

Artículo Original/ Original Article

<http://dx.doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2022.020.01.30>

Serogrupos y resistencia antimicrobiana de *Neisseria meningitidis* causantes de enfermedad invasiva en Paraguay

María Eugenia León ¹, Aníbal Kawabata ¹, Minako Nagai ¹, Liliana Rojas ¹, Gustavo Chamorro ², Noemí Zárate ³, Gloria Gómez ⁴, Myrian Leguizamón ⁵, Carolina Rojas ⁶, Juan Irala ^{6,7}, Juana Ortellado ⁸, Raquel Blasco ⁹, Rosana Ortiz ¹⁰, Patricia Fernández ¹¹, Rosa Portillo ¹²

¹Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Laboratorio Central de Salud Pública, Sección Enfermedades Respiratorias y Meníngeas. Asunción, Paraguay

²Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Servicio Nacional de Erradicación del Paludismo-SENEPA. Asunción, Paraguay

³Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu, Servicio de Bacteriología y Micología. San Lorenzo, Paraguay

⁴Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital Nacional de Itauguá, Servicio de Microbiología. Itauguá, Paraguay

⁵Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto de Previsión Social, Servicio de Microbiología. Asunción, Paraguay

⁶Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto de Medicina Tropical. Servicio de Microbiología. Asunción, Paraguay

⁷Hospital Militar Central, Sección Bacteriología. Asunción, Paraguay

⁸Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Microbiología. San Lorenzo, Paraguay

⁹Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital Regional Ciudad del Este, Laboratorio de Microbiología. Ciudad del Este, Paraguay

¹⁰Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital General Luque, Sección Bacteriología. Luque, Paraguay

¹¹Hospital Filadelfia, Laboratorio de Bacteriología. Filadelfia, Paraguay

¹²Centro Médico La Costa, Departamento de Bacteriología. Asunción Paraguay

Cómo referenciar este artículo/
How to reference this article:

León ME, Kawabata A, Nagai M, Rojas L, Chamorro G, Zárate N, et al. Serogrupos y resistencia antimicrobiana de *Neisseria meningitidis* causantes de enfermedad invasiva en Paraguay. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2022; 20(1): 30-38

RESUMEN

La enfermedad meningocócica representa un problema de salud pública y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Los serogrupos que causan la mayor carga de enfermedad a nivel global son A, B, C, W e Y. El objetivo del estudio fue describir los serogrupos y la resistencia antimicrobiana de *Neisseria meningitidis* aisladas de enfermedad invasiva en Paraguay durante el periodo 2010-2020. Se estudiaron todas las muestras de líquido cefalorraquídeo y sangre con aislamientos o detección de ADN por PCR de *N. meningitidis* de pacientes de diversas edades, que fueron remitidas al Laboratorio Central de Salud Pública durante el periodo 2010-2020, dentro del marco de la vigilancia epidemiológica de meningitis (n=163) en Paraguay. La mayor frecuencia de hallazgos de *N. meningitidis* se observó en el grupo de edad de < 1 año. El 25,7% de los casos correspondió al serogrupo B, el 52,1% al serogrupo C, 18,4% al serogrupo W y 3,7% al serogrupo Y. En el 2018, se evidenció la mayor cantidad de casos por serogrupo C (n=27). La menor frecuencia de sensibilidad disminuida a penicilina G fue en el 2010 (12,5%) y la mayor en el 2014

Fecha de recepción: noviembre 2021. Fecha de aceptación: marzo 2022

*Autor correspondiente: María Eugenia León: Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Laboratorio Central de Salud Pública, Sección Enfermedades Respiratorias y Meníngeas. Asunción, Paraguay
Email: maruleonavala@hotmail.com



(100,0%). Se registró un aumento de casos por serogrupo C a partir del 2017, posicionándose como serogrupo prevalente hasta el 2020, y además, un aumento de la sensibilidad disminuida a la penicilina. La vigilancia es de importancia en el control de la enfermedad meningocócica para detección de brotes, estimación de la carga de enfermedad, análisis de resistencia antimicrobiana, distribución de serogrupos y evaluaciones de estrategias de control.

Palabras clave: Enfermedad meningocócica, *Neisseria meningitidis*, Paraguay.

Serogroups and antimicrobial resistance of *Neisseria meningitidis* causing invasive disease in Paraguay

ABSTRACT

Meningococcal disease represents a public health problem and one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. The serogroups that cause the highest burden of disease globally are A, B, C, W, and Y. The aim of the study was to describe serogroups and antimicrobial resistance of *Neisseria meningitidis* isolated from invasive disease in Paraguay during the 2010-2020 period. Samples of cerebrospinal fluid and blood with isolates or detection of DNA by PCR of *N. meningitidis* from patients of different ages referred to the Central Public Health Laboratory during the period 2010-2020 within the framework of the epidemiological surveillance of meningitis (n = 163) in Paraguay were studied. The highest frequency of *N. meningitidis* findings was observed in the <1 year age group, 25.7% of the cases corresponded to serogroup B, 52.1% to serogroup C, 18.4% to serogroup W and 3.7% to serogroup Y. In 2018, the highest number of cases by serogroup C (n = 27) was found. The lowest frequency of decreased sensitivity to penicillin G was in 2010 (12.5%) and the highest in 2014 (100.0%). There was an increase in cases due to serogroup C in 2017, positioning itself as the prevalent serogroup until 2020, in addition, there was an increase in decreased sensitivity to penicillin. Surveillance is important in the control of meningococcal disease for outbreak detection, estimation of the burden of disease, analysis of antimicrobial resistance, serogroup distribution, and evaluations of control strategies.

Keywords: Meningococcal disease, *Neisseria meningitidis*, Paraguay.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es una infección grave y potencialmente mortal causada por la bacteria *Neisseria meningitidis*, asociada con una alta mortalidad y morbilidad, incluidas secuelas a largo plazo⁽¹⁾. Aproximadamente 1,2 millones de casos de EMI ocurren cada año, lo que resulta en unas 335 000 muertes en todo el mundo, constituyendo un grave problema de salud pública que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes⁽²⁾. En América latina, la mayoría de los casos son esporádicos, con variaciones estacionales y brotes que ocurren en intervalos irregulares⁽³⁾.

La mayor incidencia de la EMI se registra en África, en el cinturón de la meningitis con hasta 20 casos por 100.000 habitantes. Le siguen algunos países de Europa, Estados Unidos, Australia con 3 casos por 100.000 habitantes. En países como Paraguay y México la EMI tiene una incidencia de 0,1 casos por 100.000 habitantes y en Brasil de 2 casos por 100.000 habitantes^(4,5).

Neisseria meningitidis es parte de la microbiota comensal que reside en la nasofaringe de humanos. Bajo ciertas condiciones, la colonización asintomática puede progresar a EMI, que resulta en meningitis, septicemia fulminante o ambos⁽⁶⁾.

Se clasifica en 12 serogrupos, según la composición antigénica de los polisacáridos capsulares: A, B, C, H, I, K, L, W, X, Y, Z y 29E. Los serogrupos A, B, C, W135 e Y, y recientemente el serogrupo X, representan la mayoría de las enfermedades en todo el mundo. La distribución de los serogrupos que causan la enfermedad varía según el grupo de edad y la ubicación geográfica⁽⁷⁾. En América latina, los serogrupos B y C han sido responsables de la mayoría de los casos reportados en las últimas dos décadas, observándose una tendencia decreciente del serogrupo B en los últimos años (5).

En Paraguay, desde el inicio de la vigilancia en 1996 hasta el año 2015, el serogrupo prevalente fue el B, con un ligero aumento en los serogrupos C y W en los últimos años⁽⁸⁾. El número máximo de casos confirmados por laboratorio se registró en el año 2008 observándose 16 casos⁽⁸⁾.

La penicilina G y las cefalosporinas de tercera generación se utilizan generalmente para el tratamiento de enfermedades invasivas y rifampicina y ciprofloxacina para quimioprofilaxis de los contactos cercanos del caso⁽⁹⁾. En los últimos años, se ha observado un aumento de los aislamientos con sensibilidad disminuida a la penicilina G y se ha reportado también disminución de la sensibilidad a las cefalosporinas de tercera generación⁽¹⁰⁾.

Actualmente, existen diferentes vacunas disponibles para los serogrupos A, B, C, W e Y⁽⁴⁾. Las vacunas son serogrupo específicas por lo que los datos de vigilancia son fundamentales para monitorear la tendencia de la enfermedad y definir estrategias de prevención y control de la enfermedad meningocócica. referencia

El objetivo de este estudio es describir los serogrupos y resistencia antimicrobiana de *N. meningitidis* aisladas de enfermedad invasiva en Paraguay durante el periodo 2010-2020 en pacientes de todas las edades.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo de corte transversal. Se incluyeron en este estudio todas las muestras de líquido cefalorraquídeo y sangre con aislamientos o detección de ADN de *Neisseria meningitidis* provenientes de pacientes con enfermedad invasiva de todas las edades, que fueron remitidas al Laboratorio Central de Salud Pública durante el periodo 2010-2020 dentro del marco de la vigilancia epidemiológica de meningitis (n=163) en Paraguay.

Métodos de laboratorio

Se estudiaron por técnicas microbiológicas convencionales y por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) 95 aislamientos de *N. meningitidis* y 68 muestras de LCR o sangre con detección de presencia de ADN de *N. meningitidis*.

Las muestras de LCR y de sangre se sembraron en placas de agar sangre de carnero al 5% y en agar chocolate, se incubaron a 35 °C en una atmósfera enriquecida con CO₂ al 5% y se examinó el crecimiento típico de *N. meningitidis* a intervalos de 24, 48 y 72 horas. Las placas que no exhibían crecimiento típico se descartaron después de 72 h. La identificación se efectuó por métodos microbiológicos de rutina con los procedimientos estándar del laboratorio⁽¹¹⁾, con coloración de Gram (Britania, Argentina), producción de citocromo-oxidasa (dihidrocloruro de N, N, N', N'-tetrametil-p-fenilendiamina, 1%, Becton Dickinson Microbiology Systems), catalasa y utilizando carbohidratos (glucosa, maltosa, lactosa, sacarosa, fructosa). El serogrupo se determinó mediante aglutinación en portaobjetos con antisueros comerciales contra polisacáridos capsulares meningocócicos (DIFCO, Beckton Dickinson, USA) y PCR para todos los aislamientos.

Todos los aislamientos fueron confirmados fenotípicamente y sometidos a análisis de susceptibilidad in vitro para penicilina G, ceftriaxona, rifampicina y ciprofloxacina. Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) mediante el método de epsilometría (bioMerieux) según los estándares del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) vigentes⁽¹²⁾. La identificación por PCR de *N. meningitidis* se basó en la amplificación del gen *crgA* utilizando partidores específicos y empleando secuencias ya descritas⁽¹³⁾. Para caracterizar el serogrupo, se realizó una PCR múltiple con oligonucleótidos en el gen *siaD* (serogrupos B, C, Y y W) y en el gen *orf-2* requerido para la biosíntesis de la cápsula del serogrupo A⁽¹³⁾.

Para las muestras sin aislamiento la identificación y la determinación de los serogrupos se realizó por PCR en tiempo real utilizando partidores específicos y protocolo ya descrito⁽¹⁴⁾.

Análisis estadísticos

Los datos fueron recopilados en el marco de la Vigilancia de las meningitis y neumonías bacterianas en el Paraguay, se utilizaron cálculos de proporciones de frecuencias absolutas y de porcentajes con intervalos de confianza del 95%.

Se construyeron cuadros de contingencia con el fin de describir y encontrar posibles asociaciones entre los grupos de edades, diagnóstico de la infección y los distintos serogrupos de *N. meningitidis*.

Se describieron las características sociodemográficas y la frecuencia de los aislamientos por año. También se describe la susceptibilidad antimicrobiana a la penicilina G, ceftriaxona, rifampicina y ciprofloxacina. Además, se describe el perfil de susceptibilidad de la penicilina G por año y por serogrupos.

Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los lineamientos éticos señalados en la Declaración de Helsinki. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Laboratorio Central de Salud Pública (CEI) con el dictamen CEI-LCSP N°: 234/100921. La confidencialidad de los datos que consignan a la persona se respetaron en todo momento y únicamente los investigadores pudieron acceder a los datos referidos.

RESULTADOS

Se estudiaron 95 aislamientos y 68 muestras de LCR y/o sangre con identificación de *N. meningitidis*. Se procesaron 104 muestras provenientes de LCR, 42 de sangre (hemocultivo) y 17 muestras detectadas simultáneamente de LCR y sangre (hemocultivo).

La mayor frecuencia de aislamientos de *N. meningitidis* fue el grupo de edad de < 1 año (n=39), seguido del grupo de 1-5 años (n=23) y 11-15 años (n=21). Fue prevalente en el sexo masculino, así como, en Asunción (n=65) y en el departamento Central (n=64). Tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los aislamientos de *N. meningitidis* por grupo de edad en Paraguay (2010-2020) (n=163)

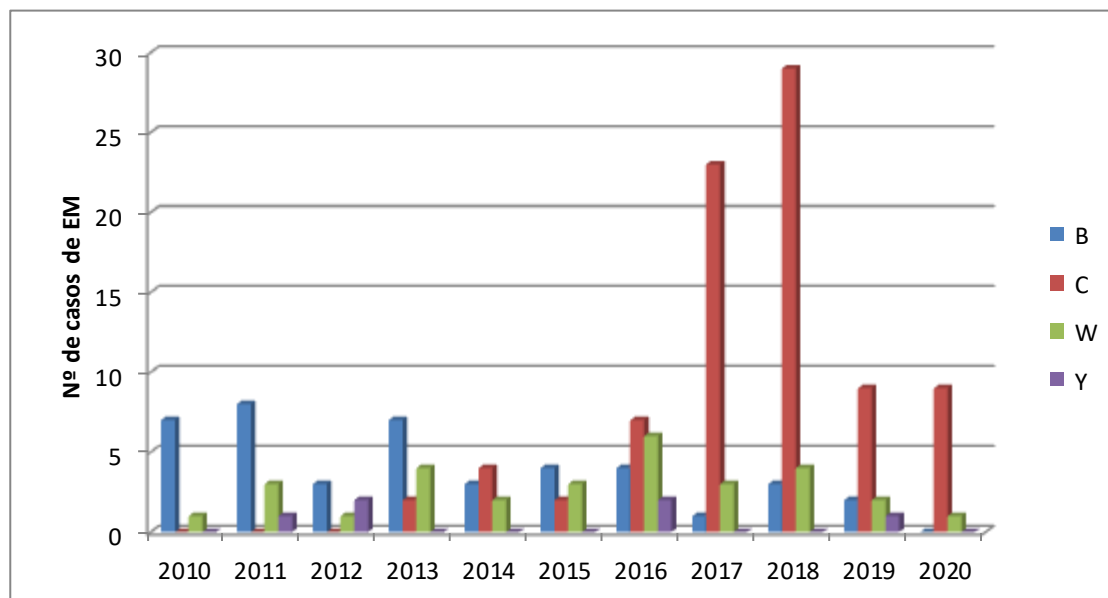
Edad (en años)	N	Sexo n (%)		Procedencia n (%)			
		Masculino	Femenino	Alto Paraná	Central	Asunción	Otros
< 1	39	21 (53,8)	18 (46,1)	8 (20,5)	18 (46,1)	12 (30,7)	1 (2,5)
1 a 5	23	15 (65,2)	8 (34,7)	5 (21,7)	10 (43,4)	8 (34,7)	0
6 a 10	11	8 (72,7)	3 (27,2)	1 (18,1)	6 (54,5)	3 (27,2)	0
11 a 15	21	11 (52,3)	10 (47,6)	2 (9,5)	9 (42,8)	9 (42,8)	1 (4,7)
16 a 20	20	14 (70,0)	6 (30,0)	2 (10,0)	6 (30,0)	10 (50,0)	2 (10,0)
21 a 25	12	7 (58,3)	5 (41,6)	3 (25,0)	4 (33,3)	5 (41,6)	0
26 a 30	7	5 (71,4)	2 (28,5)	0	1 (14,2)	5 (71,4)	1 (14,2)
31 a 35	2	2 (100,0)	0	0	1 (50,0)	0	1 (50,0)
36 a 40	5	3 (60,0)	2 (40,0)	0	1 (20,0)	4 (80,0)	0
> 41	23	11 (47,8)	12 (52,1)	3 (13,0)	8 (34,7)	9 (39,1)	3 (13,0)
Total	163	97 (59,5)	66 (40,4)	25 (15,3)	64 (39,2)	65 (39,8)	9 (5,5)

Otros: Concepción (3), Itapúa (2), Ñeembucú (2), Boquerón (2) y Amambay (1).

Se identificaron 42 casos correspondientes al serogrupo B (25,7%, IC95% 18,98-32,55), 85 al serogrupo C (52,1%, IC95% 44,39-59,89), 30 al serogrupo W (18,4%, IC95% 12,39-24,42) y 6 al serogrupo Y (3,6%, IC95% 0,75-6,60).

Durante el periodo de estudio el serogrupo C fue identificado con mayor frecuencia (n=85) observándose la mayor cantidad de número de casos entre los años 2017

(n=23) y 2018 (n=29). Se evidenció una disminución del serogrupo B y un aumento del C. Los serogrupos W e Y se mantuvieron relativamente estables, siendo que, en el año 2016, el W registró la mayor frecuencia de casos (n=6) Figura 1.



EM: Enfermedad meningocócica

Figura 1. Distribución de serogrupos de *N. meningitidis* por año (2010-2020) (N=163).

En los casos de meningitis, se encontró 28,4% de serogrupo B, 47,4% de C, 21,5% de W y 2,5% de Y. En sepsis 19,3% de B, 58,0% de C y 12,9% de W. En MBA/sepsis 18,7% de B, 75,0% de C, 6,2% de W.

En todos grupos de edad prevaleció el serogrupo C. Los casos de meningitis se hallaron con mayor frecuencia. La comparación de la distribución de los diferentes serogrupos de *N. meningitidis* según grupos de edad, plantea una diferencia estadísticamente significativa, no así la distribución del diagnóstico clínico con los grupos de edades. Tabla 2.

Tabla 2. Distribución de la enfermedad meningocócica según edad, diagnóstico y serogrupo (N=163)

Edad (en años)	N	Diagnóstico			p	N meningitidis/Serogrupo				p
		MBA	MBA/Sepsis	Sepsis		B	C	W	Y	
< 1	39	24 (61,5)	4 (10,2)	11 (28,2)		12 (30,7)	13 (33,3)	13 (33,3)	1 (2,5)	
1 a 5	23	15 (65,2)	3 (13,0)	5 (21,7)		4 (17,3)	15 (65,2)	4 (17,3)	-	
6 a 10	11	10 (90,9)	1 (9,0)	-		3 (27,2)	4 (36,36)	4 (36,3)	-	
11 a 15	21	15 (71,4)	1 (4,7)	5 (23,8)		2 (9,5)	18 (85,7)	-	1 (4,7)	
16 a 20	20	14 (70,0)	1 (5,0)	5 (25,0)		2 (10,0)	12 (60,0)	5 (25,0)	1 (5,0)	
21 a 25	12	10 (83,3)	-	2 (16,6)	0,469	2 (16,6)	7 (58,3)	1 (8,33)	2 (16,6)	0,004
26 a 30	7	6 (85,7)	1 (14,2)	-		5 (71,4)	1 (14,2)	1 (14,2)	-	
31 a 35	2	1 (50,0)	1 (50,0)	-		2 (100,0)	-	-	-	
36 a 40	5	5 (100,0)	-	-		2 (25,0)	3 (60,0)	-	-	
> 41	23	16 (69,5)	4 (17,3)	3 (13,)		8 (34,7)	12 (52,1)	2 (8,7)	1 (4,3)	
Total	163	116 (71,1)	16 (9,8)	31 (19,0)		42 (25,7)	85 (52,1)	30 (18,4)	6 (3,6)	

*p<0.05, estadísticamente significativa

Se estudió el perfil de susceptibilidad de un total de 95 aislamientos, donde se determinó una sensibilidad intermedia o sensibilidad disminuida general a la penicilina G del 56,84% (54/95). En el año 2010 la sensibilidad disminuida fue del 12,5%, en 2011 (18,2%), 2012 todos los aislamientos fueron sensibles, 2013 (37,5%), 2014 (100,0%), 2015 (40,0%), 2016 (92,3%), 2017 (69,2%), 2018 (70,6%), 2019 (71,4%) y 2020 (80,0%). Figura 2.

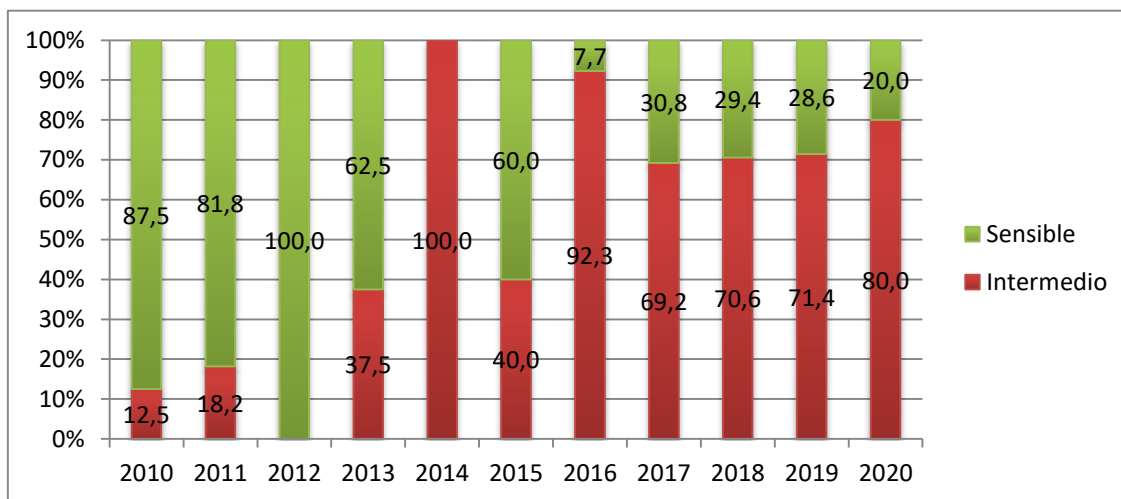


Figura 2. Perfil de susceptibilidad a la penicilina G de aislamientos de *N. meningitidis* (2010-2020) (n=95).

La sensibilidad disminuida a la Penicilina G distribuida por serogrupo presenta en B 12/31 (38,7%), en C 33/44 (75,0%), en W 8/15 (53,3%) y en Y 1/5 (20,0%). Figura 3. Todos los aislamientos fueron sensibles a ceftriaxona, rifampicina y ciprofloxacina.



Figura 3. Perfil de susceptibilidad de *N. meningitidis* a la penicilina según serogrupos. (n=95).

DISCUSIÓN

La carga real de la EMI en América Latina se encuentra probablemente subestimada debido al subregistro de casos, consecuencia de factores como dificultades en la definición de casos e ingreso de datos, retraso en el aislamiento e identificación de los serogrupos por falta de la tecnología apropiada, así como también de personal capacitado, entre otros⁽¹⁵⁾. En Paraguay, la enfermedad meningocócica es relativamente infrecuente, sin embargo, al igual que en varias regiones del mundo, la

epidemiología de esta enfermedad ha cambiado en forma significativa. Durante el periodo de estudio (2010-2020), la mayoría de los casos de EMI fue en menores de 1 año y de sexo masculino, siendo la meningitis la forma más común de EMI.

En cuanto a los serogrupos, el C fue predominante, seguido del serogrupo B, similar a lo observado en estudios realizados en Brasil⁽¹⁶⁾, Colombia⁽¹⁷⁾, México⁽¹⁸⁾, mientras que en Argentina, los serogrupos más comunes fueron el B y W (15, 19) y en Chile se observó un aumento de casos del serogrupo W⁽¹⁵⁾. Países de otras regiones como Corea del Sur y Marruecos presentaron una prevalencia del serogrupo B^(6,20).

Entre los años 2015-2020, el serogrupo C fue dominante. Según un estudio realizado entre los años 1995 a 2015 se observó predominio del serogrupo B y un ligero aumento de casos de EMI por C y W⁽⁸⁾. Un estudio realizado entre 2002-2017 en Brasil, mostró un cambio en la prevalencia de serogrupos en 2006, cuando el serogrupo C se convierte en el más prevalente (65,5%), superando al B (21,9%)⁽¹⁶⁾. En Colombia, se observó que en años anteriores al periodo de estudio (2013-2016), el serogrupo B era prevalente para luego predominar en el periodo mencionado el C^(17, 21). Existen algunas variables que podrían explicar los cambios en la prevalencia de los serogrupos, entre ellas, cambios periódicos que ocurren naturalmente y otra el impacto de los programas de inmunización, en donde si bien producen una disminución significativa de casos provocados por ciertos serogrupos, esto podría provocar aumento de otros serogrupos y aparición de nuevos serogrupos^(6,22). Durante los años 2006-2015 en Estados Unidos, se notificaron 7924 casos de enfermedad meningocócica, 2290 (35,8%) correspondieron al serogrupo B, 1827 (28,5%) a Y, 1457 (22,8%) a C, 436 (6,8%) eran W y 392 (6,1%) eran otros serogrupos⁽²³⁾.

Se ha observado una disminución de la susceptibilidad a la penicilina G, a nivel mundial, pero clínicamente no es significativo. La gran mayoría de las cepas continúan demostrando sensibilidad *in vitro* a los antibióticos comúnmente utilizados en el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana. La sensibilidad disminuida a penicilina en el presente estudio fue del 56,8% de todos los aislamientos (54/95). En Colombia, 43% de los aislamientos del año 2014 presentaron sensibilidad disminuida a la penicilina, mientras que en el año 2016 una cepa del serogrupo Y fue resistente (CIM=0,5ug/mL)⁽¹⁸⁾. En Argentina, se detectó sensibilidad disminuida a penicilina (CIM= 0.12 - 0,25ug/mL) en 35,4% de 130 aislamientos obtenidos de casos de EMI durante el año 2010, todos los aislamientos resultaron negativos para la producción de betalactamasa⁽²⁴⁾. En Brasil, todos los aislamientos (n=3548) fueron sensibles a ceftriaxona, mientras que se encontró una sensibilidad intermedia del 33,0% a penicilina G, 45,3% a ampicilina y 0,07% a rifampicina. Además, se encontró resistencia del 0,1% a rifampicina, 0,07% a ciprofloxacina y 0,03% a cloranfenicol⁽²⁵⁾. De 183 aislamientos obtenidos durante el periodo 2010 - 2019 en Marruecos, el 24% presentó susceptibilidad reducida a penicilina pero no se ha observado resistencia⁽²⁰⁾. En Italia, 45 % de 866 cepas de *Neisseria meningitidis* aisladas durante el periodo 2006-2010 resultaron con sensibilidad disminuida a penicilina y 6 cepas resistentes a dicho antibiótico, con CIM entre 0,38-0.5 ug/mL⁽⁹⁾.

En el presente estudio, la sensibilidad disminuida encontrada fue para el serogrupo C = 75%, B = 38,7%, W=53,3% Y=20%. En Argentina, se detectó sensibilidad disminuida a penicilina del 68,5% en B, 33,3% en C, 25,0% en Y y 10,1% en W⁽²⁴⁾, como así también en Marruecos, en donde 84,09% correspondieron al serogrupo B, 9,09% a W, 4,54% a C y 2,27% a Y⁽²⁰⁾. A diferencia de este estudio, en Argentina y Brasil el mayor porcentaje de sensibilidad disminuida a penicilina se observó en el serogrupo B^(20,24). Esta disminución en la sensibilidad podría deberse a la presencia de mutaciones en el gen *penA* que codifica la proteína de unión a la penicilina (PBP2), principal mecanismo de la no susceptibilidad a la penicilina en *Neisseria meningitidis*, como así también a otros factores y a otras mutaciones aun no identificados en el gen *penA*^(17,24).

Todos los aislamientos fueron sensibles a ceftriaxona, rifampicina y ciprofloxacina, similar a lo observado en Colombia⁽¹⁷⁾ y Argentina, con la excepción de que en este último país, dos cepas fueron resistentes a ciprofloxacina con CIM=0,12ug/mL y halos de inhibición de 6 y 18 mm frente al disco de ácido nalidixico⁽²⁴⁾, mientras que en Marruecos, todas las cepas fueron susceptibles a cefalosporinas de tercera generación

y ciprofloxacina pero 18,03% de las cepas presentaron sensibilidad reducida a rifampicina⁽²⁰⁾. En Italia, 2 cepas fueron resistentes a ciprofloxacina y 6 a rifampicina y todos fueron sensibles a cefalosporinas de tercera generación⁽⁹⁾.

En resumen, la carga de enfermedad causada por *N. meningitidis* es relativamente baja en Paraguay, sin embargo, el cambio de serogrupos y la creciente disminución de la sensibilidad a la penicilina son motivos de preocupación. El fortalecimiento de los programas nacionales de vigilancia, mejoras en la notificación, junto con herramientas de diagnóstico avanzadas proporcionarán información relevante que permitirán implementar estrategias precisas para el control y prevención de la EMI.

Financiación: La realización de este trabajo fue apoyada por subvenciones del Fondo para la Convergencia estructural del Mercosur (FOCEM)-Mercosur, convenio FOCEM N°03/11 Proyecto "Investigación, Educación y Biotecnologías Aplicadas a la Salud (COF 03/11).

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores: María Eugenia León, autor principal: idea, elaboración del protocolo, recolección y análisis de los datos, presentación de resultados y redacción del manuscrito.

Aníbal Kawabata: elaboración del protocolo, recolección y análisis de los datos y presentación de resultados.

Minako Nagai: elaboración del protocolo y redacción del manuscrito.

Liliana Rojas: estudios fenotípicos y genotípicos completos de los aislamientos bajo investigación.

Gustavo Chamorro: asesoría, revisión crítica del manuscrito.

Noemí Zárate, Gloria Gómez, Myrian Leguizamón, Carolina Rojas, Juan Irala, Juana Ortellado, Raquel Blasco, Rosana Ortiz, Patricia Fernández y Rosa Portillo: aislamiento, identificación y envío de cepas al Laboratorio de Referencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stinson C, Burman C, Presa J, Abalos M. Atypical presentation of invasive meningococcal disease caused by serogroup W meningococci. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e12. Doi: [10.1017/S0950268819002152](https://doi.org/10.1017/S0950268819002152)
2. Peterson ME, Li Y, Bitá A, Moureau A, Nair H, Kyaw MH, et al. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. *J Glob Health.* 2019; 9(1): 010409. Doi: [10.7189/jogh.09.010409](https://doi.org/10.7189/jogh.09.010409)
3. Sáfadi MAP, Berezin EN, Arlant LHF. Meningococcal Disease: Epidemiology and Early Effects of Immunization Programs, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 2014; 3(2): 91–93. Doi: [10.1093/jpids/piu027](https://doi.org/10.1093/jpids/piu027)
4. Gabutti G, Stefanati A, Kuhdari P. Epidemiology of *Neisseria meningitidis* infections: case distribution by age and relevance of carriage. *J Prev Med Hyg.* 2015; 56(3): E116-20. Published 2015 Aug 31.
5. Sáfadi MAP, Espinosa de los Monteros LE, López EL, Sàez-Llorens X, Lemos AP, Moreno-Espinosa S, et al. The current situation of meningococcal disease in Latin America and recommendations for a new case definition from the Global Meningococcal Initiative, *Expert Review of Vaccines.* 2013; 12:8: 903-15, [10.1586/14760584.2013.814879](https://doi.org/10.1586/14760584.2013.814879)
6. Lee H, Seo Y, Kim K, Lee K, Choe K. Prevalence and serogroup changes of *Neisseria meningitidis* in South Korea, 2010–2016. *Sci Rep* 2018; 8: 5292. [10.1038/s41598-018-23365-8](https://doi.org/10.1038/s41598-018-23365-8)
7. Nadel S, Ninis N. Invasive Meningococcal Disease in the Vaccine Era. *Front Pediatr.* 2018; 6: 321. [10.3389/fped.2018.00321](https://doi.org/10.3389/fped.2018.00321)
8. León ME, Kawabata A, Nagai M, Rojas L, Chamorro G; Grupo del laboratorio VIMENE Paraguay. Genotipos de *Neisseria meningitidis* aislados de pacientes con enfermedad meningocócica en Paraguay, 1996–2015. *Rev Panam Salud Pública.* 2019; 43:e10. [10.26633/RPSP.2019.10](https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.10)
9. Vacca P, Fazio C, Neri A, Ambrosio L, Palmieri A, Stefanelli P. *Neisseria meningitidis* antimicrobial resistance in Italy, 2006 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62: e00207-18. Doi: [10.1128/AAC.00207-18](https://doi.org/10.1128/AAC.00207-18)

10. Deghmane AE, Hong E, Taha MK. 2017. Emergence of meningococci with reduced susceptibility to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 72:95–8. Doi: [10.1093/jac/dkw400](https://doi.org/10.1093/jac/dkw400)
11. Ajello G, Bopp C, Elliott J, Facklam R, Knapp JS, Popovic T, Wells J, Dowell SF. Manual de Laboratorio para la Identificación y Prueba de Susceptibilidad a los Antimicrobianos de Patógenos Bacterianos de Importancia para la Salud Pública en el Mundo en Desarrollo. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, USAID, CDC; 2004.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 25th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
13. Taha M-K. Simultaneous Approach for Nonculture PCR-Based Identification and Serogroup Prediction of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(2):855–7.
14. World Health Organization & Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*: WHO manual. 2011; 2nd ed. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70765>.
15. Vespa Presa J, Abalos MG, Sini de Almeida R, Cane A. Epidemiological burden of meningococcal disease in Latin America: A systematic literature review. *Int J Infect Dis.* 2019; 85: 37-48. Doi: [10.1016/j.ijid.2019.05.006](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.05.006)
16. Gorla MC, Pires Brandao P, Watanabe Pinhata JM, de Moraes C, Pereira G, Lemos AP. Phenotypic characterization of *Neisseria meningitidis* strains isolated from invasive meningococcal disease in Brazil from 2002 to 2017. *Access Microbiology.* 2020; 2:34-43. Doi: [10.1099/acmi.0.000079](https://doi.org/10.1099/acmi.0.000079)
17. Moreno J, Alarcon Z, Parra E, Duarte C, Sanabria O, Prada D, et al. Molecular characterization of *Neisseria meningitidis* isolates recovered from patients with invasive meningococcal disease in Colombia from 2013 to 2016. *PLoS ONE.* 2020; 15(7): e0234475. [10.1371/journal.pone.0234475](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234475)
18. Chacon-Cruz E, Alvelais Palacios JA, Lopatynsky Reyes EZ, Rodriguez Valencia JA, Volker Soberanes ML. Meningococcal disease in children: eleven years of active surveillance in a Mexican hospital and the need for vaccination in the Tijuana region. *J Infect Dis Treat* 2017; 3(1):1–4. Doi: [10.21767/2472-1093.100031](https://doi.org/10.21767/2472-1093.100031)
19. Gómez JA, Wetzler Malbrán P, Vidal G, Seoane M, Giglio ND (2019). Estimation of the real burden of invasive meningococcal disease in Argentina. *Epidemiology and Infection* 147, e311, 1–10. Doi: [10.1017/S0950268819002024](https://doi.org/10.1017/S0950268819002024)
20. Ait Mouss K, Razki A, Hong E, Zaki B, Maaloum F, Nzoyikorera N, Belabbes H, Elmdaghri N, Zerouali K. Epidemiological profile of *Neisseria meningitidis* in Casablanca, Morocco: 2010-2019. *Access Microbiol.* 2020; 22; 2(9): acmi000157. Doi: [10.1099/acmi.0.000157](https://doi.org/10.1099/acmi.0.000157). PMID: 33195986; PMCID: PMC7656187.
21. Ibarz-Pavón AB, Lemos AP, Gorla MC, Regueira M, SIREVA II Working Group, et al. Laboratory-Based Surveillance of *Neisseria meningitidis* Isolates from Disease Cases in Latin American and Caribbean Countries, SIREVA II 2006–2010. *PLoS ONE.* 2012; 7(8): e44102. doi: [10.1371/journal.pone.0044102](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044102)
22. Becker Feijo R., Cunha J., Trajectory of serogroups causing Invasiv Meningococcal Disease in Santa Catarina state, Brazil (2007–2019), *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2020; 24(4): 349–351. [10.1016/j.bjid.2020.06.007](https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.06.007)
23. MacNeil JR, Blain AE, Wang X, Cohn AC. Current Epidemiology and Trends in Meningococcal Disease-United States, 1996-2015. *Clin Infect Dis.* 2018; 66(8):1276.
24. Sorhouet-Pereira C, Efron A, Gagetti P, Faccone D, Regueira M, et al. (2013) Phenotypic and Genotypic Characteristics of *Neisseria meningitidis* Disease- Causing Strains in Argentina, 2010. *PLoS ONE* 8(3): e58065. Doi: [10.1371/journal.pone.0058065](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058065)
25. Gorla MC, Watanabe Pinhata JM, Dias UJ, de Moraes C, Lemos AP. Surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria meningitidis* strains isolated from invasive cases in Brazil from 2009 to 2016. *Journal of Medical Microbiology.* 2018; 67 (6): 750–6. [10.1099/jmm.0.000743](https://doi.org/10.1099/jmm.0.000743)