

EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN CHILE ENTRE LOS AÑOS 1990 Y 2019

DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGY OF MENINGOCOCCAL DISEASE IN CHILE BETWEEN THE YEARS 1990 AND 2019

Rodrigo Ruz Martínez^{a*}

Antonio Jofré Márquez^a

Mathias Johow Reichert^a

Benjamín Miranda Navia^a

Felipe Hernández Antini^a

Bárbara Plass Villanueva^a

^aEstudiante de Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo.

Artículo recibido el 27 de enero, 2024. Aceptado en versión corregida el 17 de julio, 2024.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad meningocócica es una enfermedad infecciosa producida por la bacteria *Neisseria meningitidis* (meningococo). Ha ganado relevancia en Chile los últimos diez años debido al aumento de letalidad. En Chile existen dos vacunas contra el meningococo en el Programa Nacional de Inmunizaciones: la vacuna recombinante incorporada el 2023 y la vacuna conjugada incluida el 2014. **Objetivo:** Describir la situación epidemiológica de la enfermedad meningocócica en Chile entre 1990-2019, respecto a los cambios de mortalidad, letalidad, incidencia y predominio de serogrupos por año, para así dar a conocer la relación de distintos factores demográficos en la epidemiología de la enfermedad, además de establecer bases para futuros estudios sobre el impacto de la vacuna recombinante. **Metodología:** Se hizo un análisis descriptivo de datos extraídos del Ministerio de Salud de Chile y del Instituto Nacional de Estadística, basados en cálculos de elaboración propia. **Resultados:** Entre 2002-2011, hubo una disminución del 79% de mortalidad, seguido de un aumento de 320% para el 2012. La incidencia y la letalidad se relacionaron inversamente desde el 2000 en adelante. El predominio de serogrupos varió, predominando entre 2011-2018 el W-135, mientras que desde 2018 el serogrupo B fue el mayoritario. **Discusión:** La vacuna conjugada introducida el 2014 en respuesta al aumento de incidencia del serogrupo W-135, generó una disminución importante en la incidencia, mas no en letalidad. **Conclusión:** Es relevante considerar un futuro estudio epidemiológico sobre los efectos de la introducción de la vacuna recombinante en el Programa Nacional de Inmunizaciones.

Palabras clave: Infecciones meningocócicas, Esquemas de inmunización, Epidemiología descriptiva.

ABSTRACT

Introduction: Meningococcal disease is an infectious disease caused by the bacterium *Neisseria meningitidis* (meningococcus). It has gained relevance in Chile over the past ten years due to an increase in lethality. In Chile, there are two meningococcal vaccines in the National Immunization Program: the recombinant vaccine incorporated in 2023 and the conjugate vaccine included in 2014. **Objective:** To describe the epidemiological situation of Meningococcal disease in Chile between 1990-2019, regarding changes in mortality, lethality, incidence, and predominance of serogroups by year, in order to highlight the relationship of various demographic factors in the disease's epidemiology, and to establish a foundation for future studies on the impact of the recombinant vaccine. **Methodology:** A descriptive analysis was conducted using data extracted from the Ministry of Health of Chile and the National Institute of Statistics, based on our own calculations. **Results:** Between 2002-2011, there was a 79% decrease in mortality, followed by a 320% increase in 2012. Incidence and lethality were inversely related from 2000 onwards. The predominance of serogroups varied, with W-135 predominating between 2011-2018, while since 2018, serogroup B has been the most prevalent. **Discussion:** The conjugate vaccine introduced in 2014 in response to the increased incidence of serogroup W-135 led to a significant decrease in incidence, but not in lethality. **Conclusion:** It is relevant to consider a future epidemiological study on the effects of the introduction of the recombinant vaccine in the National Immunization Program.

Key words: Meningococcal infections, Immunization schedule, Descriptive epidemiology

INTRODUCCIÓN

La enfermedad meningocócica (EM) es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *Neisseria meningitidis*^{1,2}. Se transmite a través de secreciones nasales o faríngeas de una persona

infectada y tiene un periodo de incubación de uno a diez días^{2,3}. Existen 13 serogrupos clasificados según su estructura capsular de polisacáridos, sin embargo, seis serogrupos (A, B, C, W-135, X e Y) producen la mayoría de casos de EM invasora en el mundo⁴. Las

manifestaciones de la EM son diversas, siendo la meningitis y la sepsis las más comunes⁵.

La EM corresponde a una enfermedad grave que ha tomado relevancia en Chile en los últimos diez años por el aumento sostenido de su letalidad, pasando del 10 % en 2010 al 32 % en 2019⁶⁻⁸. En Chile, actualmente existen dos vacunas contra el meningococo en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI). La vacuna meningocócica conjugada contra los serogrupos A, C, W-135 e Y; que se administra en dosis única desde el 2014 a los pacientes de 12 meses, y la vacuna meningocócica recombinante, contra el serogrupo B, habiéndose añadido en junio del 2023 para los pacientes de dos y cuatro meses de edad^{9,10}.

El objetivo de este artículo es describir la situación epidemiológica de la EM en Chile entre los años 1990 y 2019, enfatizando en los cambios de mortalidad, letalidad, incidencia y predominio de serogrupos por año. Esto, con el fin de reconocer la asociación de distintos factores demográficos con la epidemiología de la EM, y a su vez establecer bases para futuros estudios epidemiológicos sobre los efectos en la población de la vacuna recombinante introducida al PNI el 2023.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo de análisis de datos sobre la epidemiología de EM en Chile. Se utilizaron las bases de datos de notificaciones para el análisis de morbilidad entre los años 1990 y 2019, y defunciones para mortalidad y letalidad entre los años 2002 y 2019, publicados por el Departamento de Epidemiología e Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). Se incluyeron datos asociados a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), donde A39 Capitulo 1 corresponde a la EM. Estos datos se analizaron según las variables de tiempo, estacionalidad, sexo y edad.

Para el análisis de mortalidad según las variables epidemiológicas de tiempo (años 2002-2019, y meses del año) y persona (edad y sexo), se calcularon tasas crudas por 100.000 habitantes. Para el cálculo de las tasas se utilizó la población estimada por el Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía (INE-CELADE) según CENSO 2017 para cada año respectivamente. Para el análisis de la evolución del riesgo de fallecimiento por esta causa durante el período de observación, se realizó un ajuste directo usando como población estándar la población por rangos de edad de Chile para el 2019.

En la realización de la presente investigación los autores declaran que no existe conflicto de interés. No se requirió aprobación por Comité de Ética, debido a que no se accedió a datos de identificación de los usuarios y se trabajó con bases de datos públicas y anonimizadas.

RESULTADOS

I. Mortalidad

a) Magnitud

El 2019 se reportaron 19 muertes por EM en Chile, con una tasa de mortalidad de 0,1 muertes por 100.000 habitantes. En este mismo año el 57,9% de las muertes (11 defunciones) fueron por meningococcemia no especificada.

b) Variación en el tiempo

Al analizar la tendencia de las tasas de mortalidad cruda por 100.000 habitantes a nivel nacional entre 2002 y 2019, hubo distintas tendencias. Durante el período comprendido entre 2002 y 2011, la tendencia global y también según sexo, fue a la baja, con un descenso de mortalidad total de un 79%. Posteriormente, hubo un aumento de mortalidad del 320,39% entre 2011 y 2012. Este aumento no se detuvo sino hasta el 2015, donde progresivamente la mortalidad empezó a disminuir hasta el 2018. El 2019 se evidenció un aumento de mortalidad en comparación con el 2018, principalmente por el aumento de mortalidad masculina.

c) Tasa de mortalidad ajustada según sexo

Al ajustar las tasas según sexo, no existió un cambio respecto a lo descrito anteriormente con las tasas de mortalidad cruda entre 2002 y 2019.

Al observar la relación de tasas ajustadas entre hombres y mujeres, no se observa una tendencia clara a lo largo de los años. La relación se mantuvo >1 en los años 2003, 2005, 2006, 2010, 2011, 2014 y 2019. Además, hubo un *peak* en la razón el 2011, que traduce un aumento importante de casos en hombres.

d) Estacionalidad

El análisis de estacionalidad del promedio de defunciones por EM entre 2015 y 2019 evidenció que agosto fue el mes con más defunciones (cuatro en promedio), seguido de septiembre y julio. El mes con menos defunciones fue marzo (una defunción en promedio), seguido de diciembre y febrero. Los tres meses que presentaron mayor número de defunciones corresponden a meses de invierno.

Al analizar la estacionalidad del promedio de defunciones por EM en los años previos al brote de W-135 (entre 2002 y 2011), se evidencia que el mes con más defunciones (tres en promedio) fue agosto, seguido de julio y septiembre, siendo similar a lo descrito anteriormente. El mes que tuvo menos defunciones fue abril (una defunción en promedio), seguido de marzo, diciembre y febrero.

e) Según edad

La mayor tasa de mortalidad entre 2015 y 2019, se presentó en el rango de 65-69 años donde alcanzó 0,34 por 100.000 habitantes (2,5 veces más alto que el promedio nacional). El segundo rango con mayor

mortalidad fue el de 75-79 años (0,27 por 100.000 habitantes), mientras que el tercer rango fue en 55-59 años (0,26 por 100.000 habitantes). La menor mortalidad se presentó en el rango entre cinco y nueve años, donde la tasa fue de 0,015 por 100.000 habitantes, un 88,4% menor al promedio (0,14 por 100.000 habitantes).

Previo al 2015, el grupo entre cero y cuatro años poseía la mayor tasa de mortalidad promedio con 0,51 casos por 100.000 habitantes (2012-2014). La reducción de la tasa promedio entre 2012 y 2014 y 2015 y 2019 fue de un 51%. Además, el grupo de 65-69 años presentó un aumento de la tasa promedio entre estos dos periodos de un 99%, pasando de 0,17 casos por 100.000 habitantes (2012-2014) a 0,34 casos por 100.000 habitantes (2015-2019), convirtiéndose en el grupo con mayor tasa de mortalidad promedio.

II. Incidencia

a) Informe de incidencia EM (2019)

Según el boletín epidemiológico trimestral de la EM del 2019, la tasa de incidencia en Chile fue de 0,4 por 100.000 habitantes (zona de seguridad del canal endémico). En 2019 se confirmaron 69 casos de EM⁶.

b) Incidencia entre los años 1990 y 2019

Al analizar la tendencia de las tasas de incidencia de EM entre 1990 y 2019 en Chile, se evidencia un aumento de casos entre 1990 y 2001. Desde el 2001 hasta el 2011 hubo un descenso de 87%. Del 2011 al 2012 hubo un aumento del 100%, manteniéndose constante hasta el 2014, donde inicia un descenso, llegando a una incidencia de 0,4 casos por 100.000 habitantes en el 2019 (Figura 1)⁷.

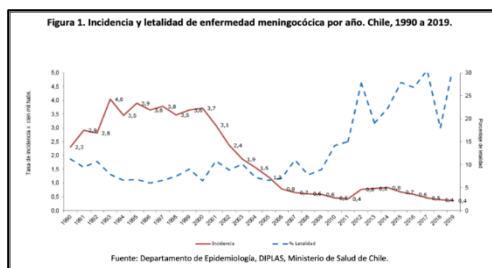


Figura 1. Incidencia y letalidad de enfermedad meningocócica por año. Chile, 1990 a 2019.

c) Estacionalidad de la incidencia

Al analizar la tendencia de las tasas de incidencia según meses entre 2011 y 2019, se puede evidenciar que los meses de mayor incidencia son en invierno y primavera⁷.

d) Incidencia según persona

Según los datos obtenidos por el ISP, del 2011 al 2019 el 50,5% (462/914) de los casos de EM correspondieron a mujeres, mientras que en hombres se reportó el 49,5% (452/914), sin demostrar una diferencia significativa⁷.

Desde el 2011 al 2019 el grupo etario que presentó la mayor incidencia fue el grupo menor a un año con 25,7% de los casos (234/912). El segundo grupo con la incidencia más frecuente fue el grupo mayor a 65 años con un 15% de los casos (137/912)⁷.

III. Letalidad

a) Letalidad entre los años 1990 y 2019

Desde el año 1990 hasta el año 2011 hubo una variación del 10%. Desde el año 2011 en adelante existió un aumento de la letalidad (12,7% entre 2011 y 2012) llegando a un máximo de 32% el año 2019 (Figura 1)⁶.

IV. Serogrupos

a) Distribución según serogrupo

Desde el 2011 existe un aumento del serogrupo W-135, siendo el de mayor prevalencia en Chile desde el 2012 al 2018. El 2014 hubo 102 casos por este serogrupo. Entre el 2011 y 2019 el serogrupo W-135 representó el 57,2% (523/914) de los casos de EM en Chile. El segundo serogrupo más frecuente fue el serogrupo B con un 33,8% (46/136) (Figura 2)⁷. De los casos confirmados en 2019 (n=67), el serogrupo B (n=31) predominó, representando el 46% de los casos. Le siguió el serogrupo W-135 (n=29) representando el 43%. También está el serogrupo C con un 6% (n=4) y el serogrupo Y con un 5% (n=3).

b) Información del serogrupo W-135

- Edad

Entre los años 2011 y 2019 se registraron 523 casos de EM serogrupo W-135, donde el grupo etario más afectado fue el de menores a un año, presentando la frecuencia más elevada con un 23,8% (124/522). El segundo más frecuente fue el grupo de 40 a 59 años con un 21,1% (110/522)⁷.

- Tiempo

El número de casos de serogrupo W-135 presentó un alza entre el 2011-2014, siendo este último año el de mayor incidencia. Entre los años 2014 y 2019 hubo un descenso progresivo. Finalmente, al comparar entre hombres y mujeres no existe una diferencia significativa en la incidencia de serogrupo W-135.

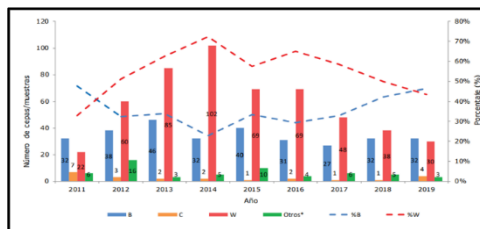


Figura 2. Número y porcentaje de cepas y muestras de Neisseria meningitidis según serogrupo y año.

DISCUSIÓN

La EM es una enfermedad de baja incidencia a nivel nacional. En Chile, la incidencia es similar a las reportadas en EEUU y Europa, con una incidencia menor a uno por 100.000 habitantes².

En el presente estudio, se describió la mortalidad por EM en Chile entre los años 2002 y 2019, y la incidencia y letalidad entre los años 1990 y 2019. Desde el año 2002 al 2011, tanto la incidencia como mortalidad fueron disminuyendo, siendo predominante el serogrupo B^{6,9}. Sin embargo, desde el 2012 hubo un aumento en la incidencia. Además, existió un aumento de la letalidad de casi el doble, al igual que la mortalidad que aumentó un 320%. Este fenómeno se puede explicar con el ingreso de la variante hipervirulenta del serogrupo W-135 el año 2012, siendo el principal serogrupo en Chile hasta el año 2019⁶. El año 2015 se empezó a evidenciar una disminución de la mortalidad e incidencia. Un factor que puede justificar este cambio es la campaña de vacunación con la vacuna conjugada para EM (serogrupos ACWY), entre niños de nueve meses y cuatro años, realizada entre octubre de 2012 y diciembre de 2013. Desde el año 2014 es parte del PNI para niños de 12 meses^{10,11}.

Por otro lado, la introducción de la vacunación para los grupos etarios mencionados previamente, pareciera explicar los cambios observados en mortalidad e incidencia según rango de edad. Esto es relevante para la evaluación retrospectiva de estas intervenciones a nivel de salud pública, pues permite describir su impacto en el control y prevención de las enfermedades infecciosas como la EM.

De acuerdo con los resultados evidenciados según sexo en incidencia y mortalidad por EM en Chile, no es posible establecer el sexo del paciente como un factor de riesgo a considerar^{12,13}. Esto último es compatible con la información internacional disponible. Por lo tanto, los programas de vacunación deberían ir dirigidos a ambos sexos por igual.

En Chile, la incidencia y mortalidad presentan una estacionalidad evidenciable en los meses de julio, agosto y septiembre que corresponden al invierno. Dichos hallazgos se condicen con la evidencia epidemiológica internacional. El ingreso del serogrupo W-135 no cambió la tendencia estacional, probablemente debido a que comparte los mecanismos de transmisión con los otros serogrupos.

CONCLUSIÓN

La EM corresponde a una enfermedad grave que, si bien en Chile ha mantenido una incidencia y mortalidad en niveles bajos según los estándares internacionales, sigue siendo de gran importancia epidemiológica debido al aumento de la letalidad en la última década.

La aparición del serogrupo W-135 en el año 2012 generó un aumento de los casos totales, mortalidad y letalidad, representando un desafío para la salud pública chilena. La implementación de la vacuna conjugada resultó ser una medida exitosa en los grupos objetivo, logrando disminuir los casos y la mortalidad. Sin embargo, la letalidad en la población general se ha mantenido elevada desde entonces.

Además, no es una enfermedad de erradicación. Es por estas razones que la EM resulta de interés epidemiológico.

La monitorización es clave como herramienta a la hora de pesquisar prontamente la aparición de nuevos serogrupos que puedan alterar el comportamiento de esta enfermedad en Chile. Lo anterior permite al sistema de salud estar preparado y responder adecuadamente frente a nuevos brotes.

Investigar sobre una problemática de salud pública a nivel nacional resultó importante en la formación de pregrado de los investigadores, pues permitió analizar cómo afecta una enfermedad como la EM a la población, al igual que evaluar el impacto que tienen las medidas de salud pública como los programas de inmunización sobre dicha patología.

A futuro resulta interesante identificar los determinantes en los grupos etarios con mayor mortalidad, en este caso, aquellos menores de un año y entre los 40 a 59 años, con el objetivo de disminuir el impacto de la EM en Chile en un futuro próximo. También será relevante el estudio a futuro de los efectos epidemiológicos provocados por la introducción de la vacuna recombinante contra el serogrupo B en el PNI, ya que aún no se ha descrito a la fecha.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McGill F, Heyderman R, Panagiotou S, Tunkel A, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet* [Internet]. 2016 [citado el 23 de noviembre 2023];388(10063):3036-47. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30654-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30654-7)
2. Schmitz J, Stratton C. Neisseria meningitidis. En: Tang Y, Liu D, Schwartzman J, Sussman M, Poxton I editores. *Molecular Medical Microbiology* [Internet]. USA: Academic Press; 2015 [citado el 23 de noviembre 2023]. p. 1729-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397169-2.00098-6>
3. Trotter C, Maiden M. Carriage and transmission of Neisseria meningitidis. En: Feavers I, Pollard A, Sadarangani M. *Handbook of Meningococcal Disease Management* [Internet]. Switzerland: Adis Cham; 2016 [citado el 23 de noviembre 2023]. p. 15-23. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-28119-3_2
4. Groves-Pinet M, Abdelnour A, Soley C, Arguedas-Mohs A. Enfermedad meningocócica: epidemiología, diagnóstico y vacunación. *Acta Méd Costarric* [Internet]. 2013 [citado el 23 de noviembre 2023];55(1):08-17. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&id=S0001-60022013000100003&lng=en.
5. Pomar V, Pere D. Actualización de la enfermedad meningocócica. *Rev Enf Emerg* [Internet]. 2019 [citado el 23 de noviembre 2023];18(1):17-22. Disponible en: https://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a712/ENF2019-18-1_revision1_pomar_1.pdf
6. Ministerio de Salud de Chile. Boletín Epidemiológico Trimestral Enfermedad Meningocócica SE 1-52. [Internet]. Santiago: Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria; 2019 [citado el 23

- de noviembre 2023]. Disponible en: <https://epi.minsal.cl/boletin-epidemiologico-trimestral-edicion4-2019/>
7. Ministerio de Salud de Chile. Vigilancia de laboratorio enfermedad invasora Neisseria meningitidis 2011-2019 [Internet]. Santiago: Instituto de Salud Pública; 2020 [citado el 23 de noviembre 2023];10(2). Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Bolet%C3%ADnMeningococo-06072020A.pdf>
 8. Vergara Salazar D, Cárcamo Ibaceta M, Valenzuela Bravo MT. Meningitis meningocócica en Chile entre los años 1990 y 2019. *Andes Pediatr* [Internet]. 2024 [citado el 23 de noviembre 2023];95(3):309-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.32641/andespediatr.v95i3.4982>
 9. Valenzuela M, Mañalich J, Díaz J, Linazasoro I, Castillo L, Morales AM et al. Plan de acción nacional frente a la emergencia de la cepa W-135 responsable de enfermedad meningocócica invasora en Chile, 2012-2013. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2019 [citado el 23 de noviembre 2023];147(6):776-86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000600776>
 10. Izquierdo G, Villena R. Enfermedad meningocócica: epidemiología y vacunas, un enfoque práctico. *Rev Méd Clín Las Condes* [Internet]. 2014 [citado el 23 de noviembre 2023];25(3):541-6. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70068-9](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70068-9)
 11. Villena R, Valenzuela MT, Bastías M, Santolaya ME. Invasive meningococcal disease in Chile seven years after ACWY conjugate vaccine introduction. *Vaccine*. [Internet]. 2022 [citado el 23 de noviembre 2023];40(4):666-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.075>
 12. Spyromitrou-Xioufi P, Tsirigotaki M, Ladomenou F. Risk factors for meningococcal disease in children and adolescents: a systematic review and META-analysis. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2020 [citado el 23 de noviembre 2023];179(7):1017-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03658-9>
 13. Wang B, Santoreneos R, Giles L, Haji H, Marshall H. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* [Internet]. 2019 [citado el 23 de noviembre 2023];37(21):2768-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.020>