



SLIPE

Sociedad Latinoamericana
de Infectología Pediátrica

**ENFERMEDAD
MENINGOCÓCICA
EN LA
ADOLESCENCIA**

ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN LA ADOLESCENCIA

Documento de expertos

Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica – SLIPE

13 de octubre de 2021

Coordinadores

Dr. Roberto Debbag (Argentina)

Dra. Ángela Gentile (Argentina)

Expertos invitados

Dra. Adriana Efron (Argentina)

Dr. Marco A. Sáfadi (Brasil)

Dr. Juan Pablo Torres (Chile)

Dr. Rodolfo Villena (Chile)

Dr. Wilfrido Coronel (Colombia)

Dr. Carlos Torres (Colombia)

Contenido

Introducción	3
Situación epidemiológica	3
Epidemiología y carga de enfermedad meningocócica en América Latina (Dr. Marco Safadi).....	3
Situación actual de la vigilancia de enfermedad meningocócica (Dr. Wilfrido Coronel).....	6
Papel del adolescente en la transmisión y diseminación de la enfermedad. Portación en la adolescencia (Dra. Ángela Gentile).....	8
Rol del laboratorio en la definición de las coberturas vacunales (Bioq. Adriana Efron).....	10
Vacunas disponibles: ¿cuáles son las mejores estrategias para la prevención de la enfermedad meningocócica? (Dr Rodolfo Villena).....	12
Coberturas vacunales (Dr Juan Pablo Torres).....	17
Discusión	19
Recomendaciones	19

Introducción

Neisseria meningitidis (Nm) es un diplococo gram negativo, presenta una cápsula de polisacáridos y una membrana externa con proteínas estructurales.

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) se caracteriza por ser de difícil diagnóstico porque se asemeja a otras infecciones virales comunes, tener una evolución muy rápida (puede causar la muerte en 24-48 hs), tener una alta tasa de mortalidad (50% sin tratamiento, 8-15% con tratamiento) y dejar secuelas significativas en 10-20% de los que sobreviven. La mayoría de los casos ocurren en personas previamente sanas, algunos factores de riesgo incluyen el tabaquismo, el consumo de alcohol, el contacto estrecho con un caso, el hacinamiento y los viajes a zonas hiperendémicas o con epidemias.

Se trata de un patógeno estrictamente humano, en la comunidad los adolescentes y los adultos jóvenes son portadores y contagian a los lactantes y los adultos mayores.

Situación epidemiológica

Epidemiología y carga de enfermedad meningocócica en América Latina

(Dr. Marco Safadi)

En América Latina, solo 4 países han introducido vacunas antimeningocócicas de forma sistemática en sus Calendarios Nacionales de Inmunización (CNI): Cuba, Brasil, Chile y Argentina.

En Brasil, debido a las medidas restrictivas implementadas durante la pandemia, se observó un descenso significativo en el número de casos de enfermedades bacterianas invasoras por patógenos de transmisión respiratorios (como p ex. neumococo, meningococo). En 2020, la tasa de incidencia de infecciones meningocócicas fue de 0.17/100.000 habitantes, lo cual representó una disminución de ~70% comparado a los años 2015-2019. El descenso fue similar en todas las edades y no hubo cambios en los serogrupos prevalentes (C 47%, B 38%, W 7%, Y 7%).

En Chile, después de la incorporación de la vacuna en 2012, disminuyeron los casos de enfermedad meningocócica invasora (EMI) en la población vacunada, y a partir de 2017 en todas las edades. En 2020 hubo solo 6 aislamientos de meningococo (4 B y 2 W). En el año 2021 se confirmaron 26 casos de *Neisseria meningitidis* invasora, 13 de ellos corresponden al serogrupo B, 4 al serogrupo W, 2 al serogrupo C, 2 cepas al serogrupo Y y 5 cepa no agrupable.

Uruguay notificó 5 aislamientos (todos B) en 2020, lo que representa una disminución del 70%.

En Argentina, las tasas de incidencia de EMI disminuyeron a partir del 2015, antes de la incorporación de la vacuna ACWY conjugada (ACWYc) en el PNI en 2017. MenB y MenW son los serogrupos predominantes en Argentina, siendo que en 2018 MenB fue el serogrupo predominante en lactantes y MenW predominante en adolescentes. La incidencia más alta fue en lactantes (0.2/100.000 en 2018), no se han documentado picos en adolescentes ni adultos. En 2020, se notificaron solo 17 aislamientos de meningococo (70% B, 17% W) contra una media de 76 aislados

en el período entre 2014-2019, sin cambios de distribución de serogrupos.

La incidencia en Colombia fue de 0.22/100.000 habitantes en 2019, con las tasas más altas reportadas en lactantes <1 año. Actualmente, el serogrupo C es el más prevalente (reemplazó al B a partir de 2015). En la región de Cartagena se ha identificado predominio del serogrupo B.

México notificó tasas de incidencia muy bajas de enfermedad meningocócica. Entre 2008 y 2019 apenas 401 casos fueron reportados, con una media de 33 casos al año, predominantemente en poblaciones pediátricas, con prevalencia del meningococo C (responsable por 73% de los casos identificados en este período) .

La vacunación de los adolescentes con vacunas antimeningocócicas conjugadas en Brasil y Argentina representa una oportunidad única para controlar la enfermedad. Dado que la inmunización disminuye la portación nasofaríngea, si se alcanzan altas tasas de cobertura, se genera protección de rebaño.

Bibliografía

Brasil. em SINAN. Ministério da saúde. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/meninbr.def>

Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, Harrison LH, Marshall HS, Martinon-Torres F, Safadi MA, Shao Z, Zhu B, von Gottberg A, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect.* 2020 Oct;81(4):483-498. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.079.

Chile. Ministerio de salud. Disponible en: <https://www.ispch.cl/andid/gestion-de-la-informacion/vigilancia-laboratorios-de-agentes-infecciosos>

Chile. Ministerio de salud. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/Meningitis/meningitis.pdf>

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 Oct 31;37(46):6915-6921. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.09.050..

Argentina. Ministerio de salud. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2019/03/Tablas-SIREVA-II-Nm-2018.pdf>

Adaptado de Antimicrobianos. SIREVA-Argentina. Informe Argentina 2016-2019. SIREVA II. Servicio Antimicrobianos. Dpto. Bacteriología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI) - ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán. <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/sireva/>

Colombia. Ministerio de salud. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Informe-de-vigilancia-por-laboratorio-de-Neisseria-meningitidis-Colombia-1987-2018.pdf>

Mexico. Ministerio de salud. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/11725>. <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/anuarios-de-morbilidad-1984-2019>

Situación actual de la vigilancia de enfermedad meningocócica

(Dr. Wilfrido Coronel)

En el mundo se reportan anualmente 1.2 millones de casos de enfermedad meningocócica invasora (EMI), con una tasa de mortalidad que puede ir entre un 4,1% a 20%.

La epidemiología de la EMI es muy cambiante e impredecible y está subdiagnosticada. A nivel global la vigilancia epidemiológica por lo general es pasiva o centinela, muy pocos países hacen o han hecho vigilancia activa de la EMI. Una adecuada vigilancia es fundamental para tener buenos datos epidemiológicos que nos sirvan para establecer apropiadas estrategias de prevención.

Es importante no sólo tener una vigilancia por país sino mantener una vigilancia regional. En América Latina hay una red de vigilancia regional pasiva (SIREVA II) donde los casos se notifican como meningitis, sepsis, meningitis + sepsis u otros, pero no se especifican otras presentaciones clínicas (neumonía, artritis, endocarditis, epiglotitis, manifestaciones gastrointestinales). No todos los países de la región notifican de manera obligatoria la EMI, y no se hace la fenotipificación, genotipificación y perfil de susceptibilidad de las cepas en todos los casos debido a la escasez de recursos.

La Organización Mundial de la Salud conduce la Red Global de Vigilancia Centinela de Neumonía y Meningitis Bacteriana, en la cual solo participan 9 países y 20 hospitales. México ha sido uno de los países que ha llevado a cabo vigilancia activa de la EMI. Los datos publicados de vigilancia activa de brote en la ciudad de Tijuana en 2013 demostraron una incidencia mayor que lo reportado a nivel nacional (incidencia 8,45/100.000 en < 1 año en Tijuana vs 0,06/100.000 México), con una tasa de mortalidad del 36,8% con predominio del serogrupo C ST-11).

Este sistema de vigilancia pasivo, ya sea nacional o regional (SIREVA II), ha permitido conocer en parte el comportamiento cambiante de esta patología. En la región Norte de América son prevalentes los serogrupos B, C e Y, en la región de Centroamérica predomina el serogrupo C, en la región Andina (Colombia, Ecuador) predominan los serogrupos B y C y en el Cono Sur (Argentina, Chile) el B y W.

Sin embargo, el sistema de vigilancia difiere en el mundo y todas las regiones tienen que avanzar en ello, ya que el objetivo no solo es conocer la circulación o distribución de los serogrupos de meningococo geográficamente, sino determinar y conocer la circulación de complejos clonales que pueden estar asociados a comportamientos de la EMI más agresiva, atípica y asociada a mayor morbi-mortalidad. El complejo clonal ST-11 asociado a los serogrupos W y C es una variante de preocupación actual.

Existen retos para enfrentar la EMI en el mundo, uno de ellos es el subdiagnóstico. Muchos países de medianos y bajos ingresos económicos no han incorporado métodos diagnósticos moleculares (PCR) para mejorar la detección y así incrementar el diagnóstico. Otro de los retos es vigilar y determinar las diferentes expresiones de proteínas de superficies del serogrupo B, que es el más prevalente en el mundo, el más relacionado con la generación de brotes, y contra el cual no existen vacunas conjugadas. Es además necesario poder determinar el efecto de las vacunas recombinantes contra el meningococo B sobre la portación nasofaríngea, así como también el efecto rebaño.

Es indispensable tener un sistema de vigilancia unificado y actualizado en nuestra región, el

cual es necesario modernizar tanto a nivel local, nacional, regional y mundial, y así, poder tener datos confiables que nos sirvan para la toma de decisiones. Este sistema de vigilancia y de generación de datos sobre la EMI, ideal que sea en tiempo real, sistemático y sobre una base poblacional.

Bibliografía

Wang B, Santoreneos R, Giles L, Afzali H, Marshall H. Case fatality rates of invasive Meningococcal disease by serogroup and age: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2019; 37:2768–82.

Peterson ME, Li Y, Bitá A, Moureau A, Nair H, Kyaw MH, et al. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. *J Glob Health* 2019; 9:010409.

EXPERT REVIEW OF VACCINES. 2019, VOL. 18, NO. 1, 15–30. <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1557520>

Chacon-Cruz, E., Espinosa-De Los Monteros, L. E., Navarro-Alvarez, S., Aranda-Lozano, J. L., Volker-Soberanes, M. L., Rivas-Landeros, R. M., ... Vazquez, J. A. (2014). *An outbreak of serogroup C (ST-11) meningococcal disease in Tijuana, Mexico. Therapeutic Advances in Vaccines*, 2(3), 71–76. doi:10.1177/2051013614526592.

Peterson, M. E., Li, Y., Bitá, A., Moureau, A., Nair, H., Kyaw, M. H., ... Vladimirova, N. (2018). *Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. Journal of Global Health*, 9(1). doi:10.7189/jogh.09.010409

Reinaldo Acevedo, Xilian Bai, Ray Borrow, Dominique A. Caugant, Josefina Carlos, Mehmet Ceyhan, Hannah Christensen, Yanet Climent, Philippe De Wals, Ener Cagri Dinleyici, Gabriela Echaniz-Aviles, Ahmed Hakawi, Hajime Kamiya, Andromachi Karachaliou, Jay Lucidarme, Susan Meiring, Konstantin Mironov, Marco A.P. Sáfadi, Zhujun Shao, Vinny Smith, Robert Steffen, Bianca Stenmark, Muhamed-Kheir Taha, Caroline Trotter, Julio A. Vázquez & Bingqing Zhu (2018): The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations, *Expert Review of Vaccines*, DOI: 10.1080/14760584.2019.1557520

Dorothea M C Hill*, Jay Lucidarme*, Stephen J Gray, Lynne S Newbold, Roisin Ure, Carina Brehony, Odile B Harrison, James E Bray, Keith A Jolley, Holly B Bratcher, Julian Parkhill, Christoph M Tang, Ray Borrow, Martin C J Maiden. Genomic epidemiology of age-associated meningococcal lineages in national surveillance: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 1420–28. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00267-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00267-4).

Sacchi CT et al. (2011) Incorporation of real-time PCR into routine public health surveillance of culture negative bacterial meningitis in Sao Paulo, Brazil. *PloS One* 6, e20675.

Gómez JA, Wetzler Malbrán P, Vidal G, Seoane M, Giglio ND (2019). Estimation of the real burden of invasive meningococcal disease in Argentina. *Epidemiology and Infection* 147, e311, 1–10. <https://doi.org/10.1017/S0950268819002024>

Godoy P, et al. La enfermedad meningocócica y las vacunas: algunas respuestas y todavía muchas preguntas. *Gac Sanit.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2019.09.004>

Papel del adolescente en la transmisión y diseminación de la enfermedad. Portación en la adolescencia

(Dra. Ángela Gentile)

En Argentina se observa una disminución en el número de casos de EMI desde el año 2015. En 2019 se notificaron 97 casos (tasa de incidencia 0.2/100.000 habitantes) principalmente en niños menores de 5 años y la mayoría en menores de 1 año.² El serogrupo más prevalente fue el B en 2019 (50%), seguido por el W (29%) y el C (14%). La distribución de serogrupos varía por edad, W+C representan el 19% de los aislamientos en los menores de 1 año, y el 57% en los niños mayores y los adolescentes (10-19 años).

La portación nasofaríngea es un requisito para la aparición de la EMI. Globalmente, entre 1 a 35% de la población es portadora de *Nm*. El patógeno coloniza en particular a adolescentes y adultos jóvenes, y la portación asintomática puede persistir durante períodos prolongados. Las tasas de portación notificadas en algunos países de América Latina fueron las siguientes: Argentina 13.8% (en individuos de 18 a 21 años), Brasil 9.9% (11 a 19 años), Colombia 8.5% (15 a 21 años), Chile 6.5% (10 a 19 años), 5.2% (en < 14 años) y 7.6% (>14 años).⁴

Un estudio de portación realizado en Argentina antes de la incorporación de la vacuna ACWYc al CNI, mostró una tasa de 4% en niños de 1 a 9 años (de los cuales 1.9% eran *Nm* capsulados) y de 9.4% en adolescentes de 10 a 17 años (4.9% *Nm* capsulados).⁵ El serogrupo B fue el más prevalente entre los capsulados; los complejos clonales (cc) prevalentes en este serogrupo fueron ST-35, ST-865, ST-41/44 y ST-32. Solo en el serogrupo W se aisló el cc hipervirulento ST-11. En relación a las proteínas de la membrana externa de *Nm*, la distribución de PorA fue muy heterogénea, entre los *Nm* no capsulados predominó 22, 14, y entre los aislamientos del serogrupo B predominaron 22-1,14 y 21,16-36. Estas asociaciones coinciden con las halladas en los aislamientos de la EMI. En cuanto a NadA, solo 4 de 25 aislamientos de serogrupo B presentaron esta proteína.

La vacunación reduce las tasas de portación, en el RU la vacunación con MenC redujo significativamente la portación del serogrupo C.

En Argentina, en 2017 se introdujo la vacuna tetravalente ACWYc en el CNI en lactantes (esquema 2+1) y en adolescentes (única dosis a los 11 años). Las tasas de cobertura en 2019 fueron bajas (24% a los 11 años) debido fundamentalmente a problemas en la provisión de la vacuna.

Prevenir la adquisición de la portación a través de la vacunación es clave para reducir la transmisión, proteger a toda la población y optimizar los programas de inmunización. Es importante realizar una vigilancia de portación para determinar el porcentaje de cobertura útil en adolescentes para la protección indirecta y así poder medir el impacto de la vacunación.

Bibliografía

1. Vetter V, Baxter R, Denizer G, et al. Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission & disease. *ExpertRevVaccines*. 2016;15(5):641-58.
2. Ministerio de Salud de Argentina. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/huespedes-especiales-estrategia-de-vacunacion-contra-meningococo-de-argentina>

3. SIREVA II http://ais.paho.org/hip/viz/ed_meningo_esp.asp.

4. Santos-Neto JF, Ferreira VM, Feitosa CA, 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.

5. Gentile A, Della Latta MP, Bloch M, et al. Oropharyngeal meningococcal carriage in children and adolescents, a single center study in Buenos Aires, Argentina. *PLoSOne.* 2021;16(3):e0247991.

Rol del laboratorio en la definición de las coberturas vacunales

(Bioq. Adriana Efron)

Existen diferentes métodos para realizar la caracterización molecular de *Neisseria meningitidis*: PCR para determinación de grupo capsular, MLST (Multi Locus Sequence Typing) para determinación de secuenciotipo (ST) y complejo clonal (cc) y secuenciación de proteínas de membrana externa como PorA, PorB, FHbp, NHBA, NadA, FetA etc, algunas de las cuales se utilizan como blancos vacunales. 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. Así se pudo determinar que la cepa MenW:cc11 responsable del brote en América del Sur 2008-2012 fue diferente a la del brote Hajj 2000.¹

Debido a la baja incidencia de la EMI, no es factible realizar estudios de eficacia vacunal. La estructura del polisacárido capsular de las cepas serogrupo A, C, W ó Y es altamente conservada y por lo tanto se estima que 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. Por el contrario, MenB presenta un polisacárido capsular pobremente inmunogénico y autoantigénico. Para este serogrupo se han desarrollado dos vacunas basadas en proteínas recombinantes: 4CMenB y MenB-FHbp. 4CMenB está compuesta por FHbp péptido 1 de la subfamilia B / variante 1, NadA péptido 8 variante 2/3, NHBA péptido 2 y vesículas de membrana externa conteniendo PorA VR 2=4 de la cepa epidémica de Nueva Zelanda (P1.7-2,4). MenB-FHbp contiene FHbp péptidos 45 y 55 de las subfamilias A (variantes 2 y 3) y B (variante 1). Al tener diferente composición, la cobertura de estas vacunas varía frente a las distintas cepas. Además MenB presenta amplia diversidad genética y expresa niveles variados de los antígenos vacunales.

La inmunogenicidad inducida por las vacunas antimeningocócicas se mide a través de la actividad bactericida del suero utilizando complemento humano (hSBA). Este método tiene varias limitaciones para Men B.2 En primer lugar, la gran diversidad y los cambios temporales de las cepas B hace que el conjunto de cepas de referencia sea insuficiente para predecir la protección contra otras cepas. En segundo lugar, la disponibilidad de complemento humano es limitada y se necesitan evaluar diferentes fuentes. Por último, la medida de la actividad bactericida puede verse afectada por diferentes factores: la expresión de lipooligosacáridos, la falta de expresión de PorA y la presencia de anticuerpos fortuitos contenidos en el suero usado como fuente del complemento.

Se han desarrollado métodos de laboratorio para medir la protección inducida por las vacunas contra MenB que complementan al poder bactericida del suero. Éstos son: MATS (MeningococcalAntigenTypingSystem), MEASURE (Meningococcal Antigen Surface Expression Assay), gMATS (geneTicMATS), y MenDeVar (MeningococcalDeducedVaccineAntigenReactivity).^{2,3}

MATS y gMATS se utilizan para evaluar cobertura de 4CMenB, MEASURE para MenB-FHbp y MenDeVar para ambas vacunas.

El porcentaje de cobertura predicho por MATS y gMATS en varios países del mundo varió del 60% a 90%.

En Argentina, en el período 2010-2014 los complejos clonales predominantes asociados a MenB fueron cc:-865 cc:32 y cc-35. Debido a la composición antigénica de estos complejos clonales, MATS predijo una cobertura de sólo 37% y gMATS del 45%. La evaluación mediante hSBA, sustituto confiable de inmunidad de protección efectiva, estimó que 4CMenB cubría aproximadamente el 80% de las cepas B argentinas en adolescentes y el 50-70% en lactantes.

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.

Aunque con limitaciones, estos métodos pueden complementar el ensayo bactericida del suero proporcionando predicciones de protección a gran escala y reproducibles. Sin embargo deberían ser reevaluados periódicamente.

En el caso de los brotes, la secuenciación de genoma completo de las cepas involucradas y su interpretación a través de MenDeVar permite una predicción rápida de cobertura para la elección de la vacuna más adecuada³ y hacer un seguimiento de las cepas circulantes y emergentes, fundamental para la toma de decisiones basada en la evidencia.

Bibliografía

1. Lucidarme J, Hill DM, Bratcher HB, et al. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. *J Infect.* 2015;71(5):544-52.
2. Borrow R, Taha MK, Giuliani MM, et al. . Methods to evaluate serogroup B meningococcal vaccines: From predictions to real-world evidence. *J Infect.* 2020;81(6):862-872
3. Rodrigues CMC, Jolley KA, Smith A, 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 ClinMicrobiol.* 2020;59(1):e02161-20.

Vacunas disponibles: ¿cuáles son las mejores estrategias para la prevención de la enfermedad meningocócica?

(Dr Rodolfo Villena)

Existen diferentes tipos de vacunas meningocócicas, según las estructuras bacterianas utilizadas:

- Polisacáridos capsulares
- Polisacáridos capsulares conjugados
- Proteínas de membrana externa¹

Las vacunas polisacáridas tienen buena inmunogenicidad en adultos jóvenes, pero son poco inmunogénicas en los <2 años, no contienen adyuvantes, existen en formulaciones mono, bi o tetravalentes para A, C, AC y ACWY, no hay una formulación para el serogrupo B, no inducen memoria inmunológica ni inmunidad cruzada y no erradican la portación nasofaríngea (Tabla 1).

Tabla 1. 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	✓?
Persistencia de protección	3 años	3 – 10 años	4 – 8 años

X: ausencia de la característica descrita; ✓: presencia de la característica descrita

rMenB: vacunas recombinantes de proteínas de membrana externa contra el serogrupo B

Las vacunas polisacáridas conjugadas se combinan de manera particular con diferentes proteínas transportadoras, como el toxoide diftérico (DT), toxoide diftérico mutante (CRM197) o el toxoide tetánico (TT). Se pueden administrar en menores de 1 año, no contienen adyuvantes, previenen la adquisición de portación nasofaríngea e inducen una protección de aproximadamente 5 a 10 años, dependiendo de la proteína a la cuál se conjuguen. Los adolescentes que recibieron una primo vacunación en la infancia con MenC conjugada tienen una mejor respuesta al refuerzo con MenACWY-TT2, en comparación con aquellos no vacunados previamente. No existen datos de intercambiabilidad disponibles hasta el momento para todas las formulaciones de vacunas disponibles, por lo que se recomienda completar los esquemas primarios en lactantes con una vacuna del mismo fabricante. Los refuerzos en >2 años se pueden dar independientemente de la vacuna aplicada anteriormente (Tabla 2).

Tabla 2. 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 CRM197	Conjugada con TT	Conjugada con TT
Dosis de polisacáridos de serogrupos A, C, W e Y /	4 mg c/u	serogrupo A: 10 mg serogrupos CWY: 5 mg c/u	5 mg c/u	10 mg c/u
Dosis de la proteína de conjugación	48 mg	serogrupo A: 16,7 a 33,3 mg serogrupo C 7,1 a 12,5 mg serogrupo W 3,3 a 8,3 mg serogrupo Y 5,6 a 10 mg	44 mg	55 mg
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	~3 años
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 mg 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.

Las primeras vacunas de proteínas de membrana externa desarrolladas contra el serogrupo B (Tabla 3) presentaron resultados de eficacia/efectividad heterogéneos según la vacuna, grupo etario evaluado y el país, variando desde un 51% en Chile, hasta 83% en Cuba. Las nuevas vacunas recombinantes de proteínas disponibles para MenB son la 4CMenB, la que incluye cuatro proteínas distintas, y la FHbp, que incluye 2 subfamilias de una misma proteína. Ambas otorgan una mayor cobertura respecto de las variantes de cepas de MenB circulantes alrededor del

mundo. En adolescentes, la persistencia de anticuerpos aún está en evaluación, variando entre 4 a 8 años, dependiendo de la proteína evaluada, disponiéndose de un mayor seguimiento para 4CMenB que para FHbp. Ambas vacunas inducen anticuerpos bactericidas y protección cruzada contra otros serogrupos como los C, W, Y y X, y la 4CMenB también induce protección contra *Neisseria gonorrhoeae*.^{3,4}, sin embargo, no previenen la portación nasofaríngea de Nm.

Tabla 3. 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: 50 mg c/u OMV: 25 mg	fHbp subfamilias A y B: 60 mg cada una
Adyuvante	Aluminio	Aluminio
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, SRPV, PCV-7, MenACWY	HPV4; dTPa-IPV; MenACWY; dTpa
Seguridad	Fiebre en lactantes; dolor en adolescentes	Cefalea y fatiga en adolescentes
Protección cruzada potencial	<i>In vitro</i> : MenCWYX y <i>N. gonorrhoea</i> <i>In vivo</i> : MenW y <i>N. gonorrhoea</i> ?	<i>In vitro</i> : MenCWYX <i>In vivo</i> : NA
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 Zelandia; # 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, rubéola, 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

Las OMS recomienda realizar campañas de vacunación masivas e introducir las vacunas en el calendario nacional de inmunización cuando la incidencia de la enfermedad en el país es intermedia (2 a 10/100000 habitantes) o alta (> 10/100000). Cuando la incidencia es baja, la recomendación es vacunar a los grupos de riesgo. Los adolescentes tienen tasas de portación nasofaríngea más altas que el resto de la población y transmiten la enfermedad a lactantes y adultos mayores. Las estrategias de vacunación que incluyen lactantes y adolescentes son las

más efectivas para prevenir la enfermedad y disminuir el número de casos. Por ejemplo, en el RU, la combinación de la 4CMenB en lactantes y MenACWYc en adolescentes ha sido la estrategia más efectiva.⁵ En América Latina, Argentina vacuna a lactantes (3, 5-15 meses) y adolescentes (11 años) con la MenACWY; Brasil con la MenC en lactantes (3, 5-12 meses) y la MenACWY en adolescentes (11-12 años); mientras que Chile indica la vacuna MenACWY a los lactantes al año de vida (Tabla 4).

Tabla 4. 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	3, 5 y 12-15 meses	No	Inicio en lactantes en el 2010, incorporando a los adolescentes en el 2017
	MenACWY	No	11-12 años	
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

Los grupos de riesgo que tienen indicación de vacunas antimeningocócicas son los pacientes con enfermedades oncológicas, con trasplante de órgano sólido, con trasplante de progenitores hematopoyéticos, los IDP, los VIH y los asplénicos.

El impacto de los programas de vacunación se evidencia con la disminución en el número de casos después de 2 a 3 años. En el RU, la vacunación de adolescentes y lactantes disminuyó los casos en esta población y generó protección comunitaria en adultos >20 años.⁶ En Holanda, la incorporación de ACWYc en lactantes y adolescentes disminuyó los casos por W en un 82% en los grupos elegibles de vacunación y 57% en los no elegibles. El impacto en Chile se observó en los menores de 1 año y en los >60 años para los casos de W.⁷ En relación a la 4CMenB, en Portugal un estudio caso control mostró una efectividad del 79%;⁸ en el RU una efectividad de 75% en población elegible para vacunación.⁹ También se observó protección cruzada de la 4CMenB contra el serogrupo W de aproximadamente 70% en menores de 1 año.¹⁰

Bibliografía

1. Pizza M, Bekkat-Berkani R, Rappuoli R. Vaccines against Meningococcal Diseases. *Microorganisms*. 2020;8(10):1521

2. Ohm M, van Rooijen DM, Bonačić Marinović AA, 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 (Basel)*. 2020;8(4):624.
3. Biolchi A, Tomei S, Brunelli B, et al. 4CMenB Immunization Induces Serum Bactericidal Antibodies Against Non-Serogroup B Meningococcal Strains in Adolescents. *Infect Dis Ther*. 2021;10(1):307-316.
4. Harris SL, Tan C, Andrew L, et al. The bivalent factor H binding protein meningococcal serogroup B vaccine elicits bactericidal antibodies against representative non-serogroup B meningococci. *Vaccine*. 2018;36(45):6867-6874
5. Beck E, Klint J, Garcia S, et al. Modelling the impact of 4CMenB and MenACWY meningococcal combined vaccination strategies including potential 4CMenB cross-protection: An application to England. *Vaccine*. 2020;38(47):7558-7568
6. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*. 2004;364(9431):365-7.
7. 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;37(46):6915-6921
8. Rodrigues FMP, Marlow R, et al. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *JAMA*. 2020;324(21):2187-2194
9. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med*. 2020;382(4):309-317
10. Parikh SR, Campbell H, Beebeejaun K, et al. Meningococcal Group W Disease in Infants and Potential Prevention by Vaccination. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(8):1505-1507.

Coberturas vacunales

(Dr Juan Pablo Torres)

Uno de los factores más relevantes para que una vacuna incorporada al CNI tenga impacto en la protección contra la enfermedad para la cual previene, es que exista una adecuada cobertura vacunal en la población que la recibe.

En América del Sur, la incorporación de vacunas meningocócicas al CNI ocurrió el año 2010 en Brasil con vacuna MenC en lactantes (3, 5 y 12-15 meses de edad), posteriormente el 2017 con incorporación de vacuna MenC en adolescentes y desde el año 2020 con vacuna ACWYc en adolescentes de 11-12 años. En Chile, luego del brote epidémico causado por el serogrupo W en los años 2011-2012¹, se inició una campaña de vacunación a niños de 9 meses a 4 años con vacuna ACWYc y desde el año 2014, se incorpora esta misma vacuna, en 1 dosis al año de vida al CNI. En Argentina, el año 2017 se introduce la vacuna ACWYc en lactantes (3,5 y 15 meses) y adolescentes (11 años).²

Las coberturas vacunales observadas en estos países son variables y disminuyeron en todos ellos desde el comienzo de la pandemia del COVID-19 en el año 2020. En Brasil, se reportan coberturas en lactantes menores de 1 año para la vacuna MenC de 91% en 2016, 87% el 2017, 88% el 2018, 86% el 2019 y una caída a un 77% en 2020. Una situación similar ocurre con la cobertura en niños mayores de 1 año, en que la cobertura reportadas el año 2016 de 93% cae a un 75% el año 2020. En adolescentes de 11 a 14 años, la cobertura vacunal para la vacuna MenC entre 2017 y 2019 fue de un sólo 41% (cabe mencionar que podría existir un sesgo en esta cifra, ya que se cambió el sistema de registro administrativo a un sistema digital, por lo cual puede existir un sub-registro).³

En Chile, se reportan coberturas para la vacuna ACWYc en lactantes de 1 año de 96% en 2016, 97% el 2017, 97% el 2018, 97% el 2019 y una caída a un 87% en 2020⁴. Mientras tanto, en Argentina, las coberturas vacunales para vacuna ACWYc en los años 2017, 2018 y 2019 fueron de 77%, 77% y 74% para la primera dosis, 55%, 66 y 66% para la segunda dosis, menos de 50% para la dosis de refuerzo y cifras de 47%, 38% y 24% en adolescentes, respectivamente.⁵

En conclusión, se observa que pocos países en Latinoamérica han incluido la vacuna meningocócica en sus CNI. Junto a esto, la pandemia del COVID-19 se ha asociado a caídas en las coberturas vacunales, con una menor cantidad temporal de casos de EMI, lo cual puede crear una menor percepción de esta enfermedad, siendo un escenario propicio para la ocurrencia de potenciales brotes. Debemos estar atentos al desafío de ampliar la vacunación meningocócica a más países de la región, con coberturas adecuadas y considerando la vacunación de diferentes grupos etarios.

Bibliografía

1. Valenzuela MT, Mañalich J, Díaz J, Linazasoro I, Castillo L, Morales AM, Villena R. Plan de acción nacional frente a la emergencia de la cepa W-135 responsable de enfermedad meningocócica invasora en Chile, 2012-2013. Rev Med Chil. 2019 Jun;147(6):776-786.

2. WHO. Vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2019 global summary [Internet]. 2019 updated 2019 Jul 15; cited 2019 Jul 17]. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary

3. Acceso en <http://sipni.datasus.gov.br>. Datos preliminares actualizados al 28/01/2021
4. Bastías M, Brstilo I, González C. Vacunación programática 2020 en Chile en tiempos de pandemia por SARS-CoV-2. Rev Chilena Infectol. 2021 Jun;38(3):355-361.
5. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI), Ministerio de Salud de la Nación, Argentina. Datos finales disponibles al 22/06/2020 (datos no publicados).

Discusión

A la fecha, son pocos los países de la región que incorporaron vacunas meningocócicas en los calendarios nacionales de inmunizaciones (CNI). Durante la pandemia de la COVID-19, la vigilancia de la enfermedad meningocócica y de sus secuelas disminuyó considerablemente. Es importante recuperar y reforzar los sistemas de vigilancia epidemiológica, en cada país y en la región, para conocer la situación local.

Los problemas de disponibilidad, de costo y de acceso a las vacunas dificultan la incorporación de las mismas a los CNI. Incentivar la producción local de vacunas a través de programas de transferencia de tecnología, solventado por organismos regionales como la CEPAL, ayudará a paliar este déficit. Se deben realizar estudios de costo-efectividad que permitan tomar decisiones basadas en la evidencia al momento de incorporar vacunas en calendario.

Por otro lado, las bajas tasas de cobertura y el retraso en los esquemas son motivo de preocupación. Para mejorar las coberturas, en Brasil por ejemplo, se suprimió la recomendación de un intervalo entre la administración de la ACWYc y la vacuna COVID en adolescentes, actualmente ambas se co-administran.

Una estrategia para proteger a las personas más vulnerables es incorporar las vacunas en el CNI para los grupos de riesgo. En Argentina, la vacuna 4CMenB se administra a individuos con factores de riesgo y al personal de los servicios de bacteriología. Para mejorar el conocimiento de la carga de la enfermedad meningocócica se debería apuntar a implementar un sistema de vigilancia unificado regional que permita unificar la metodología de notificación y las definiciones.

Recomendaciones

1. Realizar una vigilancia epidemiológica activa que integre los casos clínicos con la información de laboratorio. Los nuevos métodos moleculares de diagnóstico pueden contribuir al manejo de los pacientes y a las iniciativas integradoras de vigilancia en los centros centinelas. Antes de la pandemia se observaba una tendencia a la disminución en la incidencia de la EMI, incluso en países sin programas de vacunación. A nivel regional, hay una gran heterogeneidad en la notificación de casos, solo se informan los casos de meningitis y sepsis, y no se notifican otras presentaciones clínicas (artritis, neumonía, gastrointestinal), lo cual es fundamental para la sospecha precoz de la enfermedad y el adecuado manejo de la misma.
2. Mejorar el diagnóstico con métodos de biología molecular como la PCR en tiempo real. Incorporar estas técnicas moleculares en la práctica diaria para hacer vigilancia en tiempo real.
3. Realizar vigilancia de portación nasofaríngea para conocer el impacto de la vacunación sobre la misma.
4. Generar datos de las secuelas de la EMI para analizar la relación costo-efectividad de las vacunas.
5. Trabajar para mejorar el acceso a las vacunas meningocócicas en la región y para desarrollar una vacuna universal.