



SLIPE

Sociedad Latinoamericana
de Infectología Pediátrica

ACTUALIZACIÓN
DE LA ENFERMEDAD
MENINGOCÓCICA
en Latinoamérica: Su Prevención

Mensaje del Dr. Pío López Presidente SLIPE.

La Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) tiene el honor de presentar a la comunidad médica el presente documento sobre la actualización de la enfermedad meningocócica en América Latina realizado por expertos de la región en el manejo de la enfermedad ofreciendo actualización en temas importantes en epidemiología, diagnóstico y tratamiento con los últimos adelantos de la literatura.

Dr. Pío López
Presidente SLIPE 2019 -2021



Coordinación a cargo de:

- Dr. Pío López
Presidente, SLIPE.
- Dra. Ángela Gentile
Presidente, Comité Académico de Vacunas, SLIPE.
- Dr. Xavier Sáez-Llorens
Miembro Comité Académico de Vacunas SLIPE.

Redactor Médico:

- Dr. Sebastián Ospina Henao.

Bloque	Tema	Ponentes
Apertura	Apertura	Dr. Pío López. Dra. Angela Gentile
Introducción	Generalidades de la enfermedad meningocócica	Dr. Pío López.
Epidemiología de la Enfermedad meningocócica	Carga de Enfermedad meningocócica en el mundo	Dra. María Luisa Ávila
	Aspectos epidemiológicos de la Enfermedad invasiva en Latinoamérica	Dra. Ángela Gentile
		Dr. Juan Pablo Torres
		Dr. Carlos N. Torres
Sistemas de Vigilancia Epidemiológica	Modelos de Vigilancia Epidemiológica: activa vs pasiva	Dr. Enrique Chacón
	SIREVA II, Fortalecimiento de la Vigilancia y Caracterización de la Enfermedad Meningocócica en Latinoamérica y el Caribe	Dr. Jean-Marc Gabastou
	Rol del laboratorio en la definición de las coberturas vacunales	Dra. Adriana Efron
Vacunas Meningocócicas	Tipos de plataformas y sus características	Dr. Rodolfo Villena
	Tipos de plataformas y sus características	Dr. Marco Safadi

Impacto de las vacunas COVID-19	Impacto en Latinoamérica: Experiencia de Chile, Argentina y Brasil	Dra. María Elena Santolaya Dr. Marco Safadi
	Actualización: ¿Cómo calcular costos en la enfermedad meningocócica? Qué tenemos y qué falta. Impacto de las secuelas a corto y mediano plazo de la enfermedad meningocócica	Dr. Norberto Giglio
	Rol de la comunicación	Dr. Roberto Debbag
Cierre y Conclusiones	Cierre y Conclusiones	Dr. Pío López Dra. Ángela Gentile

Afiliaciones

1. Dra. Adriana Efron
 - Bioquímica. Especialista en Microbiología Clínica. Especialista en Epidemiología.
 - Trabaja en el Laboratorio Nacional de Referencia de Meningitis e Infecciones Respiratorias Agudas Bacterianas del INEI-ANLIS Dr. C. G. Malbrán.
 - Referente a nivel nacional de la Vigilancia Laboratorial de Enfermedad Invasiva causada por *N. meningitidis* y *H. influenzae*.
 - Responsable por Argentina de la "Red SIREVAII", OPS.
 - Coordinadora de la Vigilancia Laboratorial por Argentina de la "Red Mundial de Vigilancia de Enfermedades Bacterianas Prevenibles por vacunas para niños <5 años", OMS. Coordinadora de diversos proyectos de investigación.
2. Dra. Angela Gentile
 - Infectóloga Pediatra, Epidemióloga.
 - Jefa del Departamento de Epidemiología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.
 - Asesora para la OPS/OMS en Enfermedades Inmunoprevenibles.
 - Presidenta de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), 2013-2015.
 - Miembro de la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas de Argentina (CONASEVA).
 - Secretaria de Asuntos Institucionales de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.
 - Presidente Comité Académico Vacunas de SLIPE.
3. Dr. Carlos N. Torres
 - Infectólogo Pediatra, St Mary's Hospital, Londres.
 - MSc en epidemiología y estadística médicas, London School of Hygiene and Tropical Medicine.
 - MBA Universidad de los Andes.
 - Docente Universidad El Bosque, Bogotá.



- Director Médico Cafettor Médica SAS.
 - Miembro del Comité de Vacunas de la SLIPE.
4. Dr. Enrique Chacón
- Médico, Pediatra Infectólogo, Instituto Nacional de Pediatría, Cd. de México.
 - Maestro en Ciencias en Vacunología y Desarrollo de Fármacos, Universidad de Siena, Italia.
 - Post doctorado en Investigación e Infectología Pediátrica en la Escuela del Este de Virginia en EUA.
 - Investigador Nacional en EUA y México.
 - Jefe del Departamento de Infectología Pediátrica, Hospital General de Tijuana, México.
 - Profesor UABC y Univ. de Xochicalco, México.
 - Investigador Asociado, Universidad de California en San Diego, EUA.
 - Miembro Academia Mexicana de Pediatría, Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, Sociedad Americana de Infectología (IDSA) y Real Sociedad de Medicina del Reino Unido.
 - Colabora en protocolos de 3 vacunas vs COVID.
5. Dr. Jean-Marc Gabastou
- Doctor en Farmacia, con estudios especializados en Biología Médica.
 - Maestro en Microbiología.
 - Fue Residente de los Hospitales de París: Biología Médica.
 - Exdirector Europeo del Proyecto de Lucha contra el Cólera en Ecuador.
 - Actualmente se desempeña como Asesor Internacional en Emergencias en Salud y Desastres, OPS/OMS México, Comandante de Incidente COVID-19 y como Asesor Regional en Laboratorios de Salud Pública y Redes de Laboratorio, OPS/OMS.
6. Dr. Juan Pablo Torres
- Pediatra, Infectólogo y Doctor en Ciencias Médicas de la Universidad de Chile con Postdoctorado en Southwestern Medical Center at Dallas, University of Texas, USA.
 - PhD Profesor Asociado y Director de Innovación Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
 - Jefe de la Unidad de Investigación, Coordinador del Programa de Formación de Especialistas en Infectología Pediátrica.
7. Dra. Luiza Helena Falleiros Arlant
- Profesora doctora coordinadora del Departamento de Salud del Niño, Universidad Metropolitana de Santos, São Paulo, Brasil.
 - Miembro de la Cámara Técnica Asesora de Inmunizaciones (Polio) del Ministerio de la Salud, Brasil.
 - Miembro del Departamento de Infectología de la Sociedad Brasileña de Pediatría (SB).
 - Miembro del Comité de Infectología de la Sociedad de Pediatría (SPS) de São Paulo, Brasil.
 - Miembro del Comité Científico y del Comité de Vacunas de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE).
 - Expresidenta y miembro del Núcleo Asesor Permanente de la SLIPE.
8. Dra. María Elena Santolaya
- Médica especializada en Pediatría e Infectología Pediátrica.
 - Pediatra Infectóloga del Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna.
 - Profesora titular de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
 - Miembro de la Academia chilena de Medicina.



9. Dra. María Luisa Ávila

- Médica Pediatra de la Universidad de Costa Rica, especializada en Infectología.
- Jefa del Servicio de Infectología Hospital Nacional de Niños de San José, Costa Rica.
- Profesora asociada de Pediatría y directora del Posgrado de Infectología Pediátrica de la Universidad de Costa Rica.
- Investigadora afiliada a CIDMA, Escuela de Medicina de Yale University.

10. Dr. Marco Sáfadi

- Profesor Adjunto y Director del Departamento de Pediatría de la Facultad de Ciencias Médicas de Santa Casa de São Paulo.
- Presidente del Departamento de Infectología de la Sociedad Brasileña de Pediatría.
- Presidente del Departamento de Inmunizaciones de la Sociedad de Pediatría de São Paulo.

11. Dr. Norberto Giglio

- Médico UBA pediatra, magister en farmacoepidemiología y medico de planta de Promoción y Protección de la Salud del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez en Buenos Aires, Argentina.
- Profesor de Epidemiología en la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral.
- Mas de 30 artículos publicado en revistas científicas.

12. Dr. Pío López.

- Infectólogo, Pediatra.
- Profesor titular y jefe del Departamento de Pediatría de la Universidad del Valle, Cali, Colombia.
- Director del Programa de Infectología Pediátrica de la Universidad del Valle.
- Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE), 2019- 2021.
- Director general del Centro de Estudios en Infectología Pediátrica (CEIP), Cali, Colombia.
- Reconocimiento como investigador emérito de Colciencias.

13. Dr. Rodolfo Villena

- Médico Especializado en Pediatría e Infectología Pediátrica de la Universidad de Chile.
- Profesor Asociado, Facultad de Medicina Universidad de Chile.
- Pediatra de la Unidad de Infectología del Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés
- Miembro Comité de Farmacovigilancia en Vacunas del Instituto de Salud Pública de Chile.
- Delegado de Chile para la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.

14. Dr. Roberto Debbag

- Médico Infectólogo Universidad de Buenos Aires, Argentina.
- Médico Infectólogo asesor de la Comisión Salud Honorable de la Cámara de Senadores.
- Vicepresidente de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica SLIPE.
- Miembro del Directorio Sociedad Mundial Infectología Pediátrica.



Tabla de Contenidos

Afiliaciones.....	4
Abreviaturas.....	8
Generalidades de la enfermedad meningocócica.....	9
Ponente: Dr. Pío López, Colombia.....	9
Carga de Enfermedad meningocócica en el Mundo.....	11
Ponente: Dra. María Luisa Ávila Agüero, Costa Rica.....	11
Aspectos Epidemiológicos de la enfermedad invasiva en Latinoamérica.....	13
Ponente: Dra. Ángela Gentile, Argentina.....	13
Ponente: Dr. Juan Pablo Torres, Chile.....	17
Ponente: Dr. Carlos N. Torres, Colombia.....	19
Ponente: Dra. Luiza Helena Falleiros Arlant, Brasil.....	21
Comentarios de Expertos.....	24
Modelos de Vigilancia Epidemiológica: Activa vs Pasiva.....	25
Ponente: Dr. Enrique Chacón.....	25
Sireva ii, fortalecimiento de la vigilancia y caracterización de la enfermedad meningocócica en Latinoamérica y el caribe. ops/oms.....	26
Ponente: Dr. Jean-Marc Gabastou, Francia.....	26
Rol del laboratorio en la definición de las coberturas vacunales.....	28
Ponente: Dra. Adriana Efron, Argentina.....	28
Comentarios de expertos.....	30
Tipos de vacunas y sus características.....	31
Ponente: Dr. Rodolfo Villena, Chile.....	31
Impacto de los programas de vacunación meningocócica en el mundo.....	38
Ponente: Dr. Marco Safadi, Brasil.....	38
Impacto de los programas de vacunación meningocócica en Latinoamérica: experiencia de Chile y Brasil.....	40
Ponente: Dra. María Elena Santolaya, Chile.....	40
Ponente: Dr. Marco Safadi, Brasil.....	41
Comentarios de expertos.....	43
Actualización: ¿cómo calcular costos en la enfermedad meningocócica? qué tenemos y qué falta impacto de las secuelas a corto y mediano plazo de la enfermedad meningocócica.....	44
Ponente: Dr. Norberto Giglio, Argentina.....	44
Comentarios de expertos.....	46
Rol de la comunicación.....	47
Ponente: Dr. Roberto Debbag, Argentina.....	47
Referencias bibliográficas.....	48



Abreviaturas

- **CC:** Complejos Clonales.
- **CID:** Coagulación Intravascular Diseminada.
- **DiCEI:** Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles.
- **DT:** Toxoide Diftérico.
- **EM:** Enfermedad Meningocócica.
- **EMI:** Enfermedad Meningocócica Invasora.
- **Hib:** Haemophilus influenzae tipo B.
- **IC:** Intervalo de Confianza.
- **INS:** Instituto Nacional de Salud.
- **LCR:** Líquido Cefalorraquídeo.
- **Men:** Meningococo
- **MLST:** Tipificación Multilocus de Secuencias, por sus siglas en inglés.
- **Nm:** Neisseria meningitidis.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **OPS:** Organización Panamericana de la Salud.
- **OR:** Odds Ratio.
- **PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa, por sus siglas en inglés.
- **PFGE:** Electroforesis en Gel de Campo Pulsado, por sus siglas en inglés.
- **RSI:** Reglamento Sanitario Internacional.
- **SIREVA:** Sistema Regional de Vacunas.
- **ST:** Serotipo.
- **TT:** Toxoide Tetánico.



Generalidades de la enfermedad meningocócica.

Ponente: Dr. Pío López, Colombia.

El meningococo es una bacteria coco, diplococo Gram-negativo, intracelular, oxidasa positivo y catalasa positivo; descrito por primera vez en el año de 1805 en Ginebra, Suiza. Tiene ciertas diferencias inmuno químicas en su cápsula de polisacáridos que le permiten originar los diferentes serogrupos. Además de eso, están las proteínas de membrana, principalmente porinas, que dan los serotipos los subserotipos. Por último, está el inmunotipo que está dado por los lipo-oligosacáridos, que se relacionan con el shock séptico que presenta el meningococo [1]. Existen seis serogrupos de *Neisseria meningitidis* con capacidad para causar meningitis graves: A, B, C, X, Y y W-135; la infección por esta bacteria puede ser epidémica o endémica y es la única bacteria que puede causar epidemias de meningitis [2].

El primer paso de la enfermedad meningocócica es la colonización nasofaríngea, este es un pre-requisito para la enfermedad invasiva. Generalmente ocurre como una portación asintomática por un tiempo largo, siendo un proceso dinámico, cuya prevalencia puede ser de hasta el 20%, siendo mayor en adolescentes y adultos jóvenes [3]. Según un estudio realizado a 2,507 estudiantes en su primer año de universidad para ver la prevalencia de la portación de meningococo y los factores de riesgo relacionados, así como la portación y adquisición de meningococo; los investigadores encontraron que las tasas de portación de la bacteria aumentaron rápidamente en la primera semana del trimestre, pasando del 6,9% el día 1 al 11,2% el día 2, al 19,0% el día 3 y al 23,1% el día 4. Las asociaciones independientes para la adquisición de meningococo en el trimestre de otoño fueron la frecuencia de visitas a un bar de la residencia (5-7 visitas: OR 2.7, IC 95%: 1.5 a 4.8), el tabaquismo activo (1.6), ser varón (1.6), las visitas a clubes nocturnos (1.3) y los besos (1.4). Las tasas de adquisición más bajas se encontraron en los salones exclusivos para mujeres (0.5). La cepa meningocócica más comúnmente adquirida fue la C2a P1.5, que ha estado implicada en grupos de enfermedad meningocócica invasiva en otras universidades del Reino Unido [4].

En cuanto a las manifestaciones clínicas más comunes de la EM son la meningitis y la septicemia, aunque en algunos casos se presentan ambos cuadros clínicos. La presentación de meningitis tiene un índice de letalidad de entre un 10 a 14%, pero puede mejorar con un diagnóstico y manejo temprano; mientras que la septicémica presenta una letalidad que puede ser superior al 40%, siendo fulminante en algunos casos en cuestión de horas. El patrón clínico puede diferir según la edad; en los niños pequeños, las manifestaciones clínicas pueden ser más insidiosas y el diagnóstico puede ser más difícil en comparación con los niños mayores o los adolescentes. La muerte se produce en el 6-10% de los casos y las secuelas en el 4,3% a 11,2%; siendo una tasa muy alta en comparación a otras patologías como difteria, neumonía neumocócica, meningitis por Hib, varicela, sarampión, entre otras [5,6].

De manera general, los signos y síntomas clínicos de la meningitis bacteriana en los niños varían según la edad y la duración de la enfermedad. Dentro de los signos inespecíficos, caben mencionar los más comunes, como taquicardia y fiebre, mala alimentación, irritabilidad, letargo y vómitos [7]. En cuanto a los signos de sepsis fulminante, como el shock, la CID, la erupción purpúrica y

el coma, pueden estar presentes y son más comunes en la meningitis meningocócica [8], sin embargo, se debe prestar especial atención a los síntomas inespecíficos, que a menudo se pasan por alto, como el dolor de piernas, que pueden estar presentes en las primeras 8 horas en más del 70% de los niños con meningitis meningocócica y deben provocar una sospecha clínica inmediata, con el fin de realizar un diagnóstico temprano y de esta manera iniciar un abordaje y un manejo terapéutico oportuno [9,10].

Las características clínicas clásicas de la enfermedad meningocócica aparecen en una fase tardía de la enfermedad, por lo que reconocer los síntomas tempranos de la sepsis podría aumentar la proporción de niños identificados por los médicos de atención primaria y acortar el tiempo de ingreso en el hospital. En un estudio [9] realizado en un hospital de Reino Unido, mediante cuestionarios realizados a padres y con los expedientes clínicos, se evaluó la evolución de la enfermedad antes del ingreso en el hospital en 448 niños (103 mortales, 345 no mortales) de 16 años o menos, con EM. Los resultados demostraron que la mayoría de los niños sólo presentaban síntomas inespecíficos en las primeras 4-6 horas, pero estaban cerca de la muerte a las 24 horas. Sólo 165 (51%) de los niños fueron enviados al hospital tras la primera consulta. Las características clásicas de la erupción hemorrágica, el meningismo y el deterioro de la consciencia se desarrollaron tarde (13-22 horas); mientras que el 72% de los niños presentaron síntomas tempranos de sepsis que se desarrollaron por primera vez en una mediana de 8 horas, mucho antes que la mediana de tiempo hasta el ingreso hospitalario de 19 horas [9].

En cuanto a los factores de riesgo identificables, asociados a la EM, se distinguen los sistemas inmunes inmaduros, razón por la cual, los recién nacidos y menores de 1 año son los más susceptibles a contraer la enfermedad; de igual manera, las personas que carecen o tienen una deficiencia de lisis inmunitaria mediada por anticuerpos (actividad bacteriológica) son más susceptibles a la enfermedad [1]. Respecto a los defectos inmunológicos subyacentes que confieren una predisposición a la infección meningocócica invasiva incluyen la asplenia funcional o anatómica, una deficiencia de los componentes terminales del complemento. La exposición activa o pasiva al humo del tabaco, así como la infección vírica concurrente del tracto respiratorio superior, aumenta el riesgo de EM al potenciar la formación y propagación de gotas respiratorias o al disminuir la integridad funcional y mecánica de la mucosa respiratoria como barrera a la invasión [1,11].

Sobre las pruebas de susceptibilidad, estas no están estandarizadas y no se conoce la significancia clínica de la susceptibilidad intermedia. La sensibilidad a la penicilina ha ido disminuyendo desde su primera descripción en 1985 y se han diseminado cepas de sensibilidad disminuida en muchos países [12]. La sensibilidad disminuida de algunas cepas no se limita a la penicilina y se extiende a las cefalosporinas y a otras familias de antibióticos como las quinolonas [13,14].

Respecto a la profilaxis, solo se recomienda en casos de contactos del núcleo familiar en especial menores de 2 años, contactos de respiración en los últimos 7 días previos a la enfermedad, exposición directa a las secreciones del paciente en los 7 días previos, cuando se da respiración boca a boca, contacto sin protección durante entubación endotraqueal, en los 7 días previos; personas que duerman con frecuencia en la misma vivienda del paciente en los 7 días previos, en casos de viajes, pasajeros sentados directamente junto al caso índice en vuelos que duren más de 8 horas. No se recomienda cuando se tuvo un contacto casual, sin exposición directa a las secreciones orales del paciente índice; un contacto indirecto; un contacto con un contacto de alto riesgo sin contacto directo con el caso índice y el personal sanitario sin exposición directa.

Carga de Enfermedad Meningocócica en el Mundo.

Ponente: Dra. María Luisa Ávila Agüero, Costa Rica.

En cuanto a la epidemiología de la EM en comparación con otros patógenos invasores, los adolescentes y adultos jóvenes presentan las tasas más altas de portación nasofaríngea y de transmisión, por lo que pueden ser dispersores entre sí mismos y a los grupos de menor o mayor edad, dependiendo de los factores de riesgo o condiciones predisponentes. Interrumpir el ciclo en los adolescentes para reducir la portación y la transmisión dentro de este grupo etario y a otros grupos de edad podría ayudar a controlar la EM a nivel poblacional. En comparación con las estrategias de inmunización restringidas a los niños pequeños, una estrategia centrada en los adolescentes puede tener impactos indirectos más profundos y duraderos, y puede ser más rentable [15].

En un estudio realizado por investigadores de diferentes continentes [16], se realizó una revisión bibliográfica sistemática en seis bases de datos para identificar estudios (publicados entre el 1 de enero de 2010 y el 16 de octubre de 2017) sobre los datos de los serogrupos de meningococo para los años 2010-2016. Con los resultados obtenidos, se realizaron meta-análisis de efectos aleatorios independientes para los serogrupos A, B, C, W, X, Y y otros; incluyendo 173 estudios de 59 países. Los resultados demostraron que la distribución de los serogrupos meningocócicos difieren notablemente entre países y regiones, un ejemplo claro de estos son los serogrupos MenC y MenW que representaron gran parte de la enfermedad meningocócica en la mayor parte de África y América Latina; por su parte, el serogrupo B fue la causa predominante de la enfermedad meningocócica en muchos lugares de Europa, América y el Pacífico occidental; finalmente, el serogrupo Y también causó muchos casos de EM en estas regiones, especialmente en los países nórdicos.

En cuanto a Latinoamérica, según la información consignada en la página de la OPS, con datos del 2010 al 2018, de SIREVA II [17], los serogrupos C, B y W son los más prevalentes, siendo Suramérica la región con la mayor cantidad de serogrupo C. En otro estudio [18], que buscaba ver la proporción de serogrupos de Nm a nivel global y a nivel regional (África, América, Europa, Pacífico Occidental, y el Mediterráneo Oriental) se incluyeron 102 estudios; que, al analizarlos, los resultados demostraron que la proporción más alta y más baja de serogrupos en la enfermedad meningocócica invasiva fue el serogrupo B con un 48,5% y X con un 0,7%, respectivamente. Reportes de las regiones programáticas de la OMS, el serogrupo W, con un 57,5% en el Mediterráneo, y el Z (de poco interés epidemiológico), con un 0,1% en América. Entre los grupos de edades de 1 a 4 años el serogrupo C se presentó con una mayor proporción, de 9,7%, al igual que el B en menores de 1 año con un 9,5%. A nivel global, el serogrupo B representó en este estudio la mayor proporción de serogrupos de Nm en la EMI.

Un estudio [19] realizado mediante una revisión retrospectiva de publicaciones en inglés, de los patrones de los brotes de enfermedad meningocócica en los países no africanos, entre enero de 1966 y julio de 2017. Se seleccionaron 3.067 publicaciones y se incluyeron 73, con datos de 83

brotos. La mayoría de los brotes se identificaron en las regiones de las Américas (41/83 brotes), seguidas de la región europea (30/83 brotes). En cada una de las regiones del Pacífico Occidental, el Mediterráneo Oriental y el Sudeste Asiático se notificaron menos de 10 brotes. El serogrupo predominante en la mayoría de los brotes fue el serogrupo C (61%), seguido del serogrupo B (29%), el serogrupo A (5%) y el serogrupo W135 (4%). De los 54 brotes en los que se pudo calcular el índice de fatalidad para todos los casos del brote, éste osciló entre el 0% y el 80%, siendo el serogrupo C el más letal.

La proporción de serogrupos de Nm en la EMI varió notablemente entre países y grupos de edad. Por lo tanto, el establecimiento de directrices de control adecuadas en función de las regiones geográficas y los grupos de edad es esencial para la prevención de la EMI.

Respecto a la epidemiología de la EMI causada por el serogrupo W, la incidencia de en Suramérica, Europa, Australia y partes del África Subsahariana ha ido en aumento, a lo que se le debe prestar especial atención dado que las cepas hipervirulentas se han asociado a una EMI grave y por ende, a mayores tasas de mortalidad; por lo que campañas de vacunación reactiva para reducir la enfermedad causada por MenW, utilizando vacunas conjugadas de MenACWY se han integrado a los programas de vacunación dirigidos a los grupos de edad más afectados [20].

La EMI se manifiesta en múltiples presentaciones clínicas, siendo los diagnósticos clínicos más comunes la meningitis (más del 50%) y la meningococemia (17%-37%); a veces pueden presentarse juntas (4%-22%) y en general, la presentación clínica varía en función del serogrupo de Nm infectante [21]; esto va de la mano con la tasa de letalidad; según un estudio realizado por Kaplan et al. [22], en los niños estadounidenses de 2001 a 2005, las tasas de mortalidad infantil fueron del 3,8% en los niños de 5 años, del 9,5% en los de 6 a 10 años y del 21,2% en los de 11 años. En los países menos desarrollados, la incidencia de la meningitis meningocócica es sustancialmente mayor, especialmente en el "cinturón de la meningitis" Subsahariano; según los datos de OMS, en 2014, aproximadamente el 9,1% de los casos de EMI en África fueron mortales, aunque las tasas de mortalidad varían mucho según el país, llegando hasta el 26,4% [23]. En cuanto a las tasas de letalidad en los países de América Latina oscilan entre el 10% y el 20%, aunque se han asociado tasas más altas con serogrupos específicos durante los brotes [24].

Las secuelas producidas por el EMI pueden ser de diferentes tipos, dependiendo del tipo de afectación, la gravedad de la misma y la relación con el serogrupo; se describen secuelas físicas, neurológicas, cognitivas y psicológicas. En general, las secuelas a largo plazo más frecuentes son la pérdida de audición, los defectos cognitivos y las anomalías visuales; entre las secuelas físicas, las cicatrices de la piel son las más frecuentes y están asociadas a la meningococemia. La amputación, también asociada a la meningococemia, es menos frecuente y las tasas de amputación oscilan entre el 0,8% y el 14%, dependiendo del tamaño de la muestra del estudio. Respecto a los serogrupos, el Y es el que se asocia con mayor frecuencia a secuelas (54%), seguido por el B (28%-41,3%), el C (22,2%-34%), y finalmente el W (15%) [21,25].

Un aspecto que no se puede dejar de lado es la carga desatendida de la EMI, con esto se hace referencia a la carga cognitiva y psiquiátrica a largo plazo para el paciente, su familia y entorno; a las medidas adaptativas a las que se ve sometido el menor a lo largo de su vida; la carga legal a la que se exponen muchas veces los médicos y personal sanitario que atienden al paciente; y los costos de gestión de crisis sociales producto de las muertes por brotes por los que tienen que pasar los diferentes países [21].

Aspectos Epidemiológicos de la Enfermedad Invasiva en Latinoamérica.

Ponente: Dra. Ángela Gentile, Argentina.

De acuerdo a los datos del ministerio de Salud de Argentina y del Servicio de Bacteriología Clínica, del Instituto Malbrán, en la serie histórica 2012-2019, se observó una tendencia descendente en la incidencia de la enfermedad con una disminución del número de casos desde el año 2014, tal como se observa en la Figura 1. La incidencia del año 2012 era de 0,8/100.000 mientras que en el año 2019 fue de 0,2/100.000. Al analizar los grupos de edad, como se describe en la Figura 2, los niños menores de 1 año son los que presentan las incidencias más elevadas, triplicando el número de casos en relación al grupo de 1 a 4 años. En Argentina al igual que en otros países de la región no se observan tasas de incidencia significativas en otros grupos de edad. Las campañas de prevención por lo tanto deben ser dirigidas primariamente a este grupo de edad, que presenta la mayor carga de enfermedad. En Argentina, la vacunación contra meningococo con la vacuna tetravalente conjugada se incorporó al calendario nacional de inmunización en el año 2017 con un esquema de dos dosis, a los 3 y 5 meses de edad y un refuerzo a los 15 meses.

En relación a la dinámica de los serogrupos se observa que el serogrupo W prevaleció en los años 2012-2014 y a partir del año 2015 comenzó con una tendencia descendente, mientras que el serogrupo B, por el contrario, comenzó a elevar las tasas de incidencia a partir del año 2016. Esta característica es habitual en la dinámica de esta enfermedad, se observándose el “cruce de serotipos” en los gráficos y tablas publicadas.

En el año 2019, el serogrupo B comienza a descender contrastando con el ascenso de los de los serogrupos C e Y. Es importante observar a futuro y con una adecuada vigilancia epidemiológica, la evolución de los serogrupos puesto que hay nuevos factores que influyen, tales como la pandemia por SARS-CoV-2 y las medidas sociales de confinamiento y distanciamiento social propiamente producto de esta. Esta distribución se puede observar en la Figura 3.

Figura 1: Enfermedad meningocócica invasiva: casos y tasas. Argentina 2012 - 2019

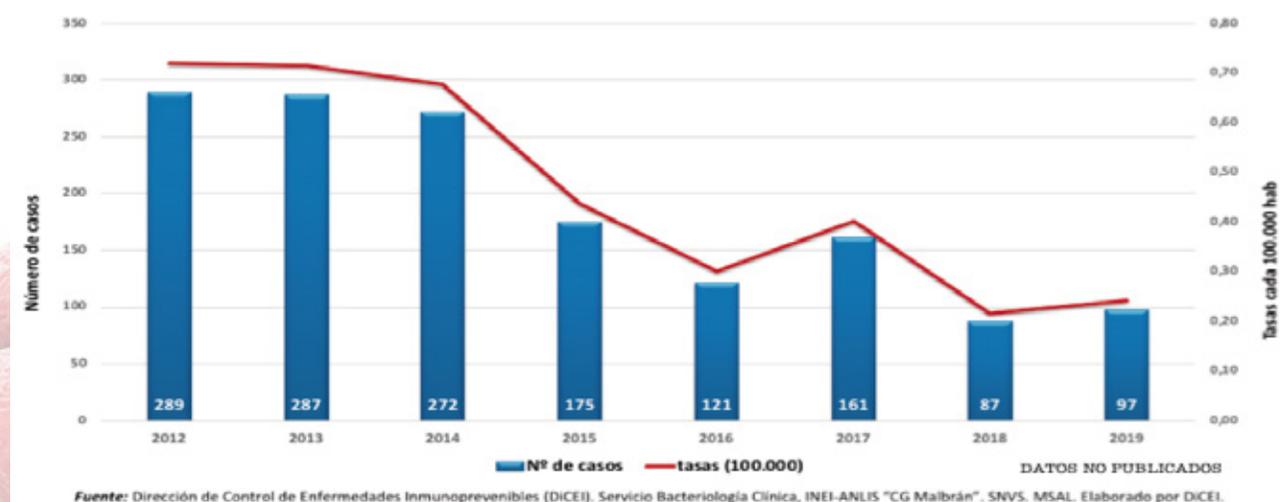


Figura 2: Enfermedad meningocócica invasiva: casos y tasas por grupo etario. Argentina 2012 - 2019

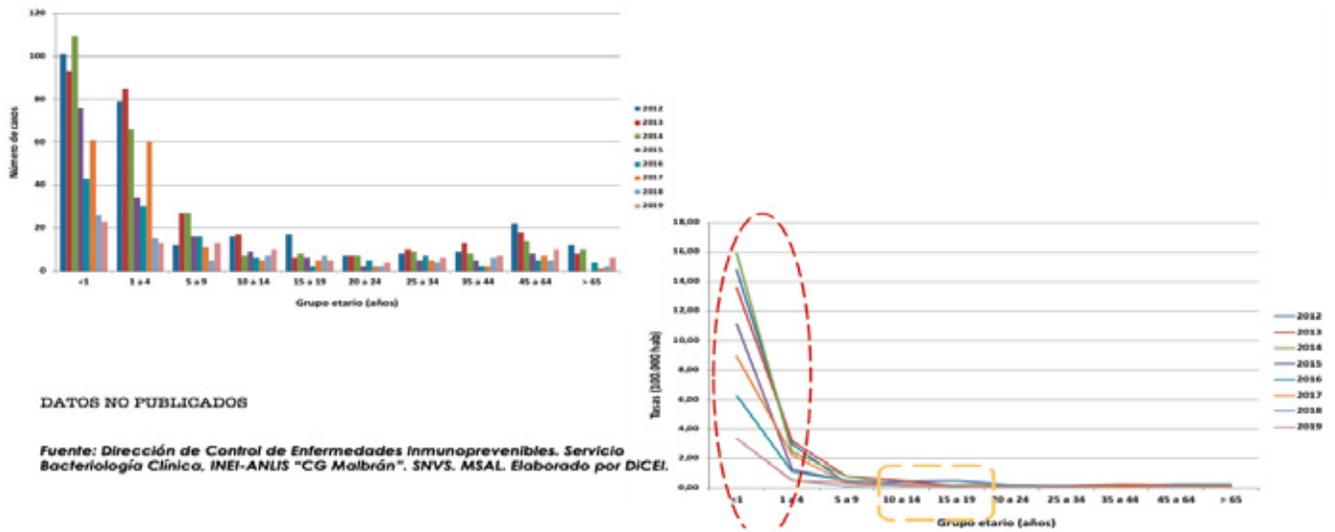
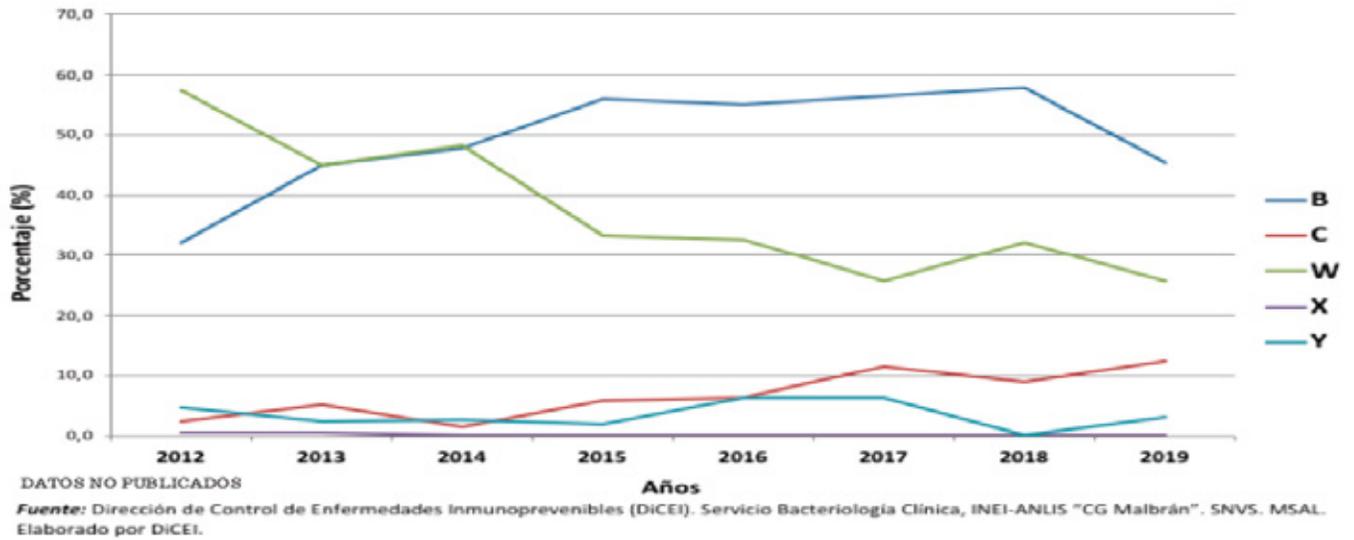


Figura 3: Neisseria meningitidis: serogrupos Argentina 2012-2019



Respecto a la distribución porcentual global de serogrupos de meningococo en Argentina, basados en los datos del año 2019, de 88 cepas, el 50% fueron MenB, seguido por un 29% de MenW, el 14% de MenC y el restante porcentaje en otros serogrupos. Sobre la distribución por grupos de edad: en menores de 1 año, el 73% correspondían al MenB, mientras que, en el grupo de edad de 10 a 19 años, el 50% correspondían al MenW. Esto genera bases para que las políticas de vacunación en cuanto al calendario de vacunación

La portación, se debe considerar como un pre-requisito para la EMI, en un estudio [26] realizado en el Reino Unido, se realizaron 3 encuestas transversales consecutivas sobre la portación de meningococos en estudiantes de 15 a 19 años que asistían a la escuela o a la universidad a tiempo completo o parcial; esto durante la introducción de la vacuna y en 2 años sucesivos. En este estudio, los investigadores lograron observar una reducción de la portación del serogrupo C que duró al menos 2 años, sin evidencia de sustitución del serogrupo; la eficacia de la vacuna contra la portación fue del 75%, y la vacunación tuvo un impacto importante en la portación de los meningococos del serogrupo C de tipo secuencia (ST)-11. Este estudio sirve como ejemplo de estudios epidemiológicos replicables en la región, puesto que en Latinoamérica aún se requiere más información sobre las tasas de portación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes, quienes pueden permanecer un largo periodo de tiempo como portadores asintomáticos. Estos datos permiten también orientar las políticas de vacunación ya que una dosis adicional en los preadolescentes disminuiría la portación y por ende la circulación de este agente.

Se realizó una revisión sistemática [27] mediante la búsqueda de estudios originales en diferentes bases de datos, publicados entre 2001 y 2018; los autores identificaron 784 artículos, de los cuales seleccionaron 23 y observaron tasas de prevalencia no homogéneas, las más altas se encuentran en Cuba (31,9%), Estados Unidos (24%) y Brasil (21,5%), encontrándose una mayor prevalencia en adolescentes y adultos jóvenes, específicamente en estudiantes universitarios y varones. En este estudio se concluye que al ser las metodologías muy diferentes no se pueden comparar los datos de los diferentes países entre sí, pero marca la importancia de una adecuada vigilancia epidemiológica y la adopción de medidas de prevención diseñadas para controlar la transmisión de meningococos en una variedad de poblaciones y países en las Américas.

En un estudio realizado en Argentina [28], previo a la incorporación de la vacuna tetravalente conjugada en el Calendario de Vacunación nacional en el año 2017, los investigadores tomaron hisopados orofaríngeos a niños de entre 1 a 17 años de edad, en un Hospital pediátrico de Buenos Aires; incluyeron un total de 1.751 niños, que se dividieron en dos grupos: el grupo 1 lo conformaron 943 niños de 1 a 9 años, donde se aislaron 38 casos de Nm; con una portación global de 4,0% y una distribución de los serogrupos con predominio de los no capsulados (52,6%), seguidos del B (26,3%), el W (5,3%), el Y (2,6%), el Z (5,3%), y otros grupos (7,9%), en este grupo la participación en actividades extraescolares fue el único predictor independiente de la portación de Nm. El grupo 2 estuvo conformado por 808 niños de 10 a 17 años de edad, en este grupo se aislaron 76 Nm; con una portación global de 9,4%; y la distribución de los serogrupos fue encabezada al igual que el grupo 1, por los no capsulados (44,7%), seguido del B (19,7%), el C (5,3%), que en el grupo 1 no aparecía, el W (7,9%), el Y (9,2%), el Z (5,3%), y otros grupos (7,9%), para este grupo, los predictores independientes de la portación fueron: la asistencia a pubs y clubes nocturnos.

En el mismo estudio [28], los investigadores analizaron la distribución de complejos clonales por serogrupo y grupo etario, encontrando que los más prevalentes fueron aquellos aislados en el serogrupo B, causantes de la EMI en Argentina, caracterizándose por ser hiperinvasivos; otro hallazgo relevante fue el complejo ST-11, que se encontró sólo en el serogrupo W, que es el complejo clonal hipervirulento predominante en aislamientos de MenW causantes de EMI en Argentina al igual que el B.

En cuanto a la estrategia de vacunación contra el meningococo en Argentina, desde el año 2017 se cuenta con la vacuna tetravalente conjugada (ACYW) con la proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* en el esquema nacional de vacunación, dirigida a niños que cumplan 3 meses a partir del inicio de la estrategia, con un esquema de 3 dosis (2 + 1) a los 3, 5 y 15 meses de vida, que busca disminuir la incidencia y mortalidad de la EMI en Argentina, así como disminuir las de secuelas graves y permanentes producidas por esta enfermedad. La estrategia inicial se refuerza con una estrategia complementaria en adolescentes a los 11 años (1 dosis), que busca disminuir la portación de Nm y proteger en forma indirecta a la población no vacunada.

Los datos sobre la vacunación antimeningocócica en Argentina entre los años 2017 a 2019, de acuerdo a los datos aportados por el ministerio de Salud, la cobertura en el grupo de 11 años ha ido en descenso, en el año 2017 fue de un 47.5%, en el 2018 de un 38.1% y se agudizó en el 2019 con un 24%. Respecto al refuerzo, se mantuvo estable en el 2018 (44.9%) y 2019 (46.9%).



Aspectos Epidemiológicos de la Enfermedad Invasiva en Latinoamérica.

Ponente: Dr. Juan Pablo Torres, Chile.

La epidemiología de la EMI es muy dinámica, con cambios en el tiempo y es variable en diversas áreas geográficas, incluso dentro de un mismo país. Cada cierto tiempo, y de manera impredecible pueden ocurrir brotes cada cierto número de años, habitualmente con una estacionalidad mayor en invierno y primavera [29]; en cuanto a los brotes históricos de meningococo en Chile, en 1942 se dio uno de carácter nacional, causado por el serogrupo A; el año 1978 en la Región Metropolitana se dio otro causado por el serogrupo C; luego, en 1979 ocurrió nuevamente un brote en Osorno, causado por serogrupo A; en 1980 y 1993 en Iquique y Región Metropolitana por serogrupo B; en el 2000 en Concepción, Aysén, y Magallanes por serogrupo C; y en el 2012 uno de carácter nacional por el serogrupo W [30].

En Chile, la vigilancia epidemiológica de la EMI comenzó aproximadamente en el año 1976, estableciéndose la notificación inmediata obligatoria de los casos sospechosos al departamento local de epidemiología y al Instituto de Salud Pública [31]. La PCR para la identificación del gen *ctrA* meningocócico y la PCR para la identificación de los serogrupos W e Y se introdujeron en 2009 y 2012, respectivamente [32], lo que ha sido un avance significativo, dado el rol crucial de la vigilancia epidemiológica para el control de la EMI.

Existen datos en el país respecto a la portación nasofaríngea de Nm. En el año 2012, se realizó un estudio transversal [33] en 500 estudiantes universitarios con edades entre 18 a 24 años con el objetivo de evaluar la prevalencia de esta portación, así como evaluar ciertos factores de riesgo, identificar los serogrupos y la secuencia en las cepas aisladas. En los resultados, los investigadores obtuvieron una prevalencia del 4% (20/500 estudiantes), de las cuales, el 20% fueron del serogrupo B, el 15% (3) del W y el resto no agrupables; dentro de los factores de riesgo evaluados, el 24% eran fumadores, el 16% compartían habitación, el 72% habían besado a alguien durante el último mes, el 64% habían ido a un pub/club y el 76% habían consumido alcohol en el mismo periodo de tiempo. Siguiendo estos resultados, se realizó otro estudio transversal en Chile [34] para determinar la prevalencia de la portación faríngea de Nm en una muestra representativa de niños y adolescentes sanos de entre 10 a 19 años de edad. Dentro de los resultados, los investigadores encontraron que dicha prevalencia fue del 6,5%; y la portación como tal se veía favorecida por la edad más avanzada (portadores: $14,2 \pm 0,29$ Vs no portadores: $13,8 \pm 0,08$ años), la cohabitación con niños (portadores: $0,9 \pm 0,13$ Vs no portadores: $0,7 \pm 0,03$), el número de cohabitantes fumadores (portadores: $0,55 \pm 0,13$ Vs no portadores: $0,44 \pm 0,03$) y la asistencia frecuente a lugares sociales concurridos (portadores: 49% Vs no portadores: 37%).

En el año 2011, Chile empezó a experimentar un aumento en el número de casos de EMI causada por MenW. Este escenario impulsó a las autoridades ir implementando estrategias de prevención; Para el año 2012, se evidenciaron cambios bruscos de incidencia, serogrupos y clones hipervirulentos que se propagaron en la población, provocando un brote de 60 casos a nivel nacional, todos del serogrupo W-135, lo que representó el 57,7% de los casos identificados del serogrupo. Para enfrentar este escenario, se requirió una organización de equipos multidisciplinarios, denominado Plan de Acción W-135 en Chile, que incluyó alertas sanitarias, educación, refuerzo de la vigilancia epidemiológica de los casos sospechosos, diagnóstico inmediato mediante técnicas moleculares, bloqueo de contactos,

planes de comunicación y, a partir de la semana 42, se inició la campaña de vacunación para niños de 9 meses a menos de 5 años con vacuna meningocócica conjugada tetravalente ACWY; así como la declaratoria de alerta sanitaria en noviembre del 2012 [35,36].

Un estudio descriptivo de serie de casos [36] basado en la revisión retrospectiva de las historias clínicas del brote del 2012 por MenW-135, tuvo entre sus resultados que en el primer contacto médico, sólo el 3,4% de los pacientes fueron sospechosos de EM, mientras que el 83,3% tuvo meningococemia como diagnóstico final. Un punto clave fueron los síntomas o signos clínicos, que, para este brote, tuvieron una presentación clínica atípica, pues entre los más frecuentes se describieron: fiebre $\geq 38,0$ oC (60,3%), síntomas catarrales (52,5%) náuseas o vómitos (46,7%), los signos meníngeos tuvieron una baja frecuencia (8,7%); la diarrea fue el segundo síntoma más frecuente (55,6%) y fue el único elemento clínico significativamente diferente entre los casos que sobrevivieron y aquellos que fallecieron. Entre las secuelas por la enfermedad, se registraron 6 casos que presentaron: amputación de miembros, pérdida de audición o daño neurológico, y la mortalidad fue del 31,7%.

Respecto a los complejos clonales de Nm serogrupos W y B circulantes en Chile en el periodo 2011-2016, el complejo ST-11 del W fue el más prevalente respecto a otros tales como el ST-12, ST-1025, ST-9675; este complejo tuvo un repunte en el año 2014 y un descenso exponencial en el año siguiente. El complejo ST-41/44 linaje 3 del serogrupo B fue el más prevalente en todos los años, excepto en el año 2012 donde el complejo ST-32/ET-5 fue el más prevalente [37].

En cuanto a los casos confirmados totales de Nm de los serogrupos B y W, el W tuvo un franco descenso entre los años 2014 (26%) y 2015 (14%), y se mantuvo estable hasta el año 2017 (13%), que tuvo de nuevo un descenso en el año 2018 (6%) hasta el año 2019 (5%), y se espera que la tendencia se mantenga. Respecto al serogrupo B, desde el año 2013, que representaba el 17% de los casos, no ha sufrido mayores variaciones; fue para el año 2018, que este pasó a ser el serogrupo más frecuente, por encima del serogrupo W, tendencia que debe seguirse de cerca para ver si se consolida y se deben adoptar nuevas medidas.

Respecto a la tasa de incidencia y letalidad en la EMI, según los datos del Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud de Chile [38], en el año 2019 se confirmaron 69 casos de enfermedad meningocócica, cifra que se encuentra en zona de seguridad del canal endémico; la tasa de incidencia fue de 0,4 casos por cien mil habitantes, con una incidencia 18 veces mayor en el grupo etario de menores de 1 año, respecto al resto de la población; la tasa de letalidad fue del 32% (22 fallecidos) y los serogrupos que más predominaron fueron el B (n=31, 46%) y el W (n=29, 43%); se debe mencionar que la vacunación antimeningocócica (ACWY) se inició de manera calendarizada, dentro del Programa Nacional De Inmunizaciones, desde el año 2014 en todos los niños a los 12 meses de edad con vacuna meningocócica conjugada tetravalente ACXWY, disminuyendo el riesgo en los menores de 5 años y logrando para el año 2019, una cobertura nacional de 93%.

Para el año 2020, tal como ocurrió con otros virus y enfermedades infectocontagiosas, producto de la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2, lo casos reportados de EMI por el Ministerio de Salud de Chile, solamente fueron confirmados 6 casos de EMI, de los cuales, 3 pertenecían al serogrupo B, 2 al W y 1 al Z; a manera de comparación con el mismo periodo del año 2019, se habían reportado 69 casos, de los cuales 32 (46%) pertenecían al serogrupo B; 30 (43%) al W; 4 al C (6%); y 3 (4%) al Y.

Aspectos Epidemiológicos de la Enfermedad Invasiva en Latinoamérica.

Ponente: Dr. Carlos N. Torres, Colombia.

En Colombia se cuenta con una vigilancia pasiva y voluntaria desde inicios del siglo XX, que hace un especial énfasis a la meningitis bacteriana aguda. Desde el año 2010 se involucró el tema de meningococemia, desde 2016 otras presentaciones de la enfermedad, y en el 2018 se emitieron por parte del Ministerio de Salud, los lineamientos nacionales de manejo de la enfermedad, enfatizando en el manejo de brotes.

En el último reporte del Instituto Nacional de Salud de Colombia, se describe la condición entre los años 2010 a 2020 sobre la distribución de casos de enfermedad meningocócica por grupo etario, siendo el más afectado el de 15 a 29 años de edad (25%), seguido por los menores de 1 año (18%). En cuanto a la distribución geográfica, los departamentos con más casos reportados fueron los más densamente poblados; Bogotá (31.9%), Antioquia (22%), y Valle (11.1%). Cuando se analiza la distribución por edades y año, hubo un incremento importante de casos a partir del 2015, que se mantuvo hasta el año 2019, con un posterior descenso en el 2020, esperable por la situación epidemiológica de pandemia que se está viviendo. En cuanto al diagnóstico, el principal fue meningitis, seguido de meningococemia y otros. La distribución por serogrupos muestra dos periodos con diferencias importante : 2010-2014 Vs 2015-2020. En el primero, el MenB fue un cambio importante a partir del año 2015. Previamente (2010-2014), el Men B fue el serogrupo más frecuente (67,14%). A partir del 2015 y hasta el 2020, el serogrupo C tuvo una frecuencia consolidada de 67,6% [39, 40].

Los porcentajes de cepas con resistencia intermedia a penicilina por parte de Nm en Colombia, entre los años 2010 a 2019, tuvo un cambio importante, de 451 aislamientos de Nm que fueron confirmados para susceptibilidad antimicrobiana, el porcentaje de resistencia intermedia a penicilina pasó del 29,4% en el año 2010 al 69,1% en el año 2019. El 100% eran sensibles a ceftriaxona, rifampicina, ciprofloxacina y cloranfenicol. Sobre los brotes de EMI en Colombia, el 67% de estos se han reportado en la población perteneciente a las fuerzas militares del país; todos han sido por el serogrupo C y en las personas jóvenes han tenido una alta tasa de letalidad, con una tasa de ataque entre un 0.23 a 3.03 [40].

Tomando como punto de partida un brote ocurrido en la ciudad de Cartagena, Colombia, un grupo de investigadores llevó a cabo un estudio [41] cuyo objetivo era caracterizar los aislamientos de meningococo B, recuperados de pacientes con meningitis meningocócica en Cartagena durante el año 2013; para esto, recolectaron 25 aislamientos a través de la vigilancia basada en el laboratorio nacional y se determinaron las características fenotípicas y genotípicas mediante serosubtipificación, serotipificación, teniendo como resultado, que el fenotipo B:10,15:nt, asociado con el complejo clonal ST-41/44, fue responsable del 68,0 % de todos los casos.

En un estudio [42] recientemente se publicaron los datos del análisis de 193 aislamientos invasivos recolectados entre los años 2013 a 2016 por la red nacional de Laboratorios de Salud Pública como parte de la vigilancia pasiva de la meningitis bacteriana aguda y la infección respiratoria aguda. Las características fenotípicas y genotípicas se determinaron mediante serotipificación, pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, PFGE y secuenciación del genoma completo. Según los resultados, los serogrupos

meningocócicos C, B e Y fueron responsables del 47,9%, 41,7% y 9,4% de los casos, respectivamente. Se identificaron 15 grupos clonales y 14 CC mediante PFGE y secuenciación del genoma. El principal grupo clonal incluía los aislados del serogrupo B con el tipo de secuencia (ST)-9493 y sus cuatro variantes de locus único, que sólo se ha identificado en aislados colombianos. La estructura clonal de la población demuestra que los aislados de este estudio pertenecen principalmente a cuatro complejos clonales: ST-11 cc, ST-32 cc, ST-35 cc y ST-41/44 cc. Se identificaron 38 alelos penA, pero no se observó ninguna correlación entre las CIM y las secuencias específicas.



Aspectos Epidemiológicos de la Enfermedad Invasiva en Latinoamérica.

Ponente: Dra. Luiza Helena Falleiros Arlant, Brasil.

El comportamiento epidemiológico de la EM en la ciudad de São Paulo, Brasil, a lo largo del siglo XX fue abordado por un grupo de investigadores mediante un estudio descriptivo [43], en el cual, a partir de los datos de los registros de pacientes, los certificados de defunción y la vigilancia epidemiológica de diferente institutos y hospitales, los autores describieron las tendencias de la enfermedad a lo largo del siglo, las variaciones estacionales y la distribución de la incidencia por zona, edad y sexo. Dentro de los resultados, encontraron que hubo cuatro episodios epidémicos que se produjeron en el contexto de graves disturbios sociales y fueron causados por los serogrupos A y C, y B y C. Las variaciones estacionales supusieron un agravamiento durante el otoño y el invierno a lo largo de todo el siglo; mientras que la distribución geográfica siguió el desplazamiento de la población con menos recursos económicos en el territorio urbano; y la distribución por edad y sexo se mantuvo inalterada durante todos los periodos endémicos, mostrando un mayor riesgo asociado a los menores de edad, con un aumento del riesgo entre los jóvenes y los adultos jóvenes.

Para el año 2010, se contabilizaron 3006 casos de EM reportados; para finales de ese año se introdujo la primera vacuna conjugada contra MenC en el calendario nacional de vacunación; generando un impacto en los años posteriores, con un descenso paulatino en los siguientes años, hasta el año 2015 que se reportaron 1292 casos, y se logró una estabilidad hasta el reporte del año 2019, que se notificaron 1024 casos [44].

Recientemente un grupo de investigadores evaluaron los cambios en la incidencia y mortalidad por meningococo a nivel nacional y regional entre los años 2005 y 2018, así como la distribución de los serogrupos y la cobertura vacunal en Brasil [45,46]. Durante el periodo de tiempo del estudio, se notificaron 31.108 casos de EM con 6.496 muertes; el 35% de los casos y muertes ocurrieron en niños menores de 5 años. De acuerdo a este estudio las tasas de incidencia y mortalidad disminuyeron constantemente desde 2012 en todos los grupos etarios, con una incidencia y mortalidad significativamente menores en el periodo posterior a la introducción de la vacuna en niños menores de 1 año, 1 a 4 años, 5 a 9 años y 10 a 14 años. Si bien la cobertura de vacunación infantil inicial (esquema primario en menores de un año de edad) para Men C fue alta (>95% en todo el país), esto ha disminuido desde entonces (87,41% en 2019) [45].

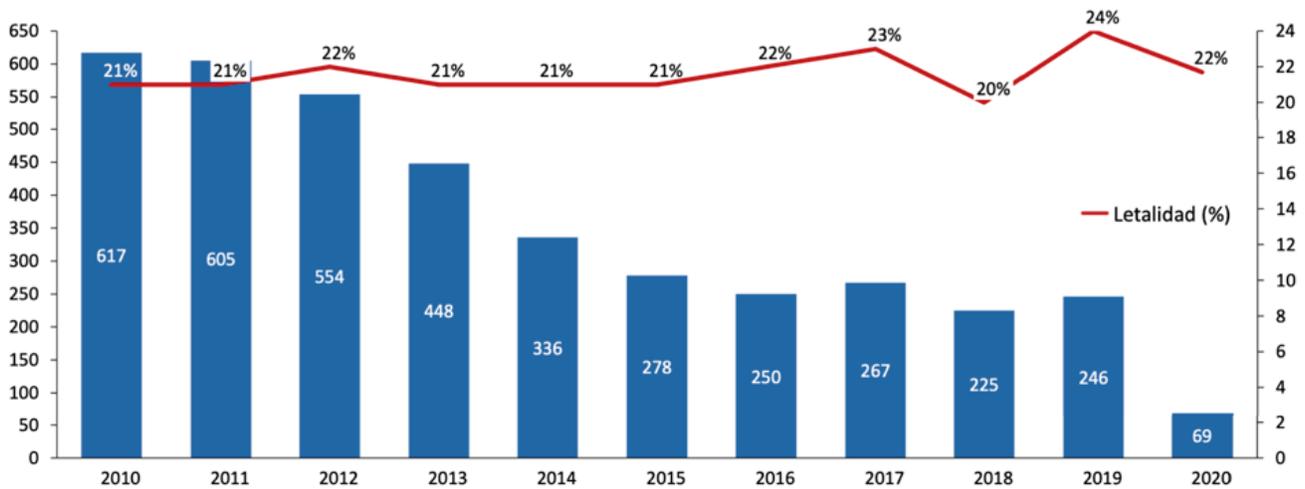
Entre los años 2007 y 2018 se seroagruparon 11.852 casos de EM, lo que representa el 48.0% de todos los casos confirmados por laboratorio en este periodo. La mayoría de los casos pertenecían al serogrupo C (71,1%), seguido del B (19,9%,) y del W (6,3%). Otros serogrupos (Y, A, 29E, X y Z) fueron poco frecuentes. En cada año entre el 2007 y 2015, la EM causada por el serogrupo C fue la más frecuente; esto cayó de manera sustancial entre los años 2013 y 2018, producto de la introducción de la vacuna conjugada contra serogrupo C, principalmente en los lactantes menores 1 año y en los niños de 1 a 4 años, con una tendencia similar en los niños mayores y los adolescentes. Por el contrario, el número absoluto de casos debidos al serogrupo B y las correspondientes tasas de incidencia se mantuvieron relativamente estables a lo largo del periodo de estudio [45].

La enfermedad debida al serogrupo W en el periodo comprendido entre los años 2007 y 2018 fue baja y disminuyó en la mayoría de las regiones a partir de 2010, aunque más alta en niños menores de 1 año de edad. La incidencia de la enfermedad del serogrupo W fue sustancialmente mayor en el Sur, con un notable aumento desde 2012 hasta 2018, con un pico de incidencia en la población general de 0,11 por cada 100.000 habitantes en el 2017 y 2018.

En total, se notificaron 6496 muertes por EM, de las cuales 961 (14,8%) ocurrieron en lactantes (<1 año) y 1327 (20,4%) en niños de 1 a 4 años. En todos los grupos de edad infantil se consolidó una tendencia a la disminución de las tasas de mortalidad por EM desde la introducción de la vacuna en el año 2010; en el caso de los adolescentes se observó una disminución entre los años 2015 y 2018 [45,47].

Respecto al índice de letalidad estimado para la EM a lo largo de los años 2010 y 2020, en la población general, como se puede observar en la Figura 04, fue de aproximadamente el 21%, y aunque estas mostraron cierta fluctuación, no hubo diferencias notables en ningún año o periodo concreto. Aunque el número absoluto de muertes por EM se mostró progresivamente más bajo después de la introducción de la vacuna, la severidad de la EM permaneció inalterada, con muertes ocurriendo en 1 paciente a cada 5 casos [45].

Figura 04: Evolución del número absoluto de muertes por enfermedad meningocócica y letalidad. Brasil 2010 a 2020.



Brasil ha tenido una caída de coberturas vacunales desde 2015 y esta tendencia se intensificó en el año 2020 producto de la pandemia por el virus SARS-CoV-2. La planificación de la recuperación de las dosis de la vacuna conjugada dependerá del historial de vacunación, de la vacuna utilizada anteriormente, de las recomendaciones para la edad actual y de la vacuna disponible en ese momento [48]. Según los datos preliminares de la Coordinación General del Programa Nacional de Inmunización (PNI/DT) en niños menores de 1 año, en el 2020, la cobertura fue de un 78.18%, y la dosis de refuerzo de un 75.67%, estando muy por debajo de lo recomendado (superior al 95%) [49].

Al respecto de la prevalencia de la portación faríngea de Nm, un grupo de investigadores realizó en el 2017, un estudio en Brasil que evaluó la prevalencia de la portación faríngea de meningococo y los factores asociados en sujetos sanos de 1 a 24 años en la ciudad de Embu das Artes, São Paulo, Brasil [50]. Mediante hisopados faríngeos, se analizaron un total de 967 participantes, de los cuales, 87 (9%) dieron positivo a Nm: 6,2% pertenecientes al grupo de 1 a 4 años de edad, 8,5% al de 5 a 9 años, 12,5% 10 a 14 años, 12,6% al de 15 a 19 años y 9% al de 20 a 24 años. La mayor prevalencia de portadores se observó en los adolescentes de 10 a 19 años. Respecto a los serogrupos, el serogrupo C fue el predominante (18,4%), seguido del serogrupo B (12,6%). El grupo de edad de 15 a 19 años mostró una asociación significativa entre el número de miembros del hogar y los portadores de Nm [50].



Comentario de Expertos:

- Conocer las tendencias de la epidemiología de la EM es importante para redefinir apropiadamente las medidas de control y prevención.
- Es fundamental integrar los estudios de portación faríngea de Nm a la vigilancia epidemiológica, así como el diagnóstico molecular de tipos clonales, con el fin de tener información epidemiológica robusta en la región y evitar sub-registros producto de una vigilancia epidemiológica pasiva y voluntaria.
- Los datos de vigilancia epidemiológica permitirán a futuro medir el impacto de la vacunación en relación a la EM, sin embargo, para lograr esto, se deben tener datos basales que permitan medir la efectividad de las vacunas, y estos solo se obtienen de una manera adecuada con vigilancia activa.
- Es muy relevante conocer la dinámica de la enfermedad meningocócica en cada país de la región para poder tomar medidas preventivas oportunas en los momentos epidemiológicos adecuados.
- De manera general y en toda la región, los menores de 1 año tienen un alta incidencia de la EM, mientras que los adolescentes por su parte, cumplen un rol muy importante en la transmisión.
- Se debe incrementar y promover el conocimiento de la enfermedad en el personal de salud y los tomadores de decisiones en entes ministeriales y de gobierno, y de esta manera, promover el manejo colaborativo de la EM.
- Es necesario trabajar en mejorar programas de accesibilidad a la vacunación de grupos de alto riesgo, así como el acceso adecuado en los casos que se presenten brotes.
- La identificación de los serogrupos de Nm varía de acuerdo a la región de cada país y aunque la mortalidad por EMI haya disminuido en la última década, la letalidad sigue estando muy alta.



Modelos de Vigilancia Epidemiológica: Activa Vs Pasiva.

Ponente: **Dr. Enrique Chacón**

Hay dos tipos de vigilancia epidemiológica: la activa y la pasiva; la primera, nace en los servicios de urgencias, por lo que ofrece una mayor información clínica y epidemiológica, es más robusta y económicamente resulta más costosa. La segunda, nace en los laboratorios, es más barata comparada con la activa, pero ofrece menos información clínica y epidemiológica, requiriendo un mayor número de cepas y hospitales para obtener información. Con la vigilancia pasiva se genera un sub-registro de casos que debe considerarse cuando se hacen análisis o se toman decisiones.

La vigilancia activa ofrece entre sus ventajas:

- Análisis de datos estadísticos y epidemiológicos.
- Permite describir las características clínicas de los casos que se presentan, de esta manera, los casos clínicos de presentación atípica, son más fáciles de identificar si se tiene una vigilancia activa, con personal de salud capacitado y el personal de laboratorio colaborando con los diagnósticos microbiológicos y moleculares
- Se pueden evaluar variables tales como: tasas de letalidad y sus factores asociados, secuelas (tipos, grados), cero grupos relacionados, así como las tasas anuales de incidencia distribuidas por diferentes variables y denominadores.
- Los brotes de la enfermedad idealmente deben registrarse mediante una vigilancia activa, pues permite detectarlos más oportunamente, y por ende llevar un mayor control y esclarecer el panorama al momento de tomar decisiones tales como quimioprofilaxis, vacunación, medidas de contención, entre otros.
- Permite también realizar estudios y análisis sobre las cargas de la enfermedad, asociaciones climatológicas (como vientos de Santa Ana y casos de enfermedad meningocócica en Tijuana, México) [51], detectar potencial impacto migratorio de poblaciones y, con costos reales (no estimados), poder llevar a cabo estudios fármaco económicos, tales como los de costo-efectividad de vacunación, e incluso poder elegir un esquema de inmunización más “adaptado” a la región.
- En resumen, la vigilancia activa ofrece una cantidad y calidad de información abismal comparada con la pasiva, pero requiere de una mucha mayor colaboración de los diferentes centros hospitales centinela, laboratorios, y una logística más compleja, pero a su vez, mucho más útil.



SIREVA II, Fortalecimiento de la Vigilancia y Caracterización de la Enfermedad Meningocócica en Latinoamérica y el Caribe. OPS/OMS.

Ponente: Dr. Jean-Marc Gabastou, Francia.

Desde 1993, la importancia de las neumonías y meningitis bacterianas impulsó a la OPS a implementar un programa regional de vigilancia basado en una red de hospitales y laboratorios centinelas, SIREVA y luego, SIREVA II, para proveer una información prospectiva sobre los datos de distribución de serotipos y susceptibilidad de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* a los antibióticos, así como información epidemiológica para la estimación de la carga de estas enfermedades y la formulación de vacunas cada vez más eficientes [52].

A través de la red SIREVA II se plantearon varios objetivos, entre ellos estuvieron: generar datos confiables sobre la carga de la EM en Latinoamérica y el Caribe, así como generar información sobre las características fenotípicas y genéticas de las cepas causantes de la EM circulantes en la región; y de esta manera, crear una base de datos representativa de la región, con publicaciones anuales para que los clínicos, epidemiólogos y la comunidad científica en general, tuvieran acceso a la información, para la toma de decisiones ya bien fueran de tratamiento, vacunales o de Salud Pública.

Con los primeros resultados, de la Fase I, que buscaba fortalecer la vigilancia de EM, entre los años 2010 y 2012, se obtuvieron 1052 cepas de 13 países, lo que dio información sumamente precisa sobre la epidemiología de las cepas circulantes en la región, con una enorme heterogeneidad, entre los países, sin permitir asociaciones y referencias aplicables a toda la región. En esta fase, se hicieron múltiples publicaciones, instando a los países a publicar los datos en revistas científicas de alto impacto.

Las conclusiones a las que se llegaron en la Fase I se basaron en el sub-reportaje de la EM en Latinoamérica y el Caribe; así como la información sobre la carga de la enfermedad y las cepas circulantes necesaria para apoyar en la toma de decisiones sobre medidas preventivas, manejo de brotes, tratamiento y monitoreo de los pacientes; la distribución de la EM por grupos etarios en Latinoamérica muestra un segundo pico en adultos jóvenes; las poblaciones de meningococo aparecen como de una composición única, diferente y con una gran diversidad en la distribución de los serogrupos, serotipos, serosub-tipos y complejos clonales por país. Las políticas y medidas preventivas deben ser específicas por país; una mayor información es necesaria sobre la diversidad de este antígeno, así como otros blancos vacunales; finalmente, una publicación limitada y un limitado acceso a la información estratégica.

Para la Fase II se tenían como objetivos:

- Implementar la vigilancia integrada activa (clínica, epidemiológica y de laboratorio) en países seleccionados para la estimación de la carga de la enfermedad, atención oportuna de los casos y la toma de medidas de Salud Pública.

- Construir capacidades básicas exigidas por el Reglamento Sanitario Internacional del 2005, para la alerta temprana y respuesta de Eventos de Salud Pública de Importancia Internacional asociados a EM.
- Fortalecer la capacidad y la formación de los profesionales de salud pública, incluidos los médicos, epidemiólogos y expertos de laboratorio de los niveles nacionales y locales en la atención y monitoreo de los pacientes y el control de las infecciones asociadas con la atención en salud
- Fortalecer la capacidad de diagnóstico temprano y la vigilancia y caracterización de la EM basada en el laboratorio en la región y por país
- Fortalecer el reporte de datos de los sistemas de notificación obligatoria, tanto a nivel nacional como regional y promover la publicación científica para la creación de evidencia y la toma de decisiones.

Con la creación de la plataforma regional (http://ais.paho.org/hip/viz/ed_meningo_esp.asp) se pueden acceder a diferentes datos SIREVA II, con datos por país; por número de casos; por Sexo; por grupos de edad: < 12 m, 12-23 m, 24-59 m, 5-14 años, 15-29 años, 30-49 años, 50-59 años, mayores de 60 años, sin datos; por diagnóstico: Meningitis, Meningococemia, Otras; por fuente de diagnóstico: Hemocultivo, LCR, Otros; por serogrupo: A, B, C, W, X, Y, otros, NG; y por sensibilidad a antibióticos (Pen, Rif, Cip, Clo): Sensible, Intermedio, Resistente.

No hay patrones regionales ni sub regionales como tal, sin embargo, hay una marcada diferencia entre el cono sur y américa central en cuanto a la circulación de los serogrupos como tal. Los 4 países con mayor notificación de Nm son Argentina, Chile, Colombia y Brasil; estos países presentaron un franco descenso en las notificaciones de casos durante el año 2020, esto debido a las medidas sanitarias tomadas por los gobiernos para la contención del SARS-CoV-2, generando un impacto positivo sobre la incidencia de EM.

Dentro de las lecciones aprendidas durante la pandemia por SARS-CoV-2 está que se dejaron desatendidas enfermedades prevenibles por vacunas, dentro de las cuales se encuentra la EM, por lo que desde las plataformas de OPS y de los países miembros y con el apoyo y la experticia tan sólida como SLIPE, se debe promover una vigilancia activa de la enfermedad en los diferentes países de la región.



Rol del laboratorio en la definición de las coberturas vacunales.

Ponente: Dra. Adriana Efron, Argentina.

Para la caracterización molecular de *Neisseria meningitidis* (Men) se utiliza la técnica de PCR para la determinación del grupo capsular, el MLST (Multi Locus Sequence Typing) para la determinación de secuenciotipo y complejo clonal (cc) y la secuenciación de genes que codifican para proteínas de membrana externa como PorA (genosubtipo), PorB (genotipo), FetA y otras proteínas más nuevas incluídas en las vacunas de MenB como fHbp, NHBA y NadA. Sin embargo, estos esquemas de tipificación de rutina son incapaces de diferenciar entre organismos productores de distintos brotes. En la actualidad, la secuenciación de genoma completo es la herramienta de elección que permite obtener toda la información brindada por las metodologías anteriores además de la caracterización de factores de virulencia, genes de resistencia y posibles nuevos blancos vacunales, entre otros. También permite estudiar la relación clonal entre las cepas circulantes en una región, así como su comparación con linajes internacionales para evaluar su dinámica de circulación en el tiempo y distribución geográfica. Gracias al análisis por secuenciación de genoma completo se pudo diferenciar la cepa MenW:cc11 que causó la epidemia en la Mecca (cepa Hajj 2000) de la cepa Men W:cc11 sudafricana (2003) y de la cepa Men W:cc11 sudamericana (2008) que llegó a Inglaterra-Gales (2009) y se extendió por otros países de Europa.

Se debe tener en cuenta que los estudios de eficacia vacunal no son posibles debido a la baja incidencia de EMI. Además, dado que la estructura del polisacárido capsular está altamente conservada dentro de los serogrupos meningocócicos, las vacunas a base de polisacáridos que muestran respuestas inmunes adecuadas contra las cepas de referencia probablemente brinden protección contra todas las cepas pertenecientes a los mismos serogrupos. La excepción es MenB cuyo polisacárido es pobremente inmunogénico y autoantigénico. En ausencia de vacunas basadas en cápsulas, se han diseñado vacunas basadas en proteínas de membrana externa para la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B como 4CMenB y MenB-FHbp. Estas vacunas tienen diferentes componentes y, por lo tanto, diferente cobertura frente a las distintas cepas de MenB.

La caracterización genética de los antígenos vacunales no es suficiente para predecir la cobertura de dichas vacunas. La inmunogenicidad se ha evaluado frente a varias cepas de referencia mediante el ensayo bactericida del suero y debido a la amplia diversidad genética y los diferentes niveles de expresión de los antígenos, la cobertura puede diferir de una cepa a otra. Por lo tanto, las decisiones sobre qué vacuna utilizar en la gestión de los brotes de EMI del serogrupo B requieren información sobre el caso índice aislado, incluyendo la presencia de variantes particulares del antígeno vacunal, la expresión de los antígenos vacunales y la probable susceptibilidad de sus variantes antigénicas a la eliminación bactericida dependiente de anticuerpos. Para obtener esta información se requiere de múltiples ensayos de laboratorio, poco prácticos en entornos clínicos en tiempo real, donde la información se necesita con mayor urgencia. Para facilitar la evaluación con fines clínicos y de Salud Pública, un grupo de investigadores sintetizaron los datos genómicos y experimentales de fuentes publicadas para desarrollar e implementar el Índice de Reactividad Antigénica Vacunal Deducida (MenDeVAR) [53].

MenDeVAR proporciona información rápida basada en pruebas sobre la presencia y la posible reactividad cruzada inmunológica de las diferentes variantes de antígenos de las vacunas contra MenB.

El índice MenDeVAR permite a los profesionales que no son especialistas en genómica evaluar la probable reactividad de las vacunas para los casos individuales, la gestión de los brotes o la evaluación de los programas de vacunación de Salud Pública [54].

En Argentina, a lo largo de los años el complejo clonal ST-865 ha sido predominante dentro de las cepas de MenB de enfermedad invasiva mientras que en otros países de la región se encuentra en portación o circula en muy bajo porcentaje. Adicionalmente al ST-865, en el año 2006 y durante el periodo 2010-2014 se reportaron los ccs ST-35, ST-32, ST-41/44, y ST-461; esto es importante pues tiene influencia en la cobertura vacunal respecto a la distribución de las variantes de los péptidos fHbp, NHBA y NadA. El nuevo desafío es la caracterización por secuenciación de genoma completo de los aislamientos de Men recibidos en el Laboratorio Nacional de Referencia en el período 2015 a 2022, para fortalecer los modelos de intervención basados en el laboratorio.

Los cambios temporales en la prevalencia de las variantes de los antígenos de la vacuna pueden tener un impacto en la cobertura de cepas de MenB. En Brasil el predominio de fHbp subB / var1 disminuyó entre 2004 (86,7%) y 2016-2018 (31,7%) debido a la circulación de los complejos clonales ST-461, ST-35 y ST-213, que predominantemente albergan fHbp subA / var2-3. Recientemente, una disminución en la cobertura potencial prevista de cepas de MenB por la vacuna 4CMenB se observó en Inglaterra, Gales, Irlanda del Norte, Norte de España y Países Bajos. La aparición de complejos clonales que portan péptidos completamente desconocidos dificulta la estimación de la cobertura prevista de la vacuna ya que no se dispone de datos experimentales.



Comentario de Expertos:

- SIREVA II ofrece a los países miembros cooperación técnica en alguno o varios de los siguientes puntos:
 - Promover la integración de los diferentes actores del sistema de vigilancia y fortalecer la vigilancia activa de las meningitis bacterianas en el país.
 - Consolidar las capacidades básicas del RSI y el manejo de eventos
 - Mejorar la detección oportuna de los casos, la atención de los pacientes, la vigilancia de la RAM y el control de las IAAS.
 - Promover el diseño de estudios especializados sobre la carga, las variaciones clínicas, la virulencia, los determinantes sociales y ambientales de la EM en un universo poblacional representativo.
 - Ofrecer una Plataforma Regional de Monitoreo de la EM.
- Datos reales de la efectividad de la vacuna son necesarios para evaluar la predicción de los métodos de detección y aunque con limitaciones, estos métodos pueden complementar el ensayo bactericida del suero proporcionando predicciones a gran escala, rápidas y reproducibles de una posible protección de la vacuna.
- Los programas de inmunización muestran el verdadero efecto de las vacunas contra la EMI observado en entornos del mundo real. Esto permitirá la correlación de los métodos de laboratorio predictivos con la protección real contra la EMI.
- El análisis basado en la secuenciación genómica permite determinar relaciones entre los aislamientos y el seguimiento de las cepas circulantes y emergentes lo cual proporciona una base para toma de decisiones basada en la evidencia en el uso de vacunas antimeningocócicas y mejora nuestra comprensión de la estructura de la población y la evolución de Men.
- Es fundamental la vigilancia continua de laboratorio a lo largo del tiempo para detectar cambios en la población meningocócica que afecte la cobertura predicha por la vacuna en cada país.
- Con el fin de lograr una vigilancia activa más expedita, se debe plantear la opción de tener laboratorios de referencia distribuidos por zona geográfica, en distintas regiones.



Tipos de vacunas y sus características.

Ponente: Dr. Rodolfo Villena, Chile.

Gracias a los avances en el desarrollo de vacunas, actualmente disponemos de ellas para cinco de los seis serogrupos causantes de la enfermedad meningocócica (A, B, C, W e Y); según la plataforma estructural utilizada se clasifican en 3 tipos de vacunas: las primeras, son las vacunas polisacáridas, desarrolladas en base al polisacárido capsular de cada serogrupo de Nm; las segundas, son las vacunas conjugadas, en las que se conjugan el polisacárido capsular de Nm con una proteína altamente inmunogénica; y las terceras, son las vacunas de vesículas de membrana externa (OMV), que tienen un enfoque proteico y no capsular, en la Tabla 01 se puede observar una comparación entre estas. Debido a la relativa baja incidencia de la EMI, no ha sido posible realizar estudios clínicos de eficacia pre-registro para ninguno de los productos mencionados, por lo que la OMS ha consensuado licenciar las distintas vacunas anti meningocócicas en base a la inducción de actividad sérica bactericida (SBA), la que se correlacionaría con la protección inmunológica, si es que alcanzan títulos iguales y/o superiores a 1: 4, correlato de protección, si es que se utiliza complemento humano (hSBA), el cual en ocasiones, a causa de su escasez, es sustituido por complemento de crías de conejo (rSBA), los cuales no se corresponden con exactitud con los de hSBA, pero se admite que si son mayores o iguales a 8 son equivalentes a la protección inmunológica [54].

Tabla 01: Características comparativas de las vacunas meningocócicas según plataformas polisacáridas, conjugadas y recombinantes basadas en proteínas de membrana externa

Características	Polisacáridas	Conjugadas	rMenB
Efectiva en lactantes	X	✓	✓
Memoria Inmune	X	✓	✓
Hipo-respuesta con booster	✓	X	X
Reducción en la portación	X	✓	X
Protección comunitaria	X	✓	X
Protección cruzada	X	X	✓

X: ausencia de la característica descrita; ✓: presencia de la característica descrita
rMenB: vacunas recombinantes de proteínas de membrana externa contra el serogrupo B

Como consecuencia de la variable y dinámica epidemiología de Nm la enfermedad meningocócica sigue siendo un problema de Salud Pública mundial, por lo que varios países han adaptado y/o combinado sus recomendaciones de vacunas meningocócicas, desde conjugadas monovalentes a vacunas conjugadas tetravalentes, con o sin uso de vacunas contra el serogrupo B, para proporcionar una protección adecuada y adaptada a los serogrupos meningocócicos de interés según la epidemiología local. Es por esto, que es fundamental conocer las características y atributos de cada tipo de vacuna meningocócica, de manera de obtener el máximo de beneficios en salud al momento de implementarlas como estrategias de control [54].

Las vacunas polisacáridas meningocócicas son pobremente inmunogénicas en niños menores de 2 años, aumentando hasta el 90% en adultos jóvenes; poseen una buena eficacia en niños mayores de 2 años; no logran afectar o prevenir la portación nasofaríngea de Nm; re-exposiciones a la vacuna o dosis de refuerzo no inducen memoria inmunológica (fenómeno de hipo-respuesta); no otorgan protección cruzada a serogrupos no incluidos en la vacuna; tienen una duración de títulos protectores de anticuerpos máxima de 3 a 5 años. Existen formulaciones mono, bi o tetravalentes, contra serogrupos A, C, AC, ACWY; sin embargo, no hay disponibles para el serogrupo B, dado que se inducían fenómenos de auto-inmunidad, por lo que otras tecnologías fueron necesarias para poder prevenir la EMI por este serogrupo. Hoy en día estas vacunas han sido progresivamente reemplazadas en los distintos países del mundo por las formulaciones de vacunas conjugadas tetravalentes y se estima que, en el futuro inmediato, dejarán de estar disponibles, considerándose principalmente en casos de brotes epidémicos [55].

Las vacunas conjugadas se conforman uniendo el polisacárido de cada serogrupo a una proteína que funciona como transportadora, lo que le permite ser inmunogénica y eficaz en población menor de 2 años, inclusive desde las 6 semanas de vida, ya que generan una respuesta dependiente de los linfocitos T. Dependiendo del largo y dosis del polisacárido, de la forma en la que se conjuga con la proteína transportadora y la dosis utilizada de esta última, se dará origen a los diferentes tipos de vacunas conjugadas disponibles actualmente. Se dispone de vacunas conjugadas para serogrupo A, C y vacunas conjugadas tetravalentes (MenACWY). Dentro de estas últimas, las tres vacunas disponibles en la región son: Menactra®, que se conjuga con toxoide diftérico (DT); Menveo®, conjugada con toxoide diftérico mutante (CRM197); y Nimenrix® con toxoide tetánico (TT). Estas vacunas son muy seguras en todos los grupos etarios, no poseen adyuvantes ni preservantes, diferenciándose en las edades de inicio a las cuales pueden ser usadas, siendo Nimenrix® desde las 6 semanas de vida, Menveo® desde los 2 meses y, finalmente, Menactra® desde los 9 meses. Las tres pueden administrarse en la edad adulta. Las aprobaciones pueden variar entre los distintos países de la región. Estas tres vacunas conjugadas tienen un adecuado perfil de inmunogenicidad, variando entre 97 a 100% para los distintos serogrupos, con algunas diferencias específicas entre ellas, en la Tabla 02 se puede observar una comparación entre ellas. La persistencia de protección es de 5 años, sin embargo, recientemente se ha publicado un ensayo clínico que demuestra títulos protectores de anticuerpos a los 10 años en sujetos en los que se usó MenACWY-TT. Esta variación en la duración de la protección también puede verse afectada en sujetos que recibieron una dosis de refuerzo en la adolescencia/adulthood, según si tenían un esquema primario completo en la infancia o no con vacunas conjugadas meningocócicas, como lo demuestra un estudio

realizado en Países Bajos, donde cinco años después de la administración de una dosis única de Men-ACWY-TT se vió que los sujetos sin esquema primario de vacuna meningocócica en la infancia pierden anticuerpos de forma más rápida que aquellos vacunados en la infancia[56].

Tabla 02: Características comparativas de las vacunas meningocócicas conjugadas tetravalentes contra serogrupos A, C, W e Y, según el tipo de proteína de conjugación, aprobadas en Latinoamérica.

Características	Conjugada con DT	Conjugada con CRM ₁₉₇	Conjugada con TT	Conjugada con TT
Dosis de polisacáridos de serogrupos A, C, W e Y / Dosis de la proteína de conjugación	4 µg por cada serogrupo / 48 µg	10 µg para serogrupo A, 5 µg para serogrupos C, W e Y / 16,7 a 33,3 para serogrupo A; 7,1 a 12,5 para serogrupo C; 3,3 a 8,3 para serogrupo W; 5,6 a 10 para serogrupo Y	5 µg por cada serogrupo/ 44 µg	10 µg por cada serogrupo/ 55 µg
Timerosal/ Adyuvantes	No	No	No	No
Edad inicio/tope#	9 meses/55 años	2 meses/55 años o sin tope	6 semanas/Sin tope	12 meses/Sin tope
Esquema < 6 meses	NA	2+1 / 3+1	3+1 / 2+1	NA
Esquema > 6 mes < 1 año	1 + 1*	1 + 1*	1 + 1*	NA
Dosis 1 – 2 años	2	2	1	1
Dosis > 2 años	1	1	1	1
Persistencia	~5 años	~5 años	~10 años	Desconocida
Coadministración	DTPa, VHA, SRP, SRPV, Varicela, FT No PCV-13§	PCV-7, PCV-13, RV5, FT, VHA, Hexavalente, SRP, FA, SRPV, Varicela, EJ, Rabia, 4CMenB; dTpa; HPV4	PCV-10, PCV-13, SRP, SRPV, VHA, Hexavalente, HPV2	SRP, Varicela, PCV13, Hexavalente, dTpa, VPH4,



DT: toxoide diftérico; CRM197: toxoide de mutante diftérico; TT: toxoide tetánico; NA: no aplica; ± Dosis Vacuna conjugada con TT de 10 µg de antígeno por serogrupo

Revisar según agencias regulatorias de cada país; * Esquema desde los 9 meses de edad; § Se recomienda diferir la administración de PCV 13 por al menos 4 semanas, ya que podría interferir en la inmunogenicidad de algunos serotipos neumocócicos, cuyo significado clínico se desconoce

DTPa: vacuna combinada de difteria, tétanos y Pertussis acelular; VHA: virus hepatitis A; SRP: sarampión, rubeola, parotiditis; SRPV: sarampión, rubeola, parotiditis, varicela; FT: vacuna de polisacárido capsular Vi de Salmonella Typhi; PCV 13: vacuna neumocócica conjugada 13 valente; PCV 7: vacuna neumocócica conjugada 7 valente; RV5: vacuna rotavirus pentavalente; Hexavalente: vacuna combinada polio inactivada serotipos 1,2 y 3, difteria, tétanos, Pertussis acelular, Haemophilus influenzae tipo b y hepatitis B; FA: fiebre amarilla; EJ: vacuna contra la encefalitis japonesa; 4CMenB: vacuna recombinante de 4 componentes de proteínas de membrana externa contra el serogrupo B; dTPa: vacuna combinada de difteria de dosis reducida, tétanos y Pertussis acelular; HPV4: vacuna contra el virus del papiloma humano de 4 serotipos; PCV 10: vacuna neumocócica conjugada 10 valente; HPV2: vacuna contra el virus del papiloma humano de 2 serotipos

Estas vacunas se pueden administrar simultáneamente con otras vacunas rutinarias, utilizando lugares anatómicos diferentes y distintas jeringas. No hay estudios aún que sustenten la intercambiabilidad de las vacunas meningocócicas conjugadas, recomendándose completar el esquema con la misma vacuna con la que se inició, dentro de lo posible, sin embargo, tampoco hay una contraindicación formal para realizar el intercambio de dosis en situaciones que requieran refuerzos y no se disponga de la vacuna con la que se realizaron los esquemas primarios. En Estados Unidos se autoriza el intercambio en adolescentes si fueron vacunados con MenACWY-DT previamente a MenACWY-CRM197. En sujetos de 2 a 55 años, los refuerzos se deben aplicar independiente del tipo usado anteriormente y a la fecha no existe información disponible que autorice el uso de estas vacunas en embarazadas, a pesar de que el riesgo teórico muy bajo y la experiencia con el uso de vacuna conjugada MenA-TT en África no reportó hallazgos de seguridad relevantes en este grupo de mujeres, por lo que se podría considerar en brotes o viajes a zonas hiperendémicas. Recientemente, una nueva vacuna MenACWY-TT, MenQuadfi®, ha sido aprobada en Europa, Estados Unidos y Brasil, en esquema de una dosis a partir de los 12 meses de edad, coadministrable con otras vacunas programáticas.

Las vacunas de vesículas de la membrana externa contienen diferentes tipos de antígenos inmunogénicos, como lipooligosacáridos y las proteínas de la membrana externa, y pueden prepararse a partir de cultivos de meningococos. Estas vacunas, basadas en proteínas de membrana



externa, tienen un potencial limitado, ya que son serosubtipo-específicas y no generan protección contra otras cepas de meningococo B, es decir sólo presentan respuesta inmune frente a la cepa de PorA con la cual fueron hechas [57]. Ante la necesidad de encontrar antígenos altamente conservados para una vacuna universal contra Nm B se condujeron estrategias alternativas, tales como la técnica de la vacunología reversa para identificar 350 genes del genoma de Nm que codifican posibles antígenos proteicos expuestos a la superficie, que fueron evaluados por su capacidad para provocar anticuerpos bactericidas en el suero de ratones inmunizados [57]. Estas nuevas vacunas contra Nm B se han enfocado en otras proteínas, distintas de PorA, como fHbp, NHBA y NadA. La vacuna de lipoproteínas frente a meningococo B, rLP2086, se considera biantigénica, porque contiene las dos subfamilias de la fHbp, mientras que la vacuna de 4 componentes (4CMenB) es tetragénica, porque contiene los tres antígenos subcapsulares (fHbp variante 1, NHBA y NadA), asociados a vesículas de la membrana externa de la cepa NZ98/254 que expresa el serosubtipo P1.4 de la PorA. Ambas vacunas son seguras, inmunogénicas y coadministrables, difiriendo en su aprobación actual en grupos etarios pediátricos, ya que rLP2086 puede utilizarse desde los 10 años de edad, en cambio 4CMenB puede hacerlo desde los 2 meses. La persistencia de inmunidad en adolescentes para los antígenos de 4CMenB hasta 7,5 años post vacunación es variable, siendo mayor para NHBA, NadA y fHbp y menor para PorA. La vacuna rLP2086 en adolescentes, por su parte, disminuyó sus títulos protectores a los 4 años. En un estudio [58] realizado para evaluar el potencial de la vacunación 4CMenB para proteger contra la EMI por otros serogrupos, no MenB, se probó que los sueros se comportaron de manera bactericida en el 74,1% de las cepas no MenB a las que fueron expuestos, en la Tabla 03 se puede observar una comparación entre ellas.

Tabla 03: Características comparativas de las vacunas meningocócicas recombinantes basadas en proteínas de membrana externa del serogrupo B

Características	4CMenB	Trumenba rLP2086
Proteínas incluídas	NadA; NHBA; fHbp; OMV	fHbp subfamilias A y B
Edad inicio/tope#	2 meses/50 años o sin tope	10 años/25 o 65 años
Esquemas en < 1 año	3+1 / 2 + 1	NA
Esquemas en >1 a 2 años	2 + 1	NA
Dosis en niños > 2 años	2	NA
Dosis en adolescentes	2 dosis: 0 y 6 meses	2 o 3 dosis: 0,1-2 y 6 meses; 0 y 6 meses
Coadministración	MenC, DTPa-IPV, Hib, VHB, Tetravírica, PCV-7, MenACWY	HPV4; dTPa-IPV; MenACWY; dTpa
Seguridad	Fiebre en lactantes; dolor en adolescentes	Cefalea y fatiga en adolescentes
Protección cruzada	MenCWYX	MenCWYX
Impacto en portación nasofaríngea	No	No
Uso en brotes o programas nacionales de inmunización	PNI + brotes adolescentes y poblacionales	Brotes adolescentes

4CMenB: vacuna recombinante de 4 componentes de proteínas de membrana externa contra el serogrupo B; rLP2086: vacuna recombinante de subfamilias A y B contra proteína de unión al factor H del serogrupo B; NadA: Adhesina A de Neisseria; NHBA: antígeno unión a heparina de Neisseria; fHbp: proteína de unión al factor H; OMV: proteína de membrana externa PorA P1.4 de la cepa de Nueva Zelanda; # Revisar según agencias regulatorias de cada país; MenC: vacuna conjugada contra el serogrupo C; DTPa-IPV: vacuna combinada de difteria, tétanos, Pertussis acelular y polio inactivada; Hib: vacuna conjugada contra Haemophilus influenzae tipo b; VHB: virus y hepatitis B; SRPV: sarampión, rubeola, parotiditis, varicela; PCV 7: vacuna neumocócica conjugada 7 valente; MenACWY: vacuna conjugada tetravalente, contra serogrupos meningocócicos A, C, W e Y; HPV4: vacuna contra el virus del papiloma humano de 4 serotipos; dTPa: vacuna combinada de difteria de dosis reducida, tétanos y Pertussis acelular; MenCWYX: serogrupos meningocócicos C, W, Y y X; PNI: programa nacional de inmunizaciones

Sobre las recomendaciones de vacunas meningocócicas, la OMS recomienda vacunar en busca de introducir vacunación masiva si la incidencia es entre 2 y 10 casos por 100.000 habitantes (intermedia) o mayor a 10 por cada 100.000 habitantes (alta); y enfocarse en grupos de riesgo si la incidencia es menor a 2 por cada 100.000 hab. Los grupos de riesgo por comorbilidades incluyen a las inmunodeficiencias primarias, como los déficits del complemento, asplenias anatómicas o funcionales, como los pacientes con cáncer, VIH/SIDA, anemia de células falciformes e inmunocomprometidos como los trasplantados de órganos sólidos o de precursores hematopoyéticos. A nivel latinoamericano, los países que cuentan con la vacuna dentro de los planes nacionales de inmunización son: Argentina, Brasil, Chile y Cuba; el primero usa la MenACWY en lactantes a los 3, 5 y 15 meses y adolescentes a los 11 años; el segundo usa MenC en lactantes a los 3, 5 y 12-15 meses y en adolescentes, MenACWY, entre los 11-12 años; el tercero usa MenACWY en lactantes de 12 meses, sin refuerzo en adolescentes; y el cuarto, usa MenBC solamente en lactantes a los 3 y 5 meses, en la Tabla 05 se observa una comparación entre los países mencionados y sus esquemas.



Tabla 05: Vacunas meningocócicas incluidas en los programas nacionales de inmunización de Latinoamérica

	Vacuna	Lactantes	Adolescentes	Comentarios
Argentina	MenACWY	3, 5 y 15 meses	11 años	Inicio simultáneo en lactantes y adolescentes el 2017, sin estrategia de catch-up
Brasil	MenC MenACWY	3, 5 y 12-15 meses	No 11-12 años	Inicio en lactantes en el 2010, incorporando a los adolescentes en el 2017
Chile	MenACWY	12 meses	No	Inició una campaña de vacunación para niños entre 9 meses y 4 años en el período 2012-2013, incorporándose al calendario nacional en el 2014
Cuba	MenBC	3, 5 meses	No	Se realizó una campaña de vacunación masiva en 1989 para personas entre 3 meses y 24 años. Desde 1991 es parte del calendario nacional para lactantes

MenACWY: vacuna conjugada tetravalente, contra serogrupos meningocócicos A, C, W e Y

MenC: vacuna conjugada monovalente, contra serogrupo meningocócico C

MenBC: vacuna combinada bivalente, de polisacárido contra serogrupo meningocócico C y proteínas de membrana externa del serogrupo B



Impacto de los programas de vacunación meningocócica en el mundo

Ponente: Dr. Marco Safadi, Brasil.

Las vacunas eficaces proporcionan una protección directa a los individuos inmunizados, pero también pueden aportar beneficios a los individuos no vacunados al reducir la transmisión y, por tanto, disminuir el riesgo de infección [59]. Los adolescentes y adultos jóvenes presentan las tasas más altas de portación y transmisión del meningococo; reducir la portación y la transmisión dentro de ellos y a otros grupos de edad podría ayudar a controlar la enfermedad meningocócica a nivel poblacional [15], sobre todo si se usan vacunas conjugadas, que han demostrado un efecto en la reducción y previenen la adquisición del meningococo, generando una respuesta inmune de tal magnitud que puede prevenir que el vacunado sea colonizado por el meningococo.

Las mejores experiencias en inmunización de Nm, vienen de Holanda y Reino Unido. En Reino Unido, la focalización de la inmunización en los adolescentes fue crucial para maximizar los efectos indirectos, ya que la mayor parte de la transmisión meningocócica se produce en este grupo de edad, lo que se demostró tras la introducción de las vacunas conjugadas contra el serogrupo C de los meningococos, con reducciones en las tasas de ataque de la enfermedad en los individuos no inmunizados y una portación del serogrupo C significativamente menor [56]. Por su parte, Holanda, en el año 2002 introdujo de igual manera una vacuna conjugada contra MenC, con TT como proteína portadora, en forma de dosis única a los 14 meses de edad; se realizó una campaña de recuperación dirigida a todos los individuos de entre 14 meses y 18 años de edad, lo que resultó en reducción de las tasas de enfermedad tanto en grupos etarios vacunados como en grupos no vacunados. Sin embargo, el esquema de dosis única en niños demostró incapacidad de proporcionar suficiente protección a largo plazo y, por lo tanto, recomendaron considerar una dosis de refuerzo al principio de la adolescencia [60].

En Estados Unidos de América, en el año 2005, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización recomendó la vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente (MenACWY) de rutina para todos los adolescentes de 11 a 12 años, y en 2010, una dosis de refuerzo, 5 años después, para los adolescentes de 16 años. Tras la introducción de una dosis primaria y de refuerzo de MenACWY, las tasas de disminución de la incidencia de la enfermedad meningocócica debida a los serogrupos C, W o Y se aceleraron entre 2 y 3 veces en los grupos de edad de los adolescentes vacunados. Aunque la vacuna MenACWY no puede explicar por sí sola el descenso de la enfermedad meningocócica en Estados Unidos, estos datos sugieren que la vacunación MenACWY está asociada a la reducción de las tasas de enfermedad en los adolescentes [61].

En Inglaterra, como consecuencia del aumento de las tasas de MenW, serogrupo exportado desde el cono sur de América, la vacunación de MenACWY comenzó en agosto de 2015, utilizándose MenACWY-TT predominantemente a partir de diciembre de 2016. Los casos disminuyeron entre los años 2015 a 2016 en un 46% de casos de MenW (211 a 113) y entre 2018 a 2019 en un 42% de casos MenY (101 a 59) en todas las edades, presentando un patrón de protección directa e indirecta. Otro país que también implementó cambios en sus calendarios vacunales, producto del serogrupo MenW, fue Holanda, donde la incidencia de la enfermedad MenW, causada por el sublinaje de la cepa sudamericana MenW:cc11, aumentó sustancialmente desde 2015 (9 casos en 2015 a 103 en 2018); por lo que en 2018, se introdujo la vacuna MenACWY en niños pequeños y adolescentes de 14 años, seguida en 2019

por una puesta al día entre los jóvenes de 15 a 18 años (cobertura del 86%); después de la implementación, la incidencia de MenW disminuyó significativamente en: 82% en los grupos de edad vacunados, 57% en otros grupos de edad y no se registraron muertes por la enfermedad de MenW en los primeros 6 meses de 2020 [62,63].

En Australia, para el año 2012, hubo 208 casos confirmados por laboratorio de EMI, y 222 casos notificados al Sistema Nacional de Vigilancia de Enfermedades de Declaración Obligatoria, por lo que se inició con el programa de vacunación con MenACWY para adolescentes y niños pequeños, generando un impacto en la enfermedad entre los años 2017 y 2019; en todos los grupos de edad hubo una reducción del 56% en los casos de MenCWY y del 62% en los casos de MenW. Los grupos de edad aptos para la vacunación en este nuevo programa fueron de 1 a 4 años de edad, con una reducción en los casos de MenCWY y MenW del 95 % y el otro grupo de 15 a 19 años de edad, con una reducción de los casos de MenCWY del 64% y el 75% en los casos de MenW [64].

Sobre el impacto y la efectividad de la vacuna contra el MenB 3 años después de su introducción en Inglaterra, se demostró una reducción del 75% en los grupos de edad que eran totalmente elegibles para la vacunación (63 casos observados frente a 253 casos esperados). La tasa de efectividad de la vacunación contra MenB fue del 52,7% con un programa de dos dosis para los bebés y del 59,1% con un programa de dos dosis más un refuerzo al año [65]. Similar ocurrió en Italia, con los estudios sobre el impacto y la efectividad de 4CMenB; en este caso, la efectividad de la vacuna fue del 93,6% en Toscana y del 91,0% en Véneto, con coberturas vacunales del 83,9% y el 81,7%, respectivamente. Se presentó de igual manera una reducción del 68% en Toscana y del 31% en Véneto en las tasas de MenB en niños menores de 5 años [66].



Impacto de los programas de vacunación meningocócica en Latinoamérica: Experiencia de Chile y Brasil

Ponente: María Elena Santolaya, Chile.

La tasa de incidencia y la letalidad de la EMI en Chile alcanzó a llegar a valores de 0,4 por 100.000 habitantes, sin embargo, para el año 2012, tuvo un aumento hasta 0,8 por 100.000 habitantes, a expensas del serogrupo W con un aumento asociado de la letalidad hasta 25% que se mantuvo hasta el 2019. En cuanto a los datos del 2020, no parece pertinente evaluar esa información, considerando que en todo el año se reportaron 6 casos de EMI en todo el país. Frente al cambio epidemiológico del año 2012, en que se duplicó la incidencia, se emitió una alerta sanitaria en noviembre del 2012 y se generó un plan de acción, que incluyó educación a la comunidad y una campaña de vacunación para los niños entre los 9 meses y los 4 años con 11 meses, con vacuna conjugada tetravalente.

En el plan de acción antes mencionado, entre los años 2012 y 2013, se logró una cobertura vacunal del 100% en la primera dosis y 90% en la segunda dosis, sin embargo, para el año 2014, esta cobertura cayó a 80% y 40% en la primera y segunda dosis, respectivamente, con lo que comenzaron a aparecer nuevamente casos de EMI en el grupo objetivo (9 meses a menores de 5 años). Finalmente, en enero del 2014 se introdujo en el calendario de vacunación la vacuna tetravalente MenACWY-TT a los 12 meses de edad como dosis única, lo que se mantiene hasta el día de hoy.

El efecto de la vacunación en Chile contra el meningococo ha sido una disminución significativa de EMI por serogrupo W en la edad de los niños vacunados, sin ningún impacto a otras edades y un número estable de casos de EMI por año; adicional a una alta incidencia en menores de 1 año, con predominio de serogrupo W en todas las edades, salvo en menores de 1 año, donde 50% de los casos son por serogrupo W y 50% por serogrupo B.

En el año 2019, se publicó un estudio [32] que tenía por objetivo describir los casos de EMI por MenW en Chile en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2009 y 2016, y analizar su tendencia tras la introducción de la vacuna MenACWY en el PNI. A partir del año 2012, Men W, principalmente el cc ST-11, pasó a ser predominante. La incidencia de EMI por serogrupo W aumentó de 0,01/100.000 habitantes en 2009 a un máximo de 0,6/100.000 en 2015. Las mayores incidencias se vieron en lactantes menores de un año y en los adultos mayores de 80, durante el año 2015, con 9,7/100.000 habitantes y 1,6/100.000, respectivamente. En el grupo de niños de 1 a 4 años la incidencia de MenW disminuyó de 1,3/100.000 habitantes en 2012 a 0,1/100.000 habitantes en el 2016, lo que supone una reducción del 92,3% tras la implementación de la vacunación; en el mismo periodo y cohorte de edad, la letalidad disminuyó del 23% al 0%.

El efecto directo de la vacunación en Chile se ha visto en los niños que hoy tienen hasta 9 años, donde la protección es de 100% frente al serogrupo W. En los datos actualizados hasta el año 2019, hemos visto además una disminución de la incidencia de EMI por serogrupo W en niños menores de un año y en adultos mayores de 60 años. Esta disminución ha sido progresiva a partir del 2017 y podría deberse a un efecto indirecto de la vacunación de la cohorte de 1 a 9 años o eventualmente al comportamiento cíclico de la EMI.

Impacto de los programas de vacunación meningocócica en Latinoamérica: Experiencia de Chile y Brasil

Ponente: Dr. Marco Safadi, Brasil.

Con a finalidad de controlar las elevadas tasas de incidencia de EM causada por el serogrupo C, responsable en 2010 del 80% de los casos con serogrupo identificado, Brasil incorporó la vacuna conjugada contra el Men C para niños menores 2 años (el grupo etario con las más altas tasas de incidencia) en el plan nacional de inmunizaciones. El esquema como tal consiste en dos dosis (a los 3 y a los 5 meses) con un refuerzo a los 12 meses. En el caso de los niños entre 12 y 23 meses se da 1 dosis, sin "catch-up" en otros grupos de edad. Las tendencias tempranas, en los años posteriores a la introducción de la vacunación; entre los años 2011 y 2012, se demostró una reducción del 50% en las tasas de incidencia de la EM en niños menores de 2 años; el grupo de edad al que va dirigida la vacunación, tras la introducción de la vacuna. Sin embargo, no se observó un impacto temprano en otros grupos de edad [67].

Con el fin de comparar el impacto de dos estrategias de inmunización diferentes en las tasas de incidencia y mortalidad por enfermedad meningocócica en la ciudad de Salvador, (único sitio en Brasil que optó por vacunar no solamente niños, si no también adolescentes y adultos jóvenes de 10 a 25 años) con el resto de la provincia de Bahía (donde solo se vacunaron niños menores de 5 años); un grupo de investigadores realizó un estudio observacional y ecológico [68], analizando los datos recogidos entre 2007 y 2015. Tras el programa de vacunación, se pudo observar un impacto temprano dramático en las tasas de enfermedad y mortalidad por MenC, con reducciones significativas en las tasas de incidencia de la enfermedad en todos los grupos de edad, incluyendo individuos que eran lo suficientemente adultos para haber sido vacunados, lo que indica la presencia de protección de rebaño. En comparación con el período anterior a la vacunación, se observó una virtual desaparición de la enfermedad de MenC en 2015. Sin embargo, en el estado de Bahía (excluyendo la ciudad de Salvador), no se pudo observar una protección de rebaño, con un impacto significativo sólo entre los niños elegibles para ser vacunados dentro de los 5 años de la introducción del programa de vacunación MCC.

Con los resultados del estudio mencionado, los investigadores demostraron la importancia de las campañas de recuperación vacunal, que incluyen a los adolescentes y los adultos jóvenes, para inducir la protección de rebaño en comparación con las estrategias de inmunización restringidas a los lactantes y los niños pequeños; fomentando políticas de inmunización óptimas y las estrategias futuras, centradas en los adolescentes, para optimizar el impacto de los programas de vacunación MCC.

Para el año 2019, la distribución de casos de EM por serogrupo y edad, demostraron que, en el grupo de menores de 5 años, el MenB (63%) es el más prevalente; lo que contrasta con la prevalencia en todas las edades, donde el MenC (49%) lleva la delantera [69].

En Santa Catarina, a partir de 2015, ocurrió un aumento de la prevalencia del serogrupo W, que produjo un incremento del número de casos en adolescentes y adultos jóvenes; acompañado de mayores tasas de letalidad. Llama la atención que, sin ninguna intervención, pasaron de haber en 2017, 20 casos; 2018, 27 casos; 2019, 9 casos; y en el 2020, solamente 1 caso. Esto se puede atribuir al ciclo natural de la enfermedad, que genera disminuciones a pesar de ninguna intervención específica.

Respecto a las recomendaciones del ministerio de salud sobre la vacunación contra meningococo: se recomienda la vacuna conjugado MenC a los 3, 5 y 12 meses, con un refuerzo en adolescentes de 11 a 12 años con la vacuna MenACWY desde el año 2019. La recomendación de la Sociedad Brasileira de Pediatría incluye la vacuna conjugada MenACWY a los 3, 5 y 12-15 meses, con dos refuerzos a los 5-6 años y a los 11 años. En niños no vacunados mayores de 12 meses y adultos, se administra una dosis única. En pacientes con asplenia anatómica o funcional, inmunodeficiencias congénitas y adquiridas, deficiencia de complemento y fracción y personas con VIH/SIDA, se aplican dos dosis con un intervalo de 8 a 12 semanas y deben ser revacunados después de 5 años, al igual que los microbiólogos.



Comentarios de Expertos:

- Actualmente en la región se disponen de varias vacunas meningocócicas seguras e inmunogénicas, con esquemas variables según contextos epidemiológicos.
- Las vacunas conjugadas son inmunogénicas, eficaces y seguras, y se ha demostrado una reducción drástica de las tasas de incidencia de la enfermedad tras los programas de inmunización con estas vacunas
- Las vacunas rMenB son una realidad con información creciente, que ofrecen protección directa, sin efecto de protección comunitaria indirecta y se discute sobre la protección cruzada que pueden aportar.
- Se debe dar seguimiento y prestar atención a las vacunas ABCWY y ACWYX en desarrollo; estas son nuevas vacunas conjugadas multivalentes contra el meningococo, que anticipan la posibilidad de una protección más amplia.
- La protección indirecta, lograda a través de programas de recuperación en adolescentes y adultos jóvenes, ha sido crucial para el éxito de los programas de vacunas conjugadas contra el meningococo.
- Se observó una drástica reducción de las tasas de incidencia de la EMI durante la pandemia de COVID-19 en los países de los que se dispone de información reciente, sin embargo, esto no debe ser motivo para bajar la vigilancia epidemiológica, pues la EMI es imprevisible y las tasas de incidencia pueden repuntar a medida que las medidas sanitarias y de orden social tomadas por la pandemia, vayan disminuyendo; e independientemente de esto, las vacunas son la forma más eficaz de prevenir la EMI.
- La eficacia de la vacuna disminuye rápidamente, especialmente en los niños pequeños, lo que subraya la necesidad de aplicar dosis de refuerzo para mantener protegidos a los sujetos vacunados.
- En los países con datos recogidos de forma consistente, la incidencia de la EMI ha tendido a disminuir y los datos recientes de eficacia e impacto en el mundo apoyan el uso de las vacunas Men-ACWY y MenB dentro de los planes de inmunización.
- La alta cobertura de MCV-ACWY sustenta una protección directa con la consecuente reducción de incidencia y letalidad en población de 9 meses a menores de 5 años en Chile. Y la reducción de la incidencia en menores de 1 año y mayores de 60 años se explica por una protección indirecta dada por los grupos vacunados, asociado al rol de los niños en la estructura y dinámica familiar de Latinoamérica.
- La vacuna Men ACWY y la 4CMenB debería ponerse desde los 2 a 3 meses en Chile, siendo esta última, una vacuna innovadora que cubre una necesidad insatisfecha.



Actualización: ¿Cómo calcular costos en la enfermedad meningocócica? Qué tenemos y qué falta. Impacto de las secuelas a corto y mediano plazo de la enfermedad meningocócica.

Ponente: Dr. Norberto Giglio, Argentina.

En la región, dentro de los principales desafíos para realizar investigación farmacoeconómica, se encuentran que muchas veces es más fácil encontrar datos de vigilancia epidemiológica para estimar carga de enfermedad que datos de utilización de recursos en salud para estimar costos de enfermedad. En el mismo sentido los tarifarios o nomencladores muchas veces no referencian el verdadero costo oportunidad de una prestación médica y se encuentran fragmentados. Por otro lado, también, son escasas las iniciativas que han desarrollado Diagnóstico de Grupo de Enfermedad para estimar utilización de recursos de los costos directamente de la enfermedad (DRG). Finalmente, los sistemas de registro informatizado en salud son pocos en muchos países de la región y el concepto de pacientes o familiares reportando su calidad de vida o costos de bolsillo es muy escaso.

Dentro de las particularidades de la enfermedad meningocócica cabe mencionar varios puntos: la carga de enfermedad meningocócica es baja en relación a neumonías, diarreas o infecciones por papiloma virus humano, así como otras enfermedades prevenibles por vacunas; la letalidad es elevada, así como la tasa de secuelas asociadas a esta enfermedad; el impacto de cada caso en la comunidad toma una gran dimensión social; y finalmente, la enfermedad se manifiesta también en brotes.

En términos farmacoeconómicos, el escenario ideal es aquel, donde la estrategia que se tome sea más efectiva y genere menos costos pero la valoración económica no siempre arroja resultados tan favorables donde un resultado costo efectivos, también son una opción a valorar donde, si bien se requiere una inversión monetaria los beneficios en salud que se obtienen con la implementación de un programa de vacunación justifican el gasto Finalmente los decisores en salud debería evitar la inversión en vacunas si la misma es mas costosa y menos efectiva que la estrategia de vacunación que se utiliza habitualmente

Los estudios de costo efectividad vinculados al programa de vacunación infantil universal contra el MenC en Brasil demostraron que la vacunación en este país resulto costo efectiva ser El grupo de investigadores brasileños desarrollaron un modelo de árbol de decisión para el análisis de costo-efectividad comparar la estrategia de vacunación infantil universal de MenC con la estrategia alternativa de vacunar sólo a los individuos de alto riesgo. Se estudió una cohorte hipotética de 3.194.038 niños nacidos en Brasil en 2006 durante un periodo de 10 años tras la introducción de un programa de vacunación sistemática contra el MenC.

En base a una cobertura estimada del 94%, la vacunación universal evitaría 1.218 casos, 210 muertes y 14.473 años de vida perdidos reducción que representa el 45%, el 44% y el 44%, para el período de 10 años de los eventos descritos anteriormente Los costos de la vacunación, se estimaron en 320,9 millones de reales, con un gasto evitado en enfermedad entre 4 a 7,9 millones de reales Los resultados de costo efectividad arrojaron un valor de 21.620 reales por año de vida salvado desde la perspectiva del sistema sanitario y 21.896 reales por año de vida salvado desde

la perspectiva de la sociedad. Los resultados fueron más sensibles a la tasa de letalidad, la incidencia de la enfermedad y el costo de la vacuna. Los autores concluyen que la estrategia es costo efectiva además de jerarquizar que los resultados de este estudio podrían contribuir a definir el precio más favorable de la vacuna y además de valorar su impacto en la población [70].

La Iniciativa Meningocócica Global (GMI por sus siglas en inglés), tiene como objetivo principal promover la prevención global de la EM a través de la educación, la investigación, la cooperación internacional y el desarrollo de recomendaciones que incluyan la disminución de la carga de la enfermedad grave. En América Latina, esta Iniciativa recomienda el establecimiento de un sistema de vigilancia nacional/regional detallado y exhaustivo, la estandarización de los procedimientos de laboratorio, la adopción de una definición uniforme de los casos de EM, el mantenimiento de la vigilancia basada en el laboratorio, la sustitución de las vacunas de polisacáridos por formulaciones conjugadas (siempre que sea posible), el seguimiento y la evaluación de las estrategias de vacunación aplicadas, la realización de estudios de farmacoeconómicos y el desarrollo de recomendaciones específicas para la vacunación de los grupos de alto riesgo [71].

El impacto de las secuelas de la enfermedad Meningocócica.

La Enfermedad Meningocócica presenta un patrón de distribución temporal, donde el gasto en enfermedad es alto durante la etapa aguda, vinculado a la terapia intensiva de soporte vital. Pero luego, las secuelas van tomando cada vez más importancia, ya que los tratamientos de recuperación de los pacientes con secuelas son a largo plazo y requieren tiempos de asistencia prolongados, que muchas veces duran años o incluso toda la vida. Este patrón temporal de distribución de costos de enfermedad puede verse también en otras enfermedades inmunoprevenibles. En este sentido nuestro grupo ha demostrado el impacto en los costos a largo plazo de la enfermedad neumocócica [72].

Las secuelas más frecuentes que se observan tras una infección meningocócica grave son las relacionadas con trastornos auditivos, daño neurológico, amputaciones, lesiones de los tejidos cicatriciales y oftalmológicos [73]. Sin embargo, los daños y costos de la enfermedad pueden ser mucho mayores desde el punto de vista de las secuelas crónicas, no solo por las propias secuelas, sino también por el daño psicológico que provocan a los padres y cuidadores. Se observó en un estudio que las madres y los padres de sobrevivientes de EM tenían puntuaciones de dificultad mental indicativas de trastorno psiquiátrico [74]. De forma similar, un estudio para evaluar la angustia psicológica, encontró que las madres y los padres de una cohorte retrospectiva de niños que sobrevivieron a enfermedades graves EM tenía puntuaciones de evaluación del estado emocional que indicaban angustia psicológica alta y prolongada [75].

Comentarios de Expertos:

- Son escasos los estudios farmacoeconómicos de enfermedad meningocócica publicados en la región, por lo que se debe instar a realizar investigaciones locales y regionales.
- Es necesario continuar investigando el impacto de esta enfermedad tanto en el sistema de salud como en la comunidad.
- Se deben unir esfuerzos para mejorar los sistemas de registro, adaptar los diseños de investigación farmacoeconómica a las posibilidades de la región para contribuir en el proceso de toma de decisiones en salud basados en la mayor y mejor calidad de evidencia posible.
- El desarrollo de estudios de costos en la región resulta de vital importancia para la toma de decisiones basada en evidencia.



Rol de la comunicación

Dr. Roberto Debbag, Argentina.

Hoy en día en la comunicación hay posturas sociales estructurales sobre las vacunas; con mapas que van desde posturas anti-ciencia en un extremo, hasta los pro-ciencia en el otro. Durante la época de la pandemia por SARS-CoV-2 han aparecido los grupos anti-sistema que han complicado el tema de vacunas y las coberturas que estas ofrecen. Hoy en día la comunicación en la EM resulta muy llamativa, puesto que, a pesar de ser una enfermedad que, en comparación con otras, presenta muy pocos casos, genera mucha alarma en medios masivos de comunicación y entre la sociedad por la presentación clínica, la impredecibilidad, lo fulminante que puede llegar a ser, la evolución tan rápida que puede tener, las consecuencias que genera y, sobre todo, que afecta a niños.

La creencia en la ciencia por parte de aquellas personas que se encuentran en el medio entre ser anti-vacunas y ser pro-vacunas, se ve comprometida por múltiples aspectos; entre ellos cabe destacar la crisis en el liderazgo científico, la reputación de la industria farmacéutica, la falta de pensamiento crítico y ciertos puntos de quiebre al respecto del pensamiento crítico en la sociedad.

La comunicación hoy en día no solo se estudia desde los medios convencionales, si no, las redes sociales, pues mediante ellas es que las personas tienen una mayor apertura y acceso a información que, dependiendo de la línea de análisis sobre la que perciban el mensaje (expresiva o argumental), va a recaer el impacto que por sí solas generen; sin embargo, todo termina por resumirse en la credibilidad que la información genere en la sociedad.

Los expertos y líderes de opinión, tienen a su cargo, un concepto muy importante: la huella digital; esta puede hacer que una persona con sus ideas sea creíble o no; con esto, deben combatir una crisis de liderazgo, la no identidad de las personas en redes sociales y la desinformación como tal que se genera.



Referencias Bibliográficas:

1. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal Disease. *N Engl J Med*. 2001; 344 (18): 1378-88.
2. WHO, "Bacterial Meningitis," New and Under-utilized Vaccines Implementation (NUVI). 2010. Disponible en: <http://www.who.int/nuvi/meningitis/en/index.html>
3. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10: 853-61. DOI:10.1016/S1473-3099(10)70251-6
4. Neal KR, Nguyen-Van-Tam JS, Jeffrey N, et al. Changing carriage rate of *Neisseria meningitidis* among university students during the first week of term: cross sectional study. *BMJ*. 2000; 320: 846-9.
5. Bosis S, Mayer A, Esposito S. Meningococcal disease in childhood: epidemiology, clinical features and prevention. *J prev med hyg*. 2015; 56: e121-e4.
6. Tacon CL, Flower O. Diagnosis and Management of Bacterial Meningitis in the Paediatric Population: A Review. *Emergency Medicine International*. 2012; 1-8. DOI: 10.1155/2012/320309
7. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek A. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010; 23 (3): 467-92.
8. Novelli VP, Peters M, Dobson S. Infectious diseases, in *Care of the Critically Ill Child*. 1999. pp. 281-298, Churchill Livingstone, London, UK.
9. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *The Lancet*. 2006; 367 (9508): 397-403.
10. Haj-Hassan TA, Thompson MJ, Mayon-White RT, et al. Which early 'red flag' symptoms identify children with meningococcal disease in primary care?. *British Journal of General Practice*. 2011; 61 (584): e97-e104.
11. Meningococcal vaccine and college students: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49(RR-7):11-20.
12. Gabastou JM, Agudelo CI, Brandileone MCC, et al. Caracterización de aislamientos invasivos de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* en América Latina y el Caribe: SIREVA II, 2000-2005. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;24(1):1-15. DOI: 10.1590/S1020-49892008000700001
13. Corso A, Faccone D, Miranda M, et al. Emergence of *Neisseria meningitidis* with decreased susceptibility to ciprofloxacin in Argentina. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:596-7.
14. Vázquez JA. Resistance testing of meningococci: the recommendations of the European Monitoring Group of Meningococci. *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31:97-100.
15. Vetter V, Baxter R, Denizer G, Sáfadi MAP, et al. Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission & disease. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(5):641-58. DOI: 10.1586/14760584.2016.1130628
16. Peterson ME, Li Y, Bitá A, Moureau A, et al. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. *J of Glob Health*. 2019; 9 (1): 1-16. DOI: 10.7189/jogh.09.010409.



17. Vigilancia de Enfermedad Meningocócica en Las Américas 2010-2019 [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. 2019. [citado 19 mayo 2021] Disponible en: http://ais.paho.org/phi-p/viz/ed_meningo_esp.asp
18. Purmohamad A, Abasi E, Azimi T, Hosseini S, et al. Global estimate of Neisseria meningitidis serogroups proportion in invasive meningococcal disease: A systematic review and meta-analysis. *Microbial Pathogenesis*. 2019; 103571. DOI:10.1016/j.micpath.2019.103571
19. Kessel V, van den Ende F, Oordt-Speets C, Kyaw AM. Outbreaks of meningococcal meningitis in non-African countries over the last 50 years: a systematic review. *J Glob Health*. 2019; 9(1). DOI:10.7189/jogh.09.010411
20. Booy R, Gentile A, Nissen M, Whelan J et al. Recent changes in the epidemiology of Neisseria meningitidis serogroup W across the world, current vaccination policy choices and possible future strategies. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018. DOI: 10.1080/21645515.2018.1532248
21. Martín-Torres F, Deciphering the Burden of Meningococcal Disease: Conventional and Under-recognized Elements. *Journal of Adolescent Health* 59 (2016) S12eS20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.03.041>
22. Kaplan SL, Schutze GE, Leake JA, et al. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics* 2006;118:e979-e84.
23. World Health Organization. Meningococcal disease control in countries of the African meningitis belt, 2014. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015; 90: 123-31.
24. Safadi MA, Gonzalez-Ayala S, Jakel A, et al. The epidemiology of meningococcal disease in Latin America 1945-2010: An unpredictable and changing landscape. *Epidemiol Infect*. 2013; 141: 447-58.
25. Vyse A, Anonychuk A, Jakel A, et al. The burden and impact of severe and long-term sequelae of meningococcal disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013; 11: 597-604.
26. Maiden MCJ, Ibarz-Pavón AB, Urwin R, Gray SJ, et al. Impact of Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccines on Carriage and Herd Immunity. *JID*. 2008; 197(5): 737-743. DOI:10.1086/527401
27. Santos JF, Matos V, Alves C, Silva M, et al. Carriage prevalence of Neisseria meningitidis in the Americas in the 21st century: a systematic review. *Braz J Infect Dis*. 2019; 23(4):254-267. DOI:10.1016/j.bjid.2019.06.006
28. Gentile A, Della Latta MP, Bloch M, Martorelli L, et al. Oropharyngeal meningococcal carriage in children and adolescents, a single center study in Buenos Aires, Argentina. *PLoS One*. 2021; 16(3): e0247991. doi: 10.1371/journal.pone.0247991.
29. Izquierdo G, Villena R. Enfermedad meningocócica: epidemiología y vacunas, un enfoque práctico. *Rev Med Clin Condes*. 2014; 25(3): 541-546. DOI:10.1016/s0716-8640(14)70068-9
30. Wilhelm J, Villena R. Historia y epidemiología del meningococo. *Rev Chil Pediatr*. 2012; 83 (6): 533-539.
31. Ministerio de Salud de Chile, Subsecretaría de Salud Pública, Departamento de Epidemiología. Circular B51 No8 2017: Vigilancia epidemiológica de casos sospechosos de Enfermedad Meningocócica (A.39) y medidas de control 2017.
32. Villena R, Valenzuela MT, Bastías M, Santolaya ME. Meningococcal invasive disease by serogroup W and use of ACWY conjugate vaccines as control strategy in Chile. *Vaccine*. 2019. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.09.050



33. Rodriguez P, Alvarez I, Torres MT, Diaz J, et al. Meningococcal carriage prevalence in university students, 18-24 years of age in Santiago, Chile. *Vaccine*. 2014; 32(43): 5677-5680. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.08.015
34. Díaz J, Cárcamo M, Seoane M, Pidal P, et al. Prevalence of meningococcal carriage in children and adolescents aged 10-19 years in Chile in 2013. *J Infect Public Health*. 2016; 9(4): 506-515. DOI: 10.1016/j.jiph.2015.12.011
35. Valenzuela MT, Mañalich J, Díaz J, Linazasoro I, et al. National action plan for the emergence of invasive meningococcal disease in Chile, 2012-2013. *Rev. méd. Chile*. 2019; 147(6): 776-786. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000600776>
36. Moreno G, López D, Vergara N, Gallegos D, et al. Caracterización clínica de los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo W135 confirmados durante el año 2012 en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (4): 350-360.
37. Vigilancia de laboratorio enfermedad invasora Neisseria meningitidis 2012-2016 Boletín Vol.7, No. 2 [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Boletin%20Neisseria%20meningitidis.pdf>
38. Boletín epidemiológico trimestral, enfermedad meningocócica, SE 1-52 [internet]. Departamento de Epidemiología, Ministerio de salud. 2019. Disponible en: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/01/BET_MENINGITIS_AÑO_-2019.pdf
39. Vigilancia por laboratorio N.meningitidis 2010-2019 [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Vigilancia-por-laboratorio-N-meningitidis-2010-2019.pdf>
40. Meningitis Bacteriana [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/MENINGITIS%20BACTERIANA%20PE%20XIII%202020.pdf>
41. Moreno J, Sanabria O, Saavedra S, Rodríguez K, Duarte C. Caracterización fenotípica y genotípica de Neisseria meningitidis serogrupo B aisladas en Cartagena, Colombia, 2012-2014. *Biomédica*. 2014; 35(1). DOI:10.7705/biomedica.v35i1.2414
42. Moreno J, Alarcon Z, Parra E, Duarte C, et al. Molecular characterization of Neisseria meningitidis isolates recovered from patients with invasive meningococcal disease in Colombia from 2013 to 2016. *PLoS ONE*. 2020; 15(7): e0234475. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234475>
43. de Moraes JC, Barata RB. A doença meningocócica em São Paulo, Brasil, no século XX: características epidemiológicas. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2005; 21(5):1458-1471.
44. Brasil. SINAN, SVS/MS, Atualizado en Abr/2019 [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/abril/25/tabela-dados-2010-2018-site.pdf>
45. Nunes AA, Lopes AdJ, Cintra O, Cintra MACT, et al. Meningococcal disease epidemiology in Brazil (2005-2018) and impact of MenC vaccination. *Vaccine*. 2021; 39 (3): 605-616.
46. Ministerio de salud. Datos [Internet]. 2021. Consultado el 27 de febrero de 2019. Disponible en: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinanet/cnv/meninbr.def>
47. Feijo RB, Cunha J. Trajectory of serogroups causing Invasive Meningococcal Disease in Santa Catarina state, Brazil (2007-2019). *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2020. DOI:10.1016/j.bjid.2020.06.007
48. Bravo F, Ballalai I. Nota técnica Recuperação de esquemas de vacinação em atraso em decorrência da pandemia de COVID-19 [Internet]. Sociedade Brasileira de Imunizações. 2020. Disponible en: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-sbim-recuperacao-doses-atrasadas-pandemia.pdf>

49. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações (PNI/DT) <1 ano. D1. dados preliminares atualizados em 13/04/2021 sujeitos a alterações. Consultado 25 de mayo 2020.
50. Weckx LY, Puccini RF, Machado A, Gonçalves MG, et al. A cross-sectional study assessing the pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in subjects aged 1–24 years in the city of Embu das Artes, São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2017; 21(6): 587–595. DOI: 10.1016/j.bjid.2017.06.005
51. Chacon-Cruz E, et al. Association of Meningococcal Meningitis with Santa Ana Winds in Mexican Children and Adolescents from Tijuana, Baja-California, Mexico. Abstract número 879656, poster en IDWeek-2020, Philadelphia, Pennsylvania, Oct 21–25-2020.
52. SIREVA II. Organización Panamericana de la Salud (OPS) [Internet]. Consultado el 25 de Mayo de 2021. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5536:2011-sireva-ii&Itemid=3966&lang=fr
53. Rodrigues CMC, Jolley KA, Smith A, Cameron JC, et al. Meningococcal Deduced Vaccine Antigen Reactivity (MenDeVAR) Index: a Rapid and Accessible Tool that Exploits Genomic Data in Public Health and Clinical Microbiology Applications. *J Clin Microbiol*. 2020. DOI:10.1128/jcm.02161-20
54. Pizza M, Bekkat-Berkani R, Rappuoli R. Vaccines against Meningococcal Diseases. *Microorganisms*. 2020; 8: 1521. DOI: 10.3390/microorganisms8101521
55. Manual de Vacunas de América Latina [Internet]. SLIPE. 2014. Disponible en: <https://www.vax-een.com/files/Manual%20de%20Vacunas%20-%20Edición%202014%20-%20SLIPE.pdf>
56. Ohm M, van Rooijen DM, Bonačić Marinović AA, van Ravenhorst MB, et al. Different Long-Term Duration of Seroprotection against *Neisseria meningitidis* in Adolescents and Middle-Aged Adults after a Single Meningococcal ACWY Conjugate Vaccination in The Netherlands. *Vaccines*. 2020; 8(4): 624. DOI: 10.3390/vaccines8040624
57. Tan LKK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the Development of Vaccines against *Neisseria meningitidis*. *NEJM*. 2010; 362(16): 1511–1520. DOI:10.1056/nejmra0906357
58. Biolchi A, Tomei S, Brunelli B, Giuliani M, et al. 4CMenB Immunization Induces Serum Bactericidal Antibodies Against Non-Serogroup B Meningococcal Strains in Adolescents. 2020. *Infect Dis Ther*. DOI: 10.1007/s40121-020-00370-x
59. Trotter CL, Maiden MC. Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Exp Rev Vac*. 2009; 8(7): 851–861. DOI:10.1586/erv.09.48
60. De Voer RM, Mollema L, Schepp RM, de Greeff SC, et al. Immunity against *Neisseria meningitidis* Serogroup C in the Dutch Population before and after Introduction of the Meningococcal C Conjugate Vaccine. *PLoS ONE*. 2010; 5(8): e12144. DOI:10.1371/journal.pone.0012144
61. Mbaeyi S, Pondo T, Blain A, Yankey D, et al. Incidence of Meningococcal Disease Before and After Implementation of Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in the United States. *JAMA Pediatr*. 2020. DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.1990
62. State of affairs meningococcal disease serogroup W [internet]. Disponible en: <https://www.rivm.nl/meningokokken/toename-meningokokkenziekte-serogroep-w-sinds-oktober-2015>
63. Knol MJ, et al. Invasive meningococcal serogroup W disease in the Netherlands after a MenACWY vaccination campaign. Poster presented at ESPID Annual Meeting. Octubre 2020.
64. Lahra MM, Enriquez RP. Australian Meningococcal surveillance. Program Annual report. 2013; 37 (3): e224–e32.
65. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *NEJM*. 2020; 382(4): 309–317. DOI:10.1056/nejmoa1901229
66. Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarnieri V, et al. Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observational Study (2014–2018). *Vaccines*. 2020; 8(3): 469. DOI:10.3390/vaccines8030469

67. Safadi MAP, Berezin EN, Arlant LHF. Meningococcal Disease: Epidemiology and Early Effects of Immunization Programs. *JPDIs*. 2014; 3(2): 91-93. doi:10.1093/jpids/piu027
68. Evelyln do Macedo L, Ferreira VM, Feitosa CA, Nunes AMPB, et al. Impact of meningococcal C conjugate vaccination programs with and without catch-up campaigns in adolescents: Lessons learned from Bahia, Brazil. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018; 14(5): 1131-1137. DOI: 10.1080/21645515.2017.1415682
69. Monalisa Mendes Dantas Sales N, Azevedo J, Teles Bastos Ribeiro M, Fonseca de Freitas H, et al. Long-term impacts of MenC vaccination campaign in the Salvador, Brazil metropolitan region: A comparison of pre- and post-vaccine periods. *Vaccine*. 2020. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.07.045
70. De Soarez PC, Sartori AMC, de Andrade Lagoa Nóbrega L, Itria A, Novaes HMD. Cost-Effectiveness Analysis of a Universal Infant Immunization Program with Meningococcal C Conjugate Vaccine in Brazil. *Value in Health*. 2011; 14(8): 1019-1027. DOI:10.1016/j.jval.2011.05.045
71. Sáfadi MAP, O’Ryan M, Valenzuela Bravo MT, Brandileone MCC, et al. The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations. *Vaccine*. 2015; 33(48): 6529-6536. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.10.055.
72. Giglio ND, Cane AD, Micone P, Gentile A. Cost-effectiveness of the CRM-based 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV7) in Argentina. *Vaccine*. 2010; 28(11):2302-10. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.12.070.
73. The Health Burden of Invasive Meningococcal Disease: A Systematic Review. Strifler L, Morris SK, Dang V, Tu HA, Minhas RS, Jamieson FB, Deeks SL, Crowcroft NS, Sander BJ *Pediatric Infect Dis Soc*. 2016; 5(4):417-430.
74. Ehrlich TR, Von Rosenstiel IA, Grootenhuis MA, Gerrits AI, Bos AP. Long-term psychological distress in parents of child survivors of severe meningococcal disease. *Pediatr Rehabil*. 2005;8(3):220-4.
75. Anonychuk A, Woo G, Vyse A, Demarteau N, Tricco C. The Cost and Public Health Burden of Invasive Meningococcal Disease Outbreaks: A Systematic Review *PharmacoEconomics*. 2013; 31:563-576.





"La Sociedad Latinoamericana de Infectología
Pediátrica SLIPE agradece a Pfizer por su
apoyo educativo para la publicación de
este documento, aclarando la
independencia total del
contenido científico."