, pericárdico o pleural.
Fuente: Laboratorio de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile.

En relación al serogrupo de *Nm*, entre los años 2012 y 2022 el serogrupo W presentó la mayor frecuencia de cepas y muestras confirmadas con el 56,5% (511/905), 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 34,7% (314/905) de las cepas y muestras confirmadas durante el período, presentado la cifra más alta en el año 2022 con un 69,0% (20/29) 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, 2012 – 2022.



Otros: Agrupa serogrupos Y y Z

N/T: No serotificables.

La técnica de identificación de serogrupo en muestras para confirmación por PCR, se implementó el año 2013.

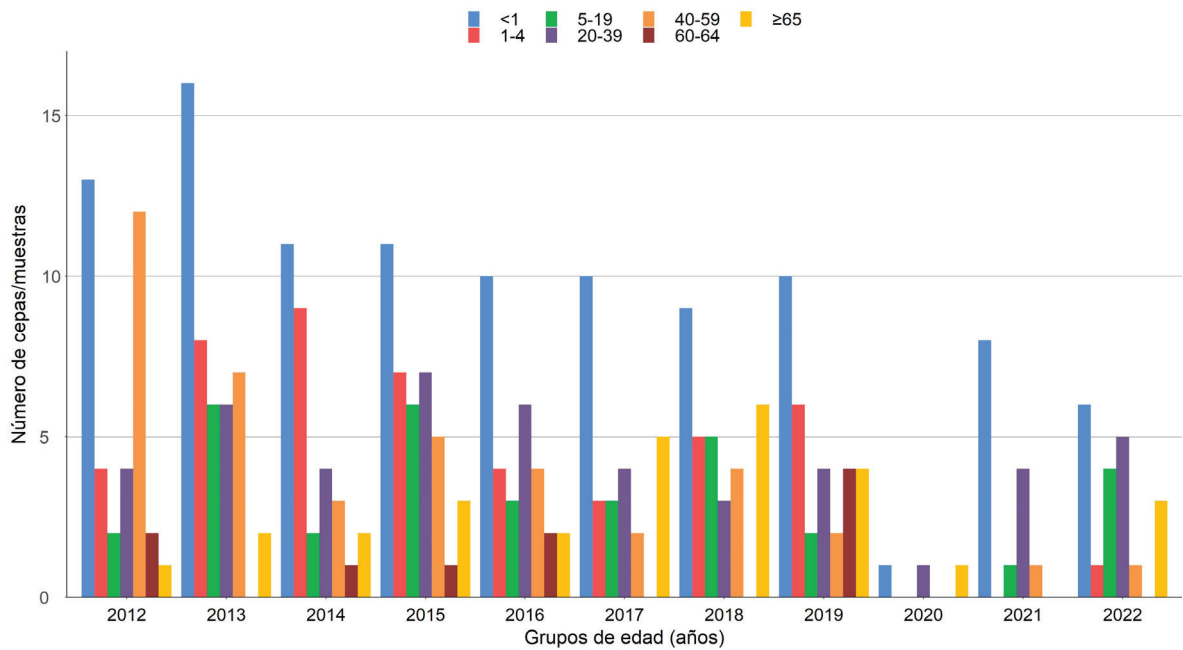
Fuente: Laboratorio de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile.

N. meningitidis serogrupo B

Entre los años 2012 y 2022 se registraron 314 cepas y muestras de *Nm* correspondientes al serogrupo B. 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 33,4% (105/314), registrando la cifra más elevada en el año 2021 con un 57,1% (8/14) de las cepas y muestras confirmadas. Lo sigue el grupo de 40 a 59 años con un 15,3% (48/314) de las cepas y muestras confirmadas en el período evaluado, registrando su frecuencia más alta el año 2016 con un 19,4% (6/31) de las cepas y muestras de serogrupo B 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, 2012 – 2022.

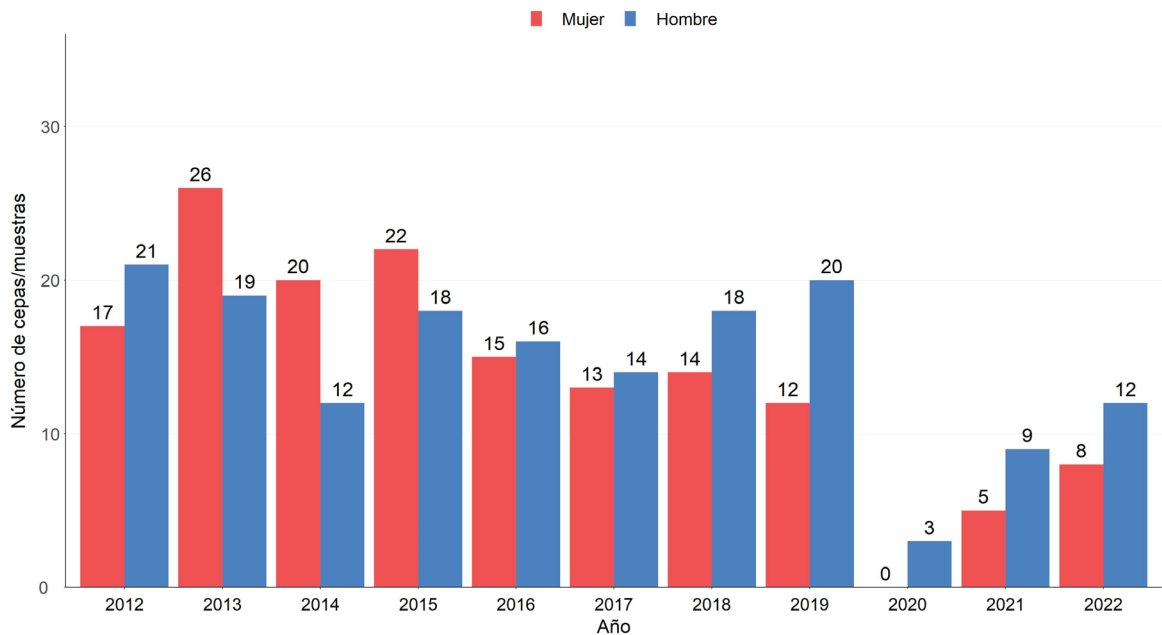


Fuente: Laboratorio de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile.

Durante el periodo analizado, el 51,6% (162/314) de las cepas y muestras confirmadas de *Nm* serogrupo B correspondieron a hombres y el 48,4% (152/314) a mujeres (Figura 8).

Figura 8.

Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* serogrupo B, según sexo y año. Chile, 2012 – 2022.



Fuente: Laboratorio de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. 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 43,3% (136/314) de las cepas y muestras confirmadas en el período de estudio provienen de la RM, seguida de la Región de Valparaíso con el 15,3% (48/314).

Tabla 3. Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* serogrupo B, según región de procedencia y año. Chile, 2012 - 2022.

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Arica y Parinacota	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tarapaca	0	1	1	2	0	0	2	0	0	0	0	6
Antofagasta	2	2	1	0	1	1	1	0	1	0	0	9
Atacama	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	3
Coquimbo	0	1	1	1	3	2	2	4	0	0	0	14
Valparaíso	15	10	2	8	4	2	2	2	1	1	1	48
Metropolitana	10	16	19	19	12	16	15	14	0	9	6	136
O'Higgins	2	5	0	1	2	0	2	1	0	0	1	14
Maule	0	2	0	1	2	2	3	1	0	1	1	13
Ñuble	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Biobío	6	6	4	3	4	2	1	2	1	1	5	35
Araucanía	1	0	1	1	1	2	2	0	0	2	2	12
Los Ríos	0	0	1	2	2	0	1	1	0	0	2	9
Los Lagos	2	2	2	1	0	0	0	4	0	0	2	13
Aysén	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Magallanes	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Total	38	45	32	40	31	27	32	32	3	14	20	314

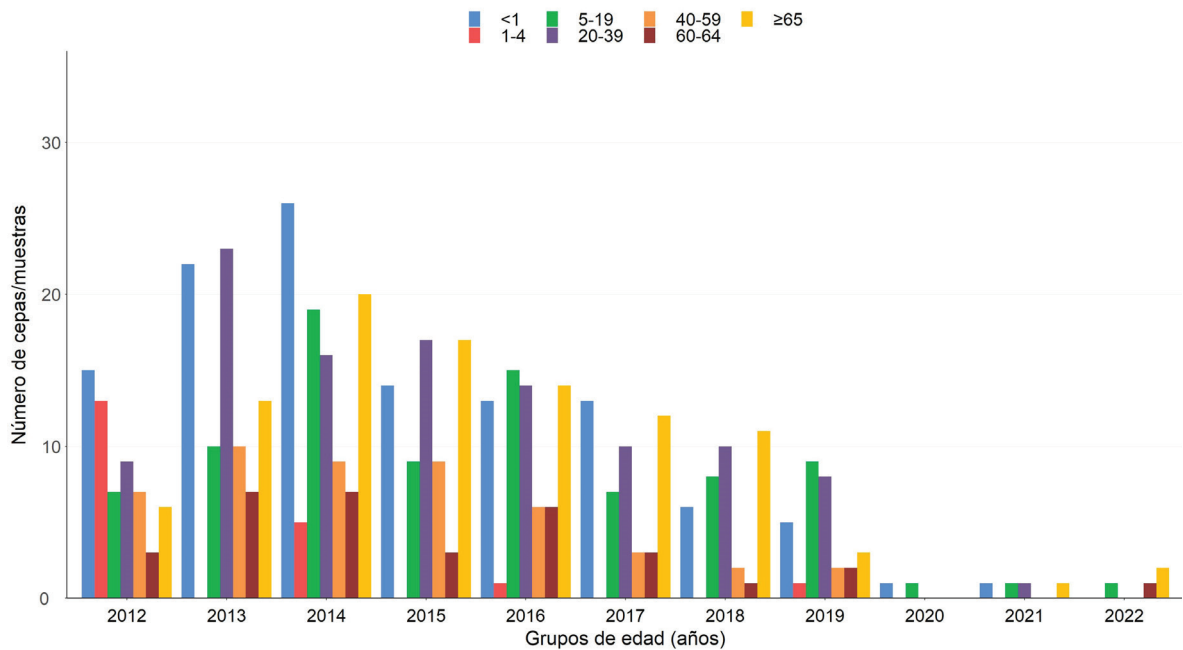
Fuente: Laboratorio Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile.

***N. meningitidis* serogrupo W**

Entre los años 2012 y 2022 se registraron 511 casos de *Nm* serogrupo W. Las cepas y muestras correspondientes al grupo de menores de 1 año presentaron la frecuencia más elevada con un 22,7% (116/511) del total, alcanzando su cifra más elevada en el año 2020 en el contexto de la pandemia de COVID-19 con un 50,0% (1/2), seguido por el año 2017 con un 27,1% (13/48) de las cepas y muestras confirmadas ese año. El grupo de edad de 40 a 59 años fue el segundo más frecuente con un 21,1% (108/511) del total de casos, registrando el año 2013 la cifra más alta con un 27,1% (23/85) 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 9).

Figura 9.

Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* serogrupo W, según grupo de edad y año. Chile, 2012 – 2022.

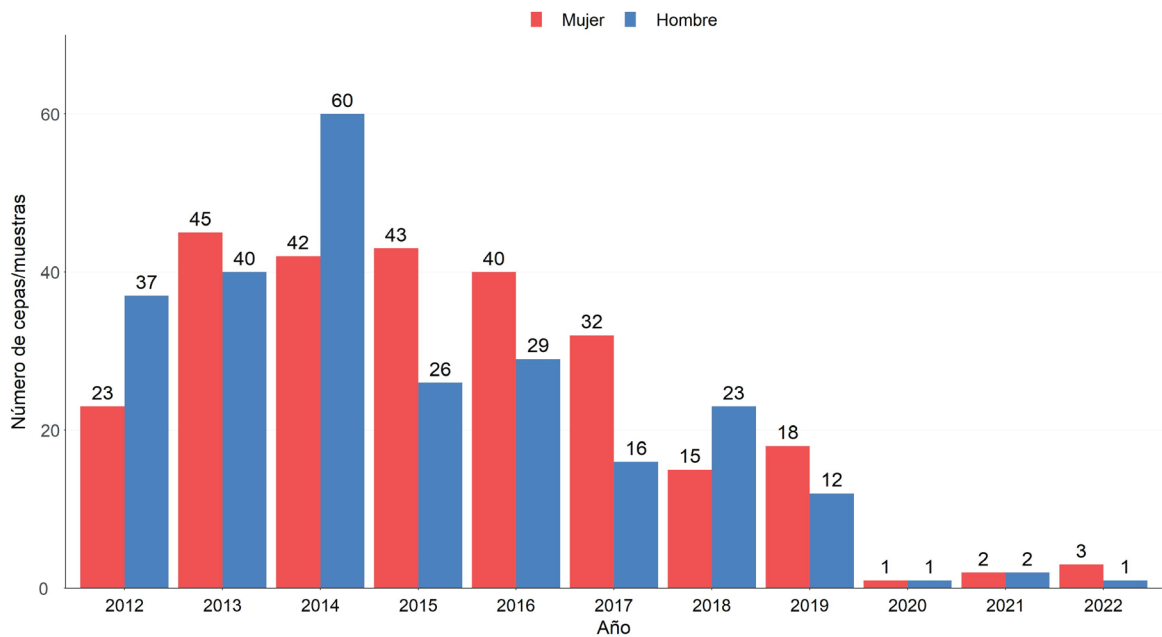


Fuente: Laboratorio de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile.

La Figura 10 muestra el número de cepas y muestras confirmadas de *Nm* serogrupo W según sexo y año, donde el 51,7% (264/511) correspondieron a mujeres y un 48,3% (247/511) a hombres.

Figura 10.

Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* serogrupo W, según sexo y año. Chile, 2012 – 2022.



Fuente: Laboratorio de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. 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 registró la frecuencia más elevada con un 59,7% (305/511) de las cepas y muestras confirmadas, seguida por la Región de Valparaíso con un 12.1% (62/511).

Tabla 4. Número de cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* serogrupo W, según región de procedencia y año. Chile 2012 - 2022.

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Arica y Parinacota	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	3
Tarapaca	1	2	0	1	1	0	2	0	0	0	0	7
Antofagasta	1	1	3	4	2	0	0	1	0	0	0	12
Atacama	0	3	3	1	0	1	1	0	0	0	0	9
Coquimbo	0	2	4	1	1	1	3	0	0	0	0	12
Valparaíso	4	9	15	12	11	6	3	0	1	0	1	62
Metropolitana	48	56	63	38	36	22	18	17	1	3	3	305
O'Higgins	1	0	4	0	2	2	2	1	0	0	0	12
Maule	0	1	1	2	2	2	3	4	0	0	0	15
Ñuble	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Biobío	0	5	3	4	5	5	0	4	0	0	0	26
Araucanía	2	2	0	2	1	1	1	2	0	1	0	12
Los Ríos	0	1	5	1	3	1	1	0	0	0	0	12
Los Lagos	2	3	1	2	5	6	3	1	0	0	0	23
Aysén	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Magallanes	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Total	60	85	102	69	69	48	38	30	2	4	4	511

Fuente: Laboratorio de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de laboratorio Biomédico. 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 2012 y 2022 el porcentaje de sensibilidad a penicilina varió entre un valor máximo de 55,3% el año 2012 hasta un 11,1% el año 2021, registrándose una cepa resistente el año 2022. 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 5. Susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Neisseria meningitidis*.
Chile, 2012 - 2022.

Año	n*	Penicilina			Ceftriaxona	Cloranfenicol	Rifampicina	Ciprofloxacino	Azitromicina
		S	I	R	S	S	S	S	S
2012	103	55,3%	44,7%		100%	100%	100%	100%	-
2013	118	50,9%	49,2%		100%	100%	100%	100%	-
2014	121	51,2%	48,8%		100%	100%	100%	100%	-
2015	97	47,4%	51,6%		100%	100%	100%	100%	100%
2016	91	55,0%	45,1%		100%	100%	100%	100%	100%
2017	64	42,2%	57,8%		100%	100%	100%	100%	100%
2018	62	33,9%	66,1%		100%	100%	100%	100%	100%
2019	64	15,6%	84,4%		100%	100%	100%	100%	98%**
2020	5	40,0%	60,0%		100%	100%	100%	100%	100%
2021	18	11,1%	88,9%		100%	100%	100%	100%	100%
2022	22	13,6%	81,8%	4,6%	100%	100%	100%	100%	100%

S: Sensible, I: Intermedio
* Se analizaron 765 cepas en el período, ya que el año 2018 una cepa fue confirmada por biología molecular y no a través de cultivo.
** Una cepa resultó no sensible para azitromicina.
Fuente: Laboratorio de Agentes de Meningitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. Instituto de Salud Pública de Chile.

5. SÍNTESIS DE RESULTADOS

- Durante el período 2012 – 2022 el ISP confirmó 905 casos de enfermedad invasora por *Nm*. De estos, el 84,6% fueron cepas y el 15,4% de muestras.
- El año 2014 se registró el mayor número de cepas y muestras confirmadas (n=141), disminuyendo hasta el año 2020 (n=6) en el contexto de la pandemia de COVID-19. Los años 2021 y 2022 se registró un alza de cepas y muestras confirmadas de *Nm* con 23 y 29 casos, respectivamente.
- El 50,3% de los casos confirmados correspondieron a mujeres y 49,7% a hombres.
- Los casos en menores de 1 año fueron los más frecuentes con un 25,9%, seguido por el grupo de 65 años y más (15,6%) y el grupo de 1 a 4 años (7,4%). Destaca la disminución de la contribución porcentual de este último grupo desde un 14,5% el año 2012 hasta un 3,4% el año 2022.
- El 52,7% de los casos provenían de la RM (65,0% del sector público de salud), seguida por la Región de Valparaíso (13,3%) y Biobío (7,5%).
- La RM presentó la tasa de casos más elevada (6,7 por 100.000 hab.), seguida por la Región de Valparaíso (6,6 por 100.000 hab.) y Los Ríos (5,8 por 100.000 hab.).
- Se observó un patrón estacional con mayor frecuencia de casos durante los meses de invierno e inicios de primavera.
- Del total de casos confirmados, el 65,5% provenían de muestras de sangre, el 32,1% de LCR y 20 casos de otros líquidos estériles.
- El serogrupo W presentó la frecuencia más elevada durante el período (56,5%) y el año 2014 alcanzó la cifra más alta (72,3%), seguido por el serogrupo B (34,7%) registrando la cifra más alta el año 2022 (69,0%).
- Se confirmaron 314 casos correspondientes al serogrupo B durante el período evaluado. Las cepas y muestras correspondientes a menores de 1 año fueron las más frecuentes (33,4%) registrando la cifra más elevada el año 2021 (57,1%), seguido por el grupo de 40 a 59 años con un 15,3% de los casos y la frecuencia más alta el año 2016 (19,4%).
- El 51% de los casos confirmados del serogrupo B correspondieron a hombres y el 43,3% provenían de la RM.
- Se registraron 511 casos del serogrupo W durante el período evaluado. Las cepas y muestras correspondientes al grupo de menores de 1 año fueron las más frecuentes (22,7%), registrando las cifras más altas los años 2020 (50,0%) y 2017 (27,1%). Lo sigue el grupo de 40 a 59 años (21,1%), con la cifra más elevada el año 2013 (27,1%). Destaca la disminución de casos en el grupo de edad de 1 a 4 años desde el año 2013 en adelante.
- El 51,7% de los casos del serogrupo W correspondieron a mujeres y el 59,7% provenían de la RM.
- En relación a la susceptibilidad antimicrobiana, el 100% de las cepas fueron sensibles a ceftriaxona, cloranfenicol, rifampicina y ciprofloxacino. Sólo una cepa no fue sensible a azitromicina el año 2019.
- 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). El año 2022 se registró una cepa resistente a penicilina.
- 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 pública.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology. 8th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 836 p.
2. Rouphael NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: Biology, Microbiology, and Epidemiology. Methods in molecular biology (Clifton, NJ). 2012;799:1.
3. Jameson JL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison manual de medicina. 20a ed. México: McGraw Hill; 2020.
4. Organización Mundial de la Salud. Meningitis. 2021 [citado 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/meningitis#tab=tab_1
5. Organización Mundial de la Salud. Meningitis meningocócica. 2022 [citado 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>
6. 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.
7. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editores. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Ninth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. 1 p.
8. 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. 2016;9(4):506-15.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal | About the Disease | CDC. 2019 [citado 17 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/meningococcal/about/index.html>
10. 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.
11. 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.
12. Ministerio de Salud de Chile. Decreto N°7, Reglamento sobre notificación de enfermedades transmisibles de declaración obligatoria y su vigilancia. Ley Chile - Biblioteca del Congreso Nacional. 2019 [citado 6 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1141549>
13. Ministerio de Salud de Chile. ORD B51 No 08 – Vigilancia Epidemiológica de casos sospechosos de enfermedad meningocócica y medidas de control. EPI – Departamento de Epidemiología. [citado 6 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/aspectos-legales-ordinarios/>
14. Organización Panamericana de la Salud. OPS/OMS (SIREVA II) Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2021 [citado 17 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/sireva>
15. Patel JB, Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 2017. Disponible en: https://clsi.org/media/1930/m100ed28_sample.pdf

16. Organización Mundial de la Salud. Manual de Bioseguridad en el Laboratorio (LBM). 4th ed. Ginebra (Suiza): OMS; 2020 [citado 17 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240011311>
17. Instituto de Salud Pública de Chile. Guía de Bioseguridad para Laboratorios Clínicos. segunda edición. 2019 [citado 17 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/sites/default/files/GU%C3%8DA%20DE%20BIOSEGURIDAD%20PARA%20LABORATORIOS%20CL%C3%8DNICOS.pdf>