

## Meningitis meningocócica en Chile entre los años 1990 y 2019

### Meningococcal meningitis in Chile between 1990 and 2019

Darío Vergara Salazar<sup>a</sup>, Marcela Cárcamo Ibaceta<sup>b</sup>, María Teresa Valenzuela Bravo<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Clínica BUPA Reñaca. Viña del Mar, Chile.

<sup>b</sup>Universidad de Los Andes. Santiago, Chile.

<sup>c</sup>Universidad San Sebastián. Santiago, Chile.

Recibido: 6 de octubre de 2023; Aceptado: 21 de febrero de 2024

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La enfermedad meningocócica invasora por *Neisseria meningitidis* es actualmente ocasionada por 6 serogrupos, los cuales tienen variación geográfica y producen brotes. Esta posee una alta carga de enfermedad, dado lo secuelante de sus presentaciones clínicas. Para prevenir los brotes de *Neisseria meningitidis*, cada país ha implementado programas de vacunación contra el serogrupo de mayor incidencia, lo que a largo plazo puede provocar un recambio de serogrupo. El último brote en Chile fue ocasionado por serogrupo B el año 1980, y en la actualidad se han reportado aumentos de casos de enfermedad meningocócica invasora por serogrupo W.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Investigamos como ha fluctuado la incidencia de casos de meningitis bacteriana por *Neisseria meningitidis* ocurridos en Chile desde el año 1990 al año 2019. Se realizó una revisión sistematizada de artículos científicos originales acerca de meningitis meningocócica. La información recopilada muestra que, en el período de tiempo estudiado, el año 2012 es un punto de interés dado el aumento de enfermedad meningocócica por serogrupo W por sobre el serogrupo B, lo que repercute en una disminución de los casos de meningitis y en un aumento de los casos de sepsis y de la letalidad.

#### Resumen

Desde el año 1941 que en Chile han sido registrados brotes de *Neisseria meningitidis*, los cuales a la fecha han ido variando según forma clínica, incidencia, letalidad y serogrupo responsable. **Objetivo:** Resumir la evidencia disponible sobre el perfil epidemiológico de la meningitis bacteriana aguda por *Neisseria meningitidis* en Chile, analizando la incidencia entre los años 1990 y 2019. **Método:** Revisión sistematizada de artículos primarios siguiendo los estándares de la *Cochrane Collaboration*. Las fuentes de información fueron *PubMed*, *SciELO* y *LILACS*. Fueron incluidas publicaciones acerca de meningitis bacteriana aguda por *Neisseria meningitidis*, de diseño descriptivo y en idioma inglés y español; fueron excluidos estudios sobre efectividad de vacunas y técnicas de diagnóstico. **Resultados:** Durante el período comprendido entre 1990 y 2019, la evidencia recopilada se centra exclusivamente en el año 2012. De los 133 casos de Enfermedad meningocócica invasora (EMI) reportados aquel año, 42 casos cursaron con meningitis. De los casos de EMI causados por cepas del serogrupo

#### Palabras clave:

Meningitis;  
Meningitis  
Meningocócica;  
*Neisseria Meningitidis*;  
Meningitis Bacterianas

W135, el 21,7% de los casos cursó con meningitis (13 casos), en comparación a las cepas “No W135”, en el cual fue el 67,4% (29 casos). La letalidad por EMI fue más alta en los pacientes afectados por el serogrupo W135 (26,7%), en comparación a los pacientes afectados por serogrupo “No W135” (13,9%). **Discusión:** El año 2012 evidencia un cambio de serogrupo prevalente desde el serogrupo B al W, existiendo una disminución en los casos de meningitis y aumentando los de meningococcemia y la letalidad de la EMI.

## Abstract

Since 1941, outbreaks of *Neisseria meningitidis* have been recorded in Chile which, to date, have varied according to clinical form, incidence, lethality, and the responsible serogroup. **Objective:** To summarize the available evidence on the epidemiological profile of acute bacterial meningitis due to *Neisseria meningitidis* in Chile, analyzing the incidence between 1990 and 2019. **Method:** A systematized review of primary articles was carried out following the *Cochrane Collaboration* standards. The information sources were *PubMed*, *Scielo*, and *LILACS*. Publications on acute bacterial meningitis due to *Neisseria meningitidis* were included, with a descriptive design, and in English and Spanish. Studies on the effectiveness of vaccines and diagnostic techniques were excluded. **Results:** Between 1990 and 2019, the evidence collected focuses exclusively on the year 2012. Of the 133 cases of invasive meningococcal disease (IMD) reported that year, 42 cases presented with meningitis. Of the IMD cases caused by serogroup W135 strains, 21.7% of the cases presented with meningitis (13 cases), compared with the “Non-W135” strains, in which it was 67.4% (29 cases). Lethality due to IMD was higher in patients affected by serogroup W135 (26.7%), compared with patients affected by serogroup “Non-W135” (13.9%). **Discussion:** The year 2012 shows a change in the prevalent serogroup from serogroup B to W, with a decrease in cases of meningitis and an increase in cases of meningococemia and the lethality of IMD.

## Keywords:

Meningitis;  
Meningococcal  
Meningitis;  
*Neisseria Meningitidis*;  
Bacterial Meningitis

## Introducción

La meningitis meningocócica es una enfermedad grave, siendo mortal, aún con tratamiento antibiótico, en el 10% de los casos y dejando secuelas neurológicas o físicas en el 20% de los pacientes<sup>1-4</sup>.

El agente causal es *Neisseria meningitidis*, diplococo gram negativo cuyos factores de patogenicidad le permiten evadir la respuesta inmune innata e invadir el sistema nervioso central<sup>5-8</sup>. De allí, la infección puede cursar clínicamente como meningitis o como septicemia, refiriéndose a ambas como Enfermedad meningocócica invasora (EMI). No todas las cepas de *Neisseria meningitidis* son capaces de invadir el sistema nervioso central, solo 6 serogrupos, de los 13 existentes, generan patología en el ser humano: A, B, C, W, X e Y<sup>9</sup>. La distribución de estos serogrupos varía según zona geográfica, estación del año y plan de vacunación de cada país. Actualmente, la zona del mundo con mayor carga de enfermedad por EMI es el denominado cinturón de meningitis de África, que comprende desde Senegal hasta Etiopía<sup>1,5,6,10,11</sup> con incidencias, en temporada seca, de más de 100 casos por cada 100 000 habitantes. En el resto del mundo la EMI es una enfermedad esporádica, con incidencias que van en Europa de los 0,3 a 2,9 casos por cada 100 000 habitantes y en América Latina con < 2 casos por cada 100 000 habitantes<sup>1,5,6,10,12</sup>.

Con respecto a la carga de enfermedad, para el año 2016 los años de vida ajustados por discapacidad (AVISA) perdidos a causa de meningitis fueron de 21 865 (IC 95% 18 204,6-28 280,5), siendo meningitis debido a *Neisseria meningitidis* responsable de un total de 8 327,1 AVISA (IC 95% 6 808,4-10 911,9) (38%) seguido por *Streptococcus pneumoniae* con 1 902,8 AVISA (IC 95% 1 569,5-2 382,2) (8,7%)<sup>13</sup>. Antes del año 2000, era raro de observar serogrupo W en Latinoamérica. Sin embargo, hubo un incremento desde un 2% de casos confirmados hasta un 47% el año 2009 en Argentina. El aumento de casos por este serogrupo fue atribuido al clon hipervirulento Haji (ST11/ET37)<sup>12</sup>.

En Chile el primer registro de brote de epidemia por meningococo fue en 1941-42 alcanzando los 188 casos por cada 100 000 habitantes y un 15,2% de letalidad<sup>14,15</sup>. A partir de ese entonces se han descrito brotes por serogrupo A, B, C y W, los cuales han sido manejados mediante el plan de vacunación<sup>12,14-16</sup>. El aumento de casos de un serogrupo en particular repercute en la presentación clínica de la EMI, así como en la cantidad de casos y la letalidad, ante lo cual es importante comprender la evolución y cambios del perfil epidemiológico que experimenta el país década a década<sup>3</sup>.

El objetivo de este estudio fue resumir la evidencia disponible sobre la epidemiología de la meningitis meningocócica en Chile entre los años 1990 y 2019

mediante una revisión sistematizada de la literatura, a fin de conocer como ha fluctuado la incidencia y prevalencia de los serogrupos que afectan a Chile y los factores demográficos y ambientales que han estado involucrados en el desarrollo de la enfermedad y los brotes, en las últimas tres décadas.

## Método

### Diseño

Revisión sistematizada de la literatura<sup>17,18</sup>.

### Fuente de estudio

Artículos científicos de tipo primario.

### Criterios de elegibilidad de los artículos revisados

#### Criterios de inclusión

Para la revisión fueron utilizadas las siguientes definiciones:

- Enfermedad meningocócica invasora por meningitis (EMI meningitis): EMI que cursa con un cuadro de meningitis.
- Enfermedad meningocócica invasora No meningitis (EMI no meningitis): EMI que cursa con manifestaciones como septicemia, neumonía, artritis séptica, pericarditis, uretritis y/o conjuntivitis, pero no meningitis<sup>19</sup>.
- Meningitis bacteriana aguda: Caso sospechoso (fiebre > 38,0°C axilar y rigidez de cuello/alteración de conciencia/lesión purpúrica) con confirmación de laboratorio (detección de antígenos en líquido cefalorraquídeo o cultivo positivo)<sup>20</sup>.

Fueron incluidos artículos científicos primarios sobre casos de meningitis bacteriana aguda por *Neisseria meningitidis*; aquellos con un diseño descriptivo, como estudios ecológicos y estudios transversales, y con un diseño analítico de tipo observacional, tales como casos y controles y estudios de cohorte.

Los artículos debían estar publicados en revistas indexadas nacionales y/o internacionales y redactados en idioma español o inglés. La fecha de publicación del artículo debía estar comprendida entre enero de 1990 y diciembre de 2019.

Fue definida como población de estudio, personas entre los 0 y 80 años y más, que hayan cursado con meningitis meningocócica en Chile entre los años 1990 y 2019.

#### Criterios de exclusión

Estudios enfocados en efectividad de vacunas o técnicas de diagnóstico.

#### Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Las publicaciones fueron recopiladas en el mes de mayo del año 2020. Las bases de datos consultadas fueron *PubMed*, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y *Scielo*. En *PubMed* la estrategia de búsqueda contempló el uso de operadores *booleanos* y de *Medical Subject Headings* (MeSH). Se realizó una búsqueda lo más sensible posible, por lo cual el operador *booleano* NOT, fue descartado. La estrategia de búsqueda para cada base de datos se detalla en la tabla 1.

#### Selección de estudios y recolección de datos

Fue leído el título y resumen de cada publicación, seleccionándose aquellos artículos con un título que cumpliera con los criterios de elegibilidad. Posteriormente, del total de artículos seleccionados, fueron eliminados los repetidos y aquellos no disponibles para lectura; a continuación, fue leído el resumen y el método de los artículos restantes, siendo excluidos los que no cumplieran con los criterios de elegibilidad. Solo los artículos resultantes de este proceso de selección fueron considerados para la revisión.

Para la recolección de datos, fue construida una máscara de captura en el programa Microsoft Excel®. Esta fue dividida en las categorías: antecedentes, cepas, mortalidad-letalidad, incidencia y prevalencia, factores de riesgo y factores sociodemográficos (tabla 2).

**Tabla 1. Estrategias de búsqueda**

Base de datos	Estrategia de búsqueda
<i>PubMed</i>	((("meningitis"[MeSH Terms] AND ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields])) OR "neisseria meningitidis"[MeSH Terms]) AND ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields])) ((neisseria) AND (neisseria meningitidis[MeSH Terms])) AND (chile) ((meningitis) AND (bacterial meningitis[MeSH Terms])) AND (chile)
<i>Scielo</i>	((meningitis) AND (neisseria) AND (chile)) OR ((neisseria) AND (Chile))
LILACS	meningitis [Palabras] AND neisseria [Palabras] AND chile [Palabras] meningitis [Palabras] OR meningocócica [Palabras] AND chile [Palabras]

**Tabla 2. Categorías y variables de la máscara de captura**

Categorías	Variables	
Antecedentes	Año de publicación	
	País / ciudad	
	Idioma	
	Objetivo	
	Tipo de diseño	
	Fuentes de información	
	Período de seguimiento	
Cepas	Serogrupo	
	Serotipo	
	Complejo clonal	
	Nº de cepas aisladas	
Prevalencia - Incidencia	Nº Casos	
	Tipo de casos	"Meningitis" "EMI" "Totales"
	Indicador	Tipo y fórmula
	Valor indicador	
Mortalidad- Letalidad	Nº de muertes por EMI	
	Nº de muertes por meningitis	
	Nº de muertes por meningococemia	
	Nº de casos de EMI	
	Nº de casos de meningitis	
	Nº de casos de meningococemia	
	Indicador	Tipo y fórmula
	Valor indicador	
Factores de riesgo	Variable estudiada	
	Indicador	Tipo y fórmula
	Valor e IC	
Factores sociodemográficos	Nº de pacientes hospitalizados	
	Variable medida	
	Indicador	Tipo y fórmula
	Valor e IC	
	Media / frecuencia / proporciones	

EMI: Enfermedad meningocócica invasora. IC: Intervalo de confianza.

Toda la selección de los artículos y la recolección y análisis de los datos fue realizada solamente por el autor, y tras su análisis cualitativo, también fue evaluada la plausibilidad de un análisis cuantitativo o metaanálisis. Dado que solo hubo un revisor, la revisión se considera "sistematizada" y no "sistemática", en la cual participan 2 o más revisores.

### Análisis y síntesis de los resultados

Todos los datos obtenidos fueron sintetizados siguiendo los estándares definidos en el libro *Finding what works on healthcare*<sup>18</sup>. Fue realizado un análisis cualitativo de los artículos evaluando el método, resultados reportados, sesgos involucrados, fortalezas,

limitaciones, relevancia y justificación de cada artículo.

Las medidas de resultados fueron definidas según: diseño de estudio, año del estudio, casos de EMI, casos de meningitis, serogrupos responsables, casos por serogrupo, letalidad por meningitis y tasa de mortalidad por meningitis.

En la síntesis descriptiva fue detallada la cantidad de publicaciones seleccionadas y los datos se presentaron en base a los casos de EMI, los serogrupos responsables en número de casos y porcentajes, y los casos de meningitis por serogrupo.

En la síntesis cualitativa de los datos se dio una visión amplia de lo encontrado y se compararon los métodos de los diversos autores para explicar diferencias, fortalezas y limitaciones de cada estudio.

### Evaluación de sesgo

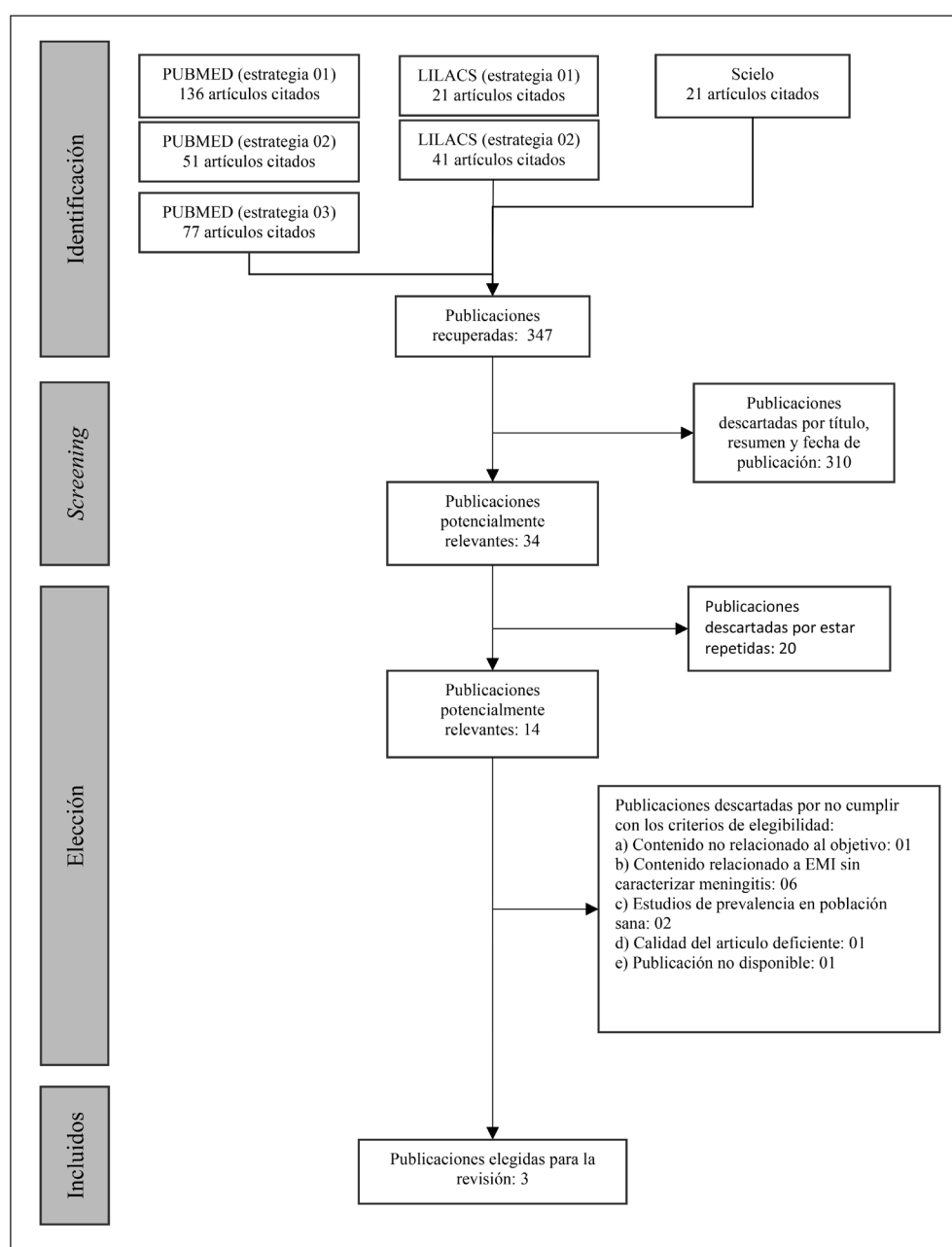
Se evaluó la calidad de la evidencia mediante las pautas *Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology* (STROBE) para estudios de diseño analítico observacional, y una pauta modificada desde los criterios *Introduction, Method, Results and Discussion* (IMRaD) para estudios con diseño descriptivo observacional<sup>21,22</sup>.

Para disminuir el sesgo atribuible a la revisión sistematizada en sí, esta fue evaluada mediante la pauta *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>23</sup>.

### Resultados

#### Publicaciones seleccionadas

Fueron recopiladas un total de 347 publicaciones. Mediante un *screening* fueron descartadas las publicaciones que no cumplieron con los criterios de elegibilidad reduciéndose las publicaciones a un total de 34, de las cuales 20 fueron descartadas por estar repetidas (figura 1). Las 14 publicaciones restantes fueron sometidas a una lectura crítica del texto completo. De estas, 11 publicaciones fueron descartadas por los siguientes motivos: 1 por contenido alejado al objetivo (políti-



**Figura 1.** Diagrama de flujo de selección de publicaciones.

ca pública), 6 por describir casos de enfermedad meningocócica invasora (EMI) sin entregar información sobre meningitis; 2 por ser estudios de prevalencia en muestra de gente sana; 1 por contenido de baja calidad y con alto riesgo de sesgo, y 1 por no estar disponible para lectura ni en formato impreso ni digital (figura 1). Finalmente, los artículos sometidos a revisión sistematizada fueron 3 (tabla 3).

### Síntesis descriptiva

El cuerpo de evidencia presentado en la revisión consiste en 3 publicaciones de diseño descriptivo del tipo serie de casos<sup>16,24,25</sup>. El período de estudio descrito en las 3 publicaciones fue el año 2012 (tabla 3). No se encontraron artículos que describiesen el período de 1990 a 2011 y 2013 a 2019.

Según Valenzuela et al.<sup>15</sup> y Araya et al.<sup>25</sup>, para el año 2012, fueron registrados 133 casos de EMI, (tabla 3) de los cuales solo 117 (87,9%) fueron confirmados por el Laboratorio de Referencia del Instituto de Salud Pública (ISP). De estos 117, solo 103 cepas pudieron ser seroagrupadas. De las 103 cepas estudiadas, 38 correspondieron al serogrupo B (36,9%), 60 a serogrupo W (58,2%), 3 a serogrupo C (2,6%) y 2 a serogrupo Y (2,3%); no hubo casos registrados a causa de serogrupo A o X (tablas 4 y 6).

De los casos de EMI causados por cepas del serogrupo W, el 21,7% de los casos cursó con meningitis (13 casos), en comparación a las cepas “No W”, en el cual el 67,4% de los casos cursó con meningitis (29 ca-

sos) (tablas 5 y 6). La letalidad por EMI fue más alta en los pacientes afectados por el serogrupo W, la cual fue de un 26,7% (16/60), en comparación a los pacientes afectados por serogrupo “No W”, donde fue de 13,9% (6/43). Al comparar las formas clínicas de EMI a causa del serogrupo W y de serogrupos “No W”, al padecer una EMI por serogrupo W se observan 5,8 veces más chances de presentar sepsis como forma clínica [OR: 5,80 (IC 95%: 2,25-15,37)]<sup>15</sup>.

Moreno et al.<sup>24</sup> registraron, para el año 2012, 134 casos de EMI. Hubo 15 casos de meningitis por serogrupo W, equivalente al 25% de los casos de EMI registrados para aquel serogrupo (tabla 5), registrando 2 muertes por meningitis (10,5%), causadas por serogrupo W para aquel año (tablas 5 y 6).

Araya et al. determinaron si las cepas de *Neisseria meningitidis* serogrupo W, responsables de EMI en el año 2012, pertenecían al linaje hipervirulento ST-11<sup>25,26</sup> e hizo una correlación con la forma de presentación clínica<sup>25</sup>. Es así como 103 cepas obtenidas de casos sospechosos y confirmados, fueron seroagrupadas, genosubtipificadas y secuenciadas, incluyéndose además el estudio de la variable alélica de la proteína de unión del factor H (*fHbp* por *Neisseria Factor H binding protein*) al momento de analizar las cepas de *Neisseria meningitidis* serogrupo W.

La secuenciación mostró que de las 38 cepas del serogrupo B aisladas, la mayoría correspondía al tipo de secuencia ST-32 (17/38; 44,7%) y al ST-41-44 (20/38; 52,6%)<sup>24</sup>. De las 60 cepas aisladas de sero-

**Tabla 3. Características de los estudios incluidos en la revisión sistematizada.**

Estudio (país)	Diseño	Periodo de estudio (año)	Casos EMI	Casos Meningitis
Valenzuela et al (Chile)	Serie de casos	2012	133	42 <sup>a</sup>
Moreno et al (Chile)	Serie de casos	2012	134	15 <sup>b</sup>
Araya et al (Chile)	Serie de casos	2012	133	13 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Casos totales de meningitis registrados el año 2012. <sup>b</sup>Casos de meningitis ocasionada por serogrupo W135 el año 2012.

**Tabla 4. Caracterización, según serogrupo, de cepas de *Neisseria meningitidis* responsables de EMI, aisladas en Chile en el año 2012**

Estudio	Serogrupos						Otros
	A	B	C	W	X	Y	
Valenzuela et al (Chile) <sup>a</sup>	NR	38 (36,9%)	NR	60 (58,2%)	NR	NR	5 (4,9%)
Moreno et al (Chile) <sup>b</sup>	NR	NR	NR	60 (100%)	NR	NR	NR
Araya et al (Chile) <sup>a</sup>	NR	38 (36,9%)	3 (2,6%)	60 (58,2%)	NR	2 (2,3%)	N.R

N.R: No reportado en la publicación. <sup>a</sup>Porcentaje en relación al total de cepas seroagrupadas el 2012 (103/133). <sup>b</sup>Estudio enfocado exclusivamente en serogrupo W135.



grupo W, el 98% (59/60) correspondió al ST-11<sup>24</sup>. La genosubtipificación de las cepas serogrupo W ST-11, mostró que 58 de las 59 cepas correspondieron al subtipo P1.5,2. Con respecto a la variante alélica de *fHbp*, se identificó al alelo 22 como el más común, presente en 58 de las 60 cepas de *Neisseria meningitidis* serogrupo W ST-11<sup>27</sup>.

Al observar la presentación clínica de los casos ocasionados por *Neisseria meningitidis* serogrupo W, de los 13 casos de meningitis descritos en la publicación (tabla 3), 12 fueron ocasionados por *Neisseria meningitidis* subtipo P1.5,2 ST-11 asociado al alelo 22 del *fHbp*, mientras que el caso restante fue por el subtipo P1.18-1,3 ST-22 con el alelo 16 del gen *fHbp*<sup>25</sup>. Con respecto a los casos de meningococcemia (EMI no meningitis), 38 de 51 cepas presentaron el alelo 22 para el gen *fHbp*, siendo esta asociación estadísticamente significativa [OR 5,5, (IC 95% 2,4-12,9; p = 0,0001)]<sup>24</sup>. La letalidad por EMI fue de un 21,4% (22/103), siendo *Neisseria meningitidis* serogrupo W genosubtipo P1.5,2 ST-11 variante alélica 22 del gen *fHbp*, aislado en 16 de los 22 decesos (72,7%), sin alcanzar a ser estadísticamente significativo y sin diferenciar las muertes según presentación clínica<sup>25</sup>.

### Síntesis cualitativa

Para el año 2012 en Chile, el principal agente responsable de meningitis meningocócica fue *Neisseria meningitidis* serogrupo B. Esta fue responsable de al

menos 24 casos, seguida por el serogrupo W, con 13 casos.

En total, el año 2012 hubo 133 casos de EMI, distribuidos en 4 serogrupos, siendo mayor la incidencia de serogrupo W en relación al resto. Como se observa en el estudio de Valenzuela et al.<sup>16</sup>, la principal manifestación clínica del serogrupo W fue la meningococcemia, mientras que para los serogrupos “No W” la principal manifestación fue la meningitis. La letalidad observada en los estudios para el serogrupo W fue mayor con respecto a los serogrupos “No W”.

Sociodemográficamente, los casos de EMI predominaron en hombres y en zonas densamente pobladas, como lo es la Región Metropolitana y Región de Valparaíso. Sin embargo, no se detalla si los casos cursaron con meningococcemia o meningitis<sup>24</sup>.

A través de los 3 estudios existen diferencias en cifras que pueden ser explicadas a través del método. Valenzuela et al. y Araya et al. reportan para el período del año 2012 un total de 22 muertes, a diferencia del estudio de Moreno et al., donde se reportan 19. Moreno et al. en su metodología utilizó fuentes de datos diferentes (fichas clínicas y hojas de urgencia) a los otros dos estudios, explicando el subconteo de fallecimientos. Moreno et al., además, reporta en su publicación 1 caso extra de EMI y 2 casos extra de meningitis<sup>24</sup>.

Dada la heterogeneidad de datos y los diseños de estudios revisados, no fue posible realizar una síntesis cuantitativa o meta-análisis.

**Tabla 5. Casos de meningitis y letalidad por meningitis meningocócica en Chile en relación a los casos de EMI, en el año 2012**

Estudio	Casos de meningitis serogrupo W135	Casos de meningitis serogrupo No W135	Letalidad por meningitis	Tasa de mortalidad por meningitis <sup>d</sup>
Valenzuela et al (Chile)	13 (21,7%) <sup>a</sup>	29 (67,4%) <sup>b</sup>	N.R	N.R
Moreno et al (Chile)	15 (25,0%) <sup>a</sup>	N.R	2 (10,5%) <sup>c</sup>	0,012
Araya et al (Chile)	13 (21,7%) <sup>a</sup>	N.R	N.R	N.R

N.R: No reportado en la publicación. <sup>a</sup>Porcentaje en relación al total de casos de EMI por W135. <sup>b</sup>Porcentaje en relación al total de casos de EMI por No W135. <sup>c</sup>Porcentaje en relación al total de 19 muertes por EMI debido a W135 el año 2012. <sup>d</sup>Tasa de mortalidad por meningitis meningocócica por cada 100.000 habitantes. Población estimada para año 2012: 16.634.603 habitantes. Fuente: Instituto Nacional de Estadísticas (INE).

**Tabla 6. Resumen de aspectos principales de las publicaciones incluidas en la revisión**

Estudio	Periodo de estudio (año)	Casos Meningitis	Serogrupo responsable	Letalidad por meningitis
Valenzuela et al (Chile)	2012	42	B y W	N.R
Moreno et al (Chile)	2012	15	W	2 (10,5%)
Araya et al (Chile)	2012	13	W	N.R

N.R: No reportado en la publicación.

## Discusión

La presente revisión sistematizada plantea el año 2012 como un punto de interés en el perfil epidemiológico de la meningitis meningocócica en Chile. El cambio de serogrupo de B a W repercute en una disminución de los casos de meningitis, y aumento de los casos de meningococcemia, aumentando entonces la letalidad por EMI e impactando en el diagnóstico al momento del ingreso.

El actual serogrupo en circulación (W), responsable de las EMI, es una cepa de linaje hiperinvasor ST-11, con la variante del alelo 22 para el gen *fHbp*. El perfil genético de esta cepa es similar al de la cepa responsable del primer brote de EMI por serogrupo W reportado en el año del peregrinaje a Hajj, en Arabia Saudita, el año 2000; o con la cepa responsable de un gran brote en Burkina Faso el 2002, con la diferencia que aquellas cepas poseían el alelo 9 o 23 en vez del alelo 22 que presenta la cepa chilena<sup>27</sup>.

Los resultados obtenidos en la revisión se condicen con otras revisiones sistemáticas sobre el tema. Si bien el enfoque de estas fue la EMI en todas sus presentaciones clínicas y no exclusivamente en meningitis, la información sobre serogrupo prevalente y linaje coincide. Es así como en una revisión sistemática sobre EMI en países latinoamericanos, se observa como en Chile el serogrupo B fue el prevalente en los años 2010 y 2011, y como los casos de EMI por serogrupo W presentaron un aumento a partir del año 2011 produciendo un brote en el año 2012<sup>28</sup>. Resultados similares se observan en la revisión narrativa de López y Debbag, en la cual el año 2012 marca el brote de W, afectando este a niños menores de 5 años en el 52% de los casos, y a menores de 9 meses en el 20% de los casos<sup>3</sup>. Una situación similar fue observada en el estudio de De Tezanos-Pinto A, realizado en el Hospital de niños Roberto del Río el año 2018, en el cual en fueron reportados 44 casos de EMI en el período comprendido entre los años 2008 y 2015. De estos casos, para el año 2011 la mayoría fueron asociados al serogrupo W, mientras que en los años 2012 y 2013 el 100% de los casos fue a causa de este serogrupo<sup>29</sup>.

El brote del año 2012 mantuvo al serogrupo W como el agente principal de EMI hasta el año 2019, donde el serogrupo B ha superado por 2 casos al W<sup>12</sup>. Considerando que el año 2014 fue la incidencia más alta del serogrupo W y posteriormente ha descendido, puede ser relacionado a la implementación del plan de acción W-135, gestionado por el MINSAL, con el fin de prevenir y controlar la EMI por el clon hipervirulento W ST-11.

El plan de acción W135 ejecutó una vacunación masiva, utilizando la vacuna tetravalente (ACWY), alcanzando un 90% de cobertura<sup>16</sup>. Esta estrategia a la

fecha ha propiciado un recambio del serogrupo prevalente nuevamente al B como fue reportado para el año 2022 según el último boletín de vigilancia de laboratorio sobre enfermedad invasora por *Neisseria meningitidis* del ISP<sup>30</sup>, donde fueron confirmadas 22 cepas y 7 muestras para meningococo, de las cuales el 69% (20/29) fue confirmada como serogrupo B.

En relación al resto de los países latinoamericanos, el aumento del serogrupo W es un hecho de igual manera observado. En Argentina fue observado un aumento significativo del W a partir del año 2006, convirtiéndose en el serogrupo más frecuente para el año 2011. En Brasil también se ha observado un aumento del serogrupo W, aunque sigue siendo el serogrupo C el mayor responsable de EMI, abarcando un 74% de los casos para el año 2010<sup>5</sup>.

## Limitaciones

Una de las principales limitaciones del estudio fue la selección de la fuente de datos. Basado en el hecho de que es una revisión sistematizada de la literatura, solo fueron utilizados artículos científicos originales y publicados, dejando fuera otro tipo de publicaciones científicas como boletines epidemiológicos o datos de vigilancia.

Hubo una baja caracterización de las presentaciones clínicas en los estudios, siendo escasa la información relacionada a meningitis. Se observan tendencias en el comportamiento epidemiológico de la EMI, las cuales pueden, si son extrapoladas, dar posibles ideas del comportamiento de la meningitis, aunque sin un respaldo metodológico adecuado. El cuerpo de evidencia revisado no contempla estudios con uso de grupos controles o experimentales, ni mediciones de efecto o asociación, lo cual limita la información obtenida. Sociodemográficamente, el análisis es escaso, ahondando en sexo, rango etario y previsión, pero careciendo de datos como tamaño de grupo familiar, nivel socioeconómico, etnia, o factores ambientales. Estos datos solo permiten plantear, de forma hipotética, una tendencia a que los casos de EMI se encuentren concentrados en zonas densamente pobladas, rutas comerciales y en población de bajo nivel socioeconómico.

No se obtuvo información publicada para detallar lo ocurrido entre los años 1990 y 2011, y del 2013 en adelante, dejando un vacío temporal en la revisión y debilitando el objetivo general, el cual en su comienzo era evaluar longitudinalmente la incidencia de la enfermedad en aquel período de 19 años.

Otra limitación es la realización de la revisión por solo una persona, existiendo riesgo de sesgo de selección y de información. Esto se atenúa al considerar la estrategia de búsqueda y el uso de pautas STROBE, PRISMA e IMRaD.



El riesgo de sesgo en las publicaciones revisadas es bajo. Todas comparten el mismo diseño y las mismas fuentes de información primaria. El sesgo de información se atenúa al tener más de una fuente de datos, y el sesgo de selección de aquellos datos es bajo considerando el sistema de vigilancia epidemiológica en Chile y las guías clínicas en circulación.

La fortaleza del estudio es su diseño, altamente estandarizado y replicable. Fueron utilizados datos de 3 repositorios distintos, y para cada repositorio, más de una estrategia de búsqueda utilizando operadores *booleanos* y *MeSH*. Los estudios revisados tienen fortalezas a destacar como el uso de fuentes de datos primarias provenientes de entidades públicas de referencia, como el Instituto de Salud Pública (ISP), y fuentes de datos secundarias oficiales provenientes del Departamento de Estadística e información en Salud (DEIS). El método utilizado es acorde al tipo de objetivo planteado, al tipo de variable estudiada y al tipo de análisis

estadístico usado. Los autores, si bien trabajaron con prácticamente la misma fuente de datos y, por ende, la misma información para el año 2012, dieron diferentes enfoques: Valenzuela et al. comparó la presentación clínica y letalidad entre los serogrupos W y “No W”; Moreno et al. realizó una caracterización sociodemográfica y epidemiológica detallada de los casos de EMI de serogrupo W, y Araya et al., orientó su estudio a variables genéticas de cada cepa.

Para futuras revisiones se considerará ampliar el rango de búsqueda e incluir todas las formas de presentación clínica de EMI, para así captar una mayor cantidad de estudios que permitan analizar los cambios en la incidencia de las últimas dos décadas.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Referencias

1. Meningococcal meningitis [Internet]. Africa: World Health Organization. 2020. Disponible desde: <https://www.afro.who.int/health-topics/meningococcalmeningitis>
2. Rodríguez P, Álvarez I, Torres M, et al. Meningococcal carriage prevalence in university students, 1824 years of age in Santiago, Chile. *Vaccine*. 2014; 32(43):5677-80. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.015>
3. López EL, Debbag R. Enfermedad meningocócica: siempre presente. Cambios en los serogrupos en el Cono Sur. *Rev Chilena Infectol*. 2012; 29(6):587-94. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000700001>
4. Lucas MJ, Brouwer MC, Van de Beek D. Neurological sequelae of bacterial meningitis. *J infect* 2016; 73(1):18-27. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.009>
5. McGill F, Heyderman R, Panagiotou S, Tunkel A, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet*. 2016; 388(10063):3036-47. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30654-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30654-7)
6. Van de Beek D, et al. Community-acquired bacterial meningitis. *Nat Rev*. 2016; 2(16074): 1-20. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.74>
7. Trotter CL, Maiden MC. Carriage and transmission of *Neisseria meningitidis*. In *Handbook of Meningococcal Disease Management*, PA: Adis, Cham; c2016:15-23. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-28119-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-28119-3_2)
8. Øvstebo R, Hellerud BC, Coureuil M, Nassif X, Brandtzaeg P. Pathogenesis of invasive disease. In *Handbook of Meningococcal Disease Management*, PA: Adis, Cham; c2016:25-43. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-28119-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-28119-3_2)
9. Hollingshead S, Tang CM. An Overview of *Neisseria meningitidis*. In *Neisseria meningitidis*, PA: Humana Press, New York; c2019:1-16. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9202-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9202-7_1)
10. Brouwer MC, van de Beek D. Epidemiology of community-acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2018 ;31(1):78-84 <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000417>
11. Agier L, Martiny N, Thiongan O, et al. Towards understanding the epidemiology of *Neisseria meningitidis* in the African meningitis belt: a multi-disciplinary overview. *Int J Infect Dis*. 2017; 54:103-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.032>
12. Sáfadi MAP, González-Ayala S, Jäkel A, Wieffer H, Moreno C, Vyse A. The epidemiology of meningococcal disease in Latin America 1945-2010: an unpredictable and changing landscape. *Epidemiol Infect*. 2013; 141(3):447-58. <https://doi.org/10.1017/S0950268812001689>
13. Kyu HH, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018, 392(10159):1859-922. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32335-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-3)
14. Pizzi M. A severe epidemic of meningococcus meningitis in Chile, 1941-1942. *Am J Public Health Nations Health*. 1944; 34(3):231-8. <https://doi.org/10.2105/ajph.34.3.231>
15. Horwitz A, Perroni J. Meningococcal meningitis in Santiago, Chile, 1941 to 1943: An epidemic of 4,464 cases. *Arch Intern Med*. 1944; 74(5):365-70. <https://doi.org/10.1001/archinte.1944.00210230057005>
16. Valenzuela MT, Moreno G, Vaquero A, et al. Emergencia de la cepa W135 causante de enfermedad meningocócica invasora en Chile 2012. *Rev Med Chile*. 2013;141(8):959-67. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872013000800001>
17. Pati D, Lorusso L. N. How to write a systematic review of the literature. *HERD: Health Environments Research & Design J*. 2018; 11(1):15-30. <https://doi.org/10.1177/1937586717747384>
18. Morton S, Berg A, Levit L, Eden J. (Eds.). Finding what works in health care: standards for systematic reviews. National Academies Press. 2011. <https://doi.org/10.17226/13059>
19. Protocolo de vigilancia de la enfermedad meningocócica. Protocolos de la red nacional de vigilancia epidemiológica 2015;138-49. Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Enfer\\_Meningocócica/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Enfermedad%20Meningocócica.pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Enfer_Meningocócica/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Enfermedad%20Meningocócica.pdf)
20. Definiciones de caso Enfermedades Meningocócicas. Boletín epidemiológico Organización Panamericana de la Salud 2001;22:14-6. Disponible en: <https://>

- www1.paho.org/spanish/sha/EB\_v22n4.pdf
21. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2007;4(10):e297. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181577511>
  22. Day Robert A. How to write and publish a scientific paper. Cambridge University Press. 1994. Disponible en: [https://assets.cambridge.org/97811076/70747/frontmatter/9781107670747\\_frontmatter.pdf](https://assets.cambridge.org/97811076/70747/frontmatter/9781107670747_frontmatter.pdf)
  23. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-73 <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
  24. Moreno G, López D, Vergara N, Gallegos D, Advis MF, Loayza S. Caracterización clínica de los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo W135 confirmados durante el año 2012 en Chile. *Rev Chilena Infectol.* 2013;30(4):346-49. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182013000400002>
  25. Araya P, Fernández J, Del Canto F, et al. Neisseria meningitidis ST-11 clonal complex, Chile 2012. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(2):339. <https://doi.org/10.3201/eid2102.140746>
  26. Maiden MC, Bygraves JA, Feil E, et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Nat Acad Scie.* 1998;95(6):3140-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.6.3140>
  27. Koutangni T, Maïnassara HB, Mueller JE. Incidence, carriage and case-carrier ratios for meningococcal meningitis in the African meningitis belt: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0116725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116725>
  28. Presa JV, Abalos MG, de Almeida RS, Cane A. Epidemiological burden of meningococcal disease in Latin America: A systematic literature review. *Int J Infect Dis.* 2019;85:37-48. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.05.006>
  29. De Tezanos-Pinto A, Acuña M, Benadof D, Yohannessen K. Meningococcal disease in a pediatric hospital in Chile: An 8 year review. *J Pediatr & Child Health Care.* 2018;3(1):1020.
  30. Vigilancia de laboratorio enfermedad invasora Neisseria meningitidis 2012-2022. Instituto de Salud pública. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2023/04/BoletinNeisseriaMeningitidis01-05042023A-1-1-2.pdf>