



Universidad de los Andes
Facultad de Medicina
Departamento de Salud Pública y Epidemiología

Meningitis meningocócica en Chile, entre los años 1990 y 2019: Una revisión sistematizada.

Tesis para optar al grado de Magister en Epidemiología

Dario de Jesús Vergara Salazar

Tutora: Dra. Maria Teresa Valenzuela Bravo

Co-tutora: Dra Marcela Cárcamo Ibaceta.

Santiago, Chile, año 2021

Dedicatoria

Dedico esta tesis a mis padres, quienes me han dado el apoyo, disciplina y cariño para no abandonar ninguna de mis metas; y a Juan, mi mejor amigo, quien llena de alegría mi existir.

Agradecimientos

Dedico mis agradecimientos a todo el equipo docente del Magister en Epidemiología, cuya vocación y expertiz me han permitido consolidar un aprendizaje y las habilidades necesarias para llegar a ser un buen metodólogo; a mis profesoras guías, la Dra María Teresa Valenzuela y la Dra Marcela Cárcamo, por sus correcciones y apoyo en este proceso de titulación; a mi cohorte de compañeros quienes amenizaron estos dos años de magister, y a mis amigos Saray y Gunther sin los cuales esta experiencia no habría sido lo mismo.

A todos ustedes, muchísimas gracias.

Tabla de contenido

| | |
|---|-----------|
| Introducción | 6 |
| Marco Teórico | 9 |
| Tipos de Meningitis | 9 |
| Meningitis Bacteriana por <i>Neisseria meningitidis</i> : Fisiopatología | 11 |
| Cuadro Clínico, diagnóstico y secuelas | 15 |
| Carga de enfermedad de la meningitis meningocócica | 18 |
| Serogrupos de <i>Neisseria meningitidis</i> | 20 |
| Meningitis meningocócica en Chile | 25 |
| Objetivos | 29 |
| Objetivo General | 29 |
| Objetivo Específicos | 29 |
| Método | 30 |
| Diseño y justificación | 30 |
| Revision sistematizada | 30 |
| Pregunta PICOT (Población, Intervención, Comparación, Resultados [<i>outcome</i>] y Tiempo) | 32 |
| Fuentes de información y estrategia de búsqueda | 34 |
| Evaluación del sesgo | 37 |
| Análisis y síntesis de los resultados | 39 |
| Resultados | 40 |
| Selección de publicaciones | 40 |
| Síntesis descriptiva | 41 |
| Análisis de sesgo | 47 |
| Síntesis cualitativa | 49 |
| Discusión | 52 |
| Limitaciones | 55 |
| Referencias | 59 |
| Anexos | 65 |
| Anexo 1: Pauta de cotejo IMRaD modificada | 65 |

Indice de Ilustraciones y tablas

| | |
|---|----|
| Ilustración 1: Como <i>Neisseria meningitidis</i> coloniza la nasofaringe y entra al torrente sanguíneo y fluido cerebro espinal. | 12 |
| Ilustración 2: Interacción de <i>Neisseria meningitidis</i> con las células endoteliales y trans migración a través de la barrera hematoencefálica. | 15 |
| Ilustración 3: Incidencia y letalidad de enfermedad meningocócica por año. Chile 1990 a 2019. | 27 |
| Ilustración 4: Casos de enfermedad meningocócica y letalidad por grupos de edad. Chile, Semana 01 – 52, año 2019..... | 28 |
| Ilustración 5: Diagrama de flujo de selección de publicaciones..... | 42 |
| | |
| Tabla 1: Pregunta PICOT..... | 32 |
| Tabla 2: Estrategias de búsqueda..... | 35 |
| Tabla 3: Categorías y variables de la máscara de captura.. | 38 |
| Tabla 4: Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática..... | 44 |
| Tabla 5: Caracterización, según serogrupo, de cepas de <i>Neisseria meningitidis</i> responsables de EMI, aisladas en Chile en el año 2012. | 44 |
| Tabla 6: Casos de meningitis y letalidad por meningitis meningocócica en Chile en relación a los casos de EMI, en el año 2012. | 45 |

Introducción

La meningitis meningocócica es una inflamación severa de las meninges causada por una bacteria denominada *Neisseria meningitidis*. Se caracteriza por la gravedad de la enfermedad y una alta letalidad cercana al 50% de los casos de no ser tratada a tiempo. Su agente causal, *Neisseria meningitidis* es un patógeno de importancia en salud pública, ya que tiene potencial epidémico y una distribución global [1; 2]. *Neisseria meningitidis* puede ser portado de forma asintomática y en ocasiones invade provocando la enfermedad meningocócica invasora (EMI), cuyas principales formas son la septicemia o meningococcemia, y la meningitis bacteriana [1; 2; 3; 4]. La incidencia de EMI varía según la zona geográfica, existiendo lugares con una incidencia alta (sobre 2 casos por cada 100.000 habitantes por año), como lo es el cinturón de meningitis de África subsahariana, en donde en temporada seca la incidencia supera los 100 casos por cada 100.000 habitantes; y lugares con una baja incidencia como lo es Chile (menor a 1 caso por cada 100.000 habitantes por año) [1; 2]. La EMI es una de las enfermedades de mayor gravedad observadas durante la niñez, siendo mortal aún con tratamiento antibiótico en el 10% de los casos. A esto se suma que aproximadamente un 20% de los sobrevivientes queda con secuelas neurológicas o físicas tras sobrevivir, siendo clásicas secuelas como déficit neurológico, pérdida de audición, ataques epilépticos, hidrocefalia, daño cognitivo y pérdida de visión [1; 2; 5; 6].

La carga de enfermedad atribuible a meningitis bacteriana es significativamente alta. De acuerdo al último estudio de carga de enfermedad publicado en *Lancet* (2017), se muestra que mundialmente, para el año 2016, hubo 21.865,9 (18.204,6 a 28.280,5) años de vida saludables potencialmente perdidos (AVISA) a causa de meningitis bacteriana, lo cual equivale al 0,91% del total mundial de AVISA para todas las causas de aquel año [7]. Las frecuencias más altas de estos AVISA se presentaron principalmente entre los 3 agentes causales más comunes: *Streptococcus pneumoniae* (8,7%), *Haemophilus influenzae* (11%) y *Neisseria meningitidis*, atribuyéndose a esta última, el 38% de los AVISA para los casos de meningitis bacteriana del año 2016 [7].

Actualmente la estrategia más efectiva para disminuir los casos de meningitis meningocócica ha sido la vacunación [1]. Sin embargo, la disminución de los casos ha sido relativa, ya que se ha observado que, tras la incorporación de una vacuna contra un serogrupo en particular, emergen nuevos casos de meningitis meningocócica asociados a otros serogrupos no cubiertos por el plan de vacunación [8]. Tras la epidemia por *Neisseria meningitidis* serogrupo A que azotó a África el año 2009, se introdujo el año 2010 la vacuna contra este serogrupo, emergiendo así casos por serogrupos C, W135 y X principalmente en Nigeria y Burkina Faso [8; 9].

En Chile, la situación ha sido similar. El brote de 1978 en la Región Metropolitana, el cual llevó a una vacunación masiva contra *Neisseria meningitidis* serogrupo A y C [10; 11]. Posteriormente en el año 1982 se observó un aumento de los casos incidentes de meningitis por el serogrupo B [10;11].

En la actualidad existe preocupación por un recambio en el serogrupo prevalente de *Neisseria meningitidis*. Se ha visto un aumento en la letalidad de los casos siendo esta de un 10% hasta el año 2010, y alcanzando hasta un 31% de letalidad para el año 2017; y si bien la incidencia se mantiene en la zona de seguridad del canal endémico con 0,4 casos por cada 100.000 habitantes para el año 2019, el comportamiento variable e impredecible de *Neisseria meningitidis* obliga a estar alerta ante un posible brote por nuevos serogrupos como puede ser el caso del W135 [10; 12; 13].

El objetivo de este estudio es resumir la evidencia disponible sobre la epidemiología de la meningitis meningocócica en Chile entre los años 1990 y 2019 mediante una revisión sistemática de la literatura [14]. Se espera con esta revisión observar como ha fluctuado la incidencia y prevalencia de los serogrupos de meningococo que afectan a nuestro país y los factores demográficos y ambientales que han estado involucrados en el desarrollo de la enfermedad y los brotes, en las últimas dos décadas.

Marco Teórico

La meningitis es una enfermedad infectocontagiosa caracterizada por inflamación de las meninges y el espacio subaracnoideo con compromiso de la corteza cerebral y el parénquima [15]. La inflamación de las meninges se asocia a una triada de síntomas muy característicos en los pacientes: rigidez de cuello, dolor de cabeza y fiebre [9; 15]. Al mismo tiempo, esta inflamación ocasiona en los pacientes déficit neurológico y alteración de la conciencia [9].

La meningitis es adquirida en la comunidad o bien en el ambiente hospitalario como complicación de algún procedimiento o cirugía, denominándose meningitis nosocomial [15]. Esta infección puede ser provocada por bacterias, hongos, virus o parásitos, siendo el 65% de las muertes por meningitis ocurridas debido a meningitis bacteriana aguda [16; 17].

Tipos de Meningitis

Según el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) [18], la meningitis se clasifica según su etiología en 6 tipos:

1. Meningitis viral: Causada por virus, es la forma más común de meningitis. Sin embargo, a diferencia de la meningitis bacteriana es menos severa y rara vez mortal. Entre los agentes causantes están los Enterovirus, el virus

del Sarampión, virus Herpes, virus de las paperas, virus influenza y los arbovirus.

2. Meningitis fúngica: Causada por hongos, es rara y poco común. Es adquirida por inhalar esporas de hongo desde el ambiente. Pacientes en tratamiento con quimioterápicos, pacientes transplantados, diabéticos y portadores de Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) son propensos a adquirirla. Entre los agentes causales están el *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides* y *Candida*.
3. Meningitis por parásitos: Es causada por parásitos nemátodos y es una forma rara de meningitis. Se adquiere por comer alimentos contaminados con formas del parásito. Entre los agentes causales están *Angiostrongylus cantonensis*, *Baylisascaris procyonis* y *Gnathostoma spinigerum*.
4. Meningitis amebiana: Es causada por la ameba de vida libre *Naegleria fowleri*. Es una forma de meningitis rara y devastadora. La ameba puede ser encontrada en el suelo y en cuerpos de agua tibio, como aguas termales, aguas de desecho industrial o piscinas. La ameba ingresa al cuerpo a través de la nariz y alcanza el tejido cerebral destruyéndolo.

5. Meningitis no infecciosa: Ocasionada por algunos cánceres, lupus eritematoso sistémico, drogas, traumatismos o cirugías.

6. Meningitis bacteriana: Causada por bacterias, puede ser letal y dejar secuelas. Entre los agentes causantes figuran *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Listeria monocytogenes*.

De los agentes responsables de meningitis bacteriana aguda, *Neisseria meningitidis* continúa siendo el mayor responsable de AVISA por meningitis [7]; esto en conjunto con su comportamiento epidémico en forma de brotes y los recambios en el serogrupo prevalente tras implementar planes de inmunización, lo convierten en un foco permanente de investigación.

Meningitis Bacteriana por *Neisseria meningitidis*: Fisiopatología

El desarrollo de una meningitis meningocócica es un proceso que incluye cuatro fases: colonización de la mucosa, invasión al torrente sanguíneo, replicación y finalmente invasión al espacio subaracnoideo (Ilustración 1) [9; 15; 19; 20].

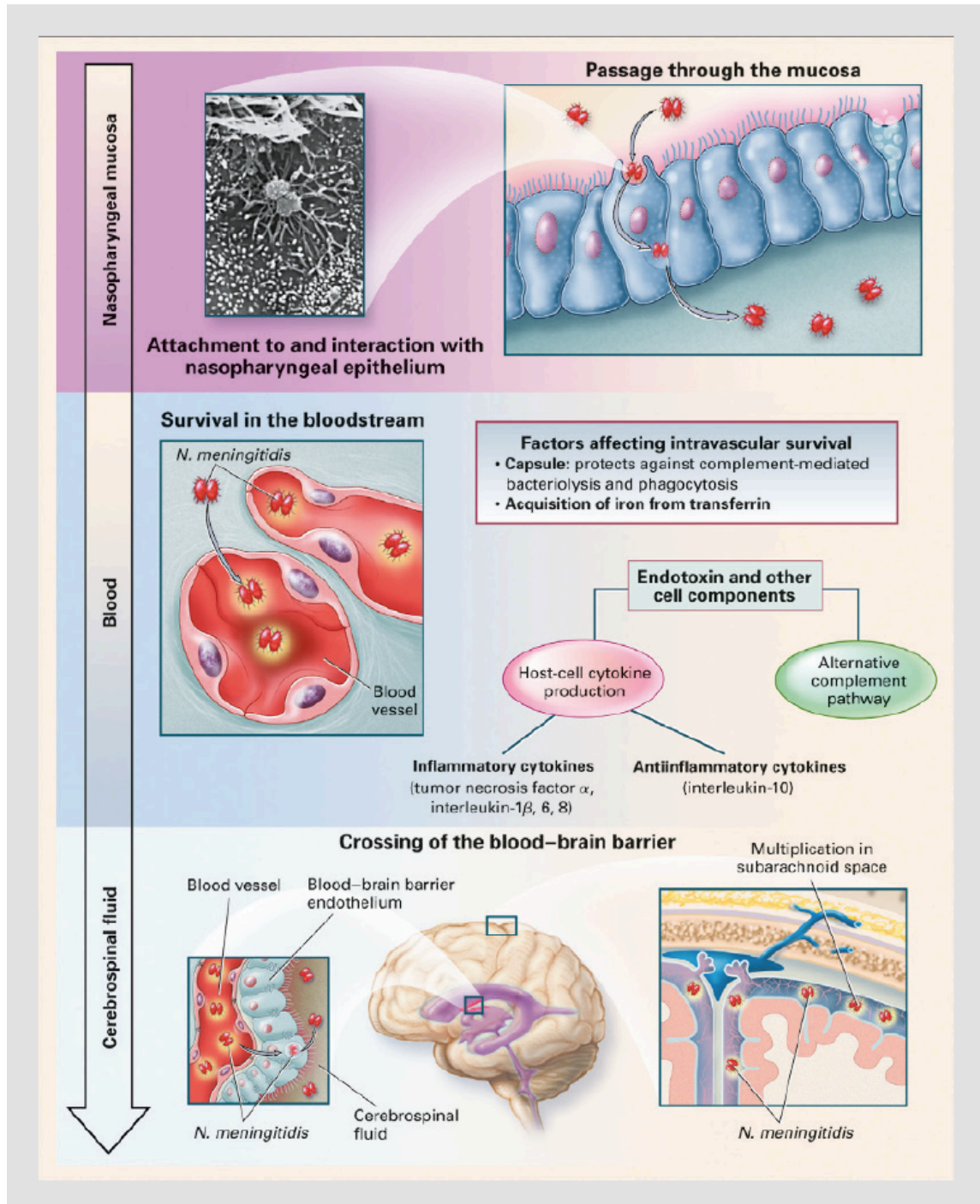


Ilustración 1: Como *Neisseria meningitidis* coloniza la nasofaringe y entra al torrente sanguíneo y fluido cerebro espinal.

Fuente: Pathogenesis of invasive disease. In *Handbook of Meningococcal Disease Management* (pp. 25-43) [20]

La colonización por *Neisseria meningitidis* ocurre de manera asintomática en el tracto respiratorio del ser humano, quien es su único reservorio, y puede durar desde algunas semanas hasta varios meses, formando parte de la microbiota del portador. La transmisión del meningococo ocurre a través de gotitas que alcanzan la superficie de la mucosa respiratoria de individuos no portadores, adhiriéndose con ayuda de sus pili y logrando una unión más estrecha gracias a sus proteínas asociadas a opacidad [9; 15; 19; 20]. Entre los factores de riesgo que pueden favorecer la colonización por *Neisseria meningitidis*, se encuentran la edad temprana, las aglomeraciones, ser fumador, el abuso de alcohol y la inmunosupresión, entre otros [9; 15; 19; 20]

No todas las variantes de *Neisseria meningitidis* logran invadir al torrente sanguíneo. Se ha postulado la existencia de linajes hiperinvasores, los cuales son una pequeña porción de todas las variantes de *Neisseria meningitidis* que pueden estar colonizando la mucosa [9; 15; 19; 20]. Tras pasar a través de la mucosa y llegar a la submucosa, el meningococo ingresa al torrente sanguíneo, donde sobrevive al ambiente bactericida de éste, gracias a su cápsula de polisacáridos, rica en lipopolisacárido, la cual impide la unión de opsoninas y de las proteínas del complemento, evitando por consiguiente la lisis directa y la fagocitosis (Ilustración 1) [9; 15; 19; 20].

La evasión de la respuesta inmune innata favorece la proliferación y diseminación de *Neisseria meningitidis* ocasionando la denominada meningococemia, la cual puede ser fatal o no dependiendo del nivel de bacteriemia. El meningococo tiene la característica de interactuar con las células endoteliales, formando microcolonias en los capilares y favoreciendo la formación de pequeños trombos [20].

Mediante el pili tipo IV, el meningococo modifica la estructura de la célula endotelial, lo cual le permite atravesar la barrera hematoencefálica por vía paracelular e intracelular (Ilustración 2) [9; 15; 19; 20]. Ya en el espacio subaracnoideo, al ser este un sitio estéril, los niveles de complemento y opsoninas son bajos, lo cual permite una rápida proliferación del meningococo en pocas horas. Además, el meningococo responde al aumento de temperatura expresando en su superficie proteínas que inhiben la acción del complemento [9; 15; 19; 20].

La respuesta inmune es gatillada una vez las bacterias se lisan, producto de la privación de nutrientes o del tratamiento antibiótico, interactuando sus fragmentos con receptores de reconocimiento de patrones de la microglía o de las células endoteliales. Esto gatilla la liberación de mediadores de inflamación y la entrada de granulocitos al espacio subaracnoideo, lo cual empeora la inflamación y los síntomas de la meningitis [9; 15; 19; 20].

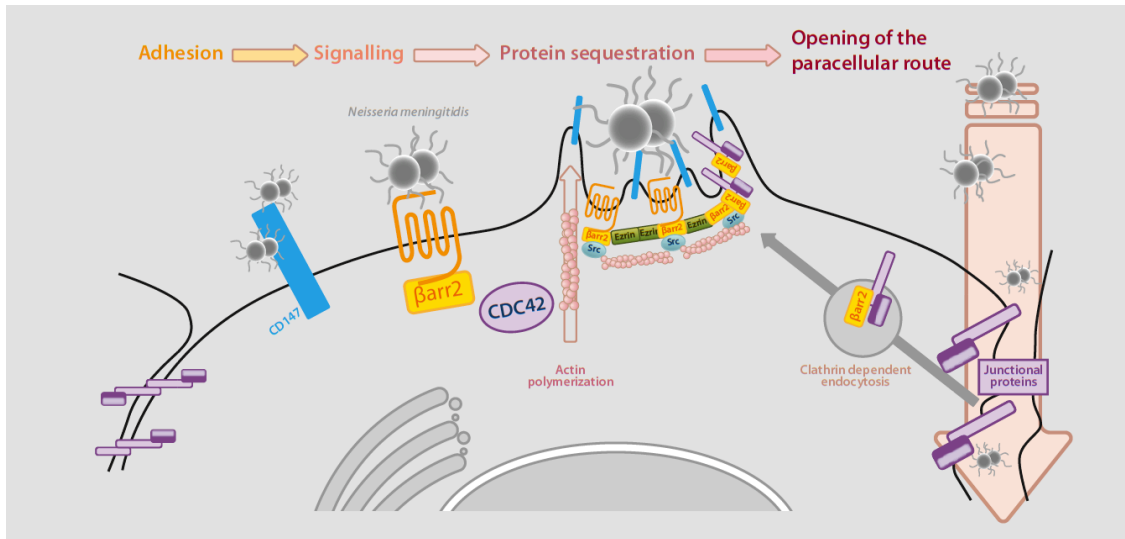


Ilustración 2: Interacción de *Neisseria meningitidis* con las células endoteliales y transmisión a través de la barrera hematoencefálica.

Fuente: Pathogenesis of invasive disease. In *Handbook of Meningococcal Disease Management* (pp. 25-43) [20]

Cuadro Clínico, diagnóstico y secuelas

Se ha descrito como característico del cuadro de meningitis bacteriana la presencia de tres signos y síntomas: fiebre, cefalea y rigidez de nuca [8; 9; 15; 21]. Sin embargo, esta triada ocurre solo en un 50% de los pacientes, por lo que la ausencia de alguno de los síntomas o signos no descarta el diagnóstico de meningitis [9; 15].

Esto conlleva a que el diagnóstico clínico de meningitis bacteriana puede complicarse, ya que muchas infecciones bacterianas cursan con sintomatología similar. Aun así, se ha observado que un 95% de los pacientes con meningitis

presentan un grado de alteración de conciencia sumado a 2 de los 3 signos, lo cual permite al clínico sospechar del cuadro [9].

El patrón de oro para diagnosticar meningitis bacteriana es el aislamiento del agente causal mediante el cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR). Este es obtenido mediante punción lumbar idealmente antes de la administración de antibióticos al paciente. Signos que permiten sospechar al clínico de un cuadro de meningitis bacteriana son la turbidez del LCR y una elevada presión al momento de la punción. Un recuento alto de leucocitos, con predominio de neutrófilos, en el análisis citoquímico del LCR puede indicar infección. A esto se suman las proteínas totales aumentadas y la glucosa disminuida [8; 9; 21].

La tinción de gram puede permitir un diagnóstico precoz de *Neisseria sp*, pero su sensibilidad varía del 30% al 90%. El cultivo de LCR permite la identificación del microorganismo con una sensibilidad del 50% al 90%. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) presenta una especificidad y sensibilidad alta, sobre el 95%, permitiendo el diagnóstico frente a un cultivo negativo, o en pacientes en tratamiento antibiótico iniciado antes de la obtención del LCR [8; 9; 21].

Lamentablemente, la meningitis bacteriana va asociada a una alta carga de discapacidad, siendo clásicas secuelas como déficit neurológico, pérdida de audición, epilepsia, hidrocefalia, daño cognitivo y pérdida de visión [7; 22].

En niños, numerosos estudios han revisado la prevalencia de secuelas tras haber sufrido un cuadro de meningitis bacteriana. Una cohorte prospectiva de niños en Dinamarca mostró como el 3% de los niños quedaron con déficit neurológico tras un episodio de meningitis bacteriana [22; 23]. Un estudio australiano, analizó retrospectivamente 57 casos de niños menores de 5 años con meningitis bacteriana, existiendo secuelas neurológicas en 14% de ellos tras el alta [22; 24]. Con respecto a la pérdida auditiva, un estudio multicéntrico prospectivo analizó 151 casos de meningitis bacteriana en niños, 48 (32%) presentaron pérdida auditiva moderada a severa al alta. Doce de los niños requirieron la instalación de un audífono o de un implante coclear [22; 25]. En países desarrollados, la pérdida auditiva tras una meningitis meningocócica es bastante común. En un estudio de cohorte prospectivo realizado en Holanda, de 495 niños sobrevivientes a meningitis meningocócica, el 4% presentó pérdida auditiva [22; 26]. El deterioro cognitivo ha sido estudiado en relación al rendimiento escolar, existiendo menos éxito académico en un porcentaje de los niños que sufrieron meningitis en comparación a los controles [22; 27]. El estudio de la cohorte alemana "*Dutch Cohort*" en 680 escolares sobrevivientes de meningitis y 304 controles mostró que el 22% de los niños sobrevivientes tenían un rendimiento escolar menor, en comparación al 5% de los controles [22; 27].

En adultos, las secuelas de una meningitis bacteriana tienden a ser más frecuentes, en comparación con los niños. Un estudio de cohorte desarrollado en

Holanda mostró como el 25% de los adultos que ingresaron por meningitis bacteriana tenían infartos cerebrales [22; 28]. Cercano a la mitad de aquellos pacientes presentaron déficit neurológico focal durante el transcurso de la enfermedad. El 52% de los episodios fueron causados por *Streptococcus pneumoniae* y el 37% por *Neisseria meningitidis*. La pérdida auditiva en adultos es bastante común tras un cuadro de meningitis. Un estudio realizado en Alemania mostró como un 22% de los adultos sobrevivientes a meningitis bacteriana (531) presentaron pérdida auditiva como secuela [22;27].

Carga de enfermedad de la meningitis meningocócica

El impacto de la meningitis bacteriana puede ser apreciado en un análisis del último estudio de carga global de enfermedad publicado el año 2017 en *Lancet* [7]. En el estudio fue utilizado el indicador AVISA, el cual estima los años que deja de vivir un individuo a causa de una enfermedad debido a muerte prematura y la incapacidad que esta genera [29]. A nivel global para el año 2016, la carga de enfermedad presentó una leve disminución en comparación a 1990, la cual ha sido del 2,3%.

“*Meningitis*” es una subcategoría agrupada dentro de “*Diarrhoea, lower respiratory, and other common infectious diseases*”. Para esta categoría los AVISA en el año 1990 fueron de 557388,0 (IC 95% 522551,7 – 600325,4),

mientras que para el año 2016 fueron de 229961,4 (IC 95% 213682,3 – 247975,2), existiendo una disminución porcentual del 58,7% [7]. Al analizar “*Meningitis*” el total de AVISA para el año 1990 fue de 30239 (IC 23939,3 – 32552,6) y para el 2016 de 21865 (IC 95% 18204,6 – 28280,5), existiendo una disminución del 27,7%. Al categorizar “*meningitis*” según etiología, la meningitis por *Neisseria meningitidis* fue para el año 2016 tuvo un total de 8327,1 AVISA (IC 95% 6808,4 – 10911,9) seguido por *Streptococcus pneumoniae* con 1902,8 AVISA (IC 95% 1569,5 – 2382,2) para el año 2016 [7].

La información sobre carga de enfermedad se complementa con el indicador “*Sociodemographic index*” (SDI), el cual permite apreciar como la carga de enfermedad por meningitis se distribuye de forma inequitativa. El SDI se construye en base al ingreso bruto per cápita de los últimos 10 años, los años de escolaridad, y la tasa de fecundidad [30]. Los resultados del estudio muestran que a menor SDI, la carga de enfermedad por meningitis bacteriana es más alta, estando entre las primeras treinta causas de AVISA en los segmentos A “Promedio”, B “Bajo” y C “Bajo Medio”, y no figurando en los segmentos D “Medio”, E “Medio Alto” y F “Alto”, en los cuales los AVISA se distribuyen básicamente en enfermedades crónicas y degenerativas [7].

Resultados similares fueron observados en un estudio de carga global de meningitis publicado el 2018 por Zunt et al, en el cual se estudian las muertes, incidencia y AVISA por meningitis a nivel mundial, por región y por país [31].

Para el año 2016 las muertes por meningitis fueron 318.400 (IC 95% 265218 a 408705), mostrando un descenso del 35,7% (IC 95% 4,7 a 11.6) con respecto a 1990. A nivel global, los casos incidentes para el año 2016 fueron 2.820.772 (IC 95% 2464452 - 3309758), existiendo una disminución de solo un 4% (IC 95% 6,8% a 1,0%) en comparación a 1990. En cuanto a los AVISA por meningitis fueron de 21.865.891 (IC 95% 18.204.615 – 28.280.508), con una disminución porcentual del 36,5% (IC 95% 4,8 a 9,7%) en comparación con el año 1990 [31]. Al igual que el estudio de Carga Global de enfermedad del año 2017, la mayor cantidad de AVISA se concentra en los SDI bajo y medio bajo, presentando estos la menor disminución porcentual en comparación a 1990, y la mayor cantidad de muertes y casos incidentes [31]

Serogrupos de *Neisseria meningitidis*

Dentro del género *Neisseria sp*, solo dos especies son capaces de producir patología en el ser humano: *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis*. Dentro de la especie *meningitidis*, existen trece serogrupos los cuales son determinados en base a la composición de los polisacáridos que forman parte de la cápsula bacteriana [32].

De estos trece serogrupos, los serogrupos, A, B, C, W, X e Y son los que causan enfermedad en el ser humano. La cápsula de los serogrupos B y C está compuesta por ácido polisiálico, mientras que la cápsula del serogrupo W e Y por ácido siálico conjugado a glucosa o galactosa [32; 33]; por otro lado, la cápsula de los serogrupos A y X está compuesta de N-acetil manosamina-1-fosfato [32;34] y N-acetilglucosamina-1-fosfato [32; 35], respectivamente.

La incidencia de los serogrupos A, B, C, X, Y y W en el desarrollo de meningitis meningocócica difiere por zona geográfica. Un ejemplo de esta situación ocurre en el denominado cinturón de meningitis de África, una región de África que comprende desde Senegal hasta Etiopía y se caracteriza por una incidencia estacional de meningitis meningocócica muy elevada en ciclos periódicos cada 5 a 12 años [1; 8; 9; 15; 36]. Estas epidemias ocurren a nivel de comunidad y pueden durar de 2 a 3 años y tener una incidencia, en temporada seca, de más de 100 casos por cada 100.000 habitantes, lo cual es alto en comparación a países como Estados Unidos donde la incidencia de meningitis meningocócica es de 0,9 por cada 100.000 habitantes [1; 8; 9; 15]. Tradicionalmente, el serogrupo responsable del 90% de los casos de las epidemias de meningitis meningocócica en el cinturón de meningitis de África es el serogrupo A [1; 8; 9; 15; 36]. Tras la epidemia por *Neisseria meningitidis* serogrupo A del año 2009, hubo más de 88.000 casos y una letalidad del 6,9% [37]. En Nigeria y Burkina Faso han sido notificados casos por serogrupos C, W y X. El año 2015 un brote

por serogrupo C estuvo asociado a 8000 casos, mientras que para el año 2017, en el brote de Burkina Faso fueron más de 10000 [1; 8; 9; 15; 36].

En Europa, la meningitis meningocócica se comporta como una enfermedad esporádica. Al analizar los datos de vigilancia de 25 países europeos, fue observada una incidencia entre los años 2000 y 2014 que oscila entre los 0,3 y 2,9 casos por cada 100.000 habitantes [1; 8; 9; 15], siendo históricamente los principales serogrupos el B y el C.

Sin embargo, los casos por serogrupo W135 han mostrado un incremento conforme los casos por serogrupo B y C disminuyen. El año 2015 en Holanda hubo un aumento de 10 veces en los casos con letalidad del 11%. Similar fue la situación en Reino Unido desde el 2009, con incremento y mortalidad similares a la holandesa [8; 9; 15].

América Latina presenta una incidencia endémica baja, con menos de 2 casos por cada 100.000 habitantes y con brotes de meningitis meningocócica en distintos períodos de su historia [11]. Si bien el serogrupo A es extremadamente raro en el continente, Brasil experimentó una epidemia de meningitis por serogrupo A en la década de 1970 con más de 180 casos por cada 100.000 habitantes. El serogrupo B comenzó a ser reportado en los años 80, siendo Cuba afectado por una epidemia que alcanzó una incidencia de 14,4 casos por cada

100.000 habitantes. Posterior al año 2000 el serogrupo B siguió siendo habitual en países como Argentina, Cuba, Chile y Uruguay [11].

El serogrupo C ha tenido brotes reportados en 1970 en Costa Rica, con una incidencia de 2,4 casos por cada 100.000 habitantes. Sin embargo, la mayoría de los brotes de serogrupo C han sido reportados en Brasil, siendo responsables los clones ST11 en primera instancia, y posteriormente el clon ET11 [11].

Antes del año 2000 era raro de observar Serogrupo W135 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) [11].

En relación al serogrupo Y, ha habido un incremento de los casos desde el año 2003, reportándose en Colombia, Argentina, Chile, Uruguay, Venezuela y Costa Rica. Técnicas moleculares han permitido identificar que el clon de serogrupo Y predominante en Colombia y Costa Rica proviene de Estados Unidos, donde el serogrupo Y es responsable de aproximadamente la mitad de los casos [11].

Dado que la incidencia de los serogrupos varía por región geográfica, las campañas de vacunación apuntan al serogrupo incidente y difieren por país o región. En África, gracias a la iniciativa de la OMS "*Meningitis vaccine Project*",

fue introducida el año 2010 la vacuna *MenAfriVac*, una vacuna de toxoide de tétanos conjugado a polisacárido [38; 39]. Entre los años 2010 al 2017, 270 millones de dosis fueron aplicadas en población local, de 1 a 25 años de edad, en mas de 15 países impactando en una caída en la incidencia de meningitis meningocócica por serogrupo A a un 0,8% para el año 2016-2017. Lamentablemente, hubo un recambio en el serogrupo predominante, dando paso a brotes del serogrupo C en Nigeria el año 2015, y al serogrupo W en Burkina Faso el año 2012 [38; 39].

En Europa una de las primeras vacunas en ser incorporadas en 1999 en Reino Unido fue la MenCC, la cual permitió en los países europeos que la incorporaron, un subsecuente descenso en la incidencia de EMI por serogrupo C. Producto de la vacunación, hubo un cambio de serogrupo al B, siendo este responsable del 73,6% de los casos de EMI para el año 2011. Dado además al incremento en los casos de EMI por serogrupo Y y W, el Comité Unido de Vacunación e Inmunización de Inglaterra ha recomendado a la población entre 14 a 18 años el vacunarse con la vacuna ACWY cuadrivalente [38]. El año 2015, Reino unido fue el primer país en implementar la vacuna contra el serogrupo B; tras la implementación se observó una caída del 50% en la incidencia de meningitis por ese serogrupo. [8; 9; 15].

En Latinoamérica, Brasil tiene incorporada en su plan nacional de inmunización la vacuna conjugada contra el serogrupo C desde el año 2010. Cuba tiene incorporada desde 1980 una vacuna conjugada de polisacárido C y vesículas de membrana del serogrupo B [39]. En Chile el plan nacional de inmunización contempla en infantes de 12 meses la administración de la vacuna meningocócica conjugada tetravalente ACWY [40].

Meningitis meningocócica en Chile

En Chile el primer registro existente de una epidemia por meningococo fue la ocurrida en el año 1941-42. Esta epidemia se caracterizó por iniciarse en Valparaíso, y posteriormente propagarse a Santiago alcanzando una incidencia de 89.2 casos por cada 100.000 habitantes para el año 1941, y de 188,1 casos por cada 100.000 habitantes para 1942 [41]. Esta epidemia marcó un antes y después en la vigilancia de meningococo, propiciando la realización del primer estudio de portación en la población y familiarizando al personal de salud con el diagnóstico, tratamiento y manejo administrativo de la enfermedad. Esta epidemia dejó un total de 5885 casos, con 928 muertes, lo que equivale a un 15,9% de letalidad. El agente responsable de más del 70% de los casos fue *Neisseria meningitidis* serogrupo C, seguido por el serogrupo A, el cual en Valparaíso se aisló en el 30% de los casos [41; 42].

Entre los años 1978 y 1979 fue registrado un brote en la Región Metropolitana por serogrupo A, con una incidencia de 21 casos por cada 100.000 habitantes, lo que llevó a una campaña de vacunación masiva contra los serogrupos A y C [10; 11]. Esta campaña alcanzó una cobertura del 95% y fue dirigida a los grupos etarios entre los 6 meses y los 25 años. Tras su implementación, la incidencia de enfermedad meningocócica disminuyó a 0,8 – 1,1 casos por cada 100.000 habitantes [10; 11].

Dado el recambio en el serogrupo tras la vacunación, aumentaron los casos de enfermedad meningocócica por meningococo serogrupo B. En 1980 un brote de meningococo serogrupo B fue detectado en Iquique, el cual tuvo una rápida progresión alcanzando una incidencia mayor a los 20 casos por cada 100.000 habitantes y con una disminución en los casos recién a partir del año 1989 [10; 11].

A partir del año 2000 la incidencia de enfermedad meningocócica comenzó a disminuir, alcanzando su incidencia más baja para el año 2011 (0,4 casos por cada 100.000 habitantes) [10; 12] [Ilustración 3]. Sin embargo, el meningococo serogrupo W135 comenzó al mismo tiempo a emerger, duplicando el año 2012 la incidencia de enfermedad meningocócica y mostrando un alza constante en los casos hasta el año 2013 [12].

A partir del año 2012 ha habido al mismo tiempo un cambio en la población afectada por enfermedad meningocócica, aumentando los casos en población con 20 años o más, y disminuyendo en la población menor de 4 años [Ilustración 4].

Para el año 2019, fueron confirmados 69 casos, de los cuales 22 fallecieron, lo que corresponde a una letalidad del 32%, la más alta desde los últimos 20 años. Según la clasificación diagnóstica el 51% de los casos correspondió a meningococemia y un 39% a meningitis meningocócica [12].

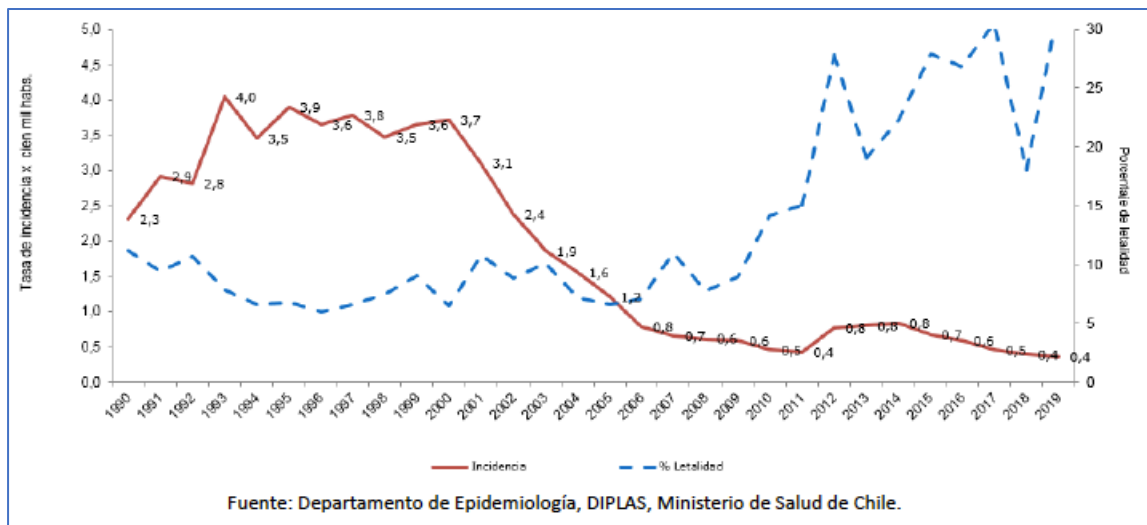


Ilustración 3: Incidencia y letalidad de enfermedad meningocócica por año. Chile 1990 a 2019.

Fuente: Departamento de Epidemiología, DIPLAS, MINSAL.

El 97% de los casos fue confirmado en Instituto de Salud Pública (ISP). Del total de casos confirmados predominó el serogrupo B (n=31) por sobre el W (n=29), con un 46% y 43% respectivamente, seguido del tipo C con un 6% y el serogrupo Y con un 5% [33].

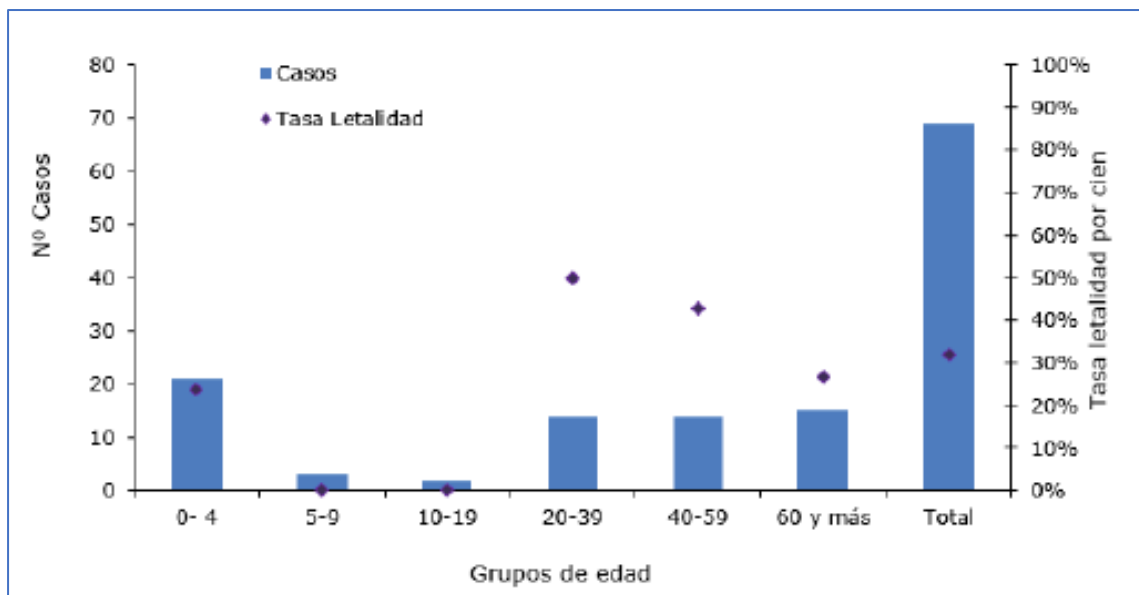


Ilustración 4: Casos de enfermedad meningocócica y letalidad por grupos de edad. Chile, Semana 01 – 52, año 2019.

Fuente: Departamento de Epidemiología, DIPLAS, MINSAL.

Objetivos

Objetivo General

Resumir la evidencia disponible sobre el perfil epidemiológico de la meningitis bacteriana aguda por *Neisseria meningitidis* en Chile desde el año 1990 al 2019, mediante una revisión sistematizada.

Objetivo Específicos

Consolidar la evidencia sobre la incidencia y prevalencia de los serogrupos de *Neisseria meningitidis* que han sido reportados y confirmados en Chile desde el año 1990 al 2019.

Explorar factores demográficos y ambientales asociados a la incidencia de meningitis bacteriana aguda por *Neisseria meningitidis*.

Método

Diseño y justificación

Se realizó un estudio secundario basado en una revisión sistematizada [14; 43; 44]. Dado que la revisión fue realizada solamente por una persona, adquirió el carácter de sistematizada y no sistemática, en la cuál hay dos o más personas.

La justificación de este método esta basada en la necesidad de resumir la evidencia científica disponible sobre meningitis meningocócica, de una manera estandarizada, para cumplir con los objetivos de esta tesis. Esta revisión sistematizada fue elaborada usando un protocolo de búsqueda nuevo, sin la guía de otros protocolos o estrategias de búsqueda preexistentes.

No existen conflictos de interés en la realización de este estudio.

Revision sistematizada

Las revisiones sistematizadas son una herramienta metodológica originada entre los años 1970 y 1980 cuyo objetivo es identificar, seleccionar, analizar y resumir resultados de diferentes estudios que sean similares de manera estandarizada y reduciendo los sesgos al mínimo posible. Entre los usos de una revisión sistematizada esta el recopilar evidencia, confirmar la utilidad de una práctica

clínica o identificar nuevas, buscar nuevas áreas de investigación, resolver conflictos y la toma de decisiones. Los resultados obtenidos de una revisión sistematizada se consideran el pilar fundamental de la medicina basada en evidencia y son usados para el desarrollo de guías clínicas [14; 43; 44].

Las revisiones sistematizadas siguen un proceso estructurado y pre-definido que requiere de un método riguroso para asegurar resultados confiables. En estricto rigor una revisión sistematizada se califica como un estudio de tipo cualitativo, el cual puede en algunos casos incorporar un análisis cuantitativo, si es que reúne determinados requerimientos, denominándose metanálisis [14; 43; 44].

De acuerdo a los estándares descritos en *Finding what Works in healthcare*, una serie de estándares son recomendados para asegurar la calidad de una revisión sistematizada. Entre estos estándares destaca primero formar un equipo de trabajo, de mínimo dos personas, los cuales deben tener una experiencia y expertiz demostrada, denominándose en este caso revisión “sistemática”. Cuando una revisión es realizada por una sola persona, esta se denomina “sistematizada”, y sus resultados deben ser discutidos y analizados bajo el supuesto de un riesgo aumentado de sesgos [14; 43; 44].

Otros estándares son el manejar los sesgos y los conflictos de interés dentro del equipo que realizara la revisión, asegurar que los aportes de los usuarios e

instituciones interesadas no sesguen los resultados de la revisión, formular una pregunta de investigación sólida y desarrollar un protocolo de revisión el cual debe ser sometido a revisión de pares, y ser publicado y repetible [14; 43; 44].

Respecto a la síntesis de la evidencia recopilada, debe estar estandarizado el método con el cual será evaluada, como realizar el análisis cualitativo y los criterios para incorporar o no un metanálisis. Finalmente entre los estándares para reportar los hallazgos debe ser usado un formato estructurado y ser sometido a revisión de pares [14; 43; 44].

Pregunta PICOT (Población, Intervención, Comparación, Resultados [outcome] y Tiempo)

“¿Cuál ha sido el perfil epidemiológico de los casos de meningitis bacteriana meningocócica ocurridos en Chile desde el año 1990 al año 2019?”

| | |
|----------|--|
| P | Personas entre los 0 y 80 años y más, que hayan cursado con meningitis meningocócica en Chile. |
| I | --- |
| C | --- |
| O | Meningitis bacteriana aguda por <i>Neisseria meningitidis</i> , |
| T | Año 1990 hasta el 2019 |

Tabla 1: Pregunta PICOT

Criterios de elegibilidad

Los artículos fueron escogidos mediante la lectura del título y del *abstract*. En aquellos estudios con un título o *abstract* poco informativos, se consultó la introducción y el método. Los criterios de elegibilidad se describen a continuación:

Criterios de inclusión

Fueron incluidos artículos científicos, tanto originales como de fuente de datos secundaria, 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 y redactados en idioma español o inglés. La fecha de publicación del artículo debía estar comprendida entre enero de 1990 y diciembre de 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 por el tesista. 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, no fue contemplado. Se utilizaron tres estrategias de búsqueda diferentes a fin de abarcar la mayor cantidad de artículos publicados.

En el caso de *Scielo* y de LILACS, la búsqueda contempló el uso de operadores *booleanos* y vocabulario extraído de los Descriptores en Ciencias en Salud (DeCS) al no disponer de términos MeSH. Para LILACS fueron utilizadas dos estrategias de búsqueda en paralelo.

Se observó una coincidencia tanto en los términos MESH utilizados como en los términos DeCS, evitando esto el uso de términos libres. La estrategia de búsqueda para cada base de datos se detalla en la tabla 2.

Selección de estudios

En primera instancia, en cada base de datos fue realizada una búsqueda avanzada utilizando las estrategias de búsqueda disponibles en la Tabla 2. Se leyó el título y *abstract* 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.

| Base de datos | Estrategia de búsqueda |
|---------------|--|
| PubMed | ((("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) |
| Scielo | ((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: Estrategias de búsqueda.

Recolección de datos

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 3]. Cada artículo fue analizado, según la información entregada por éste y el diseño de estudio fueron las categorías y variables aplicadas de la máscara de captura. En la categoría “cepas” se detalló la información sobre los serogrupos, serotipos y complejos clonales; para la categoría “mortalidad - letalidad” los datos fueron expresados como tasa de mortalidad por cada 100.000 habitantes, mientras que la letalidad en porcentaje (%); en la categoría “incidencia” las medidas utilizadas fueron la incidencia acumulada (Nº de casos nuevos en un período de tiempo dividido por Nº de personas libres de la enfermedad al comienzo del período) y tasa de incidencia (Nº de casos nuevos dividido por población promedio en riesgo en un intervalo de tiempo); para “prevalencia” los datos fueron almacenados por período (Nº de casos dividido por período de tiempo específico; en “factores de riesgo” fueron utilizados el *odds ratio* (OR) (odds de tener la enfermedad en el grupo expuesto dividido por el *odds* de tener la enfermedad en el grupo no expuesto) y el riesgo relativo (RR) (incidencia de la enfermedad en los expuestos dividido por la incidencia de la enfermedad en los no expuestos). Tanto para la categoría “factores de riesgo” como “factores sociodemográficos”, los datos fueron además

complementados con descriptores como media, frecuencia y proporciones [Tabla 3].

Toda la selección de los artículos y la recolección y análisis de los datos fue realizada solamente por el tesista, y tras su análisis cualitativo, fue evaluada la plausibilidad de un análisis cuantitativo.

Evaluación del sesgo

Para evaluar el riesgo de sesgo de cada artículo seleccionado en la búsqueda, fueron utilizadas 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 [45; 46; Anexo 01]. Ambas pautas orientan en como redactar apropiadamente artículos de investigación y permitieron evaluar la calidad del artículo como pieza literaria, para asegurar que tuviese un mínimo de calidad, lo cual complementado con el análisis del método, aseguró una evaluación del sesgo más completa.

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

Tabla 3: Categorías y variables de la máscara de captura..

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) [47].

Análisis y síntesis de los resultados

Todos los datos obtenidos fueron sintetizados siguiendo los estándares definidos en el libro *Finding what works on healthcare* [44]. En primera instancia los resultados fueron presentados en las categorías: incidencia, prevalencia, factores de riesgo y factores sociodemográficos analizando su consistencia y riesgo de sesgo. Posteriormente un análisis cualitativo de los artículos fue realizado, evaluando el método, resultados reportados, sesgos involucrados, fortalezas, limitaciones, relevancia y justificación de cada artículo.

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. Para facilitar la comprensión de los datos para el lector, los datos fueron agrupados en tablas, en las cuales se comparó entre estudio los datos de interés.

Fue incluida en la revisión una síntesis cualitativa de los datos en la cual fueron resumidos los resultados para el lector, dando una visión amplia de lo encontrado y comparando los métodos de los diversos autores para explicar diferencias, fortalezas y limitaciones de cada estudio.

Resultados

Selección de publicaciones

Las estrategias de búsqueda descritas en método [Tabla 2] fueron aplicadas en las bases de datos correspondientes. El uso de múltiples estrategias permitió identificar un total de 347 publicaciones [Ilustración 5]. Posteriormente, mediante un *screening* fueron descartadas las publicaciones que no cumplieron con los criterios de elegibilidad basándose en la lectura del título, resumen y el año de publicación. El uso de esta estrategia permitió reducir las publicaciones a un total de 34, de las cuales 20 fueron descartadas por estar repetidas [Ilustración 5]. Las 14 publicaciones restantes fueron sometidas a una lectura crítica del texto completo para determinar su elección. De estas, 11 publicaciones fueron descartadas por los siguientes motivos: 1 por contenido alejado al objetivo (política 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 [Ilustración 5]. Finalmente, los artículos sometidos a revisión sistematizada fueron 3 [Tabla 4].

Síntesis descriptiva

El cuerpo de evidencia presentado en la revisión consiste en 3 publicaciones de diseño descriptivo del tipo serie de casos [3; 10; 48]. Dos de estas fueron publicadas en idioma español y la última en idioma inglés.

El período de estudio descrito en las 3 publicaciones fue el año 2012 [Tabla 4], año en el cual hubo un incremento de la incidencia de EMI por *Neisseria meningitidis* serogrupo W135. Según Valenzuela *et al* [10] y Araya *et al* [49], para el año 2012, se registraron 133 casos de EMI, lo cual difiere de Moreno *et al* [3], en cuya publicación se describen 134 casos de EMI [Tabla 4]. De acuerdo a las fuentes de información usadas por Valenzuela *et al* y Araya *et al*, de los 133 casos de EMI ocurridos, 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.

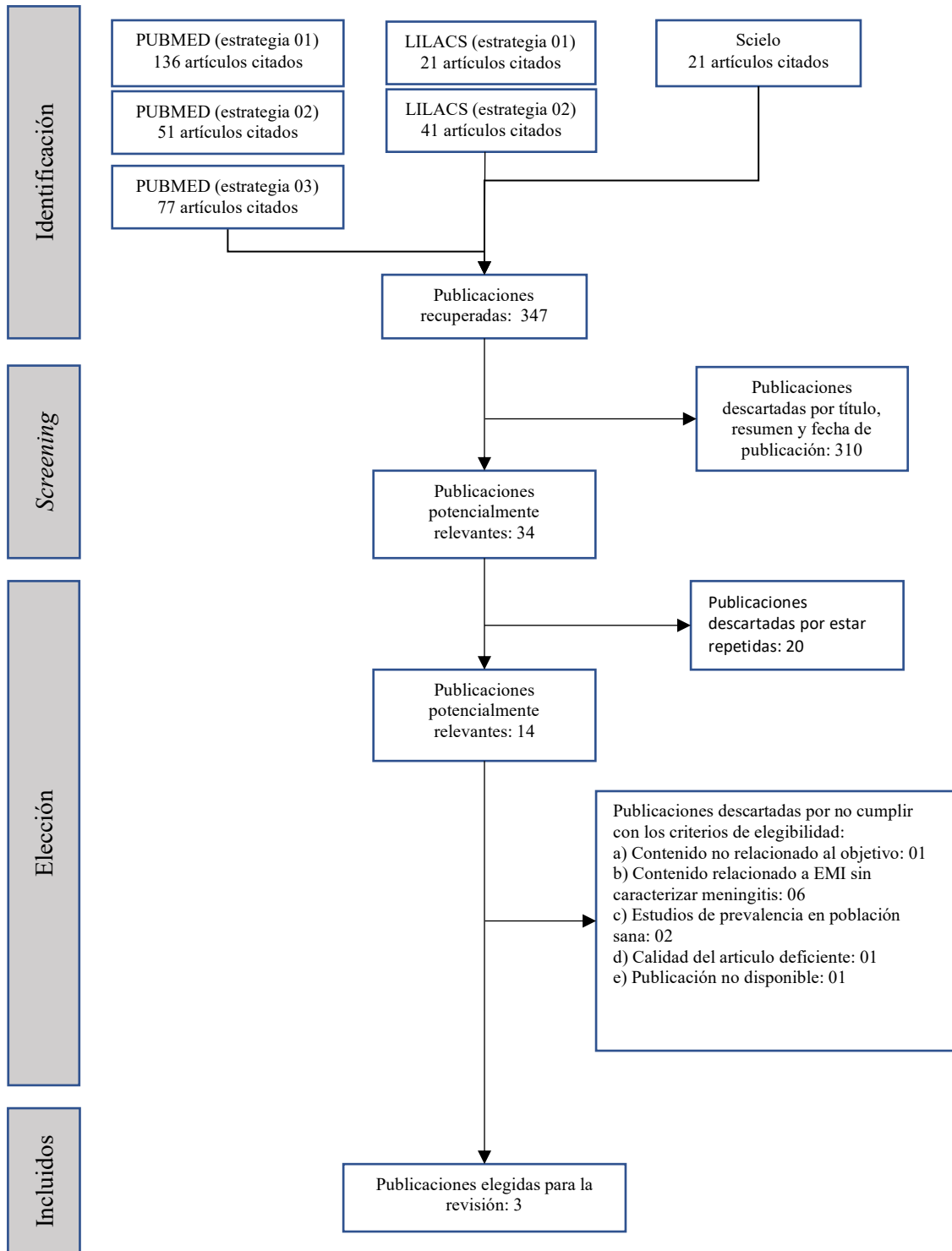


Ilustración 5: Diagrama de flujo de selección de publicaciones

De las 103 cepas estudiadas, 38 correspondieron al serogrupo B (36,9%), 60 a serogrupo W135 (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 [Tabla 5]. Moreno *et al* no realizaron caracterización por serogrupo, enfocándose solamente en el serogrupo W135, registrando también 60 casos para el año 2012 [Tabla 5]. De los casos de EMI causados por cepas del serogrupo W135, el 21,7% de los casos cursó con meningitis (13 casos), en comparación a las cepas “No W135”, en el cual el 67,4% de los casos cursó con meningitis (29 casos) [Tabla 6]. De acuerdo a lo publicado por Valenzuela *et al*, al comparar las formas clínicas de EMI a causa del serogrupo W135 y de serogrupos “No W135”, al padecer una EMI por W135 se observan 5,8 veces más chances de presentar sepsis como forma clínica [OR: 5,80 (IC 95%: 2,25 – 15,37)] y 0,13 menos chances de presentar meningitis [OR: 0,13 (IC 0,05 – 0,35)]. Sin embargo, ambas presentaciones clínicas son potencialmente mortales y este OR no debe ser considerado como un factor protector. La letalidad por EMI fue más alta en los pacientes afectados por el serogrupo W135, la cual fue de un 26,7% (16/60), en comparación a los pacientes afectados por serogrupo “no W135”, donde fue de 13,9% (6/43).

A diferencia de Valenzuela *et al* y Araya *et al*, Moreno *et al* registraron, para el año 2012, 15 casos de meningitis por serogrupo W135, equivalente al 25% de los casos de EMI registrados para aquel serogrupo [Tabla 6]. Además, fue el único en caracterizar la letalidad por EMI según presentación clínica, registrando

2 muertes por meningitis (10,5%), causadas por serogrupo W135, para aquel año

[Tabla 6].

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

Tabla 4: Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

a: Casos totales de meningitis registrados el año 2012.

b: Casos de meningitis ocasionada por serogrupo W135 el año 2012.

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

Tabla 5: Caracterización, según serogrupo, de cepas de *Neisseria meningitidis* responsables de EMI, aisladas en Chile en el año 2012.

N.R: No reportado en la publicación.

a: Porcentaje en relación al total de cepas seroagrupadas el 2012 (103/133).

b: Estudio enfocado exclusivamente en serogrupo W135.

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

Tabla 6: Casos de meningitis y letalidad por meningitis meningocócica en Chile en relación a los casos de EMI, en el año 2012.

N.R: No reportado en la publicación.

a: Porcentaje en relación al total de casos de EMI por W135.

b: Porcentaje en relación al total de casos de EMI por No W135

c: Porcentaje en relación al total de 19 muertes por EMI debido a W135 el año 2012.

d: 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).

A diferencia de los primeros 2 estudios, *Araya et al* tuvieron un objetivo diferente y este fue determinar si las cepas de meningococo serogrupo W135, responsables de EMI en el año 2012, pertenecían al linaje hipervirulento ST-11 [48; 49]. Es así como 103 cepas fueron seroagrupadas, gonosubtipificadas 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 W135.

La secuenciación mostró que las cepas del serogrupo B en su mayoría correspondían al ST-32 (17/38; 44,7%) y al ST-41-44 (20/38; 52,6%) [38]. De las cepas de serogrupo W135, el 98% (59/60) correspondieron al ST-11 [38]. La

genosubtipificación de las cepas serogrupo W135 ST-11, mostró que 58 de las 59 cepas correspondieron al subtipo P1.5,2. Con respecto a la variante alélica de *fHbp*, identificó al alelo 22 como el más común, presente en 58 de las 60 cepas de *N.meningitidis* serogrupo W135 ST-11 [48].

De los 13 casos de meningitis descritos en la publicación [Tabla 4], 12 fueron ocasionados por meningococo 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* [48]. Con respecto a los casos de meningococemia, 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)] [48]. La letalidad fue de un 21,4% (22/103), siendo *N.meningitidis* serogrupo W genobustipo 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 [48].

Con respecto a factores sociodemográficos, Moreno *et al* describen para EMI el año 2012 una predominancia en hombres con un 61,7% de los casos, mientras que las mujeres aportan un 38,3% [3]. Según rango etario, las tasas de EMI fueron más altas en pacientes menores de 9 meses de edad, alcanzando los 6.0 casos por cada 100.000 habitantes; y fueron más bajas en el rango etario entre 10 y 20 años de edad, con una tasa de 0,1 casos por cada 100.000 habitantes. La tasa en mayores de 60 años fue de 0,4 casos por 100.000 habitantes [3]. En

8 de las 15 regiones del país se presentaron casos, donde la Región Metropolitana concentró el 80% de los casos (48 casos) seguido por la Región de Valparaíso con un 6,7% de los casos (4 casos). La prevision de salud correspondió a FONASA (Fondo Nacional de Salud), en 83,3%, y a ISAPRE (Instituciones de Salud Previsional) en 11,7% de los casos [3].

Analisis de sesgo

De acuerdo con la pautas para ver la calidad del escrito y el análisis del método de cada artículo, se aprecia que el riesgo de sesgo en las publicaciones es bajo. Las 3 publicaciones comparten el mismo diseño, serie de casos, y las mismas fuentes de información. Las fuente de información utilizada en común fue el registro del Departamento de Estadísticas en Salud (DEIS) para los fallecidos. Los datos relacionados a tipo de cepa y serogrupo fueron proporcionados por el Laboratorio de Referencia del ISP y corresponden a datos primarios.

Existe un bajo sesgo de selección en las publicaciones, ya que como fuente de datos se utilizaron datos primarios junto a secundarios, obtenidos de fuentes oficiales. Un factor que pudo haber influido en el sesgo de selección es la posibilidad de casos subdiagnósticos para el año 2012. Sin embargo, esto se atenuado dada la gravedad de la enfermedad, su carácter de notificación obligatoria y los protocolos de estudios de contactos a partir de cada caso. A esto

se suma la información disponible de caso sospechoso y las guías clínicas disponibles.

Las publicaciones utilizaron de 2 a 3 fuentes de información de datos para desarrollar sus objetivos, lo cual disminuye el riesgo de un sesgo de información. En esta línea destaca la publicación de *Moreno et al*, en la cual, aparte del registro ENO y los datos del DEIS, se incluyó la ficha clínica y hoja de urgencia de cada paciente, lo cual explica las diferencias en los resultados mencionados en la síntesis descriptiva. Esta estrategia adoptada por el estudio si bien contribuye al objetivo de la publicación y aporta información extra, implica que las fichas clínicas y las hojas de atención de urgencia puedan tener un importante subregistro, al cual se puede sumar el sesgo de memoria del paciente al entregar información al prestador de salud. Otro factor que aporta sesgo de información a los estudios es que de los 133 casos de EMI, solo 103 cepas causantes fueron seroagrupadas, existiendo una fuga de información de las 30 restantes. Dado el diseño de los estudios, no fueron establecidas asociaciones entre factores de riesgo y meningitis meningocócica o serogrupos responsables. La asociación causal entre meningitis bacteriana y el agente queda establecida mediante la identificación del agente mediante cultivo.

Los estudios presentan consistencia interna, ya que sus resultados se condicen con los objetivos planteados. Solo en la publicación de *Moreno et al*. existió un

reporte de los sesgos en la discusión los cuales fueron el sesgo de información y el sesgo del observador, enfatizando la importancia de haber utilizado 3 fuentes de información diferente para minimizar la pérdida de información y riesgo de sesgo.

Síntesis cualitativa

El cuerpo de evidencia de lo presentado en la revisión se resume en 3 publicaciones de tipo descriptivo. Del período comprendido entre 1990 y el año 2020, la evidencia publicada muestra al año 2012 como un hito clave en la transformación y dinámica epidemiológica de la meningitis bacteriana por *Neisseria meningitidis*. En total, para el año 2012 hubo 42 casos de meningitis, distribuidos en 4 serogrupos, siendo mayor la incidencia de serogrupo W135 en relación al resto. Como se observa en el estudio de Valenzuela *et al* [10], la principal manifestación clínica del serogrupo W135 fue la meningococcemia, mientras que para los serogrupos “No W135” la principal manifestación fue la meningitis. La letalidad en el serogrupo W135 fue mayor y estadísticamente significativa con respecto al grupo No W135, dando a entender que el nuevo perfil del serogrupo prevalente en Chile, W135, es más virulenta, de mayor gravedad y tiene asociada una mayor letalidad asociada a sepsis y no a meningitis.

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 meningococemia o meningitis. La mayor parte de la población afectada tenía como previsión FONASA, al cual la mayor parte de la población en Chile se encuentra afiliado.

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 diferencias 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 (DEIS), explicando el subconteo de fallecimientos. *Moreno et al*, además, reporta en su publicación 1 caso extra de EMI y 2 casos extra de meningitis en comparación a los otros dos estudios.

Los estudios tienen fortalezas a destacar como el uso de fuentes de datos primarias provenientes de entidades públicas de referencia, como el ISP, y fuentes de datos secundarias oficiales provenientes del DEIS. Los estudios fueron realizados en Chile, y abarcaron la totalidad de casos del territorio, permitiendo obtener información útil para profesionales de salud tomadores de decisiones. 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 trabajan con prácticamente la misma fuente de datos, y por ende, información para el año 2012, dan diferentes enfoques: *Valenzuela et al* compara presentación clínica y letalidad entre los serogrupos W135 y No W135; *Moreno et al* realiza una caracterización sociodemográfica y epidemiológica detallada de los casos de EMI de serogrupo W135, y *Araya et al*, orienta su estudio a variables genéticas de cada cepa.

La principal limitación de cada estudio fue la baja caracterización de las presentaciones clínicas, 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 reunido 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. El período de estudio además se encuentra acotado al año 2012, no existiendo información publicada para detallar lo ocurrido entre los años 1990 y 2011, y del 2013 en adelante.

Discusión

Para el año 2012 en Chile, el principal agente responsable de meningitis meningococcica fue *Neisseria meningitidis* serogrupo B. Esta fue responsable de al menos 24 casos, seguida por el serogrupo W135, con 13 casos. Ambos serogrupos se diferenciaron tanto en el número de casos de EMI como en la letalidad, siendo el serogrupo W135 el responsable de la mayor cantidad de casos y mayor letalidad.

La presente revisión muestra el año 2012 como un punto de interñes en el perfil epidemiológico de la meningitis en Chile. Chile cuenta con un sistema de vigilancia para EMI desde el año 1976, y hasta la década de los 90, el serogrupo de mayor prevalencia fue el C, serogrupo posteriormente desplazado por el B [5; 13]. Sin embargo, a partir del año 2010 comenzó un leve incremento del serogrupo W135, superando al serogrupo B a partir del año 2012 [5; 13].

Esta situación plantea un escenario en el cual el actual serogrupo en circulación, 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.

El cambio de serogrupo va asociado a un cambio en las manifestaciones clínicas de los pacientes afectados por EMI. Esto deriva en que los casos de meningitis disminuyeran, y aumentarían los de meningococemia, asociado esto a una mayor mortalidad. Además, el diagnóstico al momento del ingreso de los pacientes puede verse afectado a causa de esto. En el estudio de *Moreno et al*, se observa para el año 2012 como los signos de irritación meníngea se presentaron solo en un 27,9% de los pacientes al momento del ingreso, y solo 2 pacientes fueron diagnosticados con meningitis [3].

Los resultados obtenidos en el estudio se condicen con otras revisiones sistemáticas sobre el tema. Si bien el objetivo de estas fue la EMI, y no la meningitis en particular, la información sobre el serogrupo prevalente y el linaje está presente. Es así como en una revisión sistemática sobre EMI en países latinoamericanos, se observa como en Chile el serogrupo B fue el más 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 [50]. Resultados similares se observan en la revisión narrativa de Lopez y Debbag, en la cual el año 2012 marca el brote de W135, 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 [5].

El brote del año 2012 mantuvo al serogrupo W135 como el agente principal de EMI hasta el año 2019, donde el serogrupo B ha superado por 2 casos al W135 [12]. Considerando que el año 2014 fue la incidencia mas alta del serogrupo W y posteriormente ha descendido, puede ser relacionado a la implementación del plan de acción W-135, implementado por el MINSAL, con el fin de prevenir y controlar la EMI por el clon hipervirulento W135 ST-11, y que llevó a reforzar el sistema de vigilancia epidemiológica de casos sospechosos, bloqueo oportuno de contactos, y tratamiento precoz de casos y de contactos, todo con foco en educación infantil, y centros de educación primaria, secundaria y terciaria [40]. Este plan ejecutó una vacunación masiva, utilizando la vacuna tetravalente (ACWY) que alcanzo un 90% de cobertura. Posiblemente, la implementación de todas estas estrategias, a 7 años del primer brote han permitido disminuir la incidencia para el 2019 a solo 30 casos por serogrupo W135, y a 32 casos por serogrupo B, cifra por cierto muy similar a la del 2012 (38 casos). Si la implementación de esta estrategia vuelve a posicionar al serogrupo B como principal agente o no, podrá ser observado a futuro mediante vigilancia epidemiológica [12;13].

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 W135, aunque sigue siendo el serogrupo C el mayor responsable de EMI, abarcando un 74% de los casos para el año 2010 [5].

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. Las publicaciones revisadas basan su información en fuentes de datos primarios lo cual está sujeto a sesgo de selección y sesgo de información. La barrera del idioma añade un sesgo a este estudio ya que no hubo supervisión de un experto en el idioma inglés al momento de seleccionar los artículos.

Desafortunadamente la información sobre meningitis fue limitada. Las infecciones provocadas por *Neisseria meningitidis* se registran como enfermedad meningocócica invasora, y dentro de este cuadro, una forma clínica es la meningitis. De las 15 publicaciones potencialmente relevantes [Ilustración 3],

hubo 6 descartadas por el hecho de describir EMI, sin caracterizar las presentaciones clínicas de cada cuadro de EMI, lo cual limitó la información revisada. Esta situación, sumado al tipo de publicación seleccionada, fue un impedimento para incluir en la revisión publicaciones con información desde los años 1990 en adelante, dejando un vacío temporal en la revisión en relación al objetivo general. Además hubo un impacto en los objetivos secundarios, como lo es la búsqueda de datos sociodemográficos acerca de la meningitis meningocócica. *Moreno et al* realizaron en su publicación un análisis epidemiológico en función de variables como sexo, edad, región, previsión de salud y antecedentes mórbidos, entre otros [3]. Sin embargo, este análisis fue en función de los casos de EMI por serogrupo W135, y al no detallar estos datos de acuerdo a presentación clínica, nos brinda solo una tendencia frente a la cual la meningitis pudiese ser relacionada. Dado que las regiones más afectadas fueron la Región Metropolitana y de Valparaíso, se podría relacionar al hecho de la densidad poblacional y rutas comerciales que favorezcan el ingreso de cepas o portadores sanos de otras regiones, como es el caso de Valparaíso. Dado que la mayor cantidad de pacientes afectados tuvo FONASA como previsión de salud, puede hipotetizarse que factores como el nivel socioeconómico, condiciones de vivienda o hacinamiento y nivel educacional afecten de alguna forma el número y comportamiento de los casos de EMI, tanto para meningitis como meningococemia. Sin embargo, solo es una hipótesis y estudios con un método que apunte a explorar esto son necesarios.

Estos resultados dan pie para considerar que existe una tendencia en las publicaciones chilenas a no entrar en el detalle clínico de los cuadros de EMI y solo abordarlo de forma general, lo cual limita el conocimiento que puede ser divulgado a la comunidad y obligando a recurrir a la base de datos de vigilancia. Otra limitación del estudio, relacionada al método, fue que toda la búsqueda bibliográfica, revisión de los artículos y recopilación de los datos fue realizada por solo una persona, existiendo riesgo de un sesgo de selección y un sesgo de información el cual pudo haber sido disminuido de haber sido dos o más colaboradores. Sin embargo, en el método se detalla la estrategia de búsqueda y selección utilizada, la cual se enfocó en aumentar la sensibilidad; además, se utilizaron diferentes pautas (STROBE, PRISMA, IMRaD) de manera tal que los sesgos se viesen disminuidos. Adicionalmente, la cantidad de artículos seleccionados para revisión fue escasa, lo cual influye en que existe menor chance de error o sesgo al aplicar la máscara de captura de datos. Finalmente, los tres estudios revisados utilizaron la misma fuente de información, salvo Moreno *et al*, quien adicionó datos de la ficha clínica para desarrollar otro objetivo. Esto conlleva a que puede existir un sesgo de selección e información común en la información revisada.

La fortalezas de este estudio en primer lugar radican en el método. Las revisiones sistematizadas permiten replicar la estrategia de búsqueda por cualquier investigador que así lo desee, disminuyendo así el sesgo y la subjetividad de los

resultados expuestos. La revisión utilizó como fuente de datos 3 repositorios diferentes, y para cada uno se utilizaron más de 1 estrategia de búsqueda utilizando operadores *booleanos*, términos libres y/o términos MeSH, garantizando una alta sensibilidad. En relación de las publicaciones revisadas, estas comparten como fortaleza el uso de fuentes de datos secundarios oficiales y transparentes, dependientes del MINSAL, como lo es el DEIS, y dependientes del ISP y el SIREVA II como el ENO y los datos de vigilancia sobre *Neisseria meningitidis*.

A futuro se espera poder ampliar el rango de búsqueda de la revisión e incluir los datos de vigilancia epidemiológica del MINSAL, y siguiendo en la línea de meningitis bacteriana, puede ser ampliada la búsqueda a meningitis en general, incluyendo todos los tipos y así generar un perfil chileno de meningitis, lo cual permita contrastar datos como lo es carga de enfermedad o cobertura de plan de vacunación. Los resultados de este estudio son un aporte a entender como se comporta la EMI y la meningitis meningocócica en nuestro país.

Referencias

- [1] Meningococcal meningitis [Internet]. Africa: World Health Organization. 2020. Disponible desde: <https://www.afro.who.int/health-topics/meningococcal-meningitis>
- [2] Rodriguez, P., Alvarez, I., Torres, M. T., Diaz, J., Bertoglia, M. P., Carcamo, M., ... & Santolaya, M. E. (2014). Meningococcal carriage prevalence in university students, 1824 years of age in Santiago, Chile. *Vaccine*, 32(43), 5677-5680.
- [3] Moreno, G., López, D., Vergara, N., Gallegos, D., Advis, M. F., & Loayza, S. (2013). Caracterización clínica de los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo W135 confirmados durante el año 2012 en Chile. *Revista chilena de infectología*, 30(4), 346-349
- [4] Barra, G. N., Araya, P. A., Fernandez, J. O., Gabastou, J. M., Hormazábal, J. C., Seoane, M., ... & Ibarz-Pavón, A. B. (2013). Molecular characterization of invasive *Neisseria meningitidis* strains isolated in Chile during 2010–2011. *PLoS One*, 8(6), e66006.
- [5] López, E. L., & Debbag, R. (2012). Enfermedad meningocócica: siempre presente. Cambios en los serogrupos en el Cono Sur. *Revista chilena de infectología*, 29(6), 587-594.
- [6] Lucas MJ, Brouwer MC, Van de Beek D. Neurological sequelae of bacterial meningitis. *J Infect* 2016;73(1)18-27.
- [7] Global, regional, and national disability-adjusted life-years. *Lancet* 2018; 392(10159):1859-1922.
- [8] Brouwer MC¹, van de Beek D. Epidemiology of community-acquired bacterial meningitis. Curr Opin Infect Dis. 2018 Feb;31(1):78-84

[9] McGill F, Heyderman R, Panagiotou S, Tunkel A, Solomon T. Acute Bacterial meningitis in adults. *Lancet* 2016; *Lancet* 2016;388(10063):3036-3047.

[10] Valenzuela, M. T., Moreno, G., Vaquero, A., Seoane, M., Hormazábal, J. C., Bertoglia, M. P., ... & Díaz, J. (2013). Emergencia de la cepa W135 causante de enfermedad meningocócica invasora en Chile 2012. *Revista médica de Chile*, 141(8), 959-967.

[11] Sáfadi, M. A. P., González-Ayala, S., Jäkel, A., Wieffer, H., Moreno, C., & Vyse, A. (2013). The epidemiology of meningococcal disease in Latin America 1945–2010: an unpredictable and changing landscape. *Epidemiology & Infection*, 141(3), 447-458.

[12] Boletín epidemiológico trimestral. Enfermedad meningocócica. Departamento de Epidemiología Se 1-52, 2019. MINSAL

[13] Valenzuela, M. T., Mañalich, J., Díaz, J., Linazasoro, I., Castillo, L., Morales, A. M., & Villena, R. (2019). Plan de acción nacional frente a la emergencia de la cepa W-135 responsable de enfermedad meningocócica invasora en Chile, 2012-2013. *Revista médica de Chile*, 147(6), 776-786.

[14] Munn, Z., Peters, M. D., Stern, C., Tufanaru, C., McArthur, A., & Aromataris, E. (2018). Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC medical research methodology*, 18(1), 143

[15] Van de Beek D. et al. Community-acquired bacterial meningitis. *Nature reviews* 2016; 2(16074):1-20.

[16] Portnoy A. et al. Estimating costs of care for meningitis infections in low- and middle-income countries. *Vaccine* 2015; 33(1):A240-A247

[17] Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859):2095-128.

[18] Meningitis [Internet]. Estados Unidos: Centers for control Disease and Prevention. c2019. Disponible desde: <https://www.cdc.gov/meningitis/>

[19] Trotter, C. L., & Maiden, M. C. (2016). Carriage and transmission of *Neisseria meningitidis*. In *Handbook of Meningococcal Disease Management* (pp. 15-23). Adis, Cham.

[20] Øvstebo, R., Hellerud, B. C., Coureuil, M., Nassif, X., & Brandtzaeg, P. (2016). Pathogenesis of invasive disease. In *Handbook of Meningococcal Disease Management* (pp. 25-43). Adis, Cham.

[21] Blamey, D. R. (2014). Meningitis bacteriana aguda. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(3), 534-540.

[22] Lucas, M. J., Brouwer, M. C., & van de Beek, D. (2016). Neurological sequelae of bacterial meningitis. *Journal of Infection*, 73(1), 18-27.

[23] Ostergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect Dis* 2005;5:93.

[24] Klobassa DS, Zoehrer B, Paulke-Korinek M, et al. The burden of pneumococcal meningitis in Austrian children between 2001 and 2008. *Eur J Pediatr* 2014;173:871e8.

[25] Arditi M, Mason Jr EO, Bradley JS, et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics* 1998;102:1087e97.

[26] Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, et al. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:211e8.

[27] Koomen I, Grobbee DE, Jennekens-Schinkel A, Roord JJ, van Furth AM. Parental perception of educational, behavioural and general health problems in school-age survivors of bacterial meningitis. *Acta Paediatr* 2003;92:177e85.

[28] Schut ES, Lucas MJ, Brouwer MC, Vergouwen MD, van der Ende A, van de Beek D. Cerebral infarction in adults with bacterial meningitis. *Neurocrit Care* 2012;16:421e7.

[29] Murray C.J.L. Quantifying the burden of disease: the technical basis of disability-adjusted life years. *Bulletin of the World Health Organization*, 1994, 72 (3): 429-445.

[30] Wang H, Naghavi M, Allen C, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1459–544.

[31] Zunt, J. R., Kassebaum, N. J., Blake, N., Glennie, L., Wright, C., Nichols, E., ... & Adib, M. G. (2018). Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(12), 1061-1082.

[32] Hollingshead, S., & Tang, C. M. (2019). An Overview of *Neisseria meningitidis*. In *Neisseria meningitidis* (pp. 1-16). Humana Press, New York, NY.

[33] Swartley JS, Marfin AA, Edupuganti S, Liu LJ, Cieslak P, Perkins B, Wenger JD, Stephens DS (1997) Capsule switching of *Neisseria meningitidis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:271–276

[34] Liu TY, Gotschlich EC, Jonssen EK, Wysocki JR (1971) Studies on the meningococcal polysaccharides. I. Composition and chemical properties of the group A polysaccharide. *J Biol Chem* 246:2849–2858

[35] Bundle DR, Jennings HJ, Kenny CP (1973) An improved procedure for the isolation of meningococcal, polysaccharide antigens, and the structural determination of the antigen from serogroup X. *Carbohydr Res* 26:268–270

[36] Agier, L., Martiny, N., Thiongane, O., Mueller, J. E., Paireau, J., Watkins, E. R., ... & Broutin, H. (2017). Towards understanding the epidemiology of *Neisseria meningitidis* in the African meningitis belt: a multi-disciplinary overview. *International Journal of Infectious Diseases*, 54, 103-112.

[37] Mohammed, I., Iliyasu, G., & Habib, A. G. (2017). Emergence and control of epidemic meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Pathogens and global health*, 111(1), 1-6.

[38] Koutangni, T., Maïnassara, H. B., & Mueller, J. E. (2015). Incidence, carriage and case-carrier ratios for meningococcal meningitis in the African meningitis belt: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 10(2), e0116725.

[39] Pelton, S. I. (2016). The global evolution of meningococcal epidemiology following the introduction of meningococcal vaccines. *Journal of Adolescent Health*, 59(2), S3-S11.

[40] Programa Nacional de Inmunizaciones [Internet]. Chile: ministerio de Salud. 2020. Disponible desde:]<https://www.minsal.cl/programa-nacional-de-inmunizaciones/>

[41] Pizzi, M. (1944). A severe epidemic of meningococcus meningitis in Chile, 1941-1942. *American Journal of Public Health and the Nations Health*, 34(3), 231-238.

[42] HORWITZ, A., & PERRONI, J. (1944). MENINGOCOCCIC MENINGITIS IN SANTIAGO, CHILE, 1941 TO 1943: AN EPIDEMIC OF 4,464 CASES. *Archives of Internal Medicine*, 74(5), 365-370.

[43] Morton, S., Berg, A., Levit, L., & Eden, J. (Eds.). (2011). *Finding what works in health care: standards for systematic reviews*. National Academies Press.

[44] Pati, D., & Lorusso, L. N. (2018). How to write a systematic review of the literature. *HERD: Health Environments Research & Design Journal*, 11(1), 15-30.

[45] Vandembroucke, J. P., Von Elm, E., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Mulrow, C. D., Pocock, S. J., ... & Strobe Initiative. (2007). Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*, 4(10), e297.

[46] Day Robert A. (1994). *How to write and publish a scientific paper*. Cambridge University Press.

[47] Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., ... & Hempel, S. (2018). PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Annals of internal medicine*, 169(7), 467-473

[48] Araya, P., Fernández, J., Del Canto, F., Seoane, M., Ibarz-Pavón, A. B., Barra, G., ... & Valenzuela, M. T. (2015). Neisseria meningitidis ST-11 clonal complex, Chile 2012. *Emerging Infectious Diseases*, 21(2), 339.

[49] Maiden, M. C., Bygraves, J. A., Feil, E., Morelli, G., Russell, J. E., Urwin, R., ... & Feavers, I. M. (1998). Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(6), 3140-3145.

[50] Presa, J. V., Abalos, M. G., de Almeida, R. S., & Cane, A. (2019). Epidemiological burden of meningococcal disease in Latin America: A systematic literature review. *International Journal of Infectious Diseases*, 85, 37-48

Anexos

Anexo 1: Pauta de cotejo IMRaD modificada

| Título | Cumple | No cumple |
|--|---------------|------------------|
| ¿Es reflejado en el título el contenido del estudio? | | |
| ¿Carece de abreviaciones? | | |

| Resumen (Abstract) | Cumple | No cumple |
|---|---------------|------------------|
| ¿La longitud del resumen es la adecuada (menos de 250 palabras)? | | |
| ¿Posee un lenguaje simple y sin abreviaciones? | | |
| ¿Comprende en su estructura la introducción, método resultados y conclusión? ¿Las secciones abarcan la información clave? | | |

| Introducción | Cumple | No cumple |
|--|---------------|------------------|
| ¿Es mencionada la contribución de la investigación al campo? | | |
| ¿Son mencionados trabajos previamente publicados acerca del tópico de investigación? ¿Están referenciados? | | |
| ¿La hipótesis y/u objetivos son claros? | | |
| ¿Es descrito de manera breve el método utilizado en el estudio? | | |

| Método | Cumple | No cumple |
|---|---------------|------------------|
| ¿Es definida la población/muestra del estudio? | | |
| ¿Es definida la estrategia de muestreo? | | |
| ¿Es explicado el diseño del estudio? | | |
| ¿Son mencionadas las pruebas utilizadas, repeticiones, parámetros medidos y/o como fue recolectada la data? | | |
| ¿Son mencionados los instrumentos e insumos utilizados, como se calibraron, la técnica usada y los datos de fabricante? | | |
| ¿Es explicado con claridad el análisis estadístico? | | |
| ¿Son explicados los criterios de ética atinentes al estudio? | | |

| Resultados | Cumple | No cumple |
|--|---------------|------------------|
| ¿Los resultados se presentan de manera clara y concisa, y solo en una cantidad necesaria? | | |
| ¿Los datos presentados en tablas y figuras justifican el uso de estos recursos? | | |
| ¿Las tablas y figuras están numeradas correctamente?, ¿Tienen pie de figura o pie de tabla? | | |
| ¿Son expuestos los resultados de los test estadísticos? | | |

| Discusión y conclusión | Cumple | No cumple |
|--|---------------|------------------|
| ¿Es realizada una interpretación adecuada de los resultados? | | |
| ¿Es discutida la implicancia de los resultados obtenidos? | | |
| ¿Son discutidas las limitaciones del estudio? | | |
| ¿Las aseveraciones y argumentos fluyen de manera lógica y ordenada? | | |
| ¿La conclusión se relaciona directamente con el propósito del estudio y los objetivos? | | |