



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

Subsecretaría Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento de Epidemiología

Circular B51 N°/ 09

N°5

- 6 FEB. 2009

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y MEDIDAS DE CONTROL DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCCICA (A39)

La reemergencia de *Neisseria meningitidis* grupo C en nuestro país desde 1994, la incorporación de una vacuna eficaz para el control de brotes por este serogrupo, el cambio en la definición de casos (MERCOSUR) y las actuales alternativas de tratamiento quimioproláctico en contactos, hacen necesaria la actualización de las medidas de vigilancia y control de la Enfermedad Meningocócica, dejando sin efecto la CIRCULAR 4F/047 del 09 de agosto de 1993.

I. ANTECEDENTES.

El agente causal de la Enfermedad Meningocócica es la *Neisseria meningitidis*, diplococo aerobio gram negativo. Si bien se describen 13 serogrupos a nivel mundial (definidos por el polisacárido capsular), los grupos A, B y C causan por lo menos el 90% de los casos, aunque la proporción causada por los grupos Y y W-135 va en aumento en varias regiones del mundo. En la mayor parte de los países europeos y de América Latina, los serogrupos B y C son las principales causas de enfermedad, en tanto que el serogrupo A es el principal agente en África y Asia. Todos estos serogrupos pueden causar brotes, en particular el A que ha producido grandes epidemias, especialmente en el llamado "cinturón de la meningitis" en África.

En Chile, desde la década de los ochenta, el serogrupo predominante era el B. Sin embargo, en 1994 se evidenció un resurgimiento del serogrupo C, el que fue aumentando progresivamente en los años siguientes, alcanzando alrededor del 20% en los años 1999 y 2002. Este serogrupo generó brotes en ciudades de dos regiones del sur del país, debido a lo cual se realizaron campañas de vacunación como medida de control, las que resultaron efectivas.

Los casos esporádicos de Enfermedad Meningocócica son alrededor del 98% y los brotes, son poco frecuentes, pero de alto impacto para la comunidad y los sistemas de salud. En épocas pasadas, la letalidad era superior al 50%, sin embargo, con el uso de antibióticos, la atención en cuidados intensivos y mejoría en las medidas de soporte, han contribuido a reducirla a un 8 a 15%. Además, entre un 10% y 20% de los que enferman, presentan secuelas a largo plazo, como retardo mental y pérdida de la audición o de la función de las extremidades. En Chile, la letalidad se mantiene en un 10%, con variaciones anuales.

II. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD.

- 1. Descripción Clínica:** se manifiesta frecuentemente como meningitis, meningococcemia o ambas. De comienzo repentino, caracterizada por fiebre, signos meníngeos, manifestaciones cutáneas (erupción petequial), artritis y alteraciones del líquido céfalo raquídeo (LCR). En lactantes y niños pre- escolares la sintomatología es poco clara, con una marcada irritabilidad.
- 2. Período de incubación:** de 3-4 días en promedio, con un rango de 2 a 10 días.
- 3. Letalidad:** inferior a 10% con un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado.
- 4. Modo de transmisión:** por contacto directo que incluye gotitas y secreciones nasales y de la faringe de las personas infectadas. El índice de portación puede ser mayor a un 25%.

5. **Período de transmisibilidad:** persiste hasta que *N. meningitidis* desaparece de las secreciones de la nariz y de la boca. Si los microorganismos son sensibles a la antibioterapia con ceftriaxona, desaparecen de la nasofaringe en el término de 24 horas¹.
6. **Agente causal:** *Neisseria meningitidis*, diplococo gram negativo, cuyos serogrupos más importantes son A, B, C, Y y W-135.
7. **Reservorio:** humano
8. **Grupos de riesgo:** la enfermedad afecta principalmente a niños (en especial a menores de un año) y adultos jóvenes; más frecuente en hombres. El factor de mayor riesgo es la proximidad del enfermo, especialmente si se comparte la misma habitación y se tiene menos de 5 años. Los factores de riesgo asociados son el hacinamiento, estado inmunitario del huésped y la exposición pasiva o activa al humo de tabaco.

III. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

1. Definiciones.

a. Caso Sospechoso:

Paciente mayor de 1 año de edad que presenta fiebre súbita mayor de 38°C, cefalea, vómitos y al menos uno de los siguientes síntomas o signos:

- Rigidez de nuca
- Alteración de conciencia
- Otros signos de irritación meníngea (Kerning², Brudzinsky³)
- Erupción cutánea petequeal o purpúrica

En pacientes menores de 1 año, se sospecha meningitis cuando la fiebre se acompaña de abombamiento de fontanela, vómitos, somnolencia, irritabilidad, convulsiones, con o sin erupción petequeal.

b. Caso Confirmado: Caso sospechoso que se confirma por:

- Laboratorio:
 - aislamiento del agente etiológico por medio de cultivo de líquido céfalo raquídeo (LCR), sangre, otro fluido o tejido de sitio normalmente estéril.
 - Técnicas de PCR en tiempo real de LCR o plasma
- Nexo epidemiológico con un caso confirmado por laboratorio.

Cuando no exista confirmación por los criterios establecidos (laboratorio o nexo epidemiológico), el caso se clasificará como **confirmado por clínica** cuando su evolución sea compatible con un cuadro de Enfermedad Meningocócica. Este diagnóstico deberá ser ratificado por expertos clínicos.

c. Contacto:

Persona de cualquier edad, cuya asociación con un individuo enfermo haya sido **estrecha** como para contraer el agente, tales como personas que duermen bajo un mismo techo o que hayan compartido espacios comunes, por un periodo superior a 5 horas, como es el caso de compañeros de viaje en un bus.

d. Definiciones Operacionales:

- **Caso Primario:** se refiere al primer caso conocido, en un lugar y tiempo determinado.
- **Caso Co-primario:** caso que aparece entre los contactos, en un periodo inferior o igual a 24 horas, después del inicio de la enfermedad del caso primario
- **Caso Secundario:** caso que aparece entre los contactos, en un período mayor a 24 horas, después del inicio de la enfermedad del caso primario.

¹ Hay evidencia que un tratamiento completo con penicilina deja sobre 10% de pacientes con cultivo positivo en la nasofaringe, por ello se prefiere indicar ceftriaxona que erradica a la *Neisseria* en 24 horas. Al tratar a los pacientes con penicilina desde su inicio, debe efectuarse erradicación de la *N. meningitidis* con rifampicina antes de su alta clínica.

² Signo de Kerning, el paciente con las piernas extendidas, se las eleva y si hay irritación meníngea el paciente las flexa para disminuir el dolor.

³ Signo de Brudzinsky busca la rigidez severa del cuello.

2. Detección y notificación del caso.

Frente a la sospecha de una Enfermedad Meningocócica, el paciente debe ser hospitalizado a la brevedad (Anexo 1: "Tratamiento de los casos"). El médico tratante debe procurar tomar una muestra de LCR (3 tubos)⁴ y de sangre (2 hemocultivos), según corresponda el cuadro clínico y enviar de inmediato al laboratorio para tinción de Gram y cultivo. De obtener un resultado negativo a nivel local, se enviarán las muestras de suero y LCR al Instituto de Salud Pública (ISP), de acuerdo a lo descrito en el punto D, "Estudio de Laboratorio" (página 4).

a. Notificación obligatoria de Enfermedad Meningocócica

Según el Decreto Supremo 158 la Enfermedad Meningocócica es de notificación inmediata. Todo establecimiento de salud, sea público o privado que reciba un caso sospechoso de Enfermedad Meningocócica, debe notificar en forma **inmediata** (vía telefónica) al epidemiólogo de la SEREMI de Salud correspondiente, el que a su vez notificará al Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud, según lo estable el. La notificación se realiza a través del "Formulario de notificación inmediata de caso de Enfermedad Meningocócica" (anexo 4).

b. Notificación obligatoria de *Neisseria meningitidis*

Según el mismo decreto, en su artículo 11, se señala que la *Neisseria meningitidis* también es objeto de vigilancia para la resistencia de los antimicrobianos. Por ello la vigilancia deberá ser realizada en todos los establecimientos hospitalarios, públicos y privados, que efectúen aislamiento microbiano por sus propios medios o con el apoyo del Instituto de Salud Pública, de acuerdo a como lo dispone la norma técnica correspondiente. Los establecimientos hospitalarios deberán remitir mensualmente al Instituto de Salud Pública la información de los resultados de la vigilancia. A su vez, dicho Instituto informará semestralmente al Ministerio de Salud los resultados de esta vigilancia.

c. Instrumentos de Notificación.

- La notificación se realiza a través del "Formulario de notificación inmediata de caso de Enfermedad Meningocócica" (anexo 4).
- Las muestras deben ser enviadas con el formulario "Envío de cepas Sección Bacteriología" (anexo 5), elaborado por el ISP.
- Una vez confirmado el caso, se debe elaborar el boletín ENO (anexo 6).

3. Investigación Epidemiológica.

Con el fin de asegurar la oportunidad de las medidas de control, la investigación se inicia inmediatamente conocida la sospecha diagnóstica, sin esperar confirmación de laboratorio. Dependiendo de la situación, le corresponderá al delegado de epidemiología del establecimiento o al epidemiólogo de la SEREMI, entrevistar a los familiares del caso, idealmente en su domicilio, a fin de:

- Identificar los contactos (intra y extra domiciliarios), desde el inicio de la enfermedad y hasta la fecha que es hospitalizado.
- Aplicar quimioprofilaxis a todos los contactos identificados
- Realizar consejería respecto a los riesgos de la enfermedad y a la probable aparición de casos secundarios.
- Monitorear la correcta aplicación de la quimioprofilaxis.
- Realizar seguimiento a los contactos por diez días, es decir, hasta cumplido el período de incubación máximo de la enfermedad.

Para la investigación epidemiológica de contactos viajeros en buses interprovinciales, se debe realizar una coordinación inmediata entre los equipos de epidemiología de las distintas regiones comprometidas con la ruta del bus donde viajó el caso índice, a fin de conseguir la nómina de pasajeros a la brevedad e iniciar la búsqueda y tratamiento de contactos, en base al artículo 59 del DS N° 212 del Ministerio de Transporte (anexo 2).

En aquellos casos que no se logre obtener confirmación de laboratorio o por nexo epidemiológico (es decir, solo existan antecedentes clínico), es necesario realizar una auditoría de los casos sospechosos para corroborar que correspondan efectivamente a Enfermedad Meningocócica y no a otra causa. Esta auditoría debe ser realizada por un grupo expertos clínicos que asesore a epidemiología regional.

⁴ Cada punción lumbar realizada frente a la sospecha de infección del sistema nervioso central (meningitis o encefalitis), para estudio de LCR, se requiere contar con 3 tubos de muestra. Aparte de las requeridas para el análisis citoquímico y bacteriológico convencional, la 3ª. muestra (1 cc, preservado a 4°C) se requiere a modo de resguardo o para estudios especiales de biología molecular, virológicos u otros que se estime necesarios según el curso de la enfermedad. De esa forma, se evitará realizar una segunda punción lumbar al paciente.

En caso de encontrarse casos serogrupo C: En el caso de que el ISP confirme una cepa de *N. meningitidis* serogrupo C, se debe llevar un monitoreo adicional de cada uno de los casos, a fin de determinar a la brevedad si se cumple con el criterio de brote por este serogrupo (sección III. "Manejo de brotes"). Este monitoreo debe realizarse por semana epidemiológica y áreas geográficas afectadas (sector, localidad, ciudad, provincia, región).

4. Estudio de Laboratorio.

El Instituto de Salud Pública, centro de referencia nacional de laboratorios, es el encargado de confirmar y serotipificar las cepas de *N. meningitidis* recibidas a nivel nacional, así como la realización de estudios adicionales. Sin embargo, el aislamiento de *N. meningitidis* y su posterior envío al ISP es de responsabilidad de los laboratorios locales o regionales.

Debido a la existencia de un 40% de casos sin confirmación etiológica que ingresan a la vigilancia, se implementará en el ISP la técnica molecular de PCR en tiempo real, con el objeto de aumentar el porcentaje de confirmación por laboratorio de los casos de Enfermedad Meningocócica.

Se adjunta el Protocolo de Laboratorio para la toma y procesamiento de muestras (anexo 3), donde se encuentra la descripción de las principales técnicas que comprende el estudio de laboratorio para esta enfermedad.

Cabe recordar que la *Neisseria meningitidis* también es objeto de vigilancia para la resistencia de los antimicrobianos, de acuerdo al DS 158 (artículo 11).

a. Técnicas de Laboratorio:

Como técnica de laboratorio para confirmar Enfermedad Meningocócica, el estándar de oro (referencia) es el **cultivo positivo a *N. meningitidis***. Este puede realizarse en muestras de LCR, hemocultivo, petequias u otro líquido o tejido, según corresponda el cuadro clínico del paciente (anexo 3).

Es necesario realizar un Gram directo de la muestra, dado que el cultivo demora a lo menos 24 hrs. y hasta 72 hrs. Al observar diplococos gram negativos (DGN), se debe informar al médico a la brevedad, con fin de orientar el tratamiento. La técnica de látex, no es considerado como criterio de confirmación de laboratorio.

Aquellas muestras de LCR o sangre que resulten negativas al cultivo, se deberán enviar al ISP para realizar **PCR en tiempo real**. Esta nueva técnica consiste en la detección de genes específicos del meningococo y de otras bacterias (*S. pneumoniae* y *H. influenzae*). Es una técnica rápida y es considerada como criterio de confirmación por laboratorio, al igual que el cultivo positivo. Posteriormente, las cepas que sean confirmadas en el ISP, serán caracterizadas: serogrupo, serotipo, subtipo y lipotipo.

En el caso de los meningococos serogrupo C, se realiza **Electroforesis de Campo Pulsado** que permite conocer la clonalidad de las cepas prevalentes en nuestro país.

Muestras en cadáveres

Quando se sospeche una sepsis meningocócica en personas fallecidas: cualquier muerte fulminante con presencia de cuadro febril, presencia de petequias cutáneas y hemorragia suprarrenal, el forense debe informar de inmediato a la Autoridad Sanitaria Regional. Junto al estudio histopatológico, es necesario realizar estudio microbiológico, tomando las siguientes muestras: 1) Sangre y Suero, 2) LCR y 3) Tejidos y Órganos en Fresco (bazo, hígado, pulmón, miocardio, cerebro, riñón y glándulas suprarrenales).

Es necesario disponer del mayor número posible de muestras de sangre y LCR. Para los tejidos y órganos, se requiere solo una pequeña cantidad (1 cm³). La muestra debe tomarse en recipientes estériles, conservando las condiciones de asepsia. El envío debe ser inmediato en condiciones de refrigeración para los estudios antigénicos y moleculares y, a temperatura ambiente, aquellas destinadas a cultivo (anexo 7).

b. Envío de muestras al ISP: Los laboratorios públicos y privados deben enviar al ISP:

- Toda cepa de *N. meningitidis* aislada a nivel local, con 24 hrs. de incubación; se enviará en tubo de agar sangre o chocolate a temperatura ambiente, por el conducto más rápido posible.
- Todas aquellas muestras de cultivo de LCR o sangre que resulten negativas en el laboratorio local, deben enviarse en tubo estéril de poliestireno para estudio de PCR, dentro de las 48 horas y a temperatura ambiente. Si el envío es posterior a las 48

horas, la muestra debe enviarse congelada en hielo seco, en un tubo de material de plástico.

c. Uso de Elementos de Protección Personal (EPP) y Bioseguridad:

Debido al potencial riesgo de contagio, se recomiendan medidas de protección durante la manipulación de muestras de pacientes o durante la realización de autopsia. Para ello se recomienda usar guantes, mascarilla, antiparras y Nivel de Bioseguridad II (BSL-2). La Centrifugación debe ser en tubos cerrados, empleando centrifugas con tapa de seguridad.

d. Comunicación de Resultados:

El ISP enviará un informe de resultados por paciente al Hospital que deriva la muestra, con copia a la SEREMI respectiva, dentro de un plazo de 7 días.

Al MINSAL enviará un reporte mensual de casos confirmados en el ISP y, con mayor frecuencia, dependiendo de la situación epidemiológica.

En caso de confirmar un meningococo serogrupo C, se informará de inmediato al Depto. de Epidemiología y éste a su vez, a la SEREMI correspondiente.

5. Evaluación de Indicadores del Sistema de Vigilancia.

El sistema de vigilancia contempla la evaluación permanente de indicadores de calidad, que permiten conocer el funcionamiento de toda la red de vigilancia en sus componentes clínico-epidemiológico y de laboratorio. Además, para algunos indicadores, su cumplimiento está asociado a instrumentos de gestión en el ámbito de la salud pública. Los indicadores son:

- a. Notificación Oportuna:** evalúa el tiempo transcurrido entre la detección del caso por el establecimiento y la notificación a la ASR, quien debe desencadenar las medidas de investigación y control correspondientes en los distintos niveles de la red. Se espera un 100% de notificación dentro de las primeras 24 hrs. desde la hospitalización.
- b. Tratamiento Oportuno de Contactos:** evalúa la oportunidad en la aplicación de quimioprofilaxis a los contactos del caso, cuyo objetivo es prevenir la aparición de casos secundarios. Esta actividad es realizada principalmente por el nivel primario de atención debe ocurrir dentro de las 24-48 hrs. a partir de la hospitalización del caso⁵.
- c. Hospitalización Oportuna:** evalúa la capacidad de la red de sospechar Enfermedad Meningocócica en la primera consulta, para una hospitalización precoz. Su objetivo es disminuir la letalidad de la enfermedad en base a un tratamiento oportuno y la obtención de una muestra adecuada para la confirmación del caso. Se espera que al menos el 95% de los casos sea hospitalizado dentro de las primeras 24 hrs. a partir de la primera consulta.
- d. Confirmación por ISP:** con el fin de confirmar y serotipificar los tipos de *N. meningitidis* prevalentes, así como la detección o resurgimiento de nuevos serogrupos en el país, el laboratorio local público o privado que detecta el meningococo, debe enviar la cepa viable al ISP. Se espera que el 100% de las cepas detectadas a nivel local, sean enviadas al Instituto de Salud Pública para confirmación y serotipificación.

6. Difusión y Retroalimentación

La información de esta vigilancia, se publica a través de la página web del Departamento de Epidemiología (<http://epi.minsal.cl>), mediante un reporte semanal, en el boletín electrónico BEM y en El Vigía.

A nivel regional, se deben establecer los mecanismos de difusión a los equipos locales, idealmente en un contexto de difusión global de las enfermedades sujetas a declaración obligatoria.

⁵ La meta es que el 90% sea tratado dentro de las 48 hrs., pero el ideal para evitar casos secundarios es hacerlo dentro de las 24 horas.

IV. ACCIONES DE BLOQUEO EPIDEMIOLÓGICO

1. Aplicación de Quimioprofilaxis a los contactos.

Se debe entregar quimioprofilaxis, a todas las personas de cualquier edad, que cumplan con la definición de **contacto** (ver definiciones, punto III.1c), dentro de las primeras 24-48 horas de hospitalizado el caso.

Se recomienda entregar quimioprofilaxis en los siguientes contactos:

- Familiares de todas las edades que habitan en la misma casa.
- Niños que jueguen por períodos prolongados con el caso índice.
- Sala Cuna, Jardín Infantil, incluyendo trabajadores.
- Colegios en cursos pre-básicos, y en el resto, sólo a los compañeros de asiento del caso.
- Otras personas con exposición directa a secreciones del caso a través de besos o por compartir cubiertos u otros utensilios que hayan tenido exposición directa a las secreciones respiratorias del caso índice.
- Personal de salud que haya realizado procedimientos de reanimación boca a boca, intubación endotraqueal o durante la aspiración de secreciones respiratorias, sin utilizar elementos de protección personal.
- Pasajeros en medios de transporte que compartan 5 o más horas de viajes (Artículo 59 del DS N°212 del Ministerio de Transporte, incluido en el anexo 2).

Para la quimioprofilaxis se utilizará los siguientes medicamentos de acuerdo a la edad:

Edades / peso	Medicamento	Dosificación
Niños < 1 mes de edad (si no presentan hiperbilirrubinemia)	Ceftriaxona ó Rifampicina en suspensión	50 mg/Kg/1 vez, vía i.m. 5 mg. por Kilo por dosis cada 12 hrs. por 2 días, vía oral.
Niños de 1 mes a 6 años:	Rifampicina Suspensión	10 mg./Kg cada 12 horas por 2 días, (máximo 600 mg./ dosis), vía oral.
Niños entre 7 y 17 años	< 30 kg peso	Rifampicina Cápsulas
	> 30 kg peso	
> 18 años	Ciprofloxacina	500 mg/ por una vez, vía oral.
Embarazada	Ceftriaxona	250 mg/ por una vez, vía i.m.

V. MANEJO DE BROTES

1. Definiciones

- Dos o más casos de enfermedad meningocócica, relacionados en tiempo y espacio (co-primarios, secundarios) **ó**
- Duplicación de casos de una semana a otra, por un período de tres semanas (ej. Semana 5: 4 casos; semana 6: 8 casos; semana 7: 16 casos)⁶ **ó**
- Aumento en 3 a 4 veces el número de casos esperados, de acuerdo a lo observado en años previos en igual período⁶.

a. Brote de Enfermedad Meningocócica por serogrupo C⁶

A diferencia del serogrupo B, en el caso del C, existe una vacuna efectiva para control de brotes, debido a lo cual se estableció una definición específica.

- **Institucional:** 3 o más casos probables o confirmados de Enfermedad Meningocócica del serogrupo C en un período de 3 meses, entre personas que tienen una afiliación común, pero que no están en un estrecho contacto unos con otros. También se puede considerar brote, la aparición de 2 casos con contacto estrecho.
- **Comunitario:**
 - aparición de 3 o más casos probables o confirmados de Enfermedad Meningocócica en un período \leq a 3 meses entre las personas residentes en una misma zona, aunque no estén en contacto estrecho entre ellos o no

⁶ Definición CDC.

compartan una afiliación común, con una tasa de ataque primaria \geq a 8 por cien mil habitantes **o**,

- o cuando el aislamiento de *N. meningitidis* grupo C corresponda a 2/3 del total en la región o de un área geográfica determinada de ésta.

2. Pasos de la Investigación del Brote:

- Establecer la existencia de un brote de Enfermedad Meningocócica, de acuerdo a los criterios establecidos y la confirmación etiológica.
- Administrar quimioprofilaxis a los contactos de los casos.
- Reforzar la vigilancia y la revisión de datos históricos.
- Investigar nexo epidemiológico entre los casos.
- Subtipificar los grupos detectados de *Neisseria*, en el caso del serogrupo C, realizar análisis molecular.
- Describir el brote en tiempo, lugar y persona.
- Determinar si el foco está en una Institución o comunidad.
- Definir la población en situación de riesgo y determinar su tamaño.

En caso de corresponder a un brote de meningitis C, calcular la tasa de ataque y definir si se cumple o no con los criterios para vacunación.

3. Aplicación de Vacuna contra *Neisseria meningitidis* del grupo C:

Además de la aplicación de quimioprofilaxis a los contactos, si se cumple con el criterio de brote, deberá programarse una campaña de vacunación local contra *N. meningitidis* grupo C, en coordinación con el PNI. El grupo objetivo de vacunación deberá seleccionarse en base a las personas expuestas al riesgo de contraer la enfermedad y, de esta forma, seleccionar los rangos de edad y la división geográfica que comprenderá la campaña.

Existen dos vacunas actualmente en el mercado:

- la **polisacárida** que puede usarse desde los dos años de edad en adelante y que ha sido utilizada anteriormente en regiones de nuestro país y,
- la **conjugada** que puede usarse a partir de los dos meses de edad y hasta la etapa adulta. Además, induce memoria inmunológica y confiere protección a largo plazo⁷.

La campaña debe realizarse no más de dos meses después de detectado el brote (considerando los tiempos de adquisición de la vacuna), con una duración total de 3 a 4 semanas. Es necesario preparar esta campaña en conjunto con el Programa de Inmunizaciones regional.

VI. MEDIDAS DE PREVENCIÓN A NIVEL COMUNITARIO

Debido a que se trata de una enfermedad estacional, característica de los meses fríos y de transmisión por vía respiratoria, es necesario reforzar la educación dirigida a la comunidad acerca de las medidas de prevención de Enfermedad Meningocócica, en el contexto de la Campaña de Invierno.

Las medidas generales apuntan a mantener un buen estado de salud y fomentar la ventilación de los ambientes en lugares con alta concentración de personas; asimismo, evitar el hacinamiento en las viviendas y en los lugares de trabajo y, la exposición pasiva o activa al humo del tabaco.

Medidas Específicas:

- Cubrirse la boca y nariz al toser o estornudar.
- Evitar que los niños intercambien saliva a través de chupetes, maderas u otros utensilios que se llevan a la boca.
- Ventilar diariamente las ropas de cama y las habitaciones
- Mantener a los niños con un buen estado de salud a través de una adecuada nutrición y vacunas al día.
- Mantener una temperatura corporal adecuada, evitando los enfriamientos y resfríos
- Evitar lugares con hacinamiento y mal ventilados.
- Evitar la exposición al humo de tabaco.

⁷ http://www.aepap.org/previnfad/v_meningo.htm (disponible en Internet el 8/12/2008)

VII. MEDIDAS DE PROTECCIÓN AL VIAJERO

Existe riesgo de contraer Enfermedad Meningocócica en los viajeros con destino a África Subsahariana, al denominado **cinturón de la meningitis**, que se extiende desde Malí a Etiopía. El mayor riesgo se produce durante la estación seca (diciembre a junio) y cuando existe un contacto prolongado con las poblaciones locales. Se recomienda inmunizarse contra *N.meningitidis* (A, C, Y, W-135)⁸. Actualmente en Chile, sólo se dispone de la vacuna A-C.

Agradeciendo de antemano dar la más amplia difusión a la presente Circular en los establecimientos de su jurisdicción públicos y privados, saluda atentamente



Janette Vega
DRA. JEANETTE VEGA MORALES
SUBSECRETARIA DE SALUD PÚBLICA

[Signature]
Dra. DRG/Sra. CGW/Dra. FON/EU.VSP/DGU
Distribución

- SEREMIs Salud (15)
- Directores Servicios de Salud del país
- Unidades de Epidemiología SEREMI de Salud
- Jefes de Laboratorio de Referencia de los Servicios de Salud
- Superintendencia de Salud
- Universidades Públicas y Privadas
- Director Instituto Salud Pública
- Subdepartamento de Microbiología Clínica
- Laboratorio de Neisseria - ISP.
- Jefe de Gabinete Sr. Ministro
- Subsecretario Redes Asistenciales
- Jefe de Gabinete Subsecretario Redes Asistenciales
- Subsecretaria Salud Pública
- Jefe de Gabinete Subsecretaria Salud Pública
- Jefe División Prevención y Control de Enfermedades
- Jefe Departamento Enfermedades Transmisibles – DIPRECE.
- Jefe División Planificación Sanitaria
- Dpto. Epidemiología
- Oficina de Partes.

⁸ CDC Health Information for International Travel 2008. Chapter 4: Prevention of Specific Infectious Diseases: Meningococcal Disease [en línea] <http://www.cdc.gov/travel/yellowBookCh4-Menin.aspx>

ANEXO 1: TRATAMIENTO DE LOS CASOS⁹

El tratamiento **antimicrobiano** debe ser lo más precoz posible y efectuarse en un caso aún clínicamente sospechoso y después de obtener la muestra para el diagnóstico bacteriológico.

Neisseria meningitidis continúa siendo enteramente susceptible *in vitro* a penicilina G sódica y éste debiera ser el antimicrobiano de elección una vez que se confirme la etiología, mediante cultivo. No se ha descrito resistencia de laboratorio ni clínica de este agente a penicilina G. Sin embargo, a la espera de esta confirmación etiológica, es necesario cubrir otras etiologías de sepsis y de meningitis bacteriana aguda adquiridas en la comunidad.

1. NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS:

a. A la espera de la confirmación bacteriológica

El tratamiento debe comenzar con **cefalosporinas** de tercera generación, pues cubren todas las etiologías posibles. La justificación del uso inicial de cefalosporinas en estos casos, se debe a la posible existencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina. **Dosis:**

- 1º Ceftriaxona 100 mg/kg/día (dosis única en microgoteo por 30 minutos en solución glucosada al 5%) o
- 2º Cefotaxima 150 mg/kg/día ev en cuatro dosis diarias.

b. Una vez comprobada la etiología Meningocócica

Utilizar el siguiente esquema habitual: Penicilina G sódica administrada por vía endovenosa en dosis de 250.000 a 400.000 UI/Kg/día fraccionada cada 4 a 6 horas, durante 7 a 10 días. Esta dosis proporciona adecuada concentración del antimicrobiano en el SNC.

En los pacientes menores de 2 meses: a la cefalosporina de tercera generación se debe agregar, en la terapia empírica inicial, ampicilina en dosis de 400 mg/kg/día fraccionado cada 4-6 horas, hasta obtener el informe del cultivo.

2. NIÑOS MAYORES DE 5 AÑOS:

a. A la espera de la confirmación bacteriológica:

El tratamiento debe comenzar con cefalosporinas de tercera generación, pues cubre todas las etiologías posibles. **Dosis:**

- 1º Ceftriaxona 100 mg/kg/día (dosis única en microgoteo por 30 minutos en solución glucosada al 5%). Dosis máxima: 4 gramos/día.
- 2º Cefotaxima 100 a 150 mg/kg/día ev en 4 dosis diarias. Dosis máxima: 6 gramos/día.

b. Una vez comprobada la etiología Meningocócica:

Utilizar el siguiente esquema habitual: Penicilina G sódica administrada por vía endovenosa en dosis de 250.000 a 400.000 UI/kg/día fraccionada cada 4 a 6 horas, por 7 a 10 días. Esta dosis proporciona adecuada concentración del antimicrobiano en el SNC.

En caso de **fundamentada** alergia a la penicilina, continuar terapia con **ceftriaxona o cefotaxima**. Dosis pediátrica de 100 mg/Kg/día y 150 mg/Kg/día, respectivamente.

3. ADULTOS:

Igualmente, se recomienda la terapia empírica inicial con ceftriaxona o cefotaxima y cambiar a penicilina G sódica una vez que se obtiene el cultivo positivo para *N. meningitidis*. **Dosis:**

- 1ª Ceftriaxona 2 gr c 12 horas ev. Dosis máxima: 4 gramos
- 2ª Cefotaxima 2 gr cada 6 horas ev. Dosis máxima: 12 gramos.
- Penicilina G sódica: 12.000.000 UI/día fraccionado cada 4-6 horas

Una vez finalizado el tratamiento del caso, es necesario erradicar el meningococo de la faringe según esquema de tratamiento de contactos con Rifampicina, antes del alta del paciente, con

⁹ Anexo elaborado por el Dr. José Cofré, Infectólogo de la Sociedad Chilena de Infectología.

excepción de los casos en los que se utilizó cefalosporinas a lo menos por 24 horas, medicamentos que sí son capaces de erradicarlo.

**ANEXO 2: ARTICULO 59 DEL DS N°212 DEL MINISTERIO DE TRANSPORTES:
REGLAMENTO DE LOS SERVICIOS NACIONALES DE TRANSPORTE PUBLICO DE PASAJEROS
(Publicado en el Diario Oficial de 21 de noviembre de 1992)**

Artículo 59° bis.- (1) En los servicios interurbanos de transporte público de pasajeros con recorridos de más de cinco horas de duración, se deberá confeccionar un listado con la nómina de pasajeros que transporta.

El listado se confeccionará a bordo y se entregará en la oficina del lugar de destino del servicio, conservándose en ésta por el plazo de veinte días.

Cualquier pasajero que se incorpore a bordo, en algún punto intermedio entre la ciudad de inicio y la de destino del servicio, deberá ser incluido en el listado.

Durante el recorrido que preste el servicio y el plazo establecido en el inciso segundo, el referido listado quedará a disposición de Carabineros, Inspectores Fiscales o la autoridad sanitaria que lo requiera.

El listado con la nómina de pasajeros se confeccionará de acuerdo con el modelo que determine el Ministerio.

ANEXO 3: PROTOCOLO DE LABORATORIO PARA LA TOMA Y PROCESAMIENTO DE MUESTRAS PARA LA VIGILANCIA DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCCICA

Elaborado por: Laboratorio de Meningitis, Sección Bacteriología, Instituto de Salud Pública
(Fono 56-2-3507428- Fax 56-2-3507587)

MUESTRAS

1. GRAM DIRECTO Y CULTIVO

1. 1. Tinción de Gram

La tinción de Gram y microscopía directa continúan siendo pruebas importantes en el diagnóstico rápido de la meningitis, previo al cultivo. Si se observan bacterias al Gram, debe ser comunicado de inmediato al médico tratante (vía telefónica en un primer momento y luego por escrito), con el propósito de orientar el esquema terapéutico.

Procedimiento:

Las láminas a utilizar deben ser idealmente nuevas o muy limpias. Se debe observar la lámina al menos 10 minutos antes de dar por negativa.

Los elementos a observar son:

- Presencia de bacterias, morfología, afinidad tintorial y localización intra o extracelular.
- Presencia de leucocitos, reconocer mononucleares o polimorfonucleares y cuantificar como: escaso, regular o abundante.
- Presencia de eritrocitos.

Interpretación:

En media hora el profesional del laboratorio puede dar un informe presuntivo del agente causal. Posteriormente se dará el diagnóstico de confirmación en base al cultivo bacteriano y la identificación bioquímica.

1.2. Líquido Cefalorraquídeo (LCR)

El LCR de un paciente sospechoso de meningitis es una muestra de **emergencia** que debe ser procesada de inmediato para determinar el agente etiológico.

Método de recolección y transporte.

- Proceder a la punción lumbar con técnica aséptica.
- Recolectar 2 a 3 ml de LCR¹⁰ en **tres tubos** o frascos estériles.
- Se recomienda tomar la muestra en tubos estériles cónicos con tapa rosca para evitar el trasvasije.
- Utilizar el segundo tubo para el estudio microbiológico (o el más turbio), ya que el primero tiene más posibilidades de estar contaminado.
- Guardar el tercer tubo a 4°C (refrigerador del laboratorio) para eventuales estudios posteriores como reacción de polimerasa en cadena, entre otros.
- Para la toma de muestra y el transporte, se debe mantener las precauciones de bioseguridad universales para nivel II (manejo de líquidos corporales).
- Realizar el transporte a la brevedad y a temperatura ambiente, ya que la mayoría de los microorganismos causantes de meningitis son muy sensibles a los cambios de temperatura.
- Refrigerar la tercera muestra de LCR, a la espera de estudio virológico o de amplificación de ADN.

Técnicas de Laboratorio.

a. Preparación de la muestra:

- Registrar volumen.
- Observar aspecto.
- Concentrar el LCR por centrifugación a 3000 x/g por 15 minutos. Volúmenes inferiores o iguales a 1 ml no se centrifuga, sólo se mezcla en vórtex.
- Remover el sobrenadante, el cual se utiliza para detección de antígenos capsulares bacterianos.

¹⁰ La cantidad de LCR afecta directamente la sensibilidad del diagnóstico bacteriológico.

b. Siembra:

- Aspirar el sedimento y sembrar una placa de agar sangre cordero al 5%, una placa de agar chocolate suplementado y un caldo tioglicolato o cerebro corazón.
- Incubar las placas y caldo en atmósfera con CO₂ al 5-10% a 35°C.
- Si se utiliza vela para crear la atmósfera de CO₂, debe ser incolora ya que los colorantes inhiben el desarrollo bacteriano.
- Observar diariamente las placas y caldo.
- En caso de desarrollo bacteriano proceder a la identificación de acuerdo a metodología estándar.
- Se informa como negativas las placas después de 72 horas de observación y los caldos a los 5-7 días de incubación.

c. Interpretación:

El LCR es un líquido estéril, por lo tanto cualquier desarrollo bacteriano debe ser considerado como significativo. En el caso de desarrollo de bacterias que habitualmente son contaminantes, se debe conversar con el clínico de los antecedentes del paciente antes de informar como negativo.

1.3. Hemocultivo

Obtención de la muestra

La muestra debe obtenerse por punción venosa o arterial. La recomendación es obtener **dos hemocultivos en un período de 24 horas**, lo que no sólo aumenta la probabilidad de recuperar bacterias a partir de la sangre, sino que también permite diferenciar una bacteremia verdadera de una contaminación.

Si se sospecha endocarditis infecciosa, se recomienda obtener el primer set de 2 hemocultivos y si estos van negativos en las primeras 24 horas, obtener un segundo set de 2 hemocultivos más. En ningún caso se recomienda la obtención de sólo un hemocultivo.

Si existe indicación de otros exámenes, el hemocultivo debe ser la primera muestra en obtenerse. Este aspecto es esencial si se quiere evitar la contaminación de la muestra. Siempre la punción debe efectuarse con guantes estériles.

El volumen de la muestra requerido es:

- 1 a 2 ml para recién nacidos,
- 2 a 3 ml para lactantes de 1 mes a 2 años
- 3 a 5 ml para niños mayores de 2 años
- 10 ml para adolescentes y adultos.

La recomendación es obtener el máximo de volumen que el tubo utilizado contenga. Se debe mantener la relación 1:5 a 1:10 entre la muestra y el volumen de medio de cultivo, esta dilución permite neutralizar las propiedades bactericidas de la sangre y de los agentes antibacterianos que puedan estar presentes en la muestra. Dado que la mayoría de las bacteriemias son de baja magnitud (< 1 a 10 ufc/ml) a mayor volumen de muestra obtenido, mayor es la sensibilidad del hemocultivo.

Para la **inoculación de las botellas**, se debe descontaminar el tapón de goma con alcohol antes de puncionar la botella y esperar que se seque. Los frascos que no son sellados, se deben destapar para inocular la muestra, lo que tiene el riesgo de contaminación por lo que se debe tener máxima precaución en no tocar las paredes exteriores de la botella con la aguja. Se debe mantener las precauciones de bioseguridad universales para nivel II para el manejo de líquidos corporales, en la toma de muestra y en el transporte.

Técnica de Laboratorio.

- Los hemocultivos corrientes se incuban por 7 días a 35°C en atmósfera normal. En endocarditis bacteriana subaguda hasta 14 días.
- Observar diariamente el aspecto macroscópico en busca de signos que indiquen desarrollo bacteriano: hemólisis, turbidez, presencia de gas, colonias, etc.
- Subcultivar a placas de agar chocolate suplementado y de agar sangre de cordero al 5%.
- Realizar subcultivos ciegos aunque no se observen evidencias de desarrollo a las 24 horas y al 7° día de incubación, independientemente del aspecto macroscópico que presente la botella.
- Observar características macroscópicas de las colonias y hacer tinción de Gram directo de la siguiente forma: homogeneizar el contenido del frasco de hemocultivo por agitación suave, colocar una gota en el extremo del porta objeto y extender con un cubre objeto en ángulo de 45°.

- Efectuar las pruebas bioquímicas y estudio de susceptibilidad antimicrobiana que corresponda al tipo de aislamiento.

Algunos medios usados para hemocultivo son los caldos de: cerebro corazón, Brucella, Columbia, peptonado suplementado, soya triptica.

Informe de resultados

Informar de inmediato al médico si se observan bacterias al Gram, indicando: cantidad, morfología y agrupación. En el informe, cuando se emite un resultado negativo, indicar el período de incubación durante el cual no se observó desarrollo bacteriano. Para un hemocultivo positivo, informar el microorganismo identificado con su respectiva susceptibilidad a antimicrobianos cuando corresponda. Se debe notificar al clínico todos los resultados, incluidos los presuntos contaminantes.

2. MUESTRAS PARA PCR EN TIEMPO REAL

Las muestras obtenidas para el cultivo de **LCR y suero (sangre)** que sean procesadas en el laboratorio, cuyo resultado sea negativo; se enviarán al Laboratorio de Meningitis de la Sección Bacteriología en el ISP. En estas muestras, se aplicará la técnica de PCR en tiempo real, las que deben ser enviadas idealmente a 4° C y cumpliendo con las condiciones de envío de sustancias biológicas.

CONDICIONES DE ENVÍO.

- Se deben proteger los tubos y afirmar el tapón con cinta adhesiva para evitar derrames o accidentes.
- Rotular todas los tubos con el nombre completo del paciente y fecha de obtención de la muestra.
- La muestra debe ir acompañada del formulario de envío de cepas Sección Bacteriología, completado en su totalidad (anexo 5).
- Destacar en el paquete que las muestras son para el **Laboratorio de Meningitis, Sección Bacteriología, Instituto de Salud Pública** (Maratón 1000, Ñuñoa, RM. Fono 56-2-3507428- Fax 56-2-3507587).

El ISP realizará supervisión a los laboratorios locales en que se detecte problemas en el procesamiento de las muestras (falta de aislamiento, cepas no viables, etc.)

**ANEXO 4: FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN INMEDIATA DE CASO DE MENINGITIS BACTERIANA
ENFERMEDAD MENINGOCÓCCICA Y ENFERMEDAD INVASIVA POR HAEMOPHILUS INFLUENZAE**

SEREMI REGION _____ SERVICIO SALUD _____
 OFICINA PROVINCIAL _____
 ESTABLECIMIENTO _____
 SEMANA ESTADISTICA _____ FECHA NOTIFICACIÓN

 FECHA VALIDACIÓN SEREMI

 MÉDICO TRATANTE _____
 PERSONA QUE NOTIFICA _____ TELEFONO _____

IDENTIFICACION DEL CASO

APELLIDO PATERNO _____
 APELLIDO MATERNO _____
 NOMBRES _____
 RUT _____ F. NACIMIENTO

 SEXO Femenino EDAD

 años meses días
 Masculino
 EMBARAZO SI SEMANA DE GESTACIÓN _____
 NO
 OCUPACIÓN _____
 DIRECCIÓN Calle _____ Número _____ Depto _____
 Población, villa u otro _____ Ciudad o localidad _____ Comuna _____
 Teléfono _____
 Pertenencia declarada a algún pueblo originario _____
 Nacionalidad _____

INFORMACIÓN CLÍNICA

Nº HISTORIA CLÍNICA _____ FECHA PRIMEROS SÍNTOMAS

 FECHA PRIMERA CONSULTA

 FECHA HOSPITALIZACIÓN

 EST. HOSPITALIZACIÓN _____
 ESTABLECIMIENTO DERIVACIÓN _____
 DIAGNÓSTICO DE INGRESO _____
 CASO PRIMARIO
 CASO SECUNDARIO Nombre Caso primario _____

VACUNACIÓN	SI	NO	Nº de dosis	Fecha
Hib				
Neumocóccica				
Otros				

 FALLECIDO SI NO
 Fecha fallecimiento

 Cuál _____

INFORMACIÓN DE LABORATORIO

FECHA DE TOMA DE MUESTRA

 LATEX Resultado _____
 GRAM Resultado _____
 CULTIVO LCR Resultado _____
 HEMOCULTIVO Resultado _____
 OTRO Resultado _____
 Fecha de envío al ISP

 Resultado ISP _____
 Cultivo
 Muestra LCR-PCR
 Muestra de sangre

INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

FECHA TRATAMIENTO DE CONTACTOS

--	--	--

GRUPOS ESPECÍFICOS	Nº DE CONTACTOS	QUIMIOPROFILAXIS			
		Nº Cáp. Ciprofloxacino	Nº Frascos Rifampicina	Nº Cáp. Rifampicina	Vacuna HiB u otra
0 A 4 años					
5 A 17 años					
> 18 años					
Gestantes					
TOTAL					

No corresponde tto de contactos

Si corresponde, Institución donde se realizó el bloqueo _____

Visita Epidemiológica

Lugar	Fecha	Hora Inicio	Hora Fin	Responsable

Actividades Educativas

Individual/Colectiva	Fecha	Hora Inicio	Hora Fin	Responsable

CLASIFICACIÓN FINAL

<input type="checkbox"/>	DESCARTADO
<input type="checkbox"/>	CONFIRMADO

<input type="checkbox"/>	Nexo Epidemiológico
<input type="checkbox"/>	Clínica
<input type="checkbox"/>	Biopsia
<input type="checkbox"/>	Autopsia
<input type="checkbox"/>	Laboratorio

Por Laboratorio:

<input type="checkbox"/>	Frotis
<input type="checkbox"/>	Cultivo
<input type="checkbox"/>	Serología
<input type="checkbox"/>	RT-PCR
<input type="checkbox"/>	Otros

DIAGNÓSTICO Y CODIGOS CIE-10

ENFERMEDAD MENINGOC.

MENINGITIS MENINGOCÓCCICA	A39.0	<input type="checkbox"/>
MENINGOCOCCEMIA	A39.2	<input type="checkbox"/>
MENINGITIS Y MENINGOCOCCEMIA	A39.0	<input type="checkbox"/>
SD. WATERHOUSE-FRIDERICH	A39.1	<input type="checkbox"/>
OTRAS INF. MENINGOCÓCCICAS	A39.8	<input type="checkbox"/>
INF. MENINGOC. NO ESPEC.	A39.9	<input type="checkbox"/>

MENINGITIS:

NEUMOCÓCCICA	G00.1	<input type="checkbox"/>
LISTERIA MONOCYTOGENES	A32.1	<input type="checkbox"/>
ESTREPTOCÓCCICA	G00.2	<input type="checkbox"/>
ESTAFILOCÓCCICA	G00.3	<input type="checkbox"/>
OTRAS MENINGITIS BACT.	G00.8	<input type="checkbox"/>
BACT. NO ESPEC.	G00.9	<input type="checkbox"/>

ENFERMEDAD INVASIVA por Haemophilus influenzae

MENINGITIS por H. influenzae	G00.0	<input type="checkbox"/>
SEPTICEMIA por H. influenzae	A41.3	<input type="checkbox"/>
NEUMONIA por H. influenzae	J14.X	<input type="checkbox"/>

Agente: _____

LOCALIZACIÓN

Aplica en Enf. Meningocócica o Enf. Invasiva por H. influenzae

Meníngea	<input type="checkbox"/>
Articular	<input type="checkbox"/>
Pulmonar	<input type="checkbox"/>

Facial	<input type="checkbox"/>
Epiglotis	<input type="checkbox"/>
Bacteremia	<input type="checkbox"/>

Sin foco definido	<input type="checkbox"/>
Otra (especifique)	<input type="checkbox"/>

PAIS DE CONTAGIO

Chile	<input type="checkbox"/>
Extranjero	<input type="checkbox"/>

País _____

Observaciones:

ANEXO 5: FORMULARIO LABORATORIO



Uso Exclusivo I.S.P.

Código CISP

N° Sección Bacteriología: _____

Fecha de Recepción : ____ / ____ / ____

FORMULARIO PARA ENVIO DE CEPAS

SECCIÓN BACTERIOLOGÍA

1.- IDENTIFICACION DEL PACIENTE :

Nombre	Apellido Paterno	Apellido Materno
<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>	<input style="width: 95%;" type="text"/>

Sexo : Masculino Femenino

Fecha de Nacimiento: / /

RUT -

Edad

Días Mes Año

Comuna de Residencia :

Diagnóstico Clínico :

2.- ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS :

Ambulatorio : Hospitalizado :

Brote :

Caso aislado :

Contacto :

Estudio manipuladores :

3.- ANTECEDENTES DE CEPAS :

Muestra de origen : N° de cepa :

Identificación bacteriana del Laboratorio

Fecha Obtención de la muestra / /

Fecha envío al ISP :

 / /

Envío de datos

Envío de cepas :

Observaciones :

4.- PROCEDENCIA :

Establecimiento :

Dirección : Seremi de Salud :

Ciudad :

Profesional responsable:

Teléfono del Laboratorio: N° de Fax :

INSTRUCCIONES:

- 1.- La recepción de cepas se realiza en la Unidad Recepción de muestras (CISP) de Lunes a Jueves de 8.00 a 16:00 horas y los Viernes de 8:00 a 15:00 horas. Envíos fuera de estos horarios son recibidos por Portería y registrados al día siguiente.
- 2.- Sólo se aceptarán las cepas que adjunten el presente formulario con los datos completos y letra imprenta (legible).
- 3.- Para aquellos laboratorios que envían un número de cepas superior a 5, las pueden enviar en nómina incluyendo los datos solicitados.
- 4.- Para consultas: Recepción Muestras I.S.P. (CISP) 3507 247 – 3507 248
Sección Bacteriología: Fonos 3507 406 – 3507 437 – 3507 428
Fax 3507 587 Correo electrónico: bclinica@ispch.cl
- 5.- Vía seleccionada para emisión de resultados correo fax estafeta
- 6.- Además de las cepas que se deben enviar como Vigilancia de Morbilidad, se agregan los agentes de Vigilancia de Laboratorio: *E.coli* verotoxigenico O157 y otros, *Streptococcus pyogenes* (enfermedad invasora), *Streptococcus agalactiae* (enfermedad invasora), *Listeria monocytogenes* (enfermedad invasora), *Streptococcus pneumoniae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella* spp, *Shigella* spp y *Yersinia* spp.
- 7.- En caso de no disponer de la cepa realizar la notificación utilizando este mismo formulario.

ANEXO 7: ESTUDIO Y MUESTRAS EN CADÁVERES (Extracto¹¹)

Se debe sospechar una Sepsis Meningocócica, frente a cualquier muerte fulminante con presencia de cuadro febril (aunque sea de horas de evolución), petequias cutáneas y hemorragia suprarrenal. El forense debe informar de inmediato a la Autoridad Sanitaria de la sospecha de una sepsis meningocócica, que corresponde al cuadro más frecuentemente observado en estos casos.

CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DE LA INFECCIÓN.

Los cambios observados en el encéfalo de las personas fallecidas por meningitis piógena o shock séptico van a depender del tiempo de evolución de la infección. En las formas fulminantes (con muy pocas horas de supervivencia) el diagnóstico macroscópico en encéfalo es muy difícil y la inflamación meníngea puede no ser aparente. Suele existir congestión meníngea y edema marcado. Microscópicamente se puede ver marginación de polimorfonucleares en las arteriolas de las leptomeninges. En estas formas fulminantes el shock séptico (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) se manifiesta con hemorragia suprarrenal bilateral, coagulación intravascular diseminada e hígado de shock. Puede haber afectación por la infección en el corazón, pulmones o bazo (esplenitis). La muerte puede ser tan precoz que se produzca antes de que la meningitis se desarrolle.

En las formas agudas con más de 24-48 horas de supervivencia el exudado purulento meníngeo suele ser visible macroscópicamente, si bien a veces la inflamación meníngea puede ser mucho más sutil e incluso no visualizarse a la inspección. Microscópicamente destaca el exudado inflamatorio agudo con presencia de polimorfonucleares en el espacio subaracnoideo. En los casos menos severos la inflamación se localiza principalmente alrededor de los vasos sanguíneos. El edema cerebral puede ser tan intenso que, por aumento de la presión intracraneal, produzca herniación cerebral y hemorragia de Duret secundaria a enclavamiento. Además, la inflamación se puede extender hasta los ventrículos (ventriculitis purulenta) y hacia el parénquima cerebral (cerebritis focal).

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO. Se recomienda este tipo de estudio de todos los órganos. Con el fin de caracterizar lo más precozmente la naturaleza del posible exudado inflamatorio de la meninge se puede realizar con una tórula (y en condiciones de asepsia) un frotis del mismo para estudio citológico y una tinción de Gram con muestra de LCR. Se recomienda fijar el encéfalo completo para su estudio neuropatológico, si bien previamente se pueden recolectar 2 ó 3 pequeñas secciones (de unos 2x2 cm) de la parte superficial del cerebro (incluyendo meninges) para su rápida fijación (24 horas) y posterior procesamiento y tinción de H/E lo más precoz posible.

ESTUDIO MICROBIOLÓGICO. Las principales muestras necesarias para enviar al laboratorio son: sangre, suero, LCR, orina y vísceras en fresco. Además, si existe efusión pleural o cualquier otro exudado, es conveniente analizarlo. Como regla general, en microbiología forense, se considera conveniente la detección del mismo microorganismo en más de un tejido o fluido corporal, por lo que es necesario disponer del mayor número posible de muestras. Deben tomarse en recipientes estériles y su envío debe ser inmediato en condiciones de refrigeración para los estudios antigénicos y moleculares y, a temperatura ambiente, aquellas destinadas a cultivo.

Tipos de Muestra:

1. Sangre y Suero. La sangre se debe tomar tras la desinfección de la piel y en condiciones de asepsia por punción intracardiaca transcutánea a tórax cerrado; punción directa del ventrículo derecho a tórax abierto (aplicándole una espátula al rojo sobre el miocardio); extracción de sangre de aorta o vena cava inferior y, en última instancia, a través de punción directa de una vía periférica (vena axilar o femoral).

Se recomienda tomar, al menos, 4 tubos de sangre de 3 ó 5 ml, destinados a: cultivo bacteriológico con anticoagulante¹²; técnicas moleculares (EDTA sódico como

¹¹ Formato Documento Electrónico (ISO); FERNANDEZ-RODRIGUEZ, A. y MORENTIN CAMPILLO, B. Protocolo de actuación forense ante la sospecha de meningitis bacteriana y shock séptico fulminante. *Cuad. med. forense*. [online]. 2004, no. 37 [citado 2008-12-05], pp. 07-19. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-76062004000300003&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1135-7606.

anticoagulante); recolección de suero, tras la centrifugación y análisis químicos-toxicológicos¹³.

2. Líquido Céfalo-Raquídeo (LCR). Frente a la sospecha de meningitis se requiere extraer LCR, en condiciones de asepsia, mediante punción en la cisterna magna (entre los hemisferios cerebelosos) con aguja larga desde la parte posterior del cuello, extracción mediante aspiración de la mayor cantidad de líquido a través de agujero espinal entre L1 y L2.

3. Tejidos y Órganos en Fresco, como bazo, hígado, pulmón, miocardio, cerebro, riñón y glándulas suprarrenales. Se requiere solo una pequeña cantidad de muestra (una cuña) de cada uno de estos tejidos, que se introduce en un vial estéril. Se cauteriza una superficie amplia con espátula al rojo y con ayuda de instrumental estéril se toma un bloque de tejido de 1 cm³, empleando un equipo para cada muestra.

TÉCNICAS DE LABORATORIO.

Detección de Antígenos Bacterianos. Investiga la presencia de las bacterias mediante la detección de sus antígenos en suero, LCR, exudado pleural y orina. Son técnicas rápidas (1/2 hora), sensibles y que no suelen presentar falsos positivos; sin embargo, su carácter es presuntivo, por lo que se deben confirmar mediante otros estudios. En el caso de infecciones fulminantes con evolución fatal suele existir una alta concentración de antígenos circulantes, por lo que la sensibilidad es mayor que en muestras clínicas de individuos vivos. La más utilizada es la Aglutinación en látex, que detecta antígenos polisacarídicos capsulares serogrupos A, B, C, Y y W135 y de otros agentes como: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* serotipo b, *Streptococcus β hemolítico* del grupo B (*S. agalactiae*) y *Escherichia coli* K12.

Cultivo Bacteriológico. A diferencia de la microbiología clínica donde el cultivo bacteriano es el estándar de oro, en fallecidos no resulta útil debido al grado de contaminación de las muestras (por falta de asepsia durante la toma) y, en aquellos microorganismos más lábiles, pueden no crecer ocasionando falsos negativos. No obstante, un resultado positivo en el aislamiento de bacterias patógenas proporciona etiología de la causa de muerte (resultados entre 24 y 72 horas). El cultivo bacteriológico se puede efectuar en sangre (hemocultivos), LCR, líquido pleural y tejidos y órganos en fresco, pudiendo realizarse una tinción de Gram en el LCR como técnica de screening previo. Esta técnica permitirá confirmar los resultados moleculares y antigénicos que se recomiendan como complementarios, y caracterizar la cepa de la bacteria aislada con fines epidemiológicos.

Diagnóstico Molecular. Detección de genes específicos de los microorganismos patógenos con la técnica de PCR; son técnicas muy específicas y sensibles, que permiten la detección de algunos microorganismos lábiles, presentando grandes ventajas frente al cultivo. La presencia de ADN de patógenos en muestras forenses estériles se consideran diagnóstico. Las muestras que se pueden analizar son sangre, suero, LCR, líquido pleural y tejidos y órganos en fresco (corazón, pulmón, bazo, hígado, riñón, suprarrenales y cerebro)¹⁴.

El PCR en "tiempo real" es la más adecuada en este tipo de muestras, frente al supuesto de shock séptico o meningitis meningocócica. Esta técnica permite obtener un resultado fiable solo en unas horas desde el inicio del análisis, para detectar o excluir con la mayor rapidez posible la presencia de *N. meningitidis*.

¹² Polianetol sulfonato sódico (SPS) o citrato trisódico (TCS); no se recomienda que contenga fluoruro sódico como conservante o EDTA como anticoagulante, ya que ambos son tóxicos para muchos microorganismos.

¹³ oxalato potásico como anticoagulante y fluoruro sódico como conservante.

¹⁴ Excepcionalmente se podrían analizar cortes de parafina de muestras fijadas con formol mediante técnicas de PCR; sin embargo, el rendimiento es menor ya que el formol fragmenta y altera el ADN.